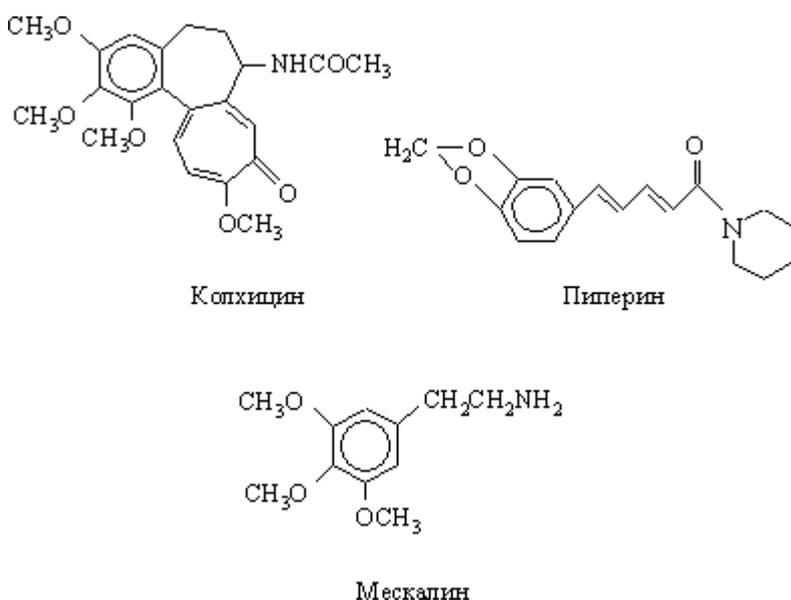


Лекция № 11

«Алкалоиды.»

С древнейших времен человек использовал алкалоиды как лекарства, яды и колдовские зелья, однако структура многих из этих соединений была определена относительно недавно. Термин «алкалоид» («похожий на щелочь») был предложен в 1819 фармацевтом В.Мейснером. Первое современное определение (1910), данное Э.Винтерштейном и Г.Триром, описывает алкалоид в широком смысле как азотсодержащее вещество основного характера растительного или животного происхождения; при этом истинный алкалоид должен удовлетворять четырем условиям: 1) атом азота должен быть частью гетероциклической системы; 2) соединение должно иметь сложную молекулярную структуру; 3) оно должно проявлять значительную фармакологическую активность и 4) иметь растительное происхождение.

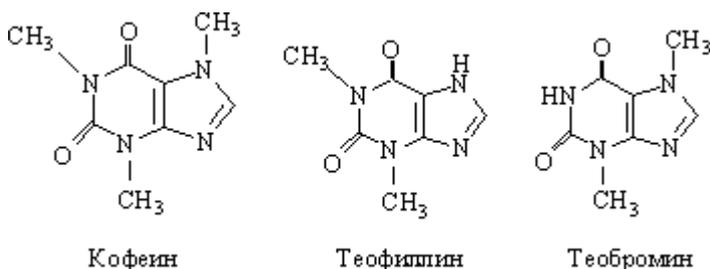
К настоящему времени выделено свыше 10 000 алкалоидов разнообразных структурных типов, что превышает число известных соединений любого другого класса природных веществ. Неудивительно, что классическое определение Винтерштейна – Трира устарело: соединения, рассматриваемые большинством химиков и фармакологов как алкалоиды, не отвечают всем его требованиям. Например, колхицин и пиперин не имеют основного характера, в то же время колхицин и такие β -фенилэтиламины, как мескалин, не являются гетероциклами:



Сложность структуры – слишком расплывчатое понятие, чтобы входить в определение: то, что сложно для одних химиков, кажется простым для других. Фармакологическая активность – неудачный критерий, поскольку многие вещества проявляют ее, если присутствуют в достаточных дозах. Если включить ее в определение, придется оговорить уровень доз. Многие вещества со структурой классических алкалоидов получены из материалов не растительного происхождения – тканей животных, грибов (в том числе плесневых), бактерий. Так что новое определение понятия «алкалоид», с одной стороны, должно охватывать возможно большее число соединений, относимых к алкалоидам большинством исследователей, а с другой – исключать такие классы природных азотсодержащих соединений, как алифатические амины, аминокислоты, аминсахара, белки и пептиды, нуклеиновые кислоты, нуклеотиды, птерины, порфирины и витамины. Следующее определение, предложенное У.Пельтье, отвечает этим условиям и поэтому получило широкое признание: алкалоид – это

