

Алкалоиды группы хинолина и изохинолина.

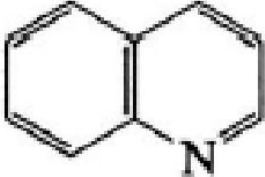
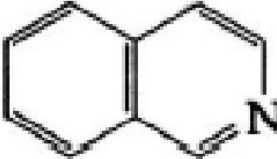
Доцент кафедры аналитической
токсикологии, фармацевтической химии и
фармакогнозии

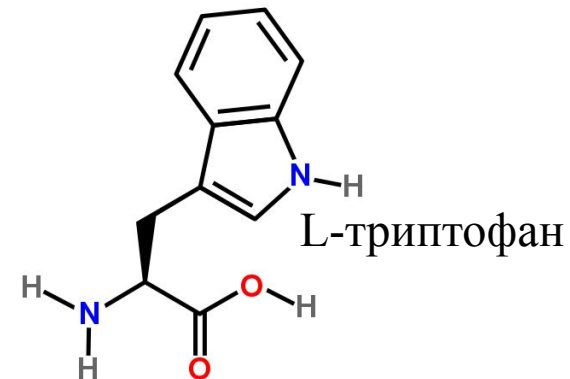
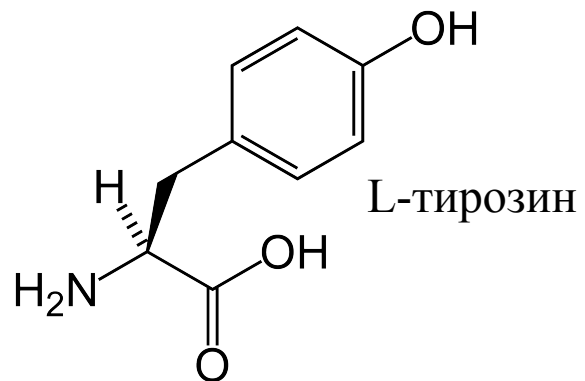
Лисовская С.Б.

Вопросы для рассмотрения

- Особенности биогенеза группы хинолина на примере подгруппы хинина
- Особенности биогенеза группы хинолина на примере 2- 4- производных хинолона
- Особенности биогенеза группы изохинолина на примере подгруппы морфина
- Применение в медицине и физиологическая роль в растениях изучаемой группы
- Распространение в царстве растений. Основные представители

Биогенез группы

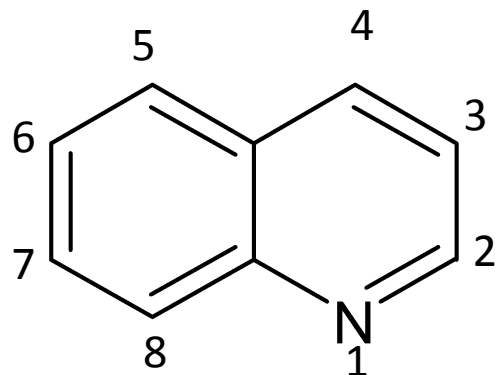
Тип алкалоида	Структура N-гетероцикла	Биосинтетический предшественник N-гетероцикла	Представители
Хинолин		Триптофан	Хинин, цинхонин
Изохинолин		Тирозин	Морфин, кодеин, папаверин, берберин, сангвинарин, тубокурарин



