

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО  
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН

ФЕРГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ЕСТЕСТВЕННО-ГЕОГРАФИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
Направление химия

# Выпускная- квалификационная работа

Выпускницы 426-группы Сайфутдиновой Нафисы Тахировны

На тему:

"Основания изохиналиновой структуры, как источник  
физиологической активности "

Руководитель: доктор химических наук, профессор А.А.Ибрагимов

Фергана-2012

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	.....
I. Химия изохинолиновых алкалоидов.....	.....
I.1.Алкалоиды растени й рода <i>Thalictrum</i> .....	.....
I.1.1.ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ <i>Th. Sultanabadense</i> Stapf. ....	.....
I.1.2.ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ <i>Th. Foetidum</i> L. ....	.....
I.1.3. СТРОЕНИЕ ТАЛЬФИНА. .....	.....
I.1.4. Масс-спектрометрический распад тальфина. ....	.....
I.2.Алкалоиды растений рода <i>Berberis</i> . ....	.....
I.2.1. ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ <i>B.oblonga</i> , <i>B.integerrima</i> , <i>B.numularia</i> .....	.....
I.2.2.Строение облонгина. ....	.....
I.2.3.N -окись изокоридина. ....	.....
I.3.Алкалоиды растений рода <i>Glaucium</i> . ....	.....
I.3.1. <u>Алкалоиды <i>Glaucium Fimbrilligerum</i> Boiss.</u> ....	.....
I.3.2. Строение глаунидина. ....	.....
I.3.3. Строение изокоритуберина. ....	.....
I.3.4. Алкалоиды <i>Glaucium corniculatum</i> (L) Curt. ....	.....
I.3.5. Алкалоиды <i>Glaucium oxilobum</i> Boiss et Buhae. ....	.....
I.3.6. Алкалоиды <i>Glaucium aquamigerum</i> Kar. Et Kir. ....	.....
II.СИНТЕЗ ИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ. .....	.....
II.1. Синтез ахиральных алкалоидов.	
III. Физиологическая активность изохинолиновых алкалоидов. ....	
III.1. О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ АЛКАЛОИДОВ <i>Thalictrum</i> . ...	
III.2. Фармакологические свойства некоторых алкалоидов <i>Berberis</i> .	
III.3. Фармакология алкалоидов <i>Glaucium</i> . ....	
Выводы .....	.....
Список цитируемой литературы .....	.....

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на продолжающийся в последние годы мировой экономической кризис, экономика Узбекистана стабильно и поступательно развивается. Причиной, как указывает Президент Республики, является четкое предвидение и строгое следование разработанной стратегии, а также неукоснительное уделение внимания вопросам духовности/1/. Вместе с тем Президент и правительство уделяют большое внимание просветительству, в частности, проблеме образования. В прошедшем в конце 2011года в Ташкенте международном форуме, посвященном системе образования в Узбекистане, приняли участие крупные зарубежные специалисты в данной области, ректоры знаменитых высших учебных заведений. В своих выступлениях они отмечали большие успехи, достигнутые в области образования в Узбекистане. Указывали, что в Узбекистане есть чему поучиться в данной области.

В ногу с образованием развиваются и научные направления. Особенно больших успехов достигнуто в сфере химии природных соединений. Во время посещения Института химии растительных веществ АН РУз, являющегося флагманом в данной области знания, Президент Республики отметил/2/, что здесь созданы 29 лекарственных препаратов, не уступающих лучшим зарубежным аналогам. Это подтверждает **актуальность темы** данной выпускной квалификационной работы, выполненной на кафедре Химии Ферганского государственного университета. Лекарственные вещества растительного происхождения не утратили своего значения по сей день, несмотря на бурное развитие синтеза лекарственных препаратов. Исследование лекарственных растений, как потенциальных источников новых эффективных средств, ведется в многочисленных научных лабораториях во всем мире.

Изучение изохинолиновых алкалоидов растений рода *Berberis* (сем. *Berberidaceae*) является частью исследовательских работ, проводимых в лаборатории химии алкалоидов Института химии растительных веществ АН РУз имени академика С.Ю.Юнусова. Как известно, в настоящее время препараты барбариса применяются в качестве желчегонных средств при гепатите, гепатохолецистите, желчнокаменной болезни и т.п.. Кроме того, настойку из листьев барбариса используют в акушерскогинекологической практике, корни барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris*) входят в состав сбора (по прописи Здренко), который применяют как симптоматическое средство при лечении некоторых злокачественных опухолей.

Среди лекарственной флоры особое место занимают растения семейства *Rapaceae*, благодаря большому содержанию в них изохинолиновых алкалоидов, обладающих высокой физиологической активностью и разнообразной структурой.

Именно к таким растениям относятся представители рода *Glaucium*. Великий среднеазиатский врач и философ Абу Али ибн Сина (980-1037) в своей практике применял различные средства, приготовленные из *S.corniculatum* и *S. Flavum* при лечении заболеваний глаз, при болях в суставах, геморроидальных заболеваниях. В настоящее время глауцин, часто встречающийся представитель алкалоидов этих растений, внедрен в медицинскую практику в качестве противокашлевого препарата. Качественное разнообразие алкалоидного состава растений рода *Glaucium* в свою очередь привлекает к ним внимание химиков и по сей день.

**Целью** нашего исследования является обобщение материала по доказательству строения, химическим свойствам, а также фармакологическому действию изохинолиновых алкалоидов нескольких видов растений, относящихся к трём родам растений: *Thalictrum*, *Berberis*, *Glaucium*. Из указанных объектов отечественными учёными выделены десятки изохинолиновых алкалоидов разнообразных структурных модификаций от бензилизохинолина и бисбензилизохинолина, морфина и до производных апорфиновых алкалоидов.

Данная выпускная работа посвящена обобщению литературного материала по изохинолиновым алкалоидам, выполненных и опубликованных в нашей Республике отечественными авторами. Материалы, опубликованные в оригинальных статьях, на страницах научных журналов собраны, обсуждены и изложены в хронологическом порядке. В этом заключается **научная новизна и практическая значимость** выпускной квалификационной работы, поскольку её можно использовать в учебном процессе по курсу Биоорганическая химия бакалавриата, по курсу Избранные главы химии природных соединений магистратуры, а также при чтении курса Успехи и перспективы химической науки в Узбекистане для преподавателей вузов, читаемом на факультете повышения квалификации.

Алкалоиды изохинолинового ряда представляют собой один из обширнейших классов природных продуктов, уступающих по распространённости только индольным алкалоидам. Алкалоиды изохинолиновой структуры положили начало крупному разделу органической химии - изохинолинам. С другой стороны, многие изохинолиновые алкалоиды обладают широкой и разносторонней физиологической активностью и тем самым нашли широкое применение в медицинской практике. Алкалоид морфин, относящийся к морфинановой группе изохинолинов, является сильнейшим анальгетиком (блеутоляющее действие) и в отдельных случаях просто незаменим. К сожалению, наличие у морфина наркотических свойств накладывает определённые ограничения на его использование. Родственные морфину кодеин и этилморфин используются при лечении кашлевого синдрома. Однако при длительном применении здесь также может возникать эффект привыкания, то есть снижение лечебного действия, а также зависимость.

Другой известный изохинолиновый алкалоид папаверин может служить хорошим примером долговечности лекарственного средства. На протяжении десятилетий он используется в лечебной практике в качестве гипотензивного и спазмолитического средства. Более того, синтетикам удалось выявить элементы структуры папаверина, ответственные за физиологическую активность. На основе этих данных были синтезированы относительно дешёвые аналоги папаверина, превосходящие в определённом смысле сам папаверин. Так, дибазол снижает артериальное давление на более длительный период, а ношпа проявляет более сильный спазмолитический эффект.

**Структура работы.** Вначале приведены материалы по выделению оснований из растительного сырья, способ экстракции, использованные авторами растворители. Далее приводится методика доказательства строения новых веществ и идентификации известных соединений. Особый упор делается на использование инструментальных методов установления структуры, так как именно они играют решающую роль в современной структурной органической химии. После обсуждения природных веществ в самом общем виде приводится краткая характеристика методов синтеза изохинолиновых алкалоидов, поскольку именно синтез в конечном итоге позволяет решать практические задачи по внедрению лекарственных препаратов в медицинскую практику. В следующем разделе работы приводятся материалы по выявлению лечебных свойств обсуждённой группы алкалоидов.

## I. Химия изохинолиновых алкалоидов.

### I.1. Алкалоиды растений рода *Thalictrum*

Из 8 среднеазиатских видов растений рода *Thalictrum* сотрудниками лаборатории химии алкалоидов института химии растительных веществ АН РУз в 70-х годах XX века выделено 26 алкалоидов, 16 из них новые, доказано строение 15 алкалоидов.

Среди выделенных алкалоидов некоторые оказались фармакологически активными. Так, тализопин, тальсимин и гернандезин прошли успешные клинические испытания в качестве седативного и противовоспалительного средства. Алкалоид фетидин, выделенный из надземной части *Th. foetidum*, разрешен к широкому применению в медицине в качестве гипотензивного средства.

В данном параграфе нашей работы приведены результаты исследований надземной части *Th. Sultanabadense*, а также семян и корней *Th. foetidum*.

Из надземной части *Th. Sultanabadense* впервые выделили известный алкалоид гернандезин.

Из семян *Th. Foetidum* выделили фетидин, а из корней - 6 алкалоидов: берберин, магнофлорин и новые - тальфин\* тальфинин, основание А, основание Б. На основании реакций восстановительного расщепления натрием в жидком аммиаке, окисления, восстановления цинком в серной кислоте, а также изучения УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектров для тальфина и тальфинина установили наиболее вероятное строение.

#### I.1.1. ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ ТК. *Th. Sultanabadense* Stapf.

На присутствие алкалоидов в *Th. Sultanabadense* было указано ещё в 1950 году С.Ю.Юнусовым, Н.Н.Прогрессовым, а в 1956 году С.Ю.Юнусовым, З.Ф.Исмаиловым. Однако детальному исследованию это растение до конца 60-х годов не подвергалось. Сырьё изучали из трёх мест произрастания (табл. I) и нашли, что содержание суммы алкалоидов как в надземной части, так и в корнях не превышает 0,16%.

Таблица I

Содержание алкалоидов в <i>Th. sultanabadense</i>			
Место произрастания	Период вегетации и дата сбора	Орган растения	Сумма алкалоидов, %
Туркестанский хребет басс.р.Ходжабаширган	бурный рост, 25/IV-60	надз.часть	0,16
		корни	0,15
Ферганский хр. окр-сть с.Таранбазар	бурный рост, 8/V-60	корни	0,10
Зап.Тянь-Шань, басс.р.Ляшкараркай	"- 17/IV-55 плодоношение 20/V-56	надз.часть	0,16
		корни	0,013

Эфирную часть смеси оснований делили на фенольную и нефенольную фракции. Нефенольную часть пропускали через колонку с окисью алюминия. Из 1-6 хлороформных фракций получили игольчатые кристаллы герландезина (0,01%-выход по отношению к сухому сырью).

### 1.1.2. ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ *Th. Foetidum* L.

Растение *Th. foetidum*. впервые исследовали З.Ф. Исмаилов, Дж. Саргазаков, С.Ю. Юнусов. Из надземной части выделили алкалоид фетидин, который относится к бензилтетрагидроизохинолин-апорфиновым алкалоидам/ДАН УзССР, 6, 28 (1963); ХПС, 43 (1966)/.

Позже из надземной части *Th. foetidum*., произрастающей в Болгарии, Молловым и другими были выделены алкалоиды тальфетидин, изотетрандрин и бербамина /Доклады Болг. Акад. наук, 20., 333 (1967)/.

Узбекские учёные исследовали семена и корни этого растения, собранные из Чон-Кемина, Памиро-Алая, Сусамыра Кирг.ССР. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Из семян, собранных в Сусамыре, после предварительного обезжиривания петролейным эфиром (6,7% масла) выделили аморф-ное основание и идентифицировали его с фетидином, ранее выделенным из надземной части этого растения.

Разделение смеси оснований проводили хроматографированием на колонке с окисью алюминия и по различной растворимости оснований, выделили 7 алкалоидов (табл. 3). Из них тальфин, тальфинин, основание А, основание Б являются новыми. Берберин и магнофлорин выделены из корней данного вида впервые.

Таблица 2

Содержание алкалоидов в *Th. foetidum*.

Место произрастания	Период вегетации и дата сбора	Орган растения	Сумма алкалоидов, %
Чон-Кемин Кирг.ССР	Плодоношение, 24/УШ-60	семена	0,33
		корни	0,27
Памиро-Алай Кирг.ССР	Ранний период вегетации, 25-30/У-61	корни	0,31
		Бутонизация, 5-12/УІ-62	корни
Сусамыр, Кирг.ССР	Цветение, 23/УШ-66	корни	0,44
		Плодоношение, 25/УШ август 1956 г.	семена
	Цветение, 9/УШ-65	корни	0,38

Таблица 3

№№ пп	Алкалоид	Т. пл., °С	$[\alpha]_D$ град.	Состав
1.	Фетидин	132-135	+121°	$C_{40}H_{46}N_2O_8$
2.	Берберин	193-194 (с разл.)	+0°	$C_{20}H_{18}N_2O_4$
3.	Магнофлорин	249-251 (с разл.)	+100° (с 1,1; вода)	$C_{20}H_{24}N_2O_4$
4.	Тальфин	141-142 (с разл.)	+69° (с 1,0; спирт)	$C_{38}H_{36}N_2O_8$
5.	Тальфинин	117-118	+115° (с 0,95; спирт)	$C_{39}H_{42}N_2O_8$
6.	Основание А	206-208	+6,7° (с 4,4; хлф)	$C_{20}H_{21}NO_5$
7.	Основание Б	284 (обугл.)		

**ТАЛЬФИН.** Из нефенольной фракции обработкой спиртом получили кристаллы основания с т. пл. 141-142° (разл.). Алкалоид образует ряд кристаллических солей: сульфат с т. пл. 237-238° (разл.; вода); бромгидрат с т. пл. 220° (обугл.; ацетон-спирт, 2:1); нитрат с т. пл. 240(разл.; ацетон); перхлорат с т. пл.. 264" (обугл.; спирт-вода, 2:1).

**ТАЛЬФИНИН.** Хроматографированием маточника нефенольной фракции на колонке с окисью алюминия и элюированием бензолом выделили дополнительное количество тальфина. Из спиртового маточника тальфина получили кристаллический перхлорат с т.пл. 234-5° (разл.; спирт-вода, 2:1),  $[\alpha]_D^{21} +135^\circ$  (с 1,5; спирт -вода, 2:1). Разложением перхлората получили белое аморфное основание, названное тальфинином. Тальфинин образует кристаллический хлоргидрат, т.пл. 223-226° (вода).

**Основание А.** При обработке хлороформного экстракта 10%-ным раствором серной кислоты образовался осадок, который разделяли на фенольную и нефенольную фракции. Из метанольного раствора последней получили кристаллическое основание с т.пл. 206-208°, которое содержит N-метильную, две метоксильные и метилendioкси группы. В ИК-спектре основания имеется полоса поглощения при 3420 см<sup>-1</sup> (ОН-группа). На основании элементарного и функционального анализов формулу основания можно развернуть в



**Основание Б.** Хроматографированием хлороформного раствора фенольной фракции на колонке с окисью алюминия выделили кристаллы с т.пл. 284° (обугл.) (спирт-хлороформ, 1:1). Основание плохо растворимо почти во всех растворителях, хорошо растворяется в водном растворе щелочи. В УФ-спектре основания Б присутствует один максимум при 285 мкм ( $L_{ge}$  3,82), характерный для бензилтетрагидроизохинолиновых алкалоидов.

В его ИК-спектре имеется полоса поглощения при 3400 см<sup>-1</sup>, характерная для гидроксильной группы ОН. Основание Б даёт положительную реакцию Миллона, указывающую на присутствие гидроксильной группы в одном из положений С-5, С-7 или С-4. Растворимость основания в щелочи делает наиболее вероятным последнее.

В ЯМР-спектре основания (в CF<sub>3</sub>COOH) обнаруживаются сигналы протонов двух N-метильных групп при  $\tau$  7,22 м.д. и 7,30 м.д., пяти метоксильных групп в виде синглетов (каждый вЗН) при  $\tau$  6,92; 6,82; 6,53; 6,44; 6,41 м.д., ароматических протонов в виде, синглета при  $\tau$  3,23 м.д. (ЗН), двух дублетов при  $\tau$  3,51 м.д. (2Н, J= 2 гц) и при  $\tau$  3,69 м.д. (2Н, J = 2 гц) и синглет при 4,61 м.д. (1Н).

Молекулярная масса, определённая масс-спектрометрически составляет 668 м.е..

На основании вышеизложенных данных основание Б можно отнести к бисбензилтетрагидроизохинолиновым алкалоидам, включающим шесть замещающих групп[5].