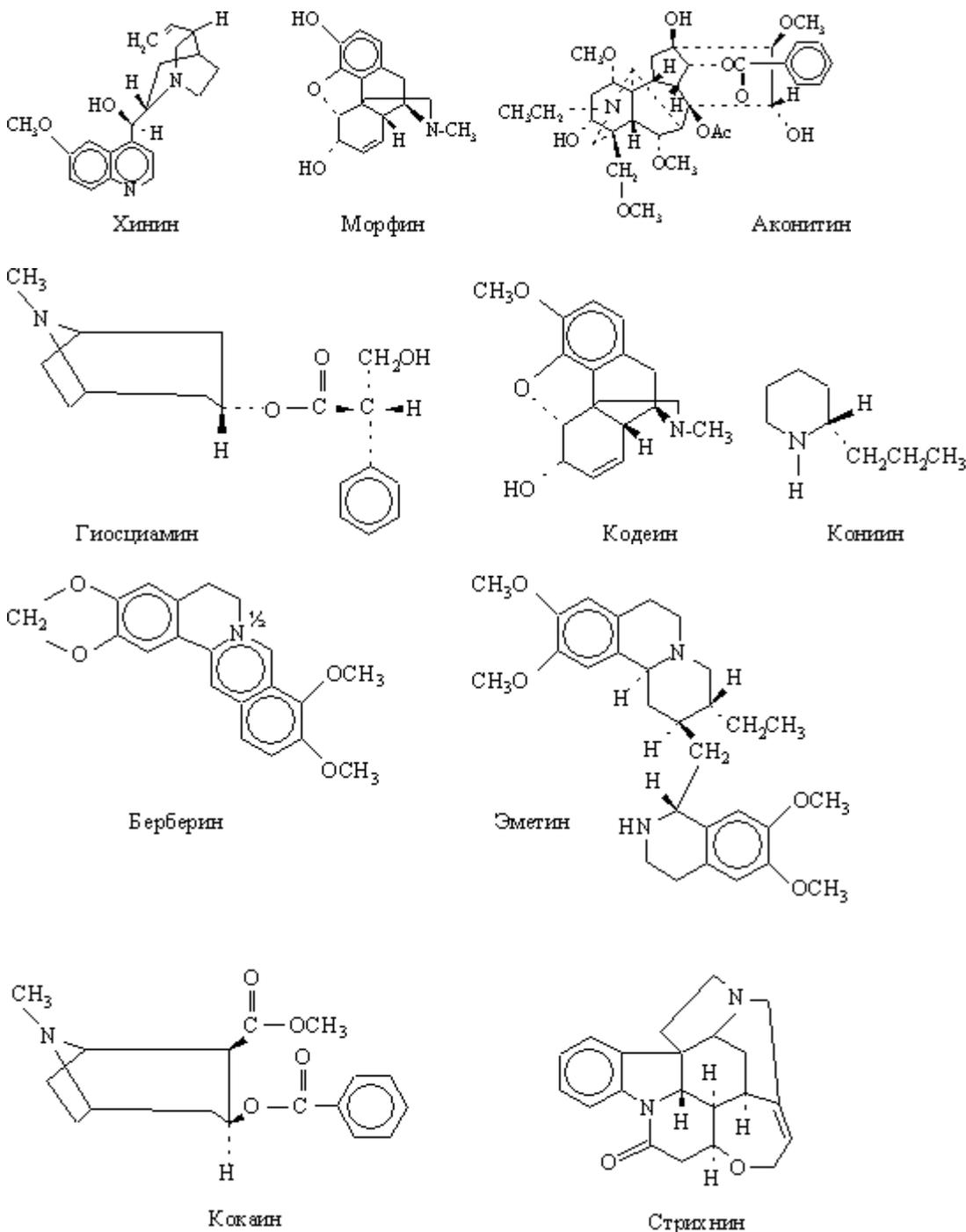
циклическое органическое соединение, содержащее азот в отрицательной степени окисления и имеющее ограниченное распространение среди живых организмов.