Биогенез группы

- **Хинолиновые алкалоиды** за счет внутримолекулярных перегруппировок ведут свое начало от единого предшественника **стриктозидина** вместе со сложными индольными алкалоидами типа *Corynanthe*, таких как йохимбин, содержащегося в коре африканского дерева *Corynanthe yohimba* (Мареновые), получаемого взаимодействием **триптамина** продукта из **шикиматного пути** и **секологанина** — продукта получаемого из гликолиза через **пируват**. Другой путь включает взаимодействие **метилантранилата с β -кетокислотами**.
- **Изохинолиновые алкалоиды** занимают 2 место по своей численности, уступая в этом отношении только индольным. Первым алкалоидом биогенез которого был расшифрован, а алкалоид выделен и идентифицирован был **берберин** из барбариса обыкновенного *Berberis sp.* (Барбарисовые), а затем у опийных алкалоидов. Биосинтез этих алкалоидов начинается в **цитозоле клеток** из **двух** молекул **L-тирозина**, одна из которых декарбоксилируется в **тирамин**, вторая - гидроксилируется в **ДОФА** (дигидроксифенилаланин) с помощью фенолоксидазы. Далее образуется **дофамин** за счет декарбоксилирования ДОФА или гидроксилирования тирамина фенолоксидазой; такая альтернативность объясняется присутствием в растительных экстрактах одновременно активных ферментов обоих путей образования дофамина.

Группа хинолина



Биогенез алкалоидов
подгруппы хинина: хинин,
хинидин, цинхонин,
цинхонидин

Биогенез протекает с включением продукта шикиматного пути (каскад из 7-ми ферментативных реакций) **хоризмата**, который является общим предшественником получения ароматических соединений, в том числе и хинонов.

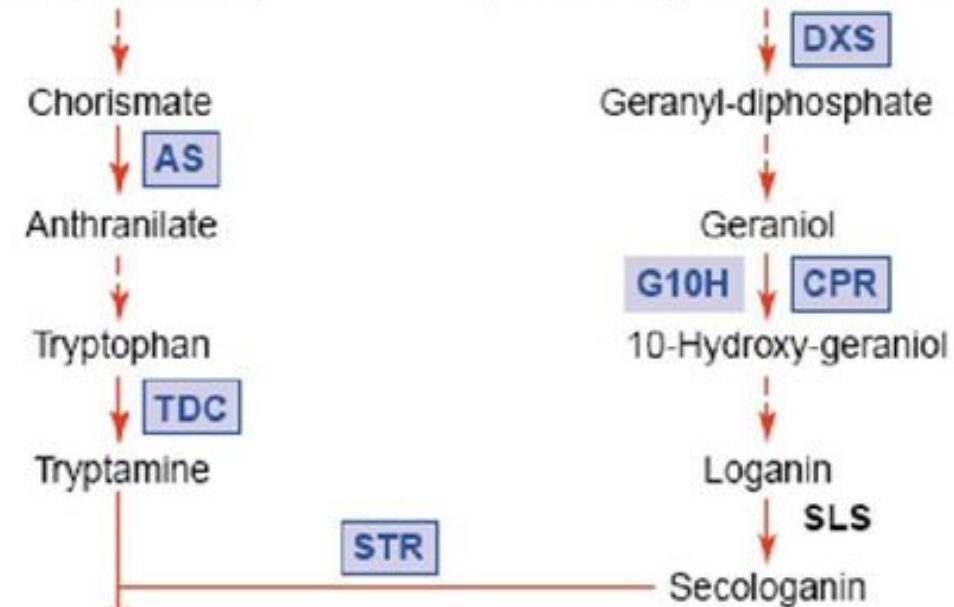
Хоризмат под действием фермента **антранилатсинтазы** переходит в **антранилат** далее к **триптофану**, который декарбоксилируясь переходит в **триптамин**, соединение которого с **секологанином**, продуктом получения из пирувата приводит к родоначальнику **стриктозидину**, далее к цинхонину.

Цинхонин состоит из **хинолинового ядра**, связанного **через метиленовый мостик с хинуклидиновым ядром**, имеющим винильную группу.

Хинуклидиновый фрагмент содержит **3 асимметрических углеродных атома у цинхонина и 4 у хинина**.