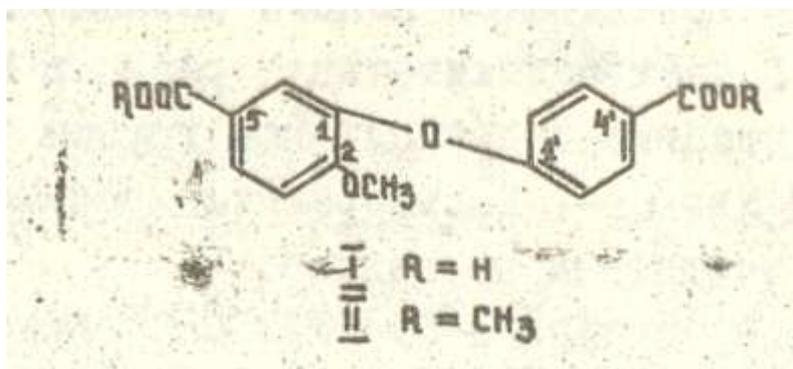
### I.1.3. СТРОЕНИЕ ТАЛЬФИНА.

В УФ-спектре тальфина имеется два максимума поглощения при 260 и 348 мкм ( $L_{\text{ge}}$  4,58; 3,86), характерных для производных изохинолина. В ИК-спектре его наблюдаются полосы поглощения при 970 и 1030  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2\text{O}_2$ ), 1562  $\text{cm}^{-1}$  (изохинолиновое кольцо). Основание дает положительную реакцию на метилendioкси-группу с галловой кислотой.

По данным функционального анализа и ЯМР-спектра тальфин содержит одну N-метильную, четыре метоксильных и метилendioкси группы. На основании приведенных данных тальфин имеет следующую развернутую формулу:  $\text{C}_{32}\text{H}_{19}(>\text{N}-)(\text{N}-\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)_4(\text{O}_2\text{CH}_2)(-\text{O}-)_2$

При окислении тальфина перманганатом калия в ацетоне получили кислоту (I) с т.пл. 290°, которая при метилировании диазометаном образует эфир с т.пл. 51-92° (II).

Полученный эфир идентифицировали с диметилловым эфиром 2-метокси-1,1'-дифенилоксид-5,4'-дикарбоновой кислоты по т.пл. смешанной пробы, по ИК-, ЯМР- и масс-спектрам.



Образование 2-метокси-1,1'-дифенилоксид-5,4'-дикарбоновой кислоты свидетельствует о том, что тальфин принадлежит к бисбензилизохинолиновым основаниям, дает возможность установить положение одного кислородного мостика, одной метоксильной группы в молекуле и указывает на то, что остальные замещающие группы находятся в изохинолиновой части молекулы.

При двукратном повторении гофманского распада с дийодметилатом тальфина выделяется триметиламин, но продукт реакции содержит азот.

Следовательно, одна половина молекулы тальфина, возможно, имеет изохинолиновую структуру.

С целью получения бисбензилизохинолинового основания тальфин подвергали восстановлению в различных условиях. Дийодметилат тальфина восстанавливали цинком в 20%-ной серной кислоте (или 50%-ной  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ). Полученный йодметилат N-метилтетрагидротальфина и йодметилат N-метил-1,2-дигидротальфина обрабатывали этаноламином. Разделением продукта реакции на колонке с окисью алюминия получили N-метилтетрагидротальфин и N-метил-1,2-дигидротальфин.

В УФ-спектре N-метилтетрагидротальфина имеется один максимум при 283 мкм, характерный для бензилтетрагидроизохинолиновых оснований. Кроме того, в ИК-опектре N-метилтетрагидротальфина уже не имеется полосы при  $1562 \text{ см}^{-1}$ , характерной для изохинолинового ядра.

В УФ-спектре N-метил-1,2-дигидротальфина имеется два максимума поглощения при 273 и 312 мкм, характерные для бензил- I ,2-дигидро изохинолиновых алкалоидов. Для выяснения положения второго кислородного мостика и замещающих групп, тальфин подвергали восстановительному расщеплению натрием в жидком аммиаке.

При расщеплении тальфина натрием в жидком аммиаке получены два продукта: лауданидин (Ш) и O-метилармепавин (1У), образующиеся из тетрагидроизохинолиновой части молекулы. Результаты изучения продуктов расщепления тальфина позволили выяснить положение ещё двух метоксильных групп. Следовательно, остальные замещающие группы ( $\text{OCH}_3$  и  $\text{CH}_2\text{O}_2$ ) находятся в изохинолиновой части молекулы.

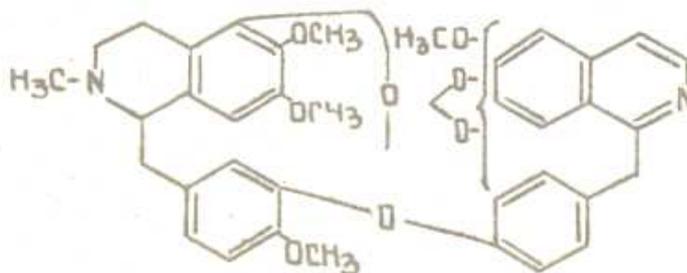
На основании вышеизложенных данных, т.е. изучения продуктов восстановления, расщепления (схема I) и окисления для тальфина можно написать частичную структуру[6]. Изучая ЯМР-спектры бисбензилизохинолиновых алкалоидов, Бик и другие / J. Chem. Soc., 1896 (1961)/ установили зависимость между положением N-метильных, метоксильных групп и стереохимической структурой молекулы. Выоокое значение химического сдвига для протонов метоксильных групп в бисбензилизохинолиновых алкалоидах зависит от анизотропного влияния смежных ароматических колец. Вследствие этого сигналы метоксильных групп смещаются в более сильное поле.



Метоксильная группа в положении 4 имеет наименьший химический сдвиг ( $\tau_{6,24}$ ). Сигнал от протонов метоксильной группы, расположенной у С-6, проявляется также в сильном поле в виде синглета при  $\tau_{6,50}$  м.д.

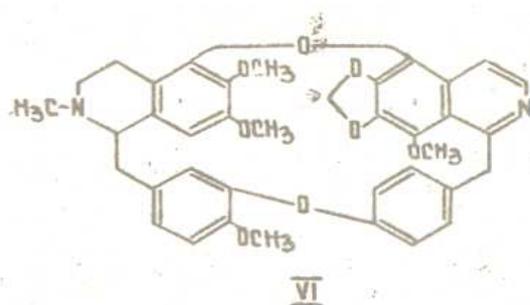
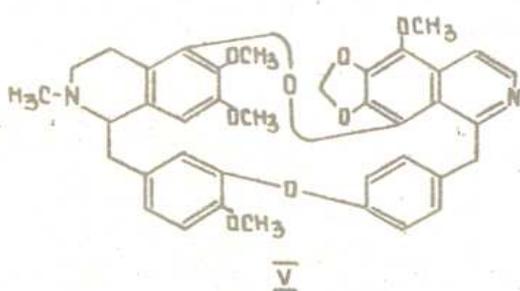
Протоны метоксильной группы при С-5' обнаруживаются при  $\tau_{6,39}$  м.д. Трехпротонный сигнал при  $\tau_{7,80}$  м.д. относится к протонам N-метильной группы в положении 2 так как эти протоны экранированы кольцом Е. Протоны С-3', С-4'кольца Д обнаруживаются в виде двух однопротонных дублетов при  $\tau_{1,69}$  м.д. ( $J = 6$  гц; 1H) и при  $\tau_{2,69}$  м.д. (1H;  $J = 6$  гц), соответственно. Присутствие однопротонного синглета ( $\tau_{4,07}$  м.д.) обусловлено ароматическим (С-8) протоном, который сильно экранирован ароматическим кольцом Е и указывает на отсутствие заместителя в этом положении.

Отсюда, для второго эфирного кислородного мостика остается положение С-5 в тетрагидроизохинолиновой половине молекулы.



В большинстве алкалоидов ряда апорфина, бензилтетрагидроизохинолина и бисбензилтетрагидроизохинолина имеется метилendioкси группа, которая почти во всех случаях занимает положения 6,7 в изохинолиновом цикле.

По аналогии и на основании биогенетических соображений метилendioкси- группа в молекуле тальфина, по-видимому, также занимает положения 6' и 7'. Исходя из этих соображений, для тальфина можно предложить две возможные структурные формулы: (У) или (У1).



До недавнего времени не было известно бензилтетрагидроизохинолиновых оснований, замещенных в положении 5. Замещение метоксильной группой при С5 найдено в бис-бензилизохинолиновых алкалоидах,

выделенных, в основном, из растений рода *Thalictrum*, поэтому тальфин имеет наиболее вероятное строение (У).

#### I.1.4. Масс-спектрометрический распад тальфина.

В отличие от бисбензилтетрагидроизохинолиновых оснований, где происходит разрыв связи между С1 и метиленовым мостиком и вследствие чего пиком максимальной интенсивности является пик двухзарядного иона, пик молекулярного иона составляет 40-60%, а пик  $(M-1)^+$  — 10-20%. В бензил-3,4-дигидроизохинолиновых алкалоидах максимальным является пик иона  $M^+$  или  $(M-1)^+$ .

Так как в молекуле тальфина имеется изохинолиновое кольцо, то при электронном ударе образуется молекулярный ион  $M^+$ , а  $\beta$ -разрыв затруднен и поэтому наиболее интенсивными являются пики молекулярного и  $(M-1)^+$  ионов. Характеристичными в спектре тальфина являются пики фрагментов  $(M-15)^+$  с  $m/e$  633;  $(M-31)^+$  с  $m/e$  617; ионы с  $m/e$  90 и с  $m/e$  89.

### СТРОЕНИЕ ТАЛЬФИНИНА

Элементарным анализом и определением молекулярного веса тальфинина (УП) установили состав  $C_{39}H_{42}O_8$  и развернутую формулу



В УФ-спектре тальфинина имеется один максимум при 283 мкм, характерный для бензилтетрагидроизохинолиновых оснований. В ИК-спектре (VII) присутствуют полосы поглощения при 920, 1030  $cm^{-1}$  ( $CH_2O_2$ ). Тальфинин даёт положительную реакцию на метилендиоксигруппу с галловой и флороглюцин-серной кислотами.

При окислении тальфинина перманганатом калия в ацетоне образуется кислота, идентифицированная с 2-метокси-1,1'-дифенилоксид-5,4'-дикарбоновой кислотой (I), полученной окислением многих алкалоидов (гернандезина, тальсимины, тальмина и др.). Образование кислоты (I) указывает на принадлежность тальфинина (УП) к бисбензилизохинолиновым основаниям и даёт возможность установить положение одного кислородного мостика и одной метоксильной группы в молекуле.

В ЯМР-спектре тальфинина (УП) присутствуют сигналы протонов двух N-метильных групп при  $\tau$  7,70 м.д. и 7,40 м.д. Сигнал с более высоким значением при  $\tau$  7,70 м.д. относится к протонам N-метильной группы в положении 2, протоны которой экранированы кольцом "E". Протоны метоксильной группы в положении C-7 кольца "B" проявляются в сильном поле при  $\tau$  6,64 м.д. Сигнал при  $\tau$  6,34 м.д. относится к протонам ме-

токсильной группы при С-5. Метоксильная группа в положении 4 имеет наименьший химический сдвиг при  $\tau$  6,20 м.д., а протоны метилendioксигруппы резонируют при  $\tau$  4,20 м.д.

Сравнив значения сигналов протонов тальфина (УП) и тальфина (У) (табл. 4), нетрудно заметить, что их спектры очень близки.

Кроме того, N-метилтетрагидротальфин оказался идентичным тальфину по ТСХ, УФ-, масс-, ИК- спектрам. Следовательно, тальфину соответствует строение (УП). Строение тальфина подтверждается также его масс-спектрометрическим распадом. Фрагментация молекулярного иона тальфина приведена на схеме 2.

Таблица 4

Химические сдвиги тальфина и тальфина

Алкалоид	N-CH <sub>3</sub>		OCH <sub>3</sub>				O <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H-Ar
	2	2'	6	7	5'	4''	6'	7'	
Тальфин	7,80	-	6,50	6,60	6,39	6,24	3,96		4,07
Тальфинин	7,70	7,46	6,57	6,64	6,34	6,20	4,20		4,08

### Заключение.

Из *Th. Sultanabadense* отечественные ученые впервые выделили известный алкалоид гернандин.

Из *Th. foetidum* выделено семь оснований: новые - тальфин, тальфинин, основание А, основание Б и известные - магнофлорин, берберин, фетидин. Магнофлорин, берберин выделены из этого растения впервые.

На основании изучения продуктов окисления, восстановления, расщепления натрием в жидком аммиаке и данных УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектров для тальфина предложено наиболее вероятное строение.

Изучением продуктов окисления, ИК-, ЯМР- и масс-спектров тальфина установлено его строение. Осуществлен переход от тальфина к тальфину.

Тальфин является первым представителем бисбензилизохиноли новых алкалоидов, у которых одна половина имеет бензилизохинолино мвую, а вторая бензилтетрагидроизохинолиновую структуру.

Тальфин, тальфинин и основание Б являются первыми представителями бисбензилизохинолиновых алкалоидов с шестью замещающими группами.

Разработан регламент получения дихлоргидрата фетидина.

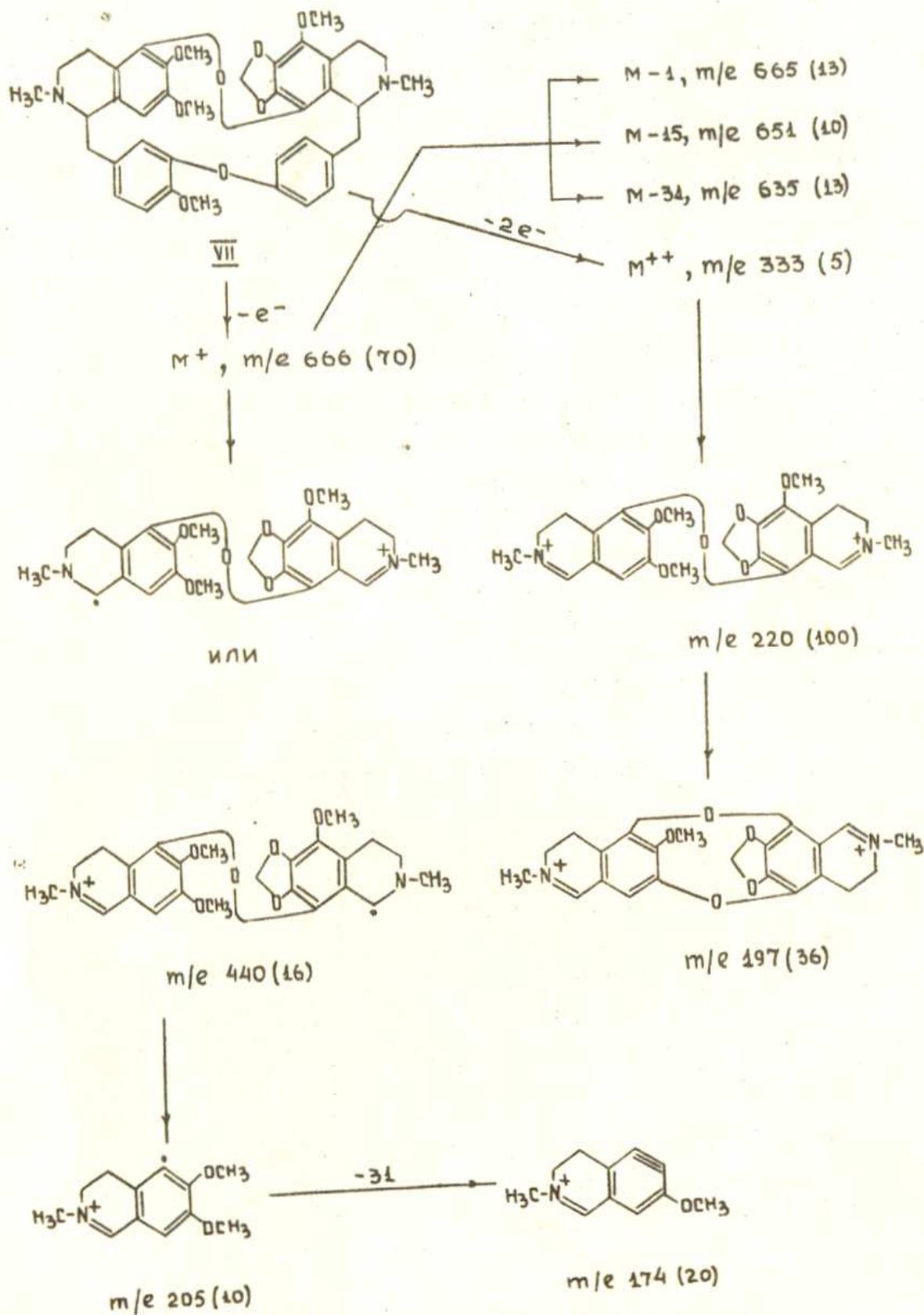


Схема 2.

## I.2.Алкалоиды растений рода *Verberis*.

Изучение алкалоидов растений рода *Verberis* является частью исследовательских работ, проводимых в лаборатории химии алкалоидов Института химии растительных веществ АН РУз имени академика С.Ю.Юнусова. Как известно, в настоящее время препараты барбариса применяются в качестве желчегонных средств при гепатите, гепатохолецистите, желчнокаменной болезни и т.п.. Кроме того, настойку из листьев барбариса используют в акушерскогинекологической практике, корни барбариса обыкновенного входят в состав сбора, который применяют как симптоматическое средство при лечении некоторых злокачественных опухолей.

Препарат из корней *Verberis oblonga* прошёл широкие клинические испытания в качестве психотропного средства.

Из 11 видов барбариса, произрастающих на территории Центральной Азии, ни один вид не подвергался детальному химическому исследованию. Поэтому изучение этих растений на содержание алкалоидов представляет определенный теоретический и практический интерес.