Требование наличия циклического фрагмента в структуре молекулы исключает из списка алкалоидов простые низкомолекулярные производные аммония, а также циклические полиамины, такие, как путресцин $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, спермидин $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ и спермин $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$. В то же время требование наличия азота в отрицательной степени окисления (с.о.) обуславливает включение в список алкалоидов аминов (с.о. -3), аминоксидов (-1), амидов (-3) и четвертичных аммониевых солей (-3), но исключает нитро- ($+3$) и нитрозо- ($+1$) соединения. При этом важно, чтобы соблюдалось условие ограниченной распространенности в живой природе, иначе почти все природные азотистые соединения пришлось бы причислить к алкалоидам. Определение алкалоидов, предложенное Пельтье, удобно в том отношении, что подтверждает отнесение к алкалоидам большинства тех соединений, которые, хотя традиционно считаются алкалоидами, должны были бы исключаться из их числа согласно классическому определению Винтерштейна – Трира. Это, например, колхицин, пиперин, β -фенилэтиламины, рицинин, генцианин, буфотоксин. Поскольку структурой соединения определяется его принадлежность к алкалоидам, антибиотики соответствующей структуры (например, циклосерин, глиотоксин, митомицин С, пенициллин, стрептомицин и стрептонигрин) тоже могут быть отнесены к алкалоидам:



Начало химии алкалоидов обычно относят к 1803, когда Л.-Ш.Деронь выделил из опиума – высохшего на воздухе млечного сока снотворного (опийного) мака *Papaver somniferum* – смесь алкалоидов, которую он назвал наркотином. Затем в 1805 Ф.Сертурнер сообщил о выделении морфина из опиума. Он приготовил несколько солей морфина и показал, что именно морфином обуславливается физиологическое действие опиума. Позднее (1810) Б.Гомес обработал спиртовой экстракт коры хинного дерева щелочью и получил кристаллический продукт, который назвал «цинхонино». П.Пельтье и Ж.Кавенту на фармацевтическом факультете Сорбонны (1820) выделили из «цинхонино» два алкалоида, названные хинином и цинхонином. Позднее исследователи получили более двух десятков оснований из экстрактов коры хинного дерева и растений рода ремиджия (*Remijia*) сем. мареновых. Между 1820 и 1850 было выделено и описано большое число алкалоидов новых разнообразных типов. Среди них аконитин из растений рода аконит (*Aconitum*, борец) – одно из наиболее токсичных веществ растительного происхождения; атропин – оптически неактивная форма гиосциамина и мощное мидриатическое средство (даже $4 \cdot 10^{-6}$ г вызывают расширение зрачка); колхицин – алкалоид безвременника осеннего, применяемый при лечении подагры; конииин представляет особый исторический интерес, поскольку именно он стал орудием казни Сократа в 399 до н.э., когда великий философ был вынужден выпить чашу с настоем болиголова (*Conium maculatum*); кодеин – близкий к морфину алкалоид, являющийся ценным обезболивающим и противокашлевым средством; пиперин – алкалоид черного перца (*Piper nigrum*); берберин – алкалоид из корней барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris*); стрихнин – очень ядовитый алкалоид, содержащийся в семенах чилибухи (*Strychnos nux-vomica*) и используемый при

некоторых сердечных болезнях и для истребления грызунов; эметин содержится в корне ипекакуаны (*Cephaelis ipecacuanha*, рвотный корень) – рвотное и противопрозоидное средство, применяется для лечения амёбной дизентерии; кокаин содержится в листьях тропических растений рода *Erythroxylum*, главным образом в коке (*E. coca*), используется в медицине как местноанестезирующее средство:

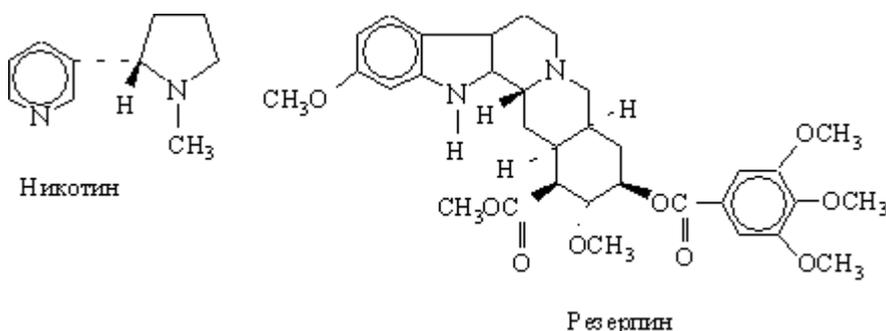


Алкалоиды часто встречаются в виде солей растительных кислот. Одни из них присутствуют в растениях в соединениях с сахарами (например, соланин в картофеле *Solanum tuberosum* и томатах *Lycopersicon esculentum*), другие – в форме амидов (например, пиперин из черного перца) или сложных эфиров (кокаин из листьев *Erythroxylum coca*), а третьи сохраняются в твердом состоянии в омертвевших тканях, таких, как клетки коры. Алкалоиды обычно неравномерно распределены по разным

частям растения. Обычно в алкалоидосодержащем растении встречается сразу несколько алкалоидов, иногда до 50.

Распространение алкалоидов обычно ограничено определенными семействами и родами растительного царства; редки случаи, когда все или бóльшая часть членов более крупных таксономических групп содержит алкалоиды. Хотя около 40% семейств растений включает хотя бы один алкалоидоносный вид, алкалоиды были обнаружены лишь в 9% из более чем 10000 родов. Среди покрытосеменных они в изобилии встречаются в некоторых двудольных, особенно в семействах *Apocynaceae* (квебрахо, кора перейры, кендырь); *Compositae* (крестовник, амброзия); *Berberidaceae* (европейский барбарис); *Leguminosae* (раkitник, утесник, люпин); *Lauraceae* (розовое дерево); *Loganiaceae* (американский жасмин, виды *Strychnos*); *Menispermaceae* (луносемянник); *Papaveraceae* (мак, чистотел); *Ranunculaceae* (аконит, дельфиниум); *Rubiaceae* (хинная кора, ипекакуана); *Rutaceae* (цитрус, пилокарпус), *Solanaceae* (табак, томат, картофель, красавка, белена, дурман). Алкалоиды редко находят в тайнобрачных (споровых), голосеменных и однодольных растениях. Однако среди последних *Amaryllidaceae* (амариллис, нарцисс) и *Liliaceae* (безвременник, чемерица) являются важными алкалоидоносными семействами. Семейство маковых (*Papaveraceae*) необычно в том отношении, что все его виды содержат алкалоиды. Большинство растительных семейств занимают промежуточную позицию, когда не все, но часть видов какого-либо рода или близкие роды содержат алкалоиды. Так, виды родов *Aconitum* и *Delphinium* в семействе лютиковых (*Ranunculaceae*) содержат алкалоиды, тогда как бóльшая часть других родов того же семейства (*Anemone*, *Ranunculus*, *Trollius*) алкалоидов не содержат. Обычно данный род или близкие роды содержат одни и те же или структурно родственные алкалоиды; например, семь различных родов семейства паслёновых (*Solanaceae*) содержат гиосциамин. Простые алкалоиды часто встречаются в многочисленных и ботанически не родственных растениях, тогда как распространение более сложных алкалоидов (таких, как колхицин и хинин) обычно ограничено одним видом или родом растений, для которых содержание такого алкалоида служит отличительным признаком.