Shikimate pathway

Pyruvate + glyceraldehyde 3-phosphate



Strictosidine

ЦИНХОНИН

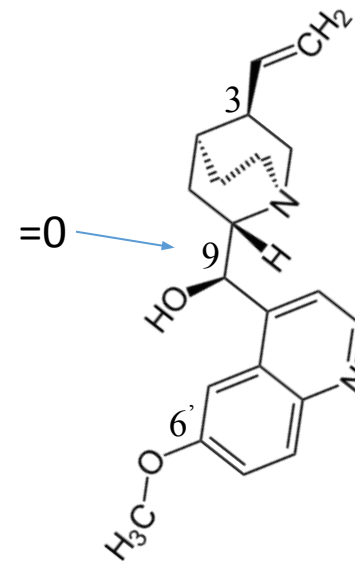
ХИНИ



Гетероциклическая система **цинхонина** лежит в основе химического строения хинина и его природного правовращающего оптического изомера **хинидина**.

Хинин

- **Хинин** открыт одновременно с цинхонином Пельтье и Кавенту в 1820 г. , его химическая формула установлена Штреккером в 1854 г. В коре хинного дерева кроме хинина содержится еще около 30 алкалоидов.
- **Хинин и цинхонин**, а также их синтетические аналоги фармакологически активны против малярии. Заместители в положении 3 и 6' влияют на активность, а окисление в положении 9 приводит к образованию единого хинона. В настоящее время наблюдается увеличение устойчивых форм малярии к действию препаратов этой группы. Альтернатива – **сесквитерпеноид артемизинин** полыни однолетней (*Artemisia annua*).
- **Физико-химические свойства.** Безводный хинин аморфный мелкоигльчатый порошок с температурой плавления 177°C , выпадающий из растворов солей при прибавлении аммиака, легко переходящий в кристаллическую форму, имея в своем составе три молекулы воды.
- Хинин очень мало растворим в воде, хорошо растворим в спирте и эфире, довольно легко в хлороформе, трудно в бензоле. Растворы хинина имеют горький вкус и сильно щелочную реакцию, $D = -158,2^{\circ}$. Хинина сульфат флуоресцирует в водном растворе.
- Из солянокислых растворов при обработке щавелевой кислотой выпадает осадок цинхонида, встречающийся в *Cinchona succirubra* (цинхона красносочковая), *C. officinalis* L., *C. Lactifolia* (цинхона широколистная), *C. Ledgeriana* (Леджера) (хинина до 18,5 %).



Домен: [Эукариоты](#)
Царство: [Растения](#)
Отдел: [Цветковые](#)
Класс: [Двудольные](#)
Порядок: [Горечавкоцветные](#)
Семейство: [Мареновые](#)
Род: **Хинное дерево**

Международное научное название

Cinchona [L.](#)

Идентификация в объектах

1. Реактивы, дающие с алкалоидами простые соли:

- раствор таннина, пикриновая, пикролоновая и некоторые другие органические кислоты.

2. Реактивы, дающие с алкалоидами комплексные соединения, которые делятся на 2 подгруппы:

а) реактивы, содержащие в своем составе металлоиды:

I_2/KI - реактив Бушарда-Вагнера

$H_3PO_4 \cdot 12MoO_3$ - фосфорномолибденовая кислота (реактив Зонненшейна)

$H_3PO_4 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$ - фосфорновольфрамовая кислота (реактив Шейблера)

б) реактивы, содержащие в своем составе металлы:

1) BiI_3/KI - реактив Драгендорфа ($KBiI_4$)

2) CdI_2/KI - реактив Марме (K_2CdI_4)

3) HgI_2/KI - реактив Майера (K_2HgI_4)

4) H_2PtCl_6 - платинохлористоводородная кислота

5) $HAuCl_4$ - золотохлористоводородная кислота

Эритрохинная реакция протекает под действием бромной воды и калия гексацианоферрата (III) в щелочной среде на раствор хинина; появляется красное окрашивание. Эта реакция в 10 раз чувствительнее талейохинной, но окрашивание сохраняется короткое время.