В данном параграфе приведены результаты изучения алкалоидов трех видов барбариса: *V.oblonga*, *V.integerrima*, *V.numularia*, доказательство строения новых, идентификация известных алкалоидов, результаты поиска среди выделенных оснований, новых биологически активных препаратов.

В результате проведенных исследований из указанных растений выделен 21 алкалоид, семь из которых оказались новыми, для пяти из них облонгина, облонгамина, 2-N- метилбербамина, (дегидро)-корипаллиния и N-Окиси изокоридина предложено строение. Для оснований I и 2 предложены развернутые формулы[7-14].

Экспериментальные данные, полученные при доказательстве структуры 2'-N-метилбербамина, выявили возможность установления строения моночетвертичных оснований бербамина-нового типа путем изучения масс-, ПМР-спектров алкалоидов и масс-спектров их дес-оснований.

Показано, что молодые побеги *V.integerrima* содержат 0,11 % берберина, а из листьев этого растения можно получить 0,12 % глауцина, молодые побеги *V.oblonga* содержат 0,20 % берберина. Таким образом надземная часть этих растений может служить источником для производства берберина и глауцина, которые применяются в настоящее время в медицинской практике.

приложения. Данный параграф иллюстрирован 8 таблицами, 23 рисунками, 8 схемами. Включает данные работ узбекских учёных по выделению, доказательству строения и конфигурации новых оснований.

### I.2.1. ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ *V.oblonga*, *V.integerrima*, *V.numularia*

Ниже приведены результаты исследования корней, молодых побегов и листьев *V.oblonga*, собранные в горах Арслонбоб (Киргизия) и Чимгане (Ташкентской обл.) /см. табл 1/. Из коры корней этого растения, собранного в горах Арслонбоба в конце вегетации экстракцией этанолом выделили 1 4,5% суммы алкалоидов, при этом четвертичные алкалоиды осаждали в виде иодидов. Водорастворимые иодиды восстанавливали Цинком в соляной кислоте. Полученные суммы разделяли по растворимости в органических растворителях, хроматографированием на колонках окиси алюминия и силикагеля. В результате выделили 12 оснований, три из них непосредственным сравнением с подлинными образцами идентифицировали с берберином, магнофлорином и оксиакантином. Изучением спектральных данных и на основе некоторых химических превращений, а также сравнением с литературными данными четыре основания идентифицировали с известными алкалоидами пальматином, колум бамином, ятроррицином и бербамином. Пять алкалоидов: облонгин, облонгамин, (дегидро)-корипаллиний, 2<sup>1</sup>-N-метил~ бербамин и основание 2 оказались новыми.

Молодые побеги *V.oblonga* /табл.1/ экстрагировали последовательно хлороформом и метанолом с предварительным смачиванием 5 % раствором соды. При этом получили 0,33 % суммы третичных и 0,6 % суммы четвертичных оснований в виде иодидов. Из третичной суммы выделили оксиакантин и основание с т.пл. 190-191°C. Из суммы четвертичных иодидов выделили иодиды берберина, магнофлорина и пальматина. Содержание берберина в молодых побегах *V.oblonga* составляет 0,2 %.

Экстракцию листьев *V.oblonga* проводили аналогично и получили 0,04 % суммы алкалоидов, разделением которой выделили таликмидин и изокоридин, идентифицированные сравнением с подлинными образцами.

Таким образом из *V.oblonga* выделено 15 алкалоидов, из которых только берберин выделен ранее из этого растения. ..

Изучались молодые побеги и листья *V.integerrima*, собранные в фазу плодоношения в Чон-Кеминской долине Киргизии /табл.1/. Экстракцию алкалоидов проводили аналогично *V.oblonga*. При этом, из молодых побегов изолировали 0,17 % третичной и 1,33 % четвертичной суммы алкалоидов. Из третичной суммы выделили оксиакантин и основание с т.пл. 190-191°C, из четвертичной суммы путем осаждения иодидов выделили 0,11 % берберина и 0,35 % магнофлорина.

Сумма листьев *V.integerrima* составляет 0,18 %. Разделением последней на колонке с силикагелем выделили десять оснований. Непосредственным сравнением с подлинными образцами шесть из этих оснований идентифицировали с берберинем, таликмидином, изокоридином, изоболдином, глауцином и оксиакантином. Основание с т.пл. 192-193°C по спектральным данным и переходу к таликмидину идентифицировали с N - окисью таликмидина. Основание, выделенное в виде масла,  $[\alpha]_D^{20} + 20,6$  (с 0,06; спирт), по ПМР-спектру с использованием двойного резонанса идентифицировали с (+)-ретикулином. Аморфное основание (т.пл. хлоргидрата 228-229°C) и основание I оказались новыми.

Таким образом из *V.integerrima* было выделено 12 алкалоидов, из которых только берберин и оксиакантин были выделены ранее из корней этого растения. Исследованы также листья *V.numularia*, собранные в фазу цветения (табл.1). Листья содержат 0,05 % суммы алкалоидов, из которой выделили два основания, идентифицированные с таликмидином и изокоридином. Сравнение качественного состава алкалоидов корней, молодых побегов и листьев *V.oblonga* показывает, что главными алкалоидами четвертичной суммы корней являются диизохинолиновое основание берберин и апорфиновое основание магнофлорин, примерно в одинаковых соотношениях. В четвертичной сумме молодых побегов эти два алкалоида также являются главными, однако магнофлорин преобладает.

Основными алкалоидами третичной суммы корней являются бисбензилизохинолины с двумя эфирными мостиками, в то время как в молодых побегах в третичной сумме главным является бисбензилизохинолиновый алкалоид с одним эфирным мостиком. В корнях и молодых побегах примерно две трети суммы приходится на долю четвертичных оснований. В листьях четвертичных оснований в изученной фазе практически нет, сумма состоит в основном из третичных апорфиновых оснований.

Аналогичную картину можно наблюдать в молодых побегах и листьях *V.integerrima* и в листьях *V.numularia*. Во всех видах главным алкалоидом листьев оказался таликмидин.

В листьях *V.integerrima* вторым по содержанию алкалоидом после таликмидина является глауцин.

Таблица I.

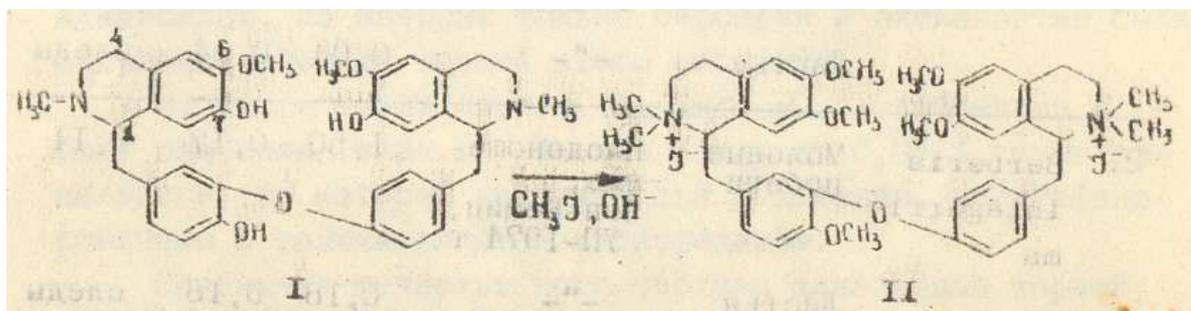
№ пп	Растение	Орган растения	Фаза, место и время сбора	Содержание общей суммы, %	Содержание тритичной суммы, %	Содержание сарбериана, %
1.	<i>Berberis oblonga</i>	Кора корней	Конец вегетации, Арсланбаб, XI-1971 г.	4,50	0,60	2,00
		Молодые побеги	Цветение, Чимган, У-1975 г.	1,00	0,33	0,20
		Листья	"	0,04	0,04	следи
2.	<i>Berberis integerrima</i>	Молодые побеги	Плодоношение, Чон-Кемин, УП-1974 г.	1,50	0,17	0,11
		Листья	"	0,18	0,18	следи
3.	<i>Berberis pumularia</i>	"	Цветение, Чимган, У-1975 г.	0,05	0,05	следи

### Идентификация бербамунина.

Алкалоид с т.пл. 190-191°C (ацетон) (I) оптически активен,  $[\alpha]_D^{+55,5^\circ}$  (с 0,2;  $\text{CHCl}_3$ ); имеет состав  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_6$ , обладает фенольными свойствами. Хорошо растворяется в хлороформе, метаноле, этаноле, щелочах, плохо растворяется в углеводородах. Метилирование I йодистым метилом в щелочной среде дает продукт (II) с т.пл. 180-182°C. УФ-спектр I  $[\lambda_{\text{max}}$  (в спирте) 283 нм ( $\lg \epsilon$  4,02) характерен для алкалоидов бисбензилтетрагидроизохинолинового ряда.

В ИК-спектре I имеется **полоса поглощения** активного водорода в области  $3350 \text{ см}^{-1}$ . В масс-спектре отсутствует  $\text{M}^+$ , имеются интенсивные пики с  $m/e$  192 (100%), 178, что характерно для алкалоидов бисбензилтетрагидроизохинолинового ряда с одним эфирным мостиком. В ПМР-спектре I, снятом в  $\text{CDCl}_3$ , обнаруживаются сигналы от двух  $\text{N-CH}_3$  групп при 2,35 м.д. (ЗН.с), 2,40 м.д. (ЗН.с), от двух  $\text{OCH}_3$  групп при 3,74 м.д. (6Н.с) в положениях б и б\* и от одиннадцати ароматических протонов в области 6,05 - 7,00 м.д. в виде мультиплета.

Физические константы I и дииодметилата триметилового эфира (II) совпадают с литературными данными для бербамунина и дииодметилата его триметилового эфира. Это, с учетом приведенных спектральных данных, позволяет идентифицировать I как бербамунин,

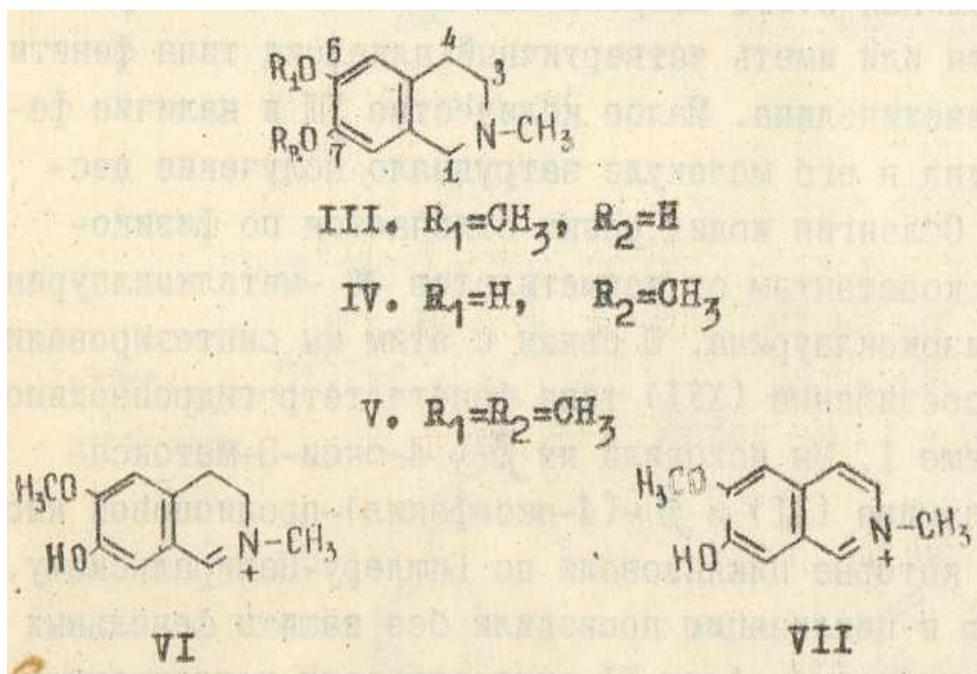


который выделен ранее только из японского растения *V.amurenale*.

### (Дегидро)-корипаллиний.

При разделении восстановленной суммы водорастворимых иодидов получили кристаллическое основание (III) с т.пл. 163-164°C (бензол).  $\lambda_{\text{max}}$ (спирт) 288 нм ( $\lg \epsilon$  3.57),  $\nu_{\text{max}}$  3430 см<sup>-1</sup>, активный водород. В масс-спектре основания имеются пики с  $m/e$  193 (M<sup>+</sup>), 192, 170, 150 (100%), что характерно для N-метилтетрагидроизохи-нолинов. В ПМР-спектре III, снятом в CD<sub>3</sub>OD, обнаруживаются сигналы метоксильной и N-метильной групп (3,75 и 2,36 м.д. соответственно), двух ароматических протонов в виде синглетов при 6,59 и 6,40 м.д., сигнал метиленовой группы C1 в виде синглета при 3,40 м.д. и метиленовых групп при 2,69 м.д. от C3 и C1 а виде мультиплета.

При метилировании III диазометаном получили метиловый эфир с т.пл. 81-82°C (петр.эфир), что согласуется с литературными данными для 6,7-диметокси-2-метилтетрагидроизохинолина (Y). Следовательно, фенольная гидроксильная группа в выделенном основании может занимать положения при C6 (III) или C7 (1Y). Сравнение продукта восстановления с подлинным образцом корипаллина (III) показало их идентичность.



Таким образом, при восстановлении водорастворимых иодидов мы получили корипаллин. Основание в растении находится в виде корипаллиния (У1) или дегидрокориаллиния (УП) Алкалоид из группы простых изохинолинов из семейства Berberidaceae выделен впервые.

### 1.2.2.Строение облонгина.

Облонгин (УШ) выделен в виде иодида с т.пл. 158-159°C (хлороформ-метанол), оптически активный,  $[\alpha]_D^{25} + 8,5^\circ$  (с 1,2; мета-нол). Хорошо растворяется в воде, кислотах, щелочах и спиртах. Плохо растворим в хлороформе, эфире и бензоле. В ИК-спектре УШ имеются полосы поглощения в области орто и пара замещенного ароматического кольца при 765 и 810  $cm^{-1}$ ; активного водорода при 3260  $cm^{-1}$ . В УФ-спектре наблюдается поглощение  $\lambda_{max}$ (спирт) 224, 284 нм ( $\lg \epsilon$  4,47; 3,78), характерное для бензилтетрагидроизохинолинов. В масс-спектре УШ имеются ионы с  $m/z$  313, 206, 192 (100%), 142, 127, 107, 58.

Приведенные данные показывают, что облонгин представляет собой четвертичное производное бензил-N-метилтетрагидроизохинолина. Если ион с  $m/z$  313 образован потерей  $CH_3I$ , то УШ относится к фенетилтетрагидроизохинолинам. Для решения этого вопроса необходимо было получить дес-облонгин или иметь четвертичный алкалоид типа фенетилтетрагидроизохинолина. Малое количество УШ и наличие фенольных групп в его молекуле затрудняло получение дес-облонгина. Облонгин иодид резко отличается по физико-химическим константам от иодметилатов N-метилкокклаурина и N-метилизоккклаурина. В связи с этим мы синтезировали модельное соединение (XVI) типа фенетилтетрагидроизохинолина.

Исходили из  $\beta$ -(4-окси-3-метокси фенил)-этиламина (XI) и  $\beta$ -(4-оксифенил)-пропионовой кислоты (XII), которые циклизовали по Бишлеру-Иапиральскому. Конденсацию и циклизацию проводили без защиты фенольных гидроксильных групп. Амин XI синтезировали конденсацией ванилина с нитрометаном с последующим восстановлением образовавшегося нитростирола водородом под давлением 40 атм в присутствии 10 % Pd /C.

Для получения кислоты XII алкилировали фенол акрилонитрилом и омыляли спиртовой щелочью.

Конденсацией XI и XII при 190° в атмосфере азота получили соответствующий амид (XIII) с выходом 95 %, который при циклизации под действием хлорокиси фосфора, в ацетонитриле, дает дигидроизохинолин XIУ (выход 85 %). При обработке XIУ йодистым метилом и последующем восстановлении NaВН<sub>4</sub> четвертичного основания получили ХУ с т.пл. 96-97°

В масс-спектре ХУ отсутствует М<sup>+</sup>, имеются ионы с m/z, 192, 177, 107, характерные для распада фенетилтетрагидро изохинолиновых оснований. Обработкой спиртового раствора ХУ йодистым метилом при комнатной температуре получили ХУ1.

В масс-спектре ХУ1 имеются пики ионов с m/z 327(М-Н<sub>1</sub>). 312, 206, 192 (100%). 177, 142. 127, 107, 56.

В ПМР-спектре ХУ1, снятом в Р<sub>у</sub>-d<sub>5</sub>, обнаруживаются трёхпротонные синглеты при 3,36 и 3,56 м.д. [N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3,69 м.д. (ОСН<sub>3</sub>), однопротонный мультилет при 5,00 м.д. (С<sub>1</sub>-Н), мультиплеты четырех метиленовых протонов при 2,5-4,4 м.д.. В области ароматических протонов имеется четырехпротонный дублет при 7,1 м.д. от протонов кольца С, однопротонный синглет при 6,72 м.д. дает один из протонов кольца А, второй синглет перекрыт дублетом. Приведенные данные подтверждают структуру синтезированного основания ХУ1.