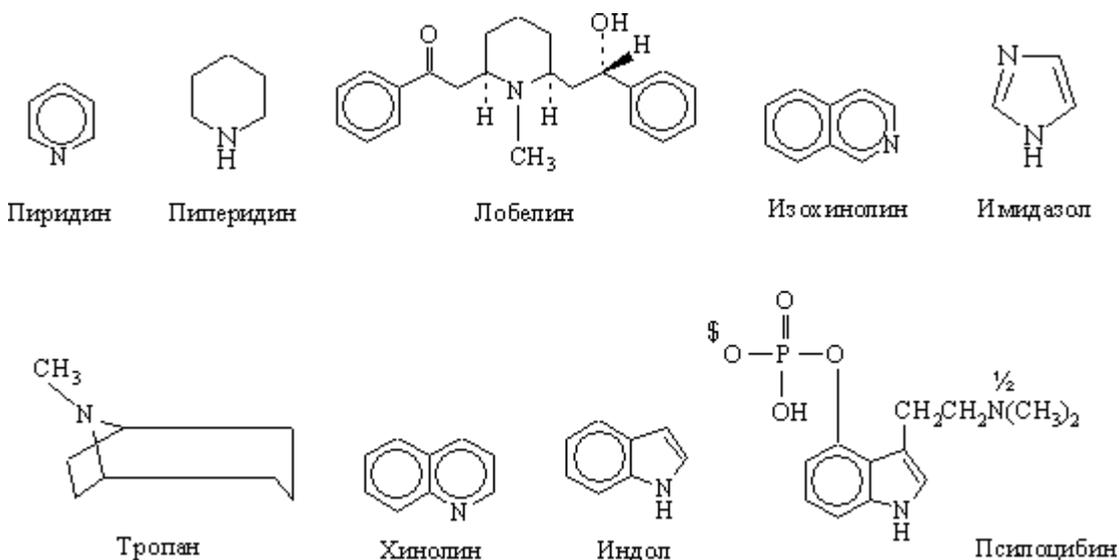
В качестве примеров соединений, которые широко известны как алкалоиды, – морфин (опийный мак, *Papaver somniferum*) – первый алкалоид, выделенный в чистом виде (Сертюнер, 1805); никотин (табак, *Nicotiana tabacum*); стрихнин (*Strychnos nuxvomica* и *S. ignatii*); хинин (хинная корка, *Cinchona*); кониин (болиголов, *Conium maculatum*) – первый синтезированный алкалоид (А.Ладенбург, 1886). Последние три алкалоида были выделены Пельтье и Кавенту в 1819, 1820 и 1826 соответственно. Пример современного алкалоида – резерпин (раувольфия змеиная, *Rauvolfia serpentina*), применяемый в медицине как антигипертензивное средство и транквилизатор:

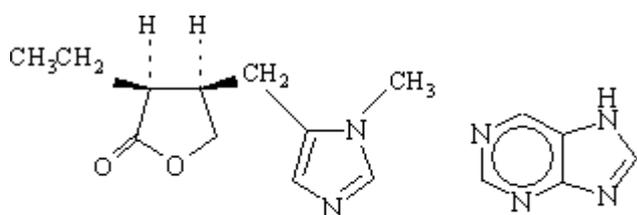


Номенклатура алкалоидов не была систематизирована – как из-за сложности соединений, так и по историческим причинам. Все названия имеют суффикс -ин и произведены разными путями: от родовых названий растений (гидрастин от *Hydrastis*

canadensis и атропин от *Atropa belladonna*); от видовых названий растений (кокаин от *Erythroxylon coca*); от названий лекарственного растения, из которого выделен алкалоид (эрготамин от английского ergot – спорынья); от выявленной физиологической активности (морфин от Морфея – древнегреческого бога сна); от личного имени (пельтьерин назван в честь химика Пьера Жозефа Пельтье; по названию этого алкалоида названа группа алкалоидов – группа пельтьерина). Пельтье выделил ряд алкалоидов – эметин (1817), колхицин (1819), стрихнин (1819), бруцин (1820), цинхонин (1820), хинин (1820), кофеин (1820), пиперин (1821), кониин (1826), тебаин (1835) и, между прочим, зеленый пигмент растений хлорофилл, которому он дал название.