Механизм реакции заключается в окислении и галогенировании хинолинового фрагмента с образованием 5,5-дибром-6-оксохинолинпроизводного, его дальнейшей гидратации, изомеризации, конденсации с аммиаком, в результате чего получается оксооловый краситель зеленого цвета: талейохин

Применение в медицине

Фармакологическое действие

- замедляет ритм сердца, снижая скорость проводимости нервного импульса, из-за чего применяется при аритмиях.
- Благодаря выраженному горькому вкусу хинин усиливает выделение желудочного сока железами.
- В небольших количествах хинин снижает температуру тела, поэтому раньше его использовали в качестве жаропонижающего средства. Даже в наше время он входит в состав комбинированных лекарств, снижающих температуру.
- Польза хинина в его успокаивающем действии, которое проявляется не только в отношении сердечно-сосудистой системы, но и при выраженных эмоциональных нагрузках. Он всегда входил в состав седативных препаратов.
- Слабый обезболивающий эффект хинина дополняют другие препараты похожего действия.
- Негативно влияет на одну из стадий размножения малярийного плазмодия. Тормозит развитие бесполой формы.
- Хинин применялся в гинекологии. Он обладает выраженной сократительной способностью и стимулирует сокращение матки.

Токсикология

- Являясь средством, усиливающим сокращение матки, хинин неоднократно использовался при криминальных абортах. Смерть при отравлении хинином наступает от паралича дыхания и сердца.
- Побочное общетоксическое действие хинина как лекарственного средства, проявляющееся при больших дозах в сильной головной боли, шуме в ушах, поносе, кожных сыпях, расстройстве зрения и слуха и т. п., причина развития медицинского гепатита.

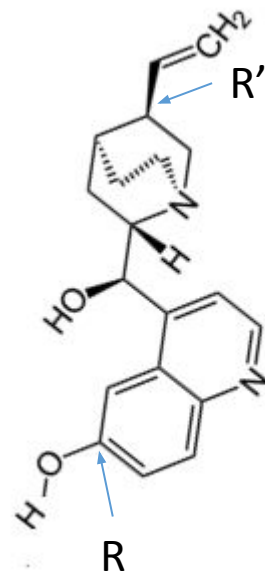
Синтетические производные

- Большинство лекарственных веществ производных хинолина можно разделить на следующие группы:
- 1.Производные цинхонана (соли хинина, хинидин)
- 2.Производные **8-оксихинолина** (хинозол, нитроксолин, хлорхинальдол, энтеросептол)
- 3.Производные 4-аминохинолина (хингамин, трихомонацид)
- 4.Производные 4-хинолона (офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин).
- Представители иных групп Анальгин-хинин

Группа купреина

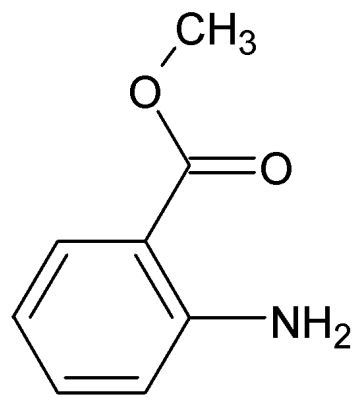
- **Remijia redunculata** (лат. Rubiaceae)-**Ремиссия пузырчатая** семейство мареновых. Химический состав алкалоидов близких к хинину: купреин, этилкупреин, гидрокупреин, оптохин (этилгидрокупреин), апокупреин, оксиэтилапокупреин, этилапокупреин, эукупин, изооктилкупреин)
- Изооктилкупреин (Вуцин) обладает **антимикробной активностью**, оптохин эффективен при **пневмококковых инфекциях**.

Группа хинолинового ряда имеют два третичных атома азота, являясь основаниями, где более основные свойства проявляет атом азота в хинуклидиновом кольце.