Анализ масс-спектра ХУ1 показал, что ион с самой высокой массой ( m/e 327) образуется при выбросе Н<sub>1</sub> из М<sup>+</sup>, т.е, образован при гофманском распаде ХУ1. Ион, соответствующий (М-СН<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, отсутствует, хотя имеются ионы, образованные при его дальнейшем распаде. Вероятно, и ион с m/z 313 в масс-спектре УШ образован потерей Ш из М<sup>+</sup>, и облонгин, таким образом, следует отнести к бензилтетрагидроизохинолинам.

Повторной экстракцией сырья удаётся накопить достаточное количество облонгин иодида, получили дес-облонгин (Х), в масс-спектре которого имеются пики ионов с m/z 313 (М<sup>+</sup>), 107, 58 (100 %). Молекулярный пик Х (m/z 313) еще раз подтверждает, что УШ относится к алкалоидам бензилтетрагидроизохинолинового ряда.

Данные масс-спектра УШ и Х приводят к заключению, что в УШ в изохинолиновой части имеются окси-метокси-группы, в бензильной части - окси-группа.

В ПМР-спектре УШ, снятом в дейтеропиридине, трехпротонные синглеты при 3,31 и 3,46 м.д., принадлежат протонам

-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> группы, а трехпротонный синглет при 3,64 м.д. можно отнести к ОСН<sub>3</sub> группе. В спектре можно выявить также два двухпротонных мультиплета с центрами при 1,09 и 2,92 м.д., а спектры ПМР, снятые в условиях протон-протонного резонанса показывают, что указанные мультиплеты связаны спин-спиновым взаимодействием только между собой (табл.2). Таким образом, их можно отнести к метиленовым протонам при С3 и С1 соответствен-

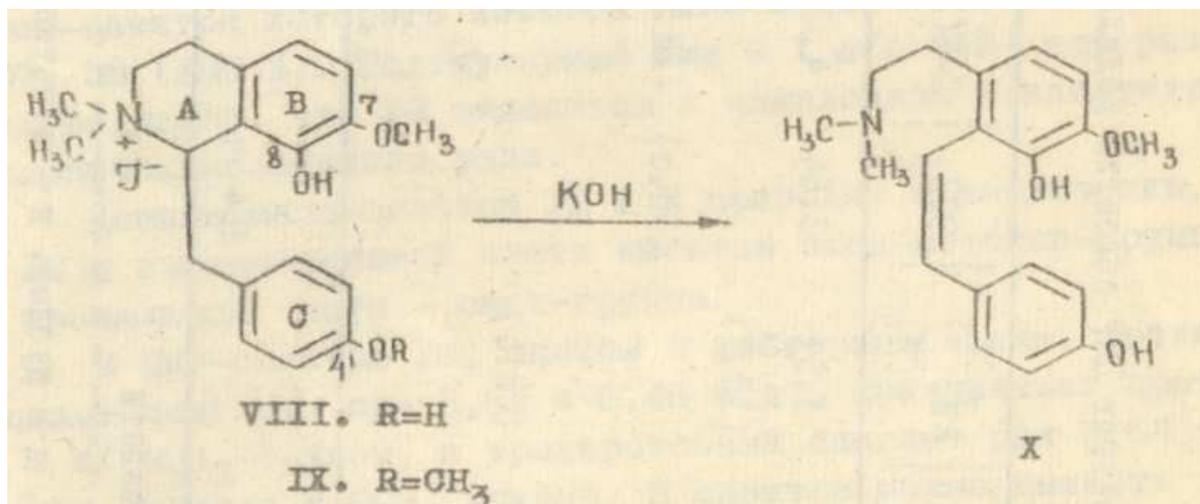
но. Однопротонный квартет с уширенными компонентами при 5,38 м.д., согласно значению его химического сдвига, отнесен к С1-Н.

Взаимно связанные спин-спиновым взаимодействием двухпротонные дублеты при 6,98 и 7,35 м.д. ( $J_0 = 8,5$  гц) отнесены к двум парам орто-протонов р -оксibenзильного заместителя. Два однопротонных дублета при 6,55 и 6,85 м.д., также взаимно связанные с  $J_0 = 8,4$  гц свидетельствуют о том, что в тетрагидроизохинолиновой части молекулы имеются два орто протона. Следовательно, заместители могут находиться в положениях 5,6; 7,8; 5,8. Выбор сделали на основе данных измерения внутримолекулярного ядерного эффекта Оверхаузера.

При облучении сильным радиочастотным полем протонов при С4 (2,92 м.д.) интенсивность дублета при 6,55 м.д. возрастает на 28 %, значит, последний относится к С5-Н и положения 5,6 не замещены. Облучение протонов метоксильной группы вызывает увеличение интенсивности дублета при 6,85 м.д., относящегося к С6-Н, на 23 %.



На основе приведенных результатов можно сделать однозначный вывод о том, что метоксильная и гидроксильная группы занимают положение С7 и С8, соответственно, и облонгин имеет структуру



УШ. Характер кривой дисперсии оптического вращения облонгина аналогичен петалину (IX), имеющему R-конфигурацию, поэтому для УШ также можно приписать R-конфигурацию.

Облонгин является первым представителем бензилизохи нолинов среди алкалоидов рода *Berberis*.

### Строение облонгамина.

Облонгамин (ХУП) кристаллизуется в виде иодида с т.пл. 198-200°C,  $[\alpha]_D^{25} +54,5^\circ$  (с 0,37; CH<sub>3</sub>OH). Хорошо растворим в спиртах, не растворяется в эфире и в углеводородах. УФ-спектр:  $\lambda_{max}$  (спирт) 284 нм ( $I_{ge}$  3,97). В масс-спектре ХУП имеются пики ионов с  $m/z$  622, 607, 574, 564, 550, 501, 411, 396, 395, 381, 220, 206, 198, 175, 174, 58 (100%). По этим данным ХУП можно отнести к бисбензилтетра- гидроизохинолиновым алкалоидам с двумя эфирными мостиками. Сравнение масс-спектра ХУП с масс-спектром оксиакантина показывает, что основные ионы совпадают. Диагностический ион с  $m/z$  501, характерный для алкалоидов оксиакантинового ряда, образуемый при разрыве ad, присутствует и в случае ХУП. Основной ион с  $m/z$  58 показывает, что один из атомов азота является четвертичным. Это также подтверждают ионы с  $m/z$  411 и 220, образованные дибензильным расщеплением (разрыв ав), и выбросом колец АВ (разрыв aa') соответственно.

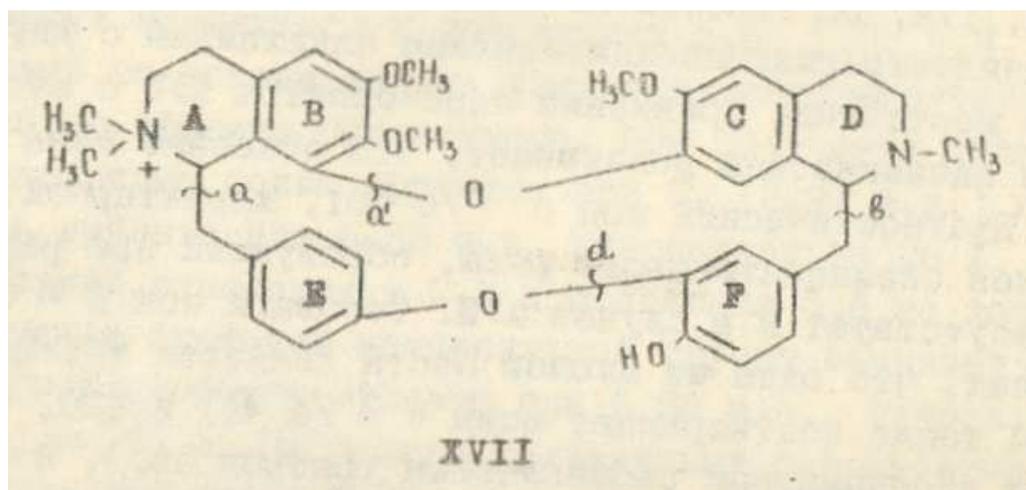
В ПМР-спектре облонгамина, снятом в дейтеропиридине, обнаруживаются сигналы от N-CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и от трех OCH<sub>3</sub> групп при 3,1;

3,15; 3,31; 3,61 м.д., соответственно, и десяти ароматических протонов в области 6,39-7,00 м.д.

При кипячении с йодистым метилом ХУП дает иодметилат (ХУШ) с т.пл. 274-77°C (разл.), который отличается от дииодметилата оксиакантина (ХІХ) не только по т.пл., но и по значению  $R_f$ . Реакция гофманского распада ХУШ даёт два дес-оснавания: А с т.пл. 206-208°C  $\lambda_{max}$  (спирт) 264 нм ( $I_{g\epsilon}$  4,48) и Б с т.пл. 199-202°C,  $\lambda_{max}$  (спирт) 285 нм ( $I_{g\epsilon}$  4,12). Соответственно из ХІХ получили гофманским распадом дес-основания: А с т.пл. 210-212°C и Б с т.пл. 202-204°C. Дес-основание Б оптически не активное, выход около 50%. Продукты А и А' оказались идентичными (ТСХ, ИК-спектры).

Таким образом, иодметилаты ХУШ и ХІХ должны быть диастереомерами, и для ХУП выясняется гетероциклический скелет, положение гидроксильной и метоксильных групп и кислородных мостиков.

Вопрос о том, какой из атомов азота в кольцах А или Д является четвертичным, решен с помощью масс-спектра. Пик иона с  $m/z$  220 мог возникнуть при разрыве  $aa'$ , с миграцией водорода к кольцам А и В только при условии, что в кольце А имеется N-диметильная группа. В масс-спектре оксиакантина ион с  $m/z$  220 отсутствует, следовательно, для облонгамина можно предложить наиболее вероятную структуру ХУП.



Облонгамин является первым моночетвертичным алкалоидом оксиакантинового типа.

### 2'-N-метилбербамин.

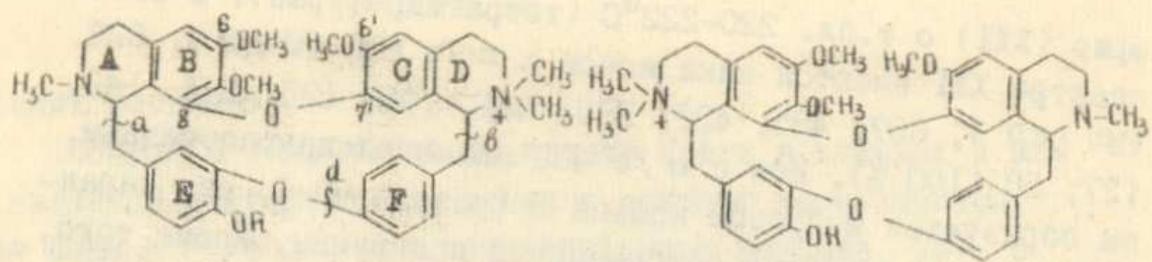
Алкалоид (XX) аморфен, обладает фенольными свойствами, растворяется в щелочах, кислотах, спиртах и пиридине, плохо растворяется в хлороформе, метилен хлориде и в этилацетате. Не растворяется в эфире и в углеводородах. УФ-спектр:  $\lambda_{max}$ (спирт) 282 нм ( $I_{g\epsilon}$ 3,87). В масс-спектре XX имеются пики ионов с  $m/z$  622 (M-HJ), 608 (M-CH<sub>3</sub> J), 417, 396, 395, 361, 198,

175, 174, 142, 127, 58 (100 %). Следовательно, XX является четвертичным бисбензил тетрагидроизохинолиновым основанием, содержащим фенольный гидроксил в дифенилоксидной части. Это подтверждается ПМР-спектром XX, снятом в  $\text{Pu-d}_5$ , где обнаруживаются сигналы от  $\text{N-CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и от трех  $\text{OCH}_3$  групп при 2,14 (3H c); 3,20 (6H c); 3,35(6H c); 3,57 (3H.c) м.д. и десяти ароматических протонов в области 6,35 - 7, 10 м.д. XX метилируется ДИАЗОМЕТАНОМ и дает **монометил овыйэфир** (XXI) с т.пл. 220-222°C (тетрагидрофуран). В масс-спектре XXI имеются пики ионов с  $m/z$  636 ), 622 (M-  $\text{CH}_3\text{J}$ ), 607, 485, 431. 395, 381, 198, 175, 174, 142. 127, 58 (100 %). Ион с  $m/z$  485 является диагностичным, он образуется выбросом кольца E (разрыв ad ), что характерно для алкалоидов бербаминовой подгруппы. Кроме того, образование такого иона дает основание считать, что фенольный гидроксил находится в кольце E. Ион с  $m/z$  431 возможно образуется при потере кольца, содержащего  $\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ -группировку, т.е. колец C/D .

В ПМР-спектре XXI, снятом в  $\text{CDCl}_3$ , проявляется сигнал от одной N –  $\text{CH}_3$  группы в области 2,15 м.д.. В относительно слабом поле проявляются сигналы от метильных групп при четвертичном азоте (3,55 и 3,06 м.д., трехпротонные синглеты). Как известно, у алкалоидов бербаминовой группы в ПМР-спектре сигналы  $\text{N-CH}_3$  групп отличаются почти на 0.30мд. Сигнал в сильном поле соответствует  $\text{N-CH}_3$  группе во 2-положении. ПМР-спектр XXI показывает, что сигнал  $\text{N-CH}_3$  групп в сильном поле сохраняется. Это позволяет сделать предположение, что в XXI и соответственно в XX четвертичный азот, вероятно, находится в кольце D, хотя по литературным данным для выделенного алкалоида возможна альтернативная структура.

Для подтверждения предварительных выводов о положении четвертичного азота авторы провели гофманский распад XXI. При этом получили два дес-основания: моностильбенное (XXIII) с выходом 60 %, моностирольное (XXIУ) с выходом 40%.

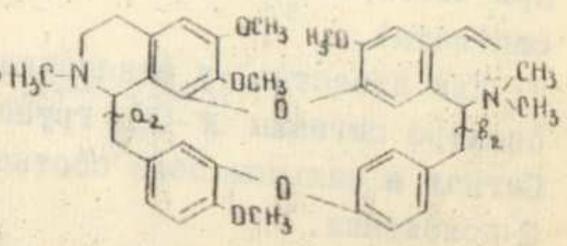
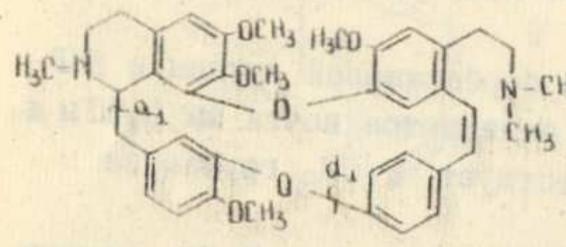
В масс-спектре XXIII (рис.1а) наиболее интенсивными являются пик молекулярного иона с  $m/z$  636, ионы с  $m/z$  621 (M-15), 578 (M-58) и 58 (100 %), а также ион с  $m/z$  499 (M-137), образованный при разрыве  $\alpha_1\text{d}_1$ . Последний еще раз свидетельствует, что снование



XX. R=H  
XXI. R=CH<sub>3</sub>

KOH в 30%  
CH<sub>3</sub>OH

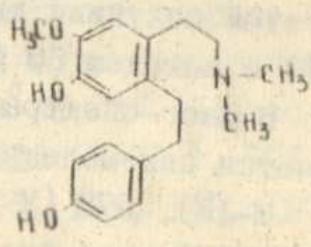
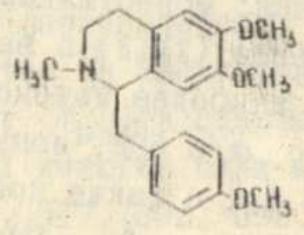
XXII



XXIII

Na / NH<sub>3</sub>

XXIV



XXV

XXVI

Схема превращения 2'-N-метилбэроамина

относится к бербаминовой подгруппе, кроме того, ион с  $m/z$  499 мог возникнуть только при образовании моностильбеновой структуры из колец С/Д. Это подтверждает предположение, что в XX четвертичный атом азота находится в кольце Д). В этом случае почти не наблюдаются ионы, образуемые дибензильным расщеплением, что согласуется с моностильбеновой структурой.

