

# АЗОТНЫЕ ОСНОВАНИЯ РАСТЕНИЙ РОДА *BERBERIS*

*Хомидов Иномидин Илмидинович*

*кандидат химических наук, доцент, Андижанский государственный  
медицинский институт, Узбекистан, г. Андижан,*

## BASES OF PLANTS OF THE GENUS *BERBERIS*

*Khamidov Inomidin*

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

### АННОТАЦИЯ

Изучен алкалоидный состав листьев *Berberis densiflora* Boiss. Из листьев хроматографическим путем выделены алкалоиды берберин, □-аллокриптопин, оксиакантин, глауцин, таликмидин, изокоридин, О-метилкорипаллин, а также денсинин и денсиберин. Изучением спектральных данных и химических превращений установлено строение алкалоидов денсинина и денсиберина. Все известные алкалоиды, кроме берберина, впервые выделены из растения данного вида, □-аллокриптопин и О-метилкорипаллин – из рода *Berberis*.

### ABSTRACT

Studied alkaloid composition sheet *Berberis densiflora* Boiss. They are chosen berberine, □-allokriptomine, oksiakantine, glautsine, talikmidine, izokoridine, O-metylkorripalline, densinine and densiberine. The study spectral data and chemical conversions are installed construction alkaloids of densinine and densiberine. All are a known alkaloids, except berberine, are for the first time chosen from plant given type, □-allokriptomine and O-metylkorripalline for the first time from sort *Berberis*.

**Ключевые слова:** химия, соединение, алкалоиды, растения, физиологически активные, гетероциклические, природные, алкалоиды, бензилизохинолины.

**Key words:** chemistry, compounds, alkaloids, plants, physiologically active, heterocyclic, natural, alkaloids, benzilizohinolines.

**Введение.** Применение барбарисов в медицине известно из глубокой древности. Великий врачеватель средневековья Абу Али Ибн Сина

использовал в своей практике плоды, листья, корни кишечных заболеваний, а также от заболеваний желчного пузыря и селезенки [1]. Растения рода *Berberis L.* (семейство *Berberidaceae*) являются одними из широко распространённых на земном шаре. Названия их произошло от местности Берберия (Африка). На территории СНГ основное флористическое разнообразие сосредоточено в Средней Азии – 9 видов, на Кавказе встречается 3 вида, а в Сибири и на Дальнем Востоке – по 1 виду.

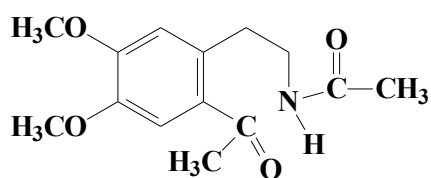
**Материалы.** *Berberis densiflora Boiss. et Buhse* (барбарис густоцветковый, сем. *Berberidaceae*) - колючий кустарник, высотой 2-4 метра, произрастает в Закавказье, а также на юге Туркменистана [2] и является хорошим медоносом. Ранее из корней этого растения выделен берберин [3]. Авторами установлено, что содержания алкалоидов в надземной части растений выше в период начале вегетации и заметно снижается к периоду плодоношения [4]. Такая динамика алкалоидов сохраняется и в растениях рода *Berberis*.

Продолжая исследования растений рода *Berberis*, мы изучили алкалоидный состав листьев *B. densiflora*, собранных в фазу конец цветения на Юго-Западном Копетдаге, в ущелье Айдары (Туркменистан).

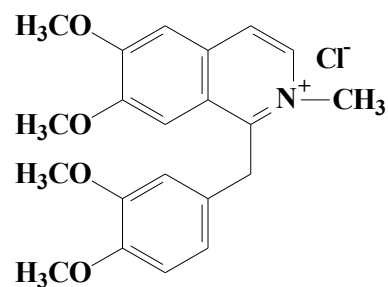
**Методика эксперимента и обсуждение полученных результатов.** Хлороформной экстракцией сырья получили 0.15% суммы оснований: 0.1% эфирной и 0.05% хлороформной. Хроматографированием на колонке с окисью алюминия из эфирной суммы выделили алкалоиды глауцин, таликмидин, изокоридин, оксиакантин, О-метилкорипаллин и денсинин (**1**), а из хлороформной суммы - берберин, β-аллокриптопин и денсиберин виде хлорида (**2**).