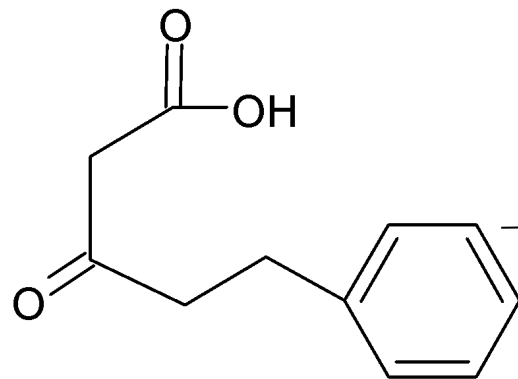


Хинин	Хинидин	CH ₃ O-	CH ₃ :CH-
Цихонин	Цихосин	H-	CH ₃ :CH-
Гидрохинин	Гидрохинидин	CH ₃ O-	CH ₃ :CH ₂ -
Гидроцихонин	Гидроцихосин	H-	CH ₃ :CH ₂ -
Хининал	Хинидинал	CH ₃ O-	-CHO
Хинсин	Хинсинидин	CH ₃ O-	-COOH
Этилхинин	Этилхинидин	CH ₃ O-	-COOC ₂ H ₅
Купреин	-	HO-	CH ₃ :CH-
Этилкупреин	-	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ :CH-
Гидрокупреин	Гидрокупредин	HO-	CH ₃ :CH ₂ -
Этилгидрокупреин (Оптохин)	Этилгидрокуаредин	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ :CH ₂ -
Апокупреин	-	HO-	CH ₃ :CH ₂ :C-
Оксиэтилапокупреин	-	HO	CH ₃ :CH ₂ :C-
Этилапокупреин	-	C ₂ H ₅ O-	CH ₃ :CH ₂ :C-
Изоамилгидрокупреин (Эукупин)	-	изо-C ₅ H ₁₁ O-	CH ₃ :CH ₂ -
Изооктилгидрокупреин	-	изо-C ₈ H ₁₇ O-	CH ₃ :CH ₂ -
(-)-изомер	(-)-изомер	R	R'

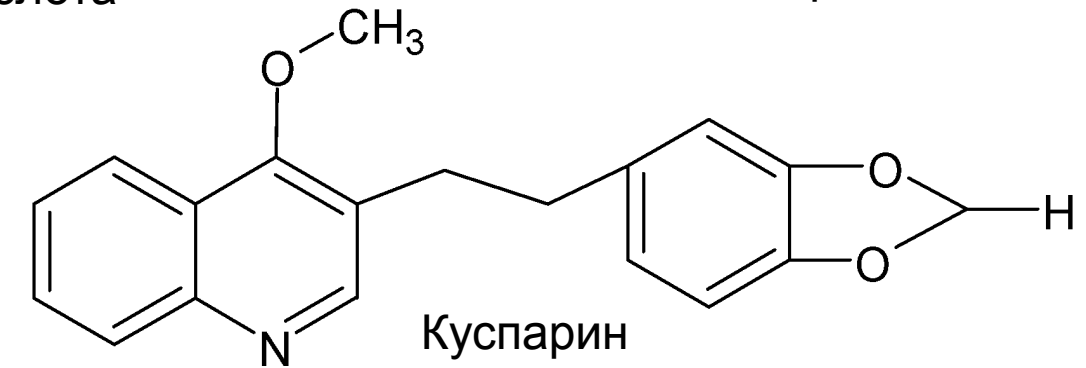
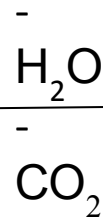
**Простые производные хинолина
производные 2-хинолона и 4-хинолона**



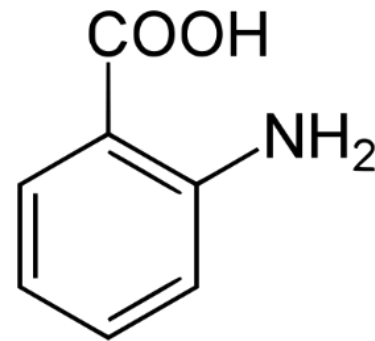
+



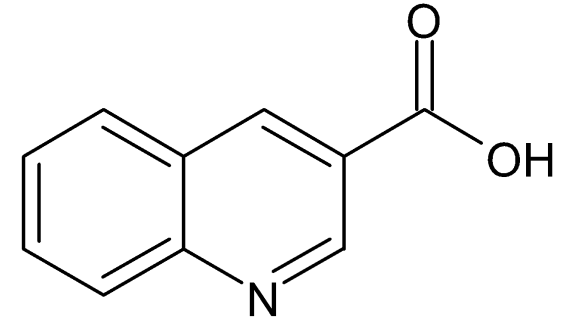
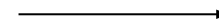
В-кетобензилмасляная
кислота