Масс-спектр XXI характеризуется его моностирольной структурой. Имеет место дибензильное расщепление, и ионы с  $m/z$  431 (M-205),

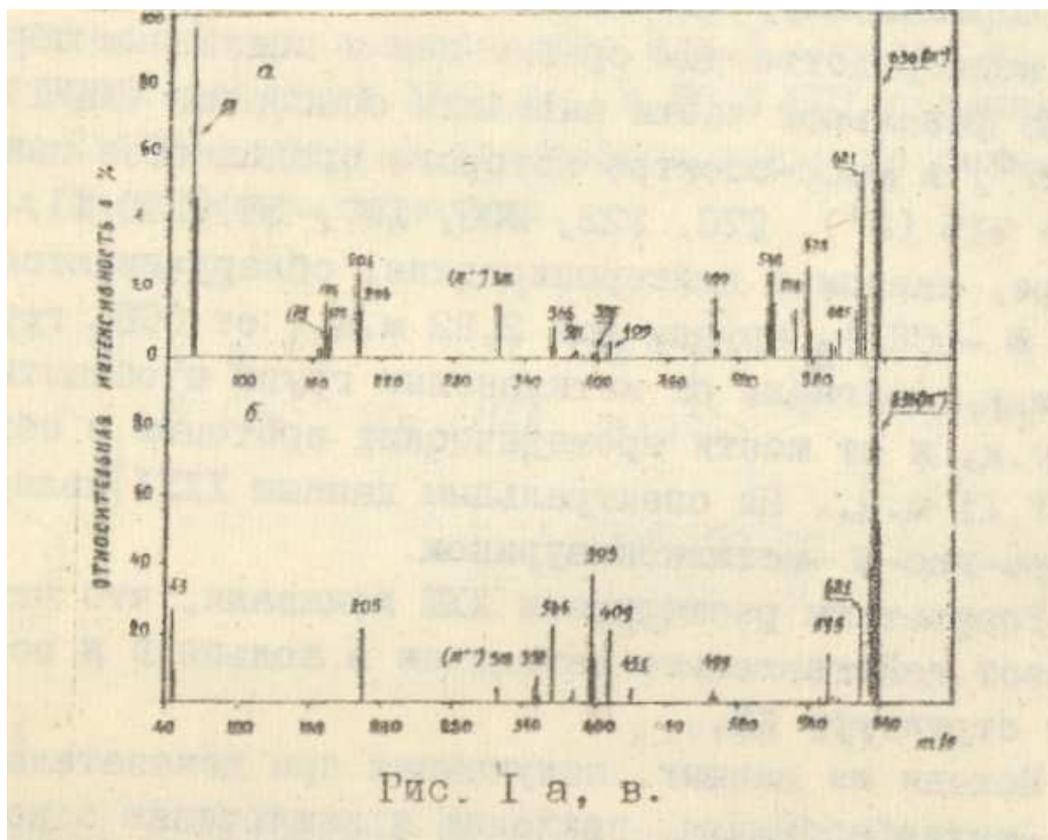


Рис. I а, в.

499(M-137) (см. рис. 1в)

Таким образом, XX должен быть моночетвертичным производным бербамина или его диастереоизомером. Для решения этого вопроса был получен иодметилат XXI, ИК-спектр которого оказался идентичным ИК-спектру иодметилата изотетрандрина. Это определяет абсолютную конфигурацию асимметрических центров С1 и С1' как RS.

Исходя из масс- и ПМР спектров выделенного основания и его O-метилового эфира, масс-спектров XXIII и XXIУ можно прийти к заключению, что основание имеет структуру XX. Для окончательного подтверждения структуры XX предприняли расщепление натрием в жидком аммиаке моностильбенового продукта XXIII. При этом, из нефенольной части выделено основание (XXУ) в виде масла.

В масс-спектре ХХУ имеется пик  $M^+$  с  $m/z$  327 и ионы с  $m/z$  206 (100 %), 192, 121. В ЯМР-спектре, снятом в  $CDCl_3$ , имеются сигналы от  $N-CH_3$  при 2,48 м.д., от метоксильных групп при 3,46: 3,70; 3,80 м.д., что соответствует положениям С-7, С-4\* , С-6, соответственно, однопротонные синглеты при 5,92 от С8-Н, 6,48 от С5-Н, двухпротонные дублеты при 6,74 и 6,98 от двух пар орто протонов с  $J_0 = 8,5$  гц. ПМР-спектр ХХУ соответствует О-метилармепаину, идентичность последнего с ХХУ подтверждена непосредственным сравнением с подлинным образцом.

Из фенольной части выделили основание (ХХУ1) с т. пл. 135-137°, в масс-спектре которого проявляются пики ионов с  $m/z$  315 ( $M^+$ ), 270, 223, 206, 107, 58 (100 %). В ПМР-спектре, снятом в дейтеропиридине, обнаруживаются сигналы от  $N-(CH_3)_2$  группы при 2,82 м.д., от  $OCH_3$  группы при 3,61 м.д., сигналы от метиленовых групп в области 2,61-3,21 м.д. и от шести ароматических протонов в области 6,90-7,11 м.д.. По спектральным данным ХХУ1 является дигидро-дес- $N$ -метилкоккаурином.

Результаты расщепления ХХШ показали, что четвертичный азот действительно находится в кольце D и основание имеет структуру ХХ.

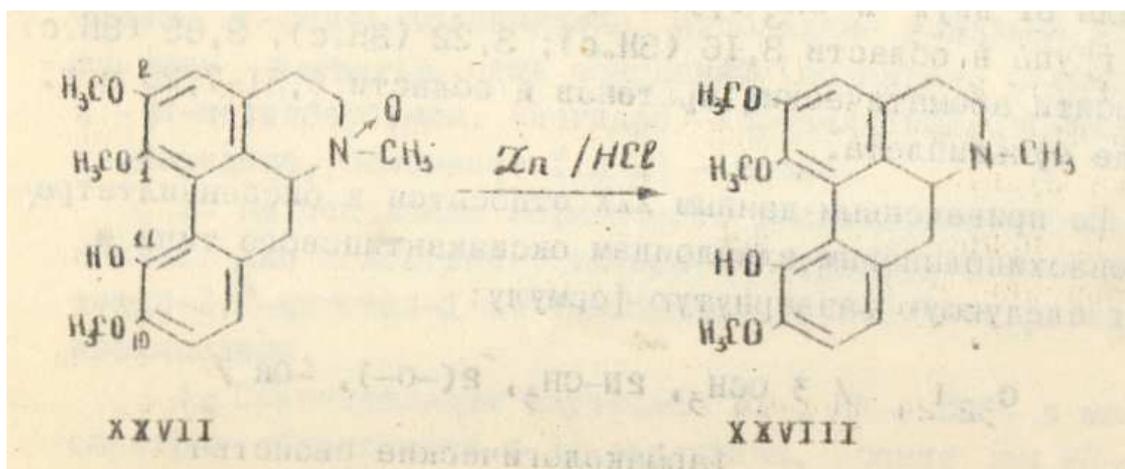
Исходя из данных, полученных при доказательстве 2'- $N$ -метилбербамина, приходим к заключению о возможности определения структуры новых моночетвертичных оснований бербаминового и, возможно, оксиакантинового ряда путем изучения масс и ПМР-спектров оснований и масс-спектров их дес-оснований.

При масс-спектрометрировании моночетвертичных бис-бензилтетрагидроизохинолинов образование третичного основания преимущественно. Молекулярный ион от дес-основания незначителен или отсутствует, хотя имеются ионы, соответствующие распаду последнего.

### 1.2.3. $N$ -окись изокорицина.

Алкалоид (ХХУП), аморфен, дает кристаллический хлоргидрат, обладает фенольными свойствами. УФ-спектр  $/\lambda_{max}$  (в спирте) 223, 271, 306 ( $\lg \epsilon$  4,39; 3,95; 3,96) характерен для апорфиновых алкалоидов коридинового типа, имеющего заместители в 1,2,10,11 положениях. В масс-спектре ХХУП наиболее интенсивными являются пики ионов с  $m/z$  341 (100 %), 340, 326, 298, 267. В ПМР-спектре основания, снятом в  $CDCl_3$ , обнаруживаются сигналы от трех  $OCH_3$  групп при 3,87 м.д. (6Н.с); 3,65 (3Н.с) от  $N-CH_3$  группы при 3,41 м.д., от ароматических протонов при 6,80 (1Н.с); 6,75 (1Н.д); 6,77 (1Н.д).

По спектральным данным можно предположить, что основание является  $N$ -окисью коридина или  $N$ -окисью изокорицина. При восстановлении ХХУП  $Zn$  в 10 %  $HCl$  иолучили изокоридин (ХХУШ), который идентифицировали по смешанной пробе т.пл. с истинным образцом.



N —окись изокоридина впервые выделена из растительного источника и, следовательно, является новым алкалоидом.

### Основание I.

Фенольное основание I (XXIX) выделили в виде хлоргидрата с т.пл. 147-148°. В ИК-спектре основания имеются полосы поглощения от амидного карбонила ( $1640 \text{ см}^{-1}$ ) и от активного водорода ( $3340 \text{ см}^{-1}$ ). В ПМР-спектре основания имеются сигналы от одной  $\text{OCH}_3$  группы при 3,78 м.д. (3H.c), от ароматических протонов при 6,71 - 7,12 м.д. (4H.м). Следовательно, XXIX имеет следующую развернутую формулу



### Основание 2.

Основание 2 (XXX) кристаллизуется в смеси этилацетата – метиленхлорида, т. пл.  $192-194^0\text{C}$  (разл),  $[\alpha]_D + 51,5^\circ$  (с 0,17;  $\text{CHCl}_3$ ). В ИК-спектре обнаруживается полоса поглощения активного водорода ( $3400 \text{ см}^{-1}$ ). УФ-спектр XXX /  $\lambda_{\text{max}}$  (в сирте) 287 нм ( $\lg \epsilon 4,03$ ) характерен для бисбензилтетрагидроизохинолинов. В масс-спектре основания имеются пики ионов с  $m/z$  712, 122, 608, 501, 417, 396, 395, 381. 175. 63, 58 (100%). В ПМР-спектре XXX, снятом в  $\text{CDCl}_3$ , обнаруживаются сигналы от двух  $\text{N-CH}_3$  групп при 2,51 м.д. (6H.c) от трех  $\text{OCH}_3$  групп в области 3,16 (3H.c); 3,22 (3H.c), 3,65 (3H.c), от десяти ароматических протонов области 6,31-7,20 м.д. в виде мультиплета.

По приведенным данным ХХХ относится к бисбензилтетрагидроизохинолиновым алкалоидам оксиакантинового типа и имеет следующую развернутую формулу:



### Заключение

Таким образом, в данном параграфе обсуждены результаты изучения отечественными учёными алкалоидного состава 3 видов барбариса. Из изученных видов барбариса выделен 21 алкалоид: девять оснований (берберин, пальмитин, колумбаин, ятрорицин, оксиакантин, бербаин, бербамунин, магнофлорин, глауин) идентифицировали с ранее выделенными алкалоидами барбарисов; пять оснований (ретикулин, изакоридин, таликмидин, N-окись таликмидина, изоболдин) выделены впервые из рода барбарисовых, семь оснований (облонгин, облонгамин, 2-N-метилбербаин, (дегидро)-корипаллий, N-окись изокоридина, основание I и 2) - новые.

На основании гофманского распада, спектральных данных, для облонгина установлено строение 8-окси-7-метокси-2,2-диметил-1-(4-оксибензил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Сравнительным изучением УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектров облонгамина и оксиакантина, сравнением ИК-спектров дес-оснований этих веществ, для облонгамина установлено строение моночетвертичного производного оксиакантинового типа.

Изучением спектральных данных алкалоида и его о-метилового эфира, получением гофманских продуктов, а также расщеплением натрием в жидком аммиаке установлена структура и абсолютная конфигурация 2'-N-метилбербамина.

На основе данных, полученных при доказательстве строения 2-N-метилбербамина, выявлены возможности установления структуры моночетвертичных оснований, типа бербамина, изучением масс-, ПМР-спектров алкалоидов и масс-спектров их дес-оснований.

Изучением спектральных данных и переходом к изокоридину, показано наличие N-окиси изокоридина в листьях барбариса. Проведен синтез 7-окси-6-метокси-1-(4-окси-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина).

Показано, что молодые побеги барбариса содержат от 0,20 % берберина, а молодые побеги некоторых других видов 0,11 % берберина, а из листьев этого растения можно получить 0,12 % глауина. Молодые побега и листья этих видов барбариса могут служить источниками для производства берберина и глауина.

### I.3. Алкалоиды растений рода *Glaucium*.

Среди лекарственной флоры особое место занимают растения семейства *Paraveraceae*, благодаря большому содержанию в них изохинолиновых алкалоидов, обладающих высокой физиологической активностью и разнообразной структурой.

Именно к таким растениям относятся представители рода *Glaucium*. В настоящее время глауцин, часто встречающийся представитель алкалоидов этих растений, внедрен в медицинскую практику в качестве противокашлевого препарата.

Качественное разнообразие алкалоидного состава растений рода *Glaucium* в свою очередь привлекает к ним внимание химиков и по сей день. Изучение алкалоидов растений рода *Glaucium* является частью исследований, проводимых в лаборатории химии алкалоидов Института химии раотительных веществ АН РУз имени академика С.Ю.Юнусова.

К настоящему времени химически изучены 13 видов *Glaucium*. Нужно отметить, что многие работы по изучению алкалоидного состава проводились по культивированными растениями, а из семи дикорастущих среднеазиатских видов химически изучены только два. В связи с этим исследование этих растений на содержание алкалоидов представляет определенный интерес. Цель данного параграфа заключалась в обсуждении результатов изучения алкалоидов четырех видов *Glaucium* (*G.Fimbrilligerum*, *G.corniculatum*, *G.oxilobum*, *G.aquamigerum*), доказательства строения новых, идентификации ранее описанных алкалоидов и поиска среди выделенных веществ новых физиологически активных соединений.

В результате проведенных исследований было выделено 34 алкалоида, 9 из них оказались новыми, для которых предложено строение. Установлен диагностический характер пика иона ( $M-72$ )<sup>+</sup> в масс-спектрах 4-гидрокси апорфиновых алкалоидов.

Фармакологическое изучение сульфатной фракции бензофенантридиновых алкалоидов *G.aquamigerum* показало, что данная фракция обладает выраженной антимикробной активностью, а растение может служить дополнительным источником для получения сангвиритрина, который в настоящее время применяется в медицинской практике. Данный параграф включает результаты работ отечественных авторов по выделению, установлению строения новых алкалоидов и заканчивается фармакологическими свойствами главных алкалоидов *Glaucium*.

#### I.3.1. Алкалоиды *Glaucium Fimbrilligerum* Boiss.

Исследовали корни и надземную часть растения, собранного с различных мест произрастания и выделили 28 алкалоидов (табл.1), 15 из них

идентифицированы непосредственным сравнением с подлинными образцами, а 5 оснований - норкоридин, норизокоридин, дигидросангвинарин, ретикулин и колумбамин, впервые выделенные из рода *Glaucium* - на основании спектральных данных и химических превращений. 8 алкалоидов - глауфин, глауфидин, эпиглауфидин, глаунин, глаунидин, дегидрокоридин, N-окись коридина и изокоритуберин оказались новыми. Главными алкалоидами надземной части образцов 1-Ш являются коридин (40%), аллокриптопин (14%) и протопин (10%), в образце 1У - изокоридин (40%) и коридин (15%), а в образце У – изокоридин(50%).

### Строение глауфина.

Глауфин - аморфное, быстро темнеющее при стоянии, оптически активное основание  $+183^{\circ}$  (с 0,2; метанол), был выделен из фенольной суммы алкалоидов корней, собранных на склонах Ферганского хребта {образец I, табл.1). Он хорошо растворяется в спирте, метаноле, в кислотах и щелочах, плохо - в хлороформе, эфире. В его УФ-спектре имеются три максимума поглощения при 217, 274, 208 нм ( $\lg \epsilon$  4,60; 4,21; 3,84), характерные для 1,2,10,11-тетра замещенных апорфиновых алкалоидов.

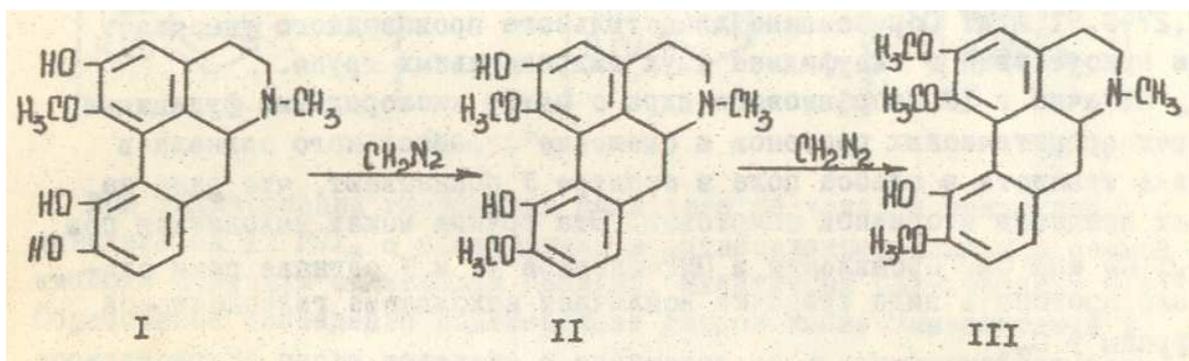
Таблица I. Качественный алкалоидный состав растения *G. fimbriiligerum* в зависимости от места произрастания.

№	Алкалоиды	образцы		I		2		3	4	5
		место произр.	Ферганский хребет	Покем (Ташк. обл.)	Шахи-мардан	Талас	Алайский хребет			
		н/ч	корни	н/ч	корни	н/ч	корни	н/ч	н/ч	н/ч
		0,54	0,82	0,28	0,15	0,44	0,19	0,36		
1.	коридин	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.	изокоридин	+	+	-	-	+	+	+	+	+
3.	изоболдин	+	+	+	-	+	+	+	+	+
4.	коритуберин	-	-	+	+	-	-	-	-	-
5.	магнофлорин	-	-	+	+	+	+	+	+	+
6.	Д-метиллиндкерпин	+	+	-	-	-	-	-	-	-
7.	норкоридин	+	-	-	-	-	-	-	-	-
8.	норизокоридин	+	-	+	-	-	-	-	+	-
9.	Н-окись коридина	+	-	-	-	-	-	-	-	-
10.	дегидрокоридин	+	-	-	-	-	-	-	-	-
11.	глауфин	-	+	-	+	-	+	-	-	-
12.	глауфидин	+	-	+	+	+	+	-	-	-



В ПМР-спектре, снятом в смеси  $CDCl_3 - CD_3OD$ , присутствуют сигналы в виде трехпротонных синглетов при 2,49 м.д. от N-метильной, при 3,63 м.д. от метоксильной групп. В ароматической области спектра при 6,70-7,20 м.д. наблюдаются сигналы от трех протонов. Сигналы от семи метиленовых и метиновых протонов проявляются в области 2,40-3,85 м.д.