Денсинин (**1**) - основание нефенольного характера, кристаллизуется из спирта. УФ-спектр **1** имеет максимумы, характерные для замещенных β-фенетиламинов. В ИК-спектре наблюдаются полосы поглощения активного водорода при 3319 см<sup>-1</sup>, амиднокарбонильной группы и ароматического

кетона при 1635 и 1673  $\text{см}^{-1}$  соответственно. Масс-спектрометрический распад денсинина напоминает таковой N-ацетилгомовератрилами́на, выделенного из *V.oblonga* [5]. Анализируя масс-спектры  $\beta$ -фенетилами́нов, установлено, что основным направлением их распада под электронным ударом является разрыв связи  $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$  и  $\text{C}_\alpha\text{-N}$ . Разрыв последней связи дает представление о заместителе при азоте.



1



2

В случае денсинина наблюдается такой же распад с образованием ионов с  $m/z$  194 ( $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$ ) и 206 ( $\text{C}_\alpha\text{-N}$ ).

В ПМР-спектре денсинина, снятом в  $\text{CDCl}_3$ , трехпротонный синглет при 1.86 м.д. принадлежит N-ацетильной группе, второй синглет в 3H при 2.56 м.д. можно отнести к протонам  $\text{CH}_3\text{-CO-Ar}$  -группы [6]. При 2.94 и 3.49 м.д. проявляются сигналы двух метиленовых групп, первый в виде двухпротонного триплета с  $^3J=6$  Гц ( $\text{H-C}_\beta$ ) и второй в виде двух однопротонных триплетов с  $^3J=6$  Гц ( $\text{H-C}_\alpha$ ) с общей интегральной интенсивностью в две протонные единицы. Проявление сигналов  $\text{C}-\alpha$  протонов в виде двух триплетов можно объяснить заторможенной инверсией неподеленной пары электронов на азоте. Протоны двух метоксильных групп проявляются при 3.88 м.д. в виде шестипротонного синглета. В ароматической области спектра наблюдаются два однопротонных синглета от *para*-расположенных ароматических протонов при 6.73 и 7.14 м.д. (H-6, H-3), а протон NH-группы дает широкий синглет при 6.66 м.д.

Вероятно, **1** представляет собой биогенетический предшественник

простых изохинолиновых алкалоидов. Не исключен и альтернативный путь его биогенеза. Это соединение можно рассматривать как секотетрагидроизохинолин, т. е. окисленный продукт 1-метил-N-ацетилтетрагидроизохинолиновых алкалоидов. С этой точки зрения **1** является представителем изохинолиновых оснований секоизохинолинового типа.

В УФ-спектре денсиберина (**2**) имеются максимумы при 222, 256 и 317 нм. В масс-спектре пик молекулярного иона незначителен, а интенсивными являются пики ионов  $(M-1)^+$  и  $(M-16)^+$  с  $m/z$  353 и 338 соответственно. В ПМР-спектре основания **2**, снятом в  $CDCl_3$ , сигнал N-метильной группы проявляется более слабым полем при 4.49 м.д. в виде трехпротонного уширенного синглета. Это свидетельствует о четвертичности атома азота. В спектре имеются также сигналы четырех метоксильных групп и двухпротонный синглет метиленовой группы бензильной части молекулы. В ароматической области спектра обнаруживаются сигналы семи ароматических протонов. Два однопротонных дублета в слабом поле при 8.24 и 8.68 м.д. с КССВ  $J=6.0$  характерны для протонов Н-4 и Н-3 1-бензилизохинолиновых алкалоидов.

Мы синтезировали N-метилпапавериниодид с т.пл. 132-134° и пропуская его через колонку, наполненную анионитом в С1-форме, получили N-метилпапаверинхлорид с т.пл. 154-156° из  $CH_3OH-(CH_3)_2CO$  1:1 и 156-157° из  $C_2H_5OH$ . Образовавшийся продукт оказался идентичным полученному нами природному соединению **2**.

Следует отметить, что восстановление **2**  $NaBH_4$  в спирте дало продукт, идентичный лауданозину.

**Экспериментальная часть. Разделение суммы алкалоидов.** Хлороформной экстракцией 1.07 кг листьев получили 1.61 г суммы оснований. 1.09 г эфирной суммы хроматографировали на колонке с окисью алюминия в соотношении 1:30. Элюирование проводили

хлороформом и смесью хлороформа с метанолом в различных соотношениях. Из хлороформных элюатов выделили 0.01 г глауцина, 0.16 г таликмидина, 0.09 г изокоридина и 0.02 г О- метилкорипаллина. Из фракций, элюированных смесью хлороформ-метанол (98:2) - оксиакантин (0.06 г) и денсинин (0.02 г).

**Денсинин (1)** -  $C_{14}H_{19}NO_4$ , т.пл. 128-129° (EtOH).

УФ-спектр (EtOH,  $\lambda_{max}$ , нм): 231, 274, 310.

ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3319, 1673, 1635, 1451, 1300.

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ;  $m/z$ ;  $I_{отн}$ , %): 265( $M^+$ , 40), 206(100), 194(90), 192(70), 179(90), 164(50), 151(40), 149(40).

Хлороформную сумму (0.52 г) делили на колонке с 15 г силикагеля. При элюировании смесью хлороформа с метанолом в соотношении 96:4 выделили 0.01 г берберина в виде хлорида, 0.02 г  $\beta$ -аллокриптопина и 0.04 г денсиберина в виде хлорида.

**Денсиберинхлорид (2)** –  $C_{21}H_{24}N^+O_4$ , т.пл. 156-157° (EtOH).

УФ-спектр (EtOH,  $\lambda_{max}$ , нм): 222, 256, 317.

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ;  $m/z$ ;  $I_{отн}$ , %): 354( $M^+$ , 8), 353( $[M-1]^+$ , 50), 340(15), 339(75), 338( $[M-16]^+$ , 100), 325(25), 324(90), 151(60), 142(50).

ПМР (100 МГц;  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д., J, Гц, 0-ГМДС): 3.74, 3.79, 3.96, 4.10 (по 3H, с, 4OCH<sub>3</sub>), 4.49 (3H, уш.с, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 5.05 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6.19 (1H, д.д, J=9.0, 2.0, H-6'), 6.65 (1H, д, J=9.0, H-5'), 6.95 (1H, д, J=2.0, H-2'), 7.46, 7.61 (по 1H, с, H-5, H-8), 8.24, 8.68 (по 1H, д, J=6.0, H-4, H-3).

**Получение N-метилпапавериниодида.** К 0.65 г папаверина добавили 4 мл MeOH и 2 мл CH<sub>3</sub>I. Реакционную смесь кипятили в течение 1.5 ч на водяной бане. При упаривании под вакуумом получили осадок (0.85 г), который кристаллизовали из смеси метанол-ацетон (1:1). Получили 0.63 г кристаллического N-метилпапавериниодида с т.пл. 132-134°.

**Получение N-метилпапаверинхлорида.** 0.5 г N-метилпапавериниодида растворили в 10 мл MeOH. Метанольный раствор пропустили через

колонку, наполненную 2 г анионита марки IRA-400 (C1-форма), приготовленного по методике. Получили 0.45 г. N-метилпапаверинхлорида. (выход-90%), т.пл. 154-156° (MeOH-(Me)<sub>2</sub>CO, 1:1), 156-157° (EtOH). Полученный продукт идентичен **2** по температуре плавления смешанной пробы, а также по ТСХ (система хлороформ-метанол, 9:1, SiO<sub>2</sub>).

**Получение лауданозина.** 35 мг **2** растворили в 2 мл спирта и добавили 0.1 г NaBH<sub>4</sub>. Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. После упаривания спирта остаток растворили в воде и обработали эфиром. Эфирное извлечение упарили, остаток кристаллизовали из спирта, получили продукт с т.пл. 89 - 90°, идентичный лауданозину (температура плавления смешанной пробы и ТСХ в системе C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 9:1 на слое Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

**Заключение.** Приведенные выше данные позволяют предположить, что **1** имеет структуру N,2-диацетил-4,5-диметокси-β-фенетиламина. Таким образом, денсинин (**1**) является представителем подгруппы 3-фенетиламиновых оснований с заместителем в положении 2.

Совокупность приведенных данных позволяет предположить, что основание **2** является N-метилным производным 1-бензилизохинолинового алкалоида папаверина.

Следовательно, денсиберин (**2**) является четвертичным алкалоидом N-метилпапаверинхлоридом и найден в природе впервые.

#### **Список литературы:**

1. Абу Али Ибн Сина.//Законы врачебной науки. –Ташкент. – 1965. – 38 стр.
2. «Растительные ресурсы СССР». «Наука». Ленинград. – 1985. – 26 стр.
3. Найдович Л.П., Васильева В.Д.//«Фармация». – 1976. – № 25. – 33 стр.
4. Цыпышева И.П., Галкин Е.Г., Ковальская А.В., Петрова П.Р., Байкова И.П., Галин Ф.З., Федоров Н.И. // Журнал «Химия растительного сырья». – 2015. – № 3. – 65-69 стр.
5. Каримов А., Левкович М.Г., Абдуллаев Н.Д., Шакиров Р. Ш.//Журнал «Химия природных соединений». – 1993. – № . – 424 стр.

6. Наканиси К.//«Инфракрасные спектры и строение органических соединений». «Мир». – Москва. – 1965. – 164 стр.