Куспарин



Антраниловая
кислота

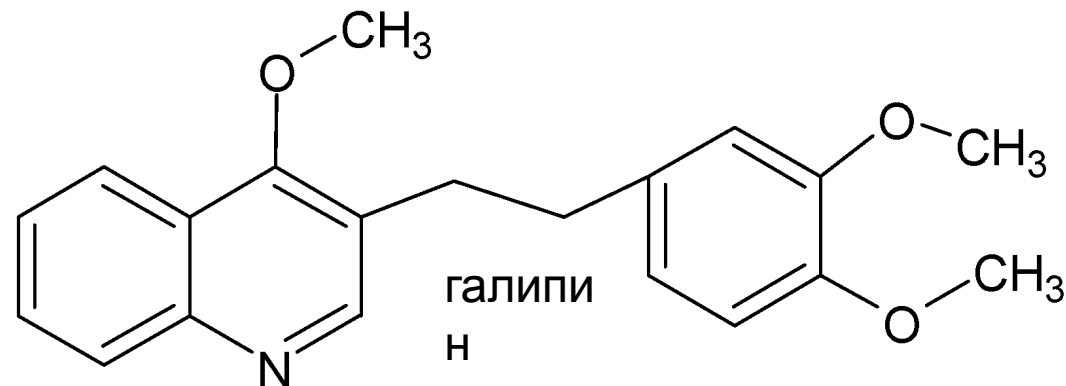


3-
карбоксихинолин

Представители: Куспарин, эхинопсин, эвокарпин

Галипея лекарственная (*Galipea officinalis*)

- Ангостуровое дерево - это тропическое лиственное дерево, имеющие форму кустарника и достигающее в высоту 20 метров. Белые, трубчатые цветки ангостуры собраны в метелки и имеют неприятный, резкий запах. Лекарственным сырьем является гладкая серая кора дерева. Она обладает **тонизирующими, жаропонижающими, антибактериальными, противотуберкулезными, спазмолитическими, противомаларийными свойствами, способна стимулировать пищеварение**, может выступать в качестве **слабительного и рвотного средства, проявляет цитотоксическую активность**.
- Химический состав представлен алкалоидами: куспарин, галипин, галиполин, 2-амил-4-метоксикуспарин.
- Куспарин составляет 75% от алкалоидного состава и 25% галиполин, деметилированное производное галипина.
- Биогенез галиполина осуществляется из метилантранилата, связывающегося с β -кетокислотой.



Эхинопсин

- **Эхинопсйн** алкалоид хинолинового ряда из рода растений *Echinops* – ядовит, содержится в **семенах** Мордовника (лат. *Fructus Echinopsis*).
- Химическая формула а с систематическим наименованием 1-метил-1,4-дигидрохинолин-4(1H)-он. ($C_{10}H_9NO$)
- **Эхинопсин** растворим в кипящей воде, хлороформе, этаноле. Плохо растворим в эфире.
- **Эхинопсин** угнетает активность холинэстеразы и тем самым **стимулирует рефлекторную возбудимость** центральной нервной системы (**ЦНС**). В малых дозах оказывает возбуждающее действие на животных, оказывает общее тонизирующее действие и повышает артериальное давление, в больших вызывает судороги с последующим общим угнетением.