Вышеизложенные данные свидетельствуют о принадлежности глауфина к апорфиновым алкалоидам. Глауфин метилировали диазометаном и ход реакции контролировали ТСХ. По истечении 6 часов образовался O-метилловый эфир, по значению  $R_f$  и зеленой окраске пятна соответствующий N-метиллиндкарпину (II), выделенному из этой же суммы алкалоидов. При дальнейшем метилировании через сутки образовался продукт, который по ТСХ и масс-спектру был идентичным изокоридину (III). Проявление в ПМР-спектре глауфина сигнала метоксильной группы в сильном поле (3,63 м.д.) и образование при его метилировании II и III указывает на нахождение этой группы при C1. Следовательно, глауфин имеет старение 1-метокси-2,10,11-тригидроксиапорфина и является первым примером трифенольного апорфинового алкалоида.



### Строение глауфидина и эпиглауфидина.

Из фенольной суммы надземной части образца I (табл.1) выделили оптически активное аморфное основание  $+182^\circ$  (с 0,4; метанол), названное глауфидином. Глауфидин хорошо растворяется в органических растворителях, кислотах и щелочах. В УФ-спектре основания имеются три максимума при 223, 269, 305 нм ( $\lg \epsilon$  4,51; 4,03; 3,69). В масс-спектре глауфидина (1У) обнаружен интенсивный пик молекулярного иона с  $m/z$  357, а также пики ионов с  $m/z$  356 ( $M-1$ )<sup>+</sup>, 342 ( $M-15$ )<sup>+</sup>, 540 ( $M-17$ )<sup>+</sup>, 327 ( $M-30$ )<sup>+</sup>, 326 ( $M-31$ )<sup>+</sup>, 314 ( $M-43$ )<sup>+</sup>, 285 ( $M-72$ ), 178,5 ( $M^{++}$ ). Эти спектральные данные характерны для 1,2,10,11-тетразамещенных апорфиновых алкалоидов.

ИК-спектр (1У) показывает полосы поглощения при 1580, 1610  $cm^{-1}$  (ароматическое кольцо), 3200-3500  $cm^{-1}$  (ОН-группа).

В ПМР-спектре алкалоида можно увидеть трехпротонные синглеты при 2,48 (N-CH<sub>3</sub>) и 3,66; 3,85; 3,88 м.д. (3 OCH<sub>3</sub>), однопротонные дублеты при 6,79 и 6,99 м.д. (J=8 Гц, орто-ароматические протоны) и однопротонный синглет при 6,92 м.д. Метиленовые и метиновые протоны проявляются в виде мультиплетов в области 2,20-3,50 м.д. При 4,46 м.д. был обнаружен однопротонный плохоразрешенный триплет с полушириной в 5 Гц.

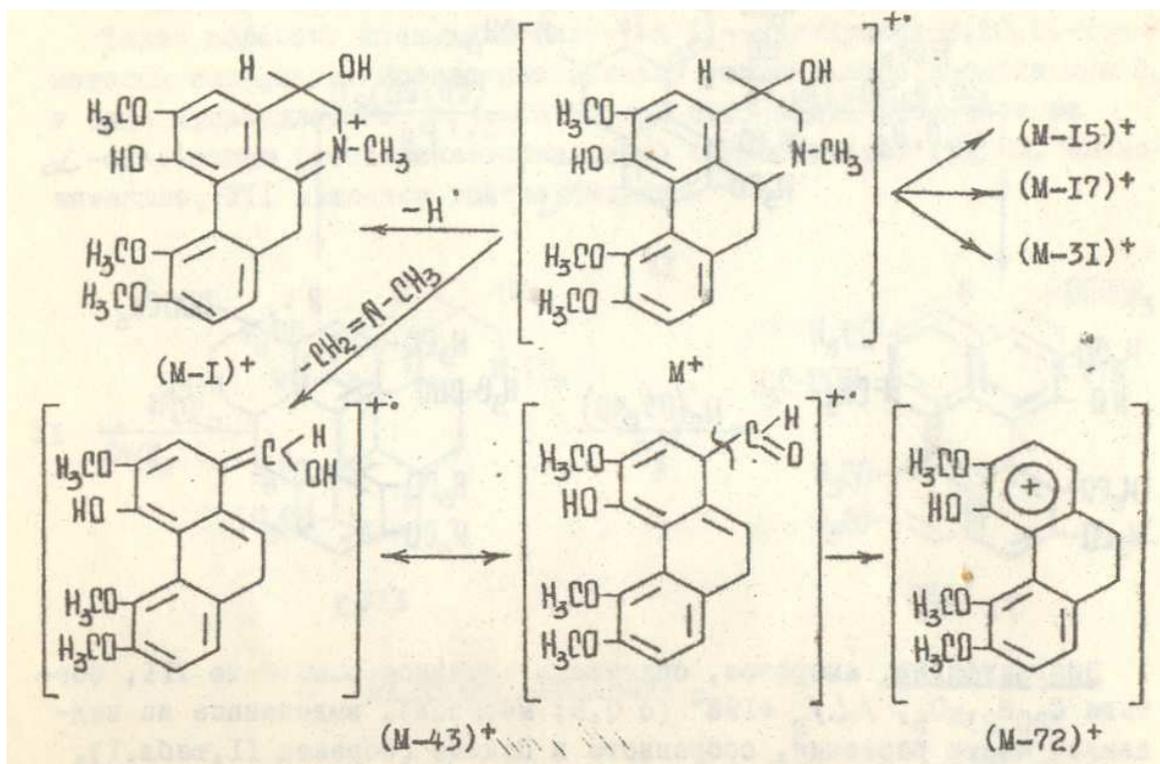
При ацетилировании глауфидина было получено диацетильное производное (У), молекулярная масса 441 (масс-спектрометрически). В ПМР-спектре У имеются сигналы в виде трехпротонных синглетов при 2,15 и 2,22 м.д. (2 OCO-CH<sub>3</sub>), 2,50 (N-CH<sub>3</sub>) и 3,43; 3,79; 3,84 (3 OCH<sub>3</sub>), однопротонного синглета при 6,91 м.д., однопротонных дублетов при 6,82 и 6,95 м.д. (J=8 Гц., о-ароматические протоны), а также сигнал в виде однопротонного плохоразрешенного триплета (W<sub>1/2</sub> =5Гц) при 5,87 м.д. Метиленовые и метиновые протоны резонируют в области 2,27-5,91 м.д. Образование диацетильного производного указывает на присутствие в глауфидине двух гидроксильных групп.

Наличие в 1У апорфинового ядра с пятью кислородными функциями, трех ароматических протонов и смещение слабополюсного сигнала в виде триплета в слабое поле в спектре У показывает, что одна из них является вторичной спиртовой. Эта группа может находиться при C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> или C<sub>7</sub>. Проявление в ПМР-спектре 1У и У сигнала геминального протона в виде триплета исключает нахождение гидроксильной группы у C<sub>5</sub>,

В масс-спектре основания имеется ион с m/z 314 (M-43)<sup>+</sup>, указывающий на отсутствие заместителя при C<sub>5</sub>, а также - пик иона с m/z 285 (M-72)\* (40%) - необычный для апорфиновых алкалоидов.

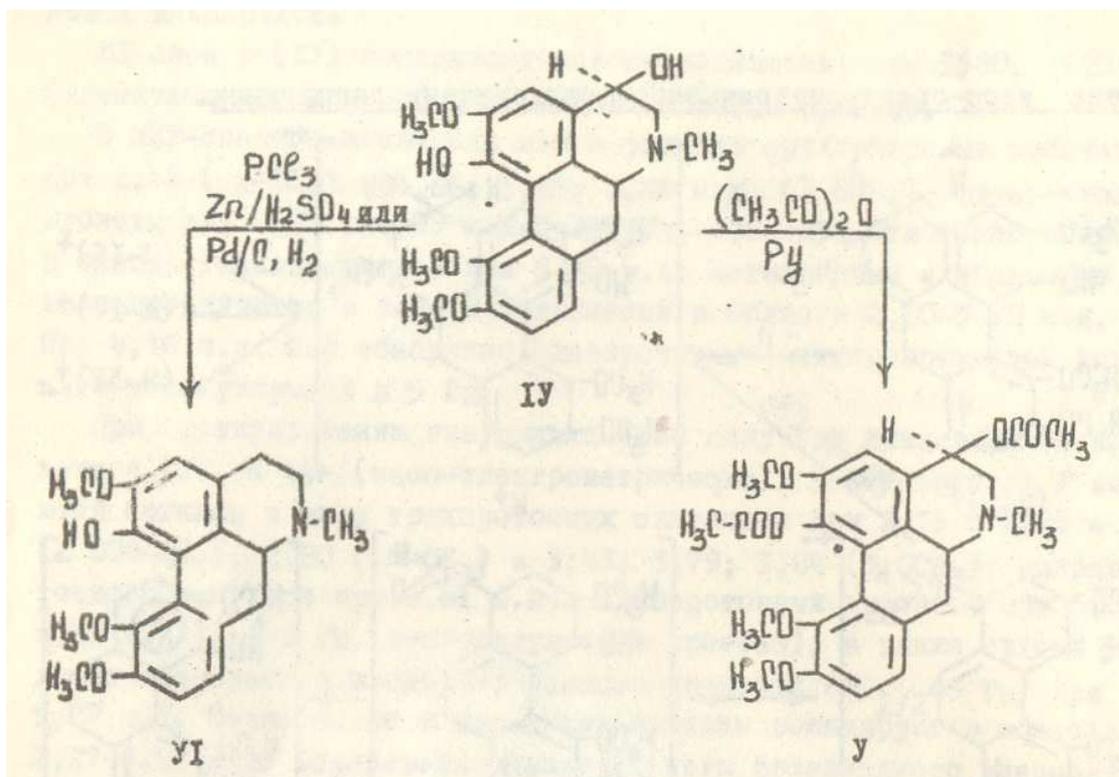
Методом метастабильной дефокусировки установили, что родителем иона (M-72)<sup>+</sup> являются ионы M<sup>+</sup>, (M-15)\*, (M-30)<sup>+</sup> и (M-43)<sup>+</sup>. Однако, интенсивность перехода (M-43)<sup>+</sup> → (M-72)\* намного превышает интенсивность остальных переходов, что указывает на то, что образование иона (M-72)\* происходит главным образом из иона (M-43)<sup>+</sup> (схема ). Этот факт является еще одним доказательством наличия ОН группы при C<sub>4</sub>, а проявление в ПМР-спектре 1У и У сигнала протона при C<sub>3</sub> в слабом поле также свидетельствует о нахождении гидроксила при C<sub>4</sub>.

Схема масс-спектрометрической фрагментации глауфидина.



При гидрировании глауфидина палладием на угле, а также при действии на 1У  $PCl_3$  с последующим восстановлением цинком в серной кислоте получили одинаковый продукт, идентичный (+)-коридину (У1). Образование последнего подтверждает расположение заместителей в ароматической части молекулы и указывает на *S*-конфигурацию асимметрического центра  $C_{6a}$ .

Согласно литературным данным, проявление в ПМР-спектре 4-гидрокси апорфинов сигнала геминального протона при  $C_4$  в виде триплета при 4,46-4,50 м.д. указывает на его псевдоэкваториальное положение. Следовательно, ОН-группа в глауфидине имеет  $\beta$ -ориентацию. На основании вышеизложенных данных для глауфидина предложено строение 1У. Он является первым апорфиновым алкалоидом 1,2,4, 10,11-пентазамещенного типа.



### Эпиглауфидин.

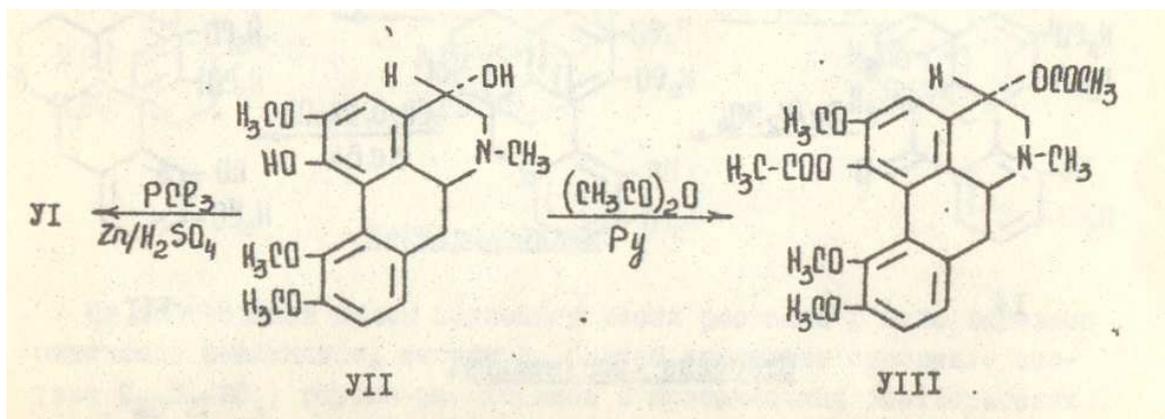
Аморфное, оптически активное основание УП, состава  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ ,  $[\alpha]_D^{+198^\circ}$  (с 0,5; метанол), выделенное из надземной части растения, собранного в Пскеме (образец П, табл.1), обладает фенольными свойствами, хорошо растворяется в органических растворителях.

Его УФ- и масс-спектры очень близки к таковым глауфидина. В ПМР-спектре имеются сигналы протонов при 2,50 (3H.c, N-CH<sub>3</sub>), 3,55; 3,63; 3,82 (синглеты по 3H, 3OCH<sub>3</sub>), 6,75 и 6,92 (дублеты по 1H, J=8 Гц), 7,04 (1H,c), 3,0-4,0 м.д. (м,5H), кроме этого наблюдается однопротонный мультитиплет с полушириной в 15 Гц при 4.93 м.д.

При ацетилировании основания образовалось диацетильное производное (У3), свидетельствующее о наличии двух гидроксильных групп. В ПМР-спектре последнего присутствуют сигналы в виде трехпротонных синглетов от двух ацетоксильных групп при 2,08 и 2,19 м.д., N-метильной группы при 2,58 м.д., от трех метоксильных групп при 3,40; 3,76; 3,81 м.д., сигналы трех ароматических протонов при 6,70-6,96 м.д., мультитиплеты от пяти протонов в области 3,0-5,5 м.д., а также однопротонный мультитиплет с полушириной в 15 Гц при 6,12 м.д. от протона, геминального к ацетоксильной группе.

При действии  $\text{PCl}_3$  с последующим восстановлением цинком в серной кислоте УП переходит в коридин У1, что подтверждает идентичное расположение заместителей в ароматических кольцах глауфидина и УП.

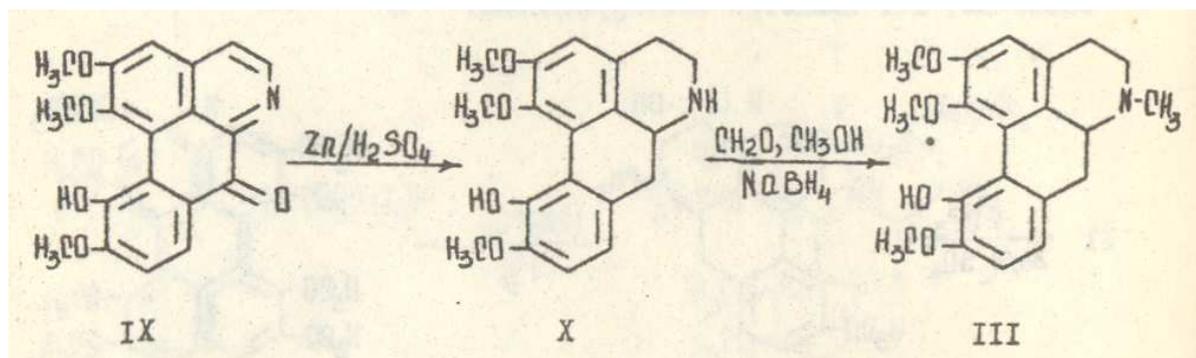
Таким образом, последний является 1,4-дигидрокси-2,10,11-три-метокси апорфином. Проявление сигнала геминального протона при С4 в виде мультиплета с  $W_{1/2} = 15$  Гц при 4,93 м.д., указывает на  $\alpha$ -ориентацию (псевдоэкваториальную) гидроксильной группы. Следовательно, УП является эпиглауфидином.