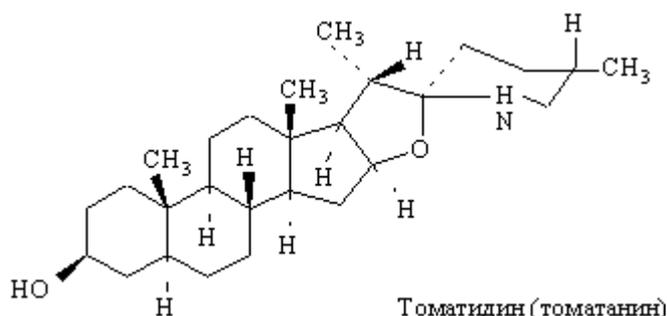
Две обычно используемые системы классифицируют алкалоиды по родам растений, в которых они встречаются, или на основании сходства молекулярной структуры. Классы алкалоидов, члены которых объединены по источнику выделения, – это алкалоиды аконита, аспидоспермы, хинного дерева, спорыньи, эфедры, ибоги, ипекакуаны, люпина, опийного мака, раувольфии, крестовника, картофеля, стрихноса (рвотного ореха) и иохимбе. Химическая классификация основана на особенностях молекулярного азотно-углеродного скелета, общих для членов данной группы алкалоидов. Главные структурные классы включают пиридиновые (никотин), пиперидиновые (лобелин), тропановые (гиосциамин), хинолиновые (хинин), изохинолиновые (морфин), индольные (псилоцибин, активное начало мексиканских галлюциногенных грибов, резерпин и стрихнин), имидазольные (пилокарпин), стероидные (томатидин из томатов), дитерпеноидные (аконитин), пуриновые (кофеин из чая и кофе, теофиллин из чая и теобромин из чая и какао) алкалоиды:





Пилокарпин

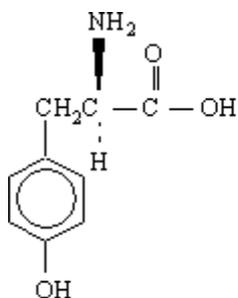
Пури́н



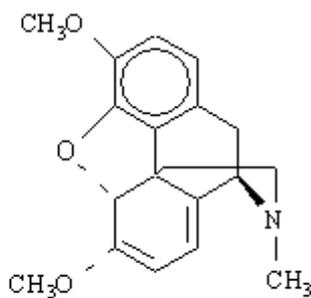
Томатидин (томатанин)

Одна из наиболее захватывающих и увлекательных сторон химии алкалоидов – это их синтез в растениях. В течение последних десятилетий химики предложили много биогенетических схем синтеза различных алкалоидов. Большая часть этих схем основана на мысли, что алкалоиды образуются из относительно простых предшественников, например, фенилаланина, тирозина, триптофана, гистидина, ацетатных и терпеновых остатков, метионина и других аминокислот, таких, как антраниловая кислота, лизин и орнитин. Структуры большинства алкалоидов можно вывести теоретически из таких простых предшественников, используя немногие хорошо известные химические реакции. Несколько простых алкалоидов были синтезированы из производных аминокислот в физиологических условиях с применением таких биогенетических концепций. С помощью радиоактивных меток эти теории были подвергнуты экспериментальной проверке.

Биосинтетические исследования алкалоидов включают введение меченых предшественников в растения с последующим (после надлежащего периода роста) выделением алкалоидов. Полученные алкалоиды подвергают последовательным реакциям расщепления, чтобы определить положение меченых атомов. Этот метод продемонстрировал, что тебаин, кодеин и морфин последовательно образуются в растении из тирозина:



Тирозин



Тебаин

Сходные эксперименты продемонстрировали, что многие другие алкалоиды (никотин, гиосциамин, пеллотин, папаверин, колхицин, грамин) синтезируются из аминокислот. В настоящее время произошел качественный скачок в исследованиях биогенеза алкалоидов: в растительную систему биосинтеза успешно вводят не только аминокислоты, ацетаты и мевалонолактон, но и в некоторых случаях большие промежуточные соединения.