### Строение глаунина.

Оптически неактивный алкалоид глаунин (IX) с т.пл. 292-294° был выделен из хлороформной суммы надземной части образца I, имеет состав  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ . Он дает зелёную окраску в нейтральной и щелочной среде и желтую в кислой. УФ-спектр его уходит в видимую область и показывает следующие максимумы поглощения при 250, 272, 510 (перегиб), 548, 406, 600 нм ( $\lg \epsilon$  4,40; 4,22; 3,97; 3,87; 2,75; 2,68), изменяющиеся при подкислении  $\lambda_{\text{max}}$  (спирт +  $\text{H}^+$ ) 248, 263 (перегиб), 285, 520 (перегиб), 575, 470 (перегиб) нм ( $\lg \epsilon$  4,46; 4,41; 4,52; 3,88; 2,94; 2,60). В ИК-спектре основания имеются полосы поглощения ароматического кольца (1590), карбонильной (1660) и гидроксильной ( $3410 \text{ см}^{-1}$ ) групп. В ПМР-спектре алкалоида присутствуют синглеты от трех метоксильных групп при 3,78; 4,03 и 4,04 м.д., дублеты при 7,18 и 8,50 м.д. ( $J=8$  Гц, о-ароматические протоны), 7,72 и 8,77 м.д. ( $J=5$  Гц), а также синглет при 7,17 м.д. Вышеприведенные спектральные данные, а также интенсивное окрашивание, изменяющееся в зависимости от pH среды, позволяют отнести основание к оксоапорфиновым алкалоидам с карбонильной группой при С7.

При восстановлении глаунина цинком в серной кислоте получили норизокоридин (X), который был идентифицирован с подлинным образцом, выделенным из фенольной части этой же суммы алкалоидов. Метилированием X по Крейгу был получен продукт, идентичный изокоридину (III). Согласно этим данным глаунин имеет строение IX и представляет собой первый 7-оксоапорфиновый алкалоид коридинового (1,2,10,11-тетра замещенного) типа.



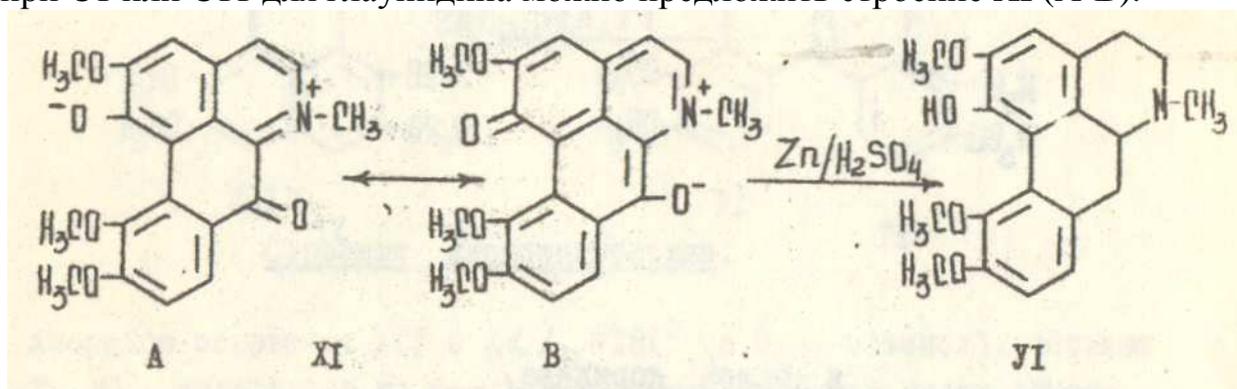
### I.3.2. Строение глаунидина.

Глаунидин (XI) - оптически неактивное основание состава  $C_{20}H_{18}NO_5$  с т.пд.230-232<sup>0</sup> имеет сине-зеленую окраску. В УФ-спектре проявляются максимумы поглощения при 235, 315, 410, 620 нм ( $I_{gr}$  4,53; 4,46; 3,72; 3,59), изменяющиеся при под-кислении:  $\lambda_{max}$ (спирт +  $H^+$ ) 250, 290 (перегиб), 380, 450 нм ( $I_{gr}$  4,54; 4,36; 3,87; 3,55). ИК-спектр показывает полосы поглощения при 1585, 1625 и 3500  $cm^{-1}$ , характеризующие наличие ароматического кольца, карбонильной и гидроксильной групп соответственно.

В ПМР-спектре глаунидина наблюдаются сигналы в виде трехпротонных синглетов при 3,65; 3,94; 4,03 м.д. от трех метоксильных групп, при 4,49 м.д. от N-метильной группы, а также однопротонные дублеты при 7,02; 8,09 м.д. ( $J=9$  Гц, о-ароматические протоны), при 7,12 и 7,47 м.д. ( $J=6$  Гц) и синглет при 6,52 м.д.

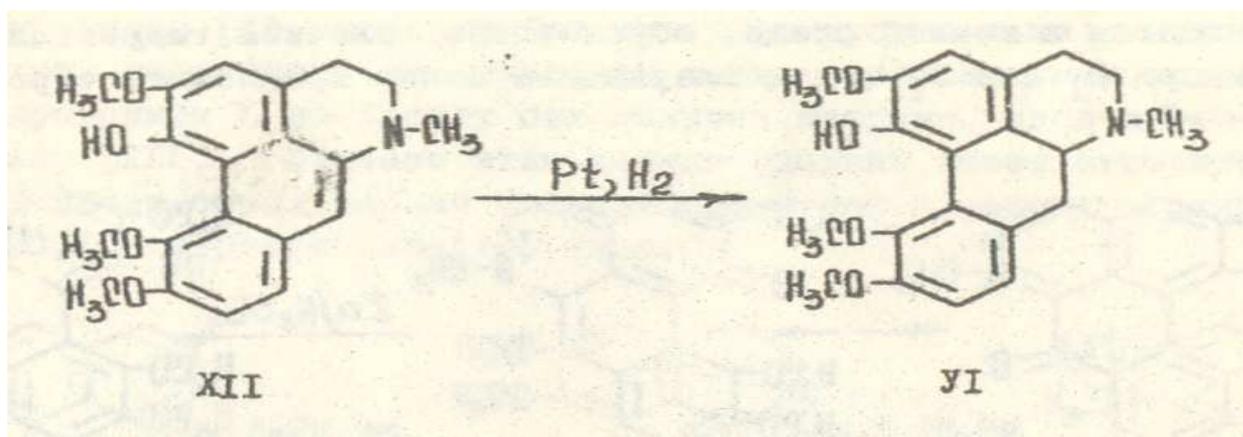
Вышеизложенные свойства глаунидина очень близки к таковым глаунина, что позволяет отнести его к 7-оксоапорфиновым алкалоидам, а слабополюное значение сигнала N-метильной группы (4,49 м.д.) указывает не N-метил-7-оксоапорфиновую структуру. Действительно, при восстановлении глаунидина по Клемменсену образовался продукт, который по ИК- и масс-спектрам был идентичным коридину (VI).

Учитывая, что зеленое окрашивание 7-оксоапорфиновых алкалоидов, изменяющееся в кислой среде, обусловлено наличием гидроксильной группы при C1 или C11 для глаунидина можно предложить строение XI (A-B).



## Дегидрокоридин.

Из нефенольной суммы надземной части растения I было выделено оптически неактивное, аморфное, быстро темнеющее основание сос- ' тава  $C_{20}H_{21}NO_4$  хорошо растворимое в органических растворителях. УФ-спектр:  $\lambda_{max}$  220, 310, 340 нм ( $lg\epsilon$  4,33; 4,27; 4,10). В ИК-спектре можно увидеть полосы поглощения при 1505 и 1610, 1625, 3100  $cm^{-1}$ , указывающие на наличие ароматического кольца, двойной связи и гидроксильной группы соответственно. В ПМР-спектре алкалоида имеются сигналы от N-метильной (2,96 м.д.), трех метоксильных групп (3,65; 3,89; 3,93 м.д.), однопротонные синглеты при 6,32 и 6,97 м.д. и два дублета при 7,10 и 7,34 м.д. ( $J=8$  Гц, о-ароматические протоны). Такая картина спектра позволяет отнести основание к дегидроапорфиновым алкалоидам ( $\Delta^{6a,7}$ ) с четырьмя кислородными заместителями в 1,2,10,11-положениях. Для установления их взаиморасположения мы провели гидрирование по Адамсу и получили продукт, идентичный коридину, что указывает на то, что основание является дегидрокоридином (XII) и первым представителем 1,2,10,11-тетразамещенных дегидроапорфиновых алкалоидов.

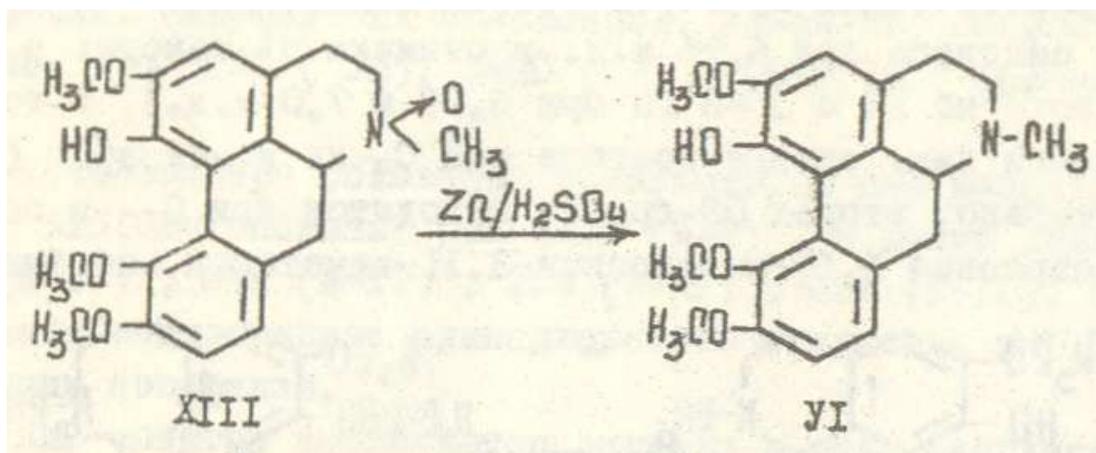


## N-окись коридина.

Фенольное основание XIII, с т.пл.160-162°, состава  $C_{20}H_{23}NO_5$ , выделенное из надземной части образца I, оптически активное:  $[\alpha]_D +154^\circ$  (с 0,79; метанол). Его УФ-спектр показывает три максимума поглощения при 225, 270, 313 нм ( $lg\epsilon$  4,43; 3,89; 3,70). В масс-спектре присутствуют пики ионов с  $m/z$  357 ( $M^+$ ), 341 ( $M-16$ )<sup>+</sup>, 340 ( $M-17$ )<sup>+</sup>, 339 ( $M-18$ )<sup>+</sup>, 326 ( $M-31$ )<sup>+</sup>, 298 ( $M-59$ )<sup>+</sup>, 297 ( $M-60$ )<sup>+</sup>, а в ПМР-спектре - сигналы при 3,43 м.д. (N-CH<sub>3</sub>), 3,67 (OCH<sub>3</sub>), 3,85 (2OCH<sub>3</sub>). В ароматической области спектра имеются однопротонный синглет при 6,67 м.д., однопротонные дублеты при 6,84 и

7,10 м.д. ( $J=8$  Гц) от орто-ароматических протонов и мультиплеты при 2,0-4,0 м.д. от семи протонов.

Наличие в масс-спектре ионов M-16, M-17, M-18, слабая интенсивность молекулярного иона, а также проявление сигнала N-метильной группы в ЯМР-спектре в слабом поле, позволили предположить, что основание является N-окисью. При восстановлении его цинком в серной кислоте был получен коридин (У1). Следовательно, основание является N-окисью коридина (ХІІІ), ранее не описанной в литературе.



### I.3.3. Строение изокоритуберина.

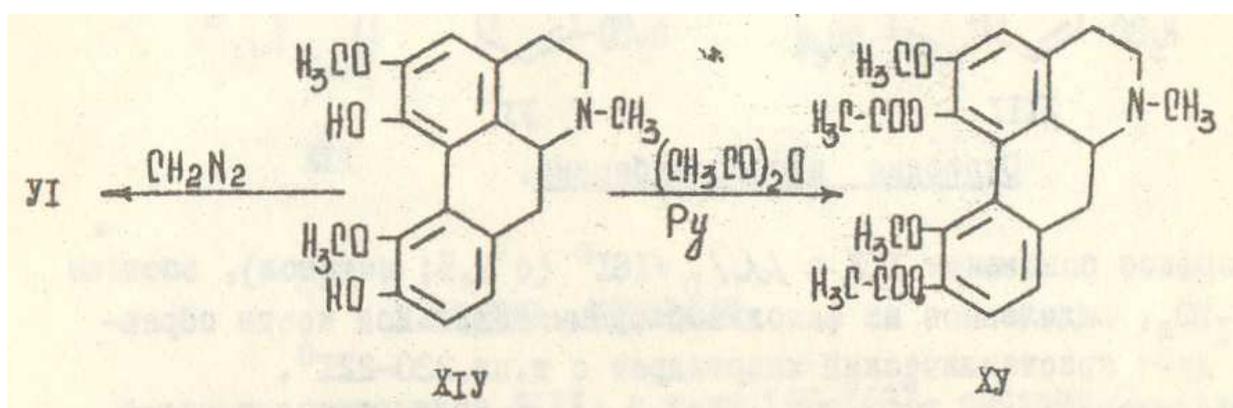
Аморфное основание Х1У с  $[\alpha]_D^{20} +181^\circ$  (с 0,5; метанол), состава  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ , выделенное из фенольной суммы надземной части образца I, дает кристаллический хлоргидрат с т.пл. 220-221°. УФ-спектр:  $\lambda_{\text{max}}$ , 225, 275, 313 нм ( $\lg \epsilon$  4,39; 3,87; 3,67). ИК-спектр: 1520, 1600 (ароматическое кольцо), 3200-3500 (ОН-группа). Масс-спектр:  $m/z$  327 ( $\text{M}^+$ ), 312 ( $\text{M}-15$ )<sup>+</sup>, 310 ( $\text{M}-17$ ), 296 ( $\text{m}-31$ )<sup>+</sup>, 284 ( $\text{m}-43$ ), 163,5 ( $\text{M}^{++}$ ).

ПМР-спектр показывает сигналы при 2,57 (N-CH<sub>3</sub>) и 3,65; 3,85 м.д. (20CH<sub>3</sub>). Сигналы от трех ароматических протонов проявляются в виде одного оинглета при 6,68 м.д. и двух однопротонных дублетов при 6,78 и 7,00 м.д. ( $J=8$  Гц). Метиленовые и метиновые протоны резонируют в области 2,20-3,70 м.д.

На основании вышеприведенных данных основание Х1У было отнесено к группе 1,2,10,11-тетразамещенных апорфиновых алкалоидов, имеющих две метоксильные и две гидроксильные группы. Последнее было подтверждено получением 0,0-диацетильного производного ХУ, в ПМР-спектре которого присутствуют сигналы в виде трехпротонных синглетов от двух ацетоксильных (2,18 и 2,28 м.д.), N-метильной (2,49 м.д.) и двух метоксильных групп (3,35 и 3,80 м.д.). В ароматической области спектра имеются синглеты при 6,68 м.д. от одного и при 6,95 м.д. от двух

ароматических протонов. В области 2,4 -3,4 м.д, проявляются мультиплеты от семи протонов.

Для выяснения места расположения гидроксильных групп, основание Х1У метилировали диазметаном и получили коридин (У1), что указывало на нахождение одной гидроксильной группы при С1. Вторая ОН-группа может находиться при С2 или С10. Выбор между ними был сделан сравнением ПМР-спектров самого основания и его диацетильного производного. При этом было обнаружено, что в спектре ХУ сигналы орто-ароматических протонов кольца Д проявляются в виде двухпротонного синглета при 6,95.м.д. в отличие от таковых в спектре Х1У (2 дублета по 1Н с  $J=8$  Гц при 6,78 и 7,0 м.д.), в то время как значение химсдвига протона при С<sub>3</sub> не изменяется (6,68 м.д.). Следовательно, вторая ОН-группа находится при С10 и основание Х1У имеет строение 1,10-дигидрокси-2,11-диметокси апорфина.



Следует отметить, что данные основания Х1У совпадают с таковыми рацемического изокоритуберина, полученного синтетически. Таким образом, Х1У является 4-изокоритуберином и впервые выделяется из растения.

#### I.3.4. Алкалоиды *Glaucium corniculatum* (L) Curt.

Изучался алкалоидный состав надземной части *Glaucium corniculatum*, собранной в Георгиевском районе Ставропольского края в конце цветения, начале плодоношения. Спиртовой экстракцией получили 1,36% суммы третичных алкалоидов, при хроматографическом разделении которой выделили сангвинарин, дегидрокоридин, прециентрин, изокоридин, коридин, глауфидин таликмидин, ретикулин, протопин, аллокриптопин и новое основание - норбрактеолин (ХУ1). Из четвертичной фракции суммы алкалоидов в виде иодида был выделен  $\alpha$ -оксиметилат стилопина.

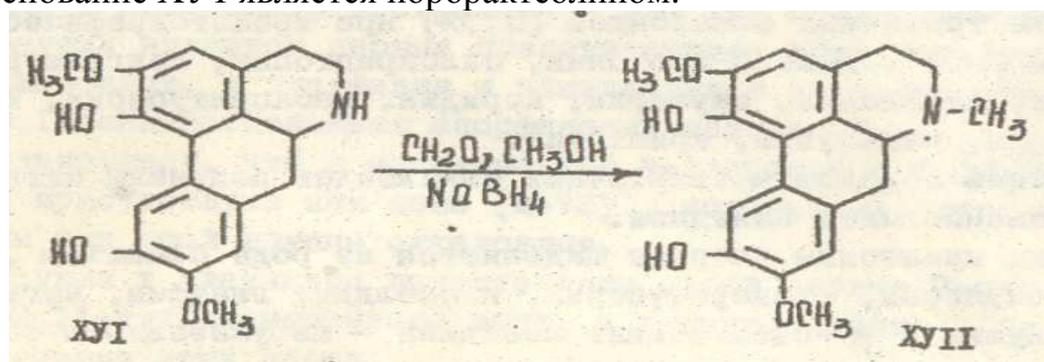
## Строение норбрактеолина,

Из фенольной части суммы алкалоидов было выделено аморфное, оптически активное основание с  $[\alpha]_D +41^\circ$  (с 0,4; метанол), состава  $C_{18}H_{18}NO_4$ , хорошо растворяющееся в органических растворителях. В его УФ-спектре имеются три максимума поглощения при 220, 280 и 310 нм ( $\lg \epsilon$  4,60; 4,10; 4,20), характерные для 1,2,9,10-тетра-замещенных апорфиновых алкалоидов. ИК-спектр показывает полосы поглощения при 3285 (NH), 3400 (OH) и  $1520 \text{ см}^{-1}$  (ароматическое кольцо).

В масс-спектре основания присутствуют пик молекулярного иона с  $m/z$  313, интенсивный пик иона  $(M-1)^+$ , а также пики ионов с  $m/z$  298  $(M-15)^+$ , 296  $(M-17)^+$ , 284  $(M-29)^+$ , 282  $(M-31)^+$ . Подобная фрагментация подтверждает принадлежность алкалоида к 1,2,9,10-тетразамещённым апорфинам.

В ПМР-спектре наблюдаются сигналы в виде синглетов от двух метоксильных групп при 3,83 м.д., от трех ароматических протонов при 6,43; 6,66 и 7,97 м.д., а также мультиплеты в области 2,5-4,0 м.д. от семи протонов. Отсутствие в ПМР-спектре сигнала N-метильной группы, а также наличие в масс-спектре пика иона  $(M-29)^+$  указывают на вторичный характер азота.

Вышеизложенные данные позволяют отнести основание к норпорфиновым алкалоидам типа глауцина, содержащим две метоксильные и две гидроксильные группы. Действительно, метилированием ХУ1 по Крейгу был получен продукт, идентичный брактеолину (ХУП). Таким образом, основание ХУ1 является норбрактеолином.



### I.3.5. Алкалоиды *Glaucium oxilobum* Boiss et Buhae.

Растение *Glaucium oxilobum* (мачок остролопастный) изучалось зарубежом и было выделено 17 алкалоидов из группы апорфина, протоберберина, бензофенантридина и протопина. Нужно отметить, что исследованию подвергались культивируемые растения. До настоящего времени природное растение химически не изучалось.

В институте химии растительных веществ АН РУз исследовали растение, собранное в Кара-Калинском районе Туркменской ССР в разные периоды вегетации.

Из растения, собранного в стадии цветения, хлороформной экстракцией получили 0,27% суммы алкалоидов, из которой выделили 9 алкалоидов - коридин, дегидрокоридин, доместицин, изокоритуберин, изоболдин, норизокоридин, N-метил коклаурин, протопин, аллокриптопин.

Растение, собранное в стадии плодоношения, содержит 0,09% суммы, из которой дополнительно к ранее выделенным 9 алкалоидам изолировали изокоридин и глауфидин.

Качественное и количественное сравнение обеих сумм показало, что главными алкалоидами, независимо от периода вегетации растения, являются коридин (46 и 36%), протопин (13% и 17%) и алло-криптопин (14% и 12%).

Алкалоиды изокоридин, глауфидин, изокоритуберин, норизокоридин, N-метил коклаурин и дегидрокоридин из вида *Glaucium oxilobum* выделяются впервые.

### I.3.6. Алкалоиды *Glaucium aquamigerum* Kar. Et Kir.

Нами исследовался малоизученный вид *Glaucium aquamigerum* (мачок чешуеносный), собранный в долине реки Чон-Кемин Киргизии в период цветения-плодоношения. Из суммы третичных алкалоидов (0,3%) при хроматографическом разделении были выделены протопин, аллокриптопин, сангвинарин, хелеритрин, хелидонин, скулерин, коридин, изокоритуберин, изоболдин, глауфин, ретикулин, криптопин.

Из фракции иодидов четвертичных алкалоидов получили магнофлорин и  $\beta$ -оксиметилат канадина.

Алкалоид криптопин впервые выделяется из рода *Glaucium*, а хелидонин, скулерин, изокоритуберин, изоболдин, глауфин, магнофлорин, ретикулин и  $\beta$ -оксиметилат канадина - из указанного вида растения.

#### Заключение.

Вданном параграфе обсуждены результаты изучения алкалоидного состава четырех видов растений рода *Glaucium* отечественными учёными: выделено 34 алкалоида, из них 9 оснований новые.

Из различных органов растения, собранного с различных мест произрастания, выделили 28 алкалоидов, из которых норкоридин, норизокоридин, дигидросангвинарин, ретикулин и колумбаин впервые выделяются из данного рода, а 8 оснований - глауфин, глауфидин, эпиглауфидин, глауния, глаунидин, изокоритуберин, дегидрокоридин, N-окись коридина - новые. По спектральным данным и химическим превращениям для них предложены строения.

Глауфин является первым представителем трифенольных апорфиновых алкалоидов, а глауфидин и эпиглауфидин - первые эпимеры 1,2,4,10,11-пентазамещенных апорфиновых оснований.

Установлено, что в масс-спектре 4-гидрокси апорфиновых алкалоидов присутствует пик иона (M-72)\*, который является характеристичным для этой группы алкалоидов.

Глаунин и глаунидин представляют собой первые 7-оксоапорфины 1,2,10,11-тетразамещенного типа, а дегидрокоридин - первый дегидроапорфин этой серии.

Из отечественного дикорастущего мачка рогатого, изолировали 12 алкалоидов, из них 6 - впервые выделяются из указанного вида, один - норбрактеолин оказался новым и для него установлено строение.

Впервые из дикорастущего растения выделено 11 алкалоидов, из которых 6 в данном виде обнаружены впервые.

Из малоизученного растения получили 14 алкалоидов, из них 8 - впервые выделяются из этого вида, а криптопин - из рода *Glaucium*.

Обнаружено, что фракция сульфатов бензофенантридиновых алкалоидов этого растения обладает выраженной антимикробной активностью.

### III. СИНТЕЗ ИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ.

Алкалоиды изохинолинового ряда представляют собой один из обширнейших классов природных продуктов, уступающих по распространенности только индольным алкалоидам. Интересно, что высокая биологическая активность, присущая производным изохинолина, проявляется практически для всех вариантов аннелированного пиридинового кольца – ароматические изохинолины (например, заптамин, эллиптицин, бензо[с]фенантридины), дигидроизохинолины (но-шпа) и тетрагидроизохинолины (леморан) нашли широкое применение в медицинской и исследовательской практике.

В общем следует заметить, что работы в области химии изохинолиновых алкалоидов и, шире, в области химии изохинолина и родственных систем, в основном сводятся к трансформации готового гетероциклического кольца в необходимом направлении, тогда как синтезу собственно исходного

изохинолина уделяется гораздо меньше внимания. Несмотря на это, работы по синтезу алкалоидов реакциями замыкания, условно говоря, пиридинового кольца, особенно в случае полного синтеза алкалоидов, довольно не редки и составляют более 60% всех работ по синтезу изохинолинов.

В данном обзоре по возможности не затронут синтез алкалоидов по реакции Бишлера-Напиральского из различных фенэтиламидов, которые подробно рассмотрены в недавнем обзоре Бентли. Полициклические изохинолины, такие как дибензпирроколины, берберины и бензо[с]фенантридины получают, как правило, циклизацией открытоцепного предшественника к циклической части молекулы, уже содержащей гетероцикл. Так, например, для получения дибензпирроколиновой системы авторы используют катализируемое комплексом Pd(0)[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> внутримолекулярное арилирование индола для синтеза соединений, являющихся агонистами и антагонистами мелатониновых рецепторов.

### III.1. Синтез ахиральных алкалоидов.

Классические методы синтеза – реакции Пикте-Шпенглера, Померанца-Фрича и Бишлера-Напиральского сейчас почти не используются для синтеза ахиральных изохинолинов. Из новых методов, вошедших в практику сравнительно недавно, нужно упомянуть синтез 3-карбокситетрагидроизохинолина исходя из *орто*-галогенметилбензола напрямую или через стадии получения эфира и кислоты.

Полициклические изохинолины, такие как дибензпирроколины, берберины и бензо[с]фенантридины получают, как правило, циклизацией открытоцепного предшественника к циклической части молекулы, уже содержащей гетероцикл. Так, типичный пример получения дибензпирроколиновой системы приведен в более старом обзоре. В данном случае авторы использовали катализируемое комплексом Pd(0)[PPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> внутримолекулярное арилирование индола для синтеза соединений, являющихся агонистами и антагонистами мелатониновых рецепторов.

Дальнейшая обработка (-)-ментолом в присутствии TsOH, нагревание, нейтрализация и колоночная хроматография приводят к соответствующим эфирам с выходом 75-91%, которые легко перевести в свободные (*R*) или (*S*) кислоты с выходом 90-100%. Важность этой методики не только в возможности синтеза хиральных изохинолинов, но и в вовлечении в реакцию неактивированного бензольного ядра, т.к. реакция Пикте-Шпенглера в своем классическом варианте требует донорных заместителей в ароматической части исходного амина.

Классические методы были использованы для получения ряда тетрациклических изохинолинов **7** [5], родственных алкалоидам куларидину и келтизину. Так, альдегид **5** превращали в бензил-ТИQ (**6**), снимали бензиль-

ную защиту параллельно с удалением атома брома и внутримолекулярным замещением получали соединение **7**. Обращает на себя внимание использование легко удаляемого атома брома в альдегиде **5** и бензил-TIQ (**6**) как защитной группы для обеспечения необходимой региоселективности реакции.

Легко образующееся бистриазолопроизводное под действием  $AlCl_3$  дает изохинолин, который действием боргидрида натрия переводят в целевой *СИНТЕЗ АЛКАЛОИДОВ ИЗОХИНОЛИНОВОГО РЯДА*

Соединения испытывались как лиганды для дофаминовых рецепторов.

Пеерсада и др. использовали разработанный А.Р. Катрицким метод синтеза производных, содержащих атомы хлора в ароматическом ядре, и основанный на использовании оксиметилбензтриазола. Легко образующееся бистриазолопроизводное под действием  $AlCl_3$  дает изохинолин, который действием боргидрида натрия переводят в целевой *СИНТЕЗ АЛКАЛОИДОВ ИЗОХИНОЛИНОВОГО РЯДА*

## II. Физиологическая активность изохинолиновых алкалоидов.

### II.1. О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ АЛКАЛОИДОВ *Thalictrum*.

Фармакологические свойства выделенных алкалоидов и их производных изучались сотрудниками лаборатории фармакологии и химиотерапии Института химии растительных веществ АН УзССР.

Дихлоргидрат тальфина, по предварительным данным, обладает противовоспалительным действием.

Йодид магнофлорина и его диацетильное производное проявляют курареподобное и гипотензивное действия.

Фетидин обладает выраженным гипотензивным и противовоспалительным действиями. Фетидин разрешен к широкому применению в медицине в качестве гипотензивного препарата, поэтому разработан также технологический регламент получения дихлоргидрата фетидина.

## II.2. Фармакологические свойства некоторых алкалоидов *Berberis*.

Фармакологические свойства обсужденных выше алкалоидов и их производных изучались в лаборатории фармакологии и токсикологии Института химии растительных веществ АН РУз доктором мед. наук Ф.С. Садритдиновым.

В результате проведенных исследований установлено, что сумма алкалоидов из растения *B.integerrima*, оказывает адренолитическое, спазмолитическое действие, стимулирующий эффект на мускулатуру матки.

Хлоргидрат таликмидина обладает центральным адренолитическим и противокашлевым действием, но вместе с этим у интактных животных он вызывает каталепсию и ступор.

Алкалоиды бербамунин, обаберин, изототетрандрин и оксиакантин обладают гипотензивными свойствами.

Диодметилат оксиакантина оказывает ганглиоблокирующий эффект и в относительно больших дозах вызывает нервномышечный блок,

## II.3. Фармакология алкалоидов *Glaucium*.

Результаты фармакологических исследований, проведенных в лаборатории фармакологии и химиотерапии Института химии растительных веществ АН РУз, показали, что фракция сульфатов бензофенантридиновых алкалоидов, полученная из *Glaucium aquatigerum* обладает выраженной антимикробной активностью в отношении грамположительных бактерий в концентрациях 15,6-31,25 мкг/мл, в отношении грамотрицательных бактерий - 125-250 мкг/мл, а по отношению к грибкам - в концентрациях 3,9-7,8 мкг/мл.

## ВЫВОДЫ

1. Обобщены и обсуждены материалы по исследованию изохинолиновых алкалоидов растений рода *Thalictrum*, выполненных в Узбекистане.
2. Обобщены и обсуждены материалы по выделению, доказательству строения, синтезу некоторых алкалоидов растений рода *Berberis*.
3. Обобщены и обсуждены материалы по выделению, доказательству строения изохинолиновых алкалоидов дикорастущих видов растений рода *Glaucium*.
4. Приведена краткая характеристика методов синтеза изохинолиновых алкалоидов как хиральной, так и нехиральной структуры.
5. Приведена физиологическая активность и фармакологические свойства лечебных препаратов на основе изохинолиновых алкалоидов.

## Список цитируемой литературы.

1. И.А.Каримов. Юксак маънавият – энгилмас куч. Тошкент, Маънавият, 2008, 176б.
2. И.А.Каримов. Узбекистон мустакилликка эришиш остонасида. Тошкент, Узбекистон, 2012, 440б.
3. Х.Г.Пулатова, С.Абдижаббарова, З.Ф.Исмаилов, С.Ю.Юнусов, Химия природ, соедин., 59 (1968).
4. С.Абдижаббарова, З.Ф.Исмаилов, С.Ю.Юнуоов, Химия природ, соедин., 330(1968).
5. С.Абдижаббарова, З.Ф.Исмаилов, С.Ю.Юнусов, Химия природ, соедин., 279(1970).
6. Решение комитета по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР о выдаче авторского свидетельства по заявке № 1381956/31-16 от 11 декабря 1970 года.
7. А.Каримов, М.В.Тележенецкая, К.Л.Лутфуллин, С.Ю.Юну-**Сов.** Алкалоиды *Ehium vulgare* и *BERBERIS oblonga*. ХИМИЯ природ.соедин., 433 (1975).

8. А.Каримов, М.В.Тележенецкая, К.Л.Лутфуллин, С.Ю.Юнусов, Новый четвертичный алкалоид из *BERBERIS oblonga*. Химия природ.соедин., 530 (1975).
9. А.Каримов, М.В.Тележеицкая, К.Л.Лутфуллин, С.Ю.Юну-оов, Облонгин - новый четвертичный алкалоид из *BERBERIS oblonga*. Химия природа.соедин., 117 (1976).
10. А.Каримов, М.В.Тележенецкая, К.Л.Лутфуллин, С.Ю.Юнусов, Синтез иодметилата (<sup>+</sup>-)-7-гидрокси-6-метокси-1-(4-гидроксифенетил)-2-метил-1,2,3, 4-тетрагидроизохинолина. Химия природ.соедин., 119 (1976).
11. А.Каримов, М.В.Тележенецкая, К.Л.Лутфуллин, С.Ю.Юнусов, Алкалоиды трех видов *BERBERIS*. Химия природ, соедин., 558 (1976).
12. А.Каримов, М.В.Тележенецкая, К.Л.Лутфуллин, С.Ю.Юнусов. Алкалоиды *Berberis*. Новый алкалоид облонгамин, Химия природ.соедин., 80 (1977).
13. А.Каримов, М.В.Тележенецкая, К.Л.Лутфуллин, С.Ю.Юнусов, Алкалоиды *BERBERIS* . 2-N-метилбербамина из *BERBERIS oblonga*. Химия природ.соедин., 227 (1978).
14. А.Каримов,; М.В.Тележенепкая, К.Л.Лутфуллин, С.Ю.Юнусов, Алкалоиды *Berberis integrifolia*. Химия природ, соедин., 419 (1978).
15. Каримова С.У., Исраилов И.А., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. Строение глауфина.- Химия природ, оедин., 1978, №6, стр.814.
16. Исраилов И.А., Каримова С.У., Юнусов М.С, Юнусов С.Ю. Строение глауфидина.- Химия природ, соедин., 1979, № I, стр.104-105.
17. Исраилов И.А., Каримова С.У., Юнусов М.С . Алкалоиды *Glaucium*. - Химия природ, оедин., 1979, № 2, стр.125-137.
18. Исраилов И.А., Каримова С.У., Юнусов М.С, Юнусов С.Ю. Строение глаунина м глаунидина.- Химия природ, соедин., 1979, N 3, стр. 415-416.
19. Исраилов И.А., Каримова С.У., Юнусов М.С, Юнусов С.Ю. Апорфиновые алкалоиды.- Химия природ. соедин., 1980, N3, отр.279-312.
20. Каримова С.У., Исраилов И.А., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Glaucium fimbrilligerum*. - Химия природ. соедин., 1980,