Научная классификация

промежуточные ранги[показать]

Домен:	Эукариоты
Царство:	Растения
Отдел:	Цветковые
Класс:	Двудольные ^[1]
Порядок:	Астроцветные
Семейство:	Астровые
Род:	Мордовник
Вид:	Мордовник шароголовый

Международное научное название

Echinops sphaerocephalus [L.](#), 1753

Эводия рутоплодная лекарственная

Растение, которое демонстрирует многообещающее противораковое действие, достигаемое с помощью уникального механизма. Но его употребление в качестве добавки ограничено, так при извлечении активных ингредиентов (эводиамин, рутакарпин) и помещении их в капсулу резко снижается пероральная биодоступность веществ.

Производящие растения: *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. - эводия рутоплодная,
Evodia rutaecarpa (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang - эводия рутоплодная лекарственная,
Evodia rutaecarpa (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang - эводия рутоплодная Бодиньера

Семейство: Rutaceae - рутовые

Используемая часть: Высушенные плоды

Химический состав: Алкалоиды: эводен, оцимен, эводин, эводиамин, рутекарпин, гидроксизводиамин, эвокарпин и др.

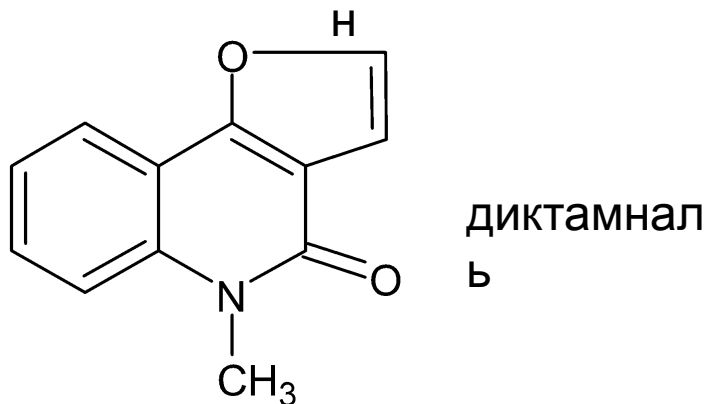


Производные фуранохинолина

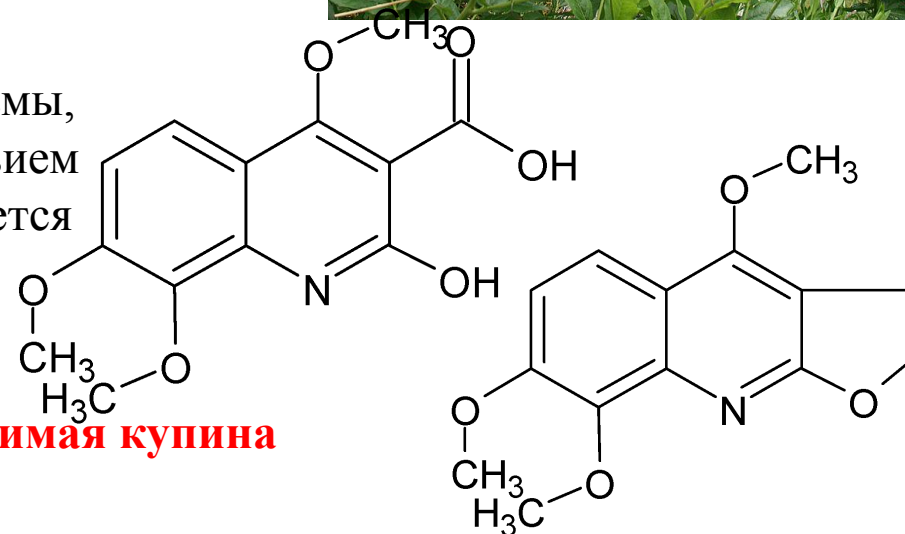
Ясенец белый ([лат.](#) *Dictamnus albus*) — вид многолетних травянистых растений рода Ясенец (*Dictamnus*) семейства Рутовые (*Rutaceae*).

В корнях и листьях содержатся алкалоиды: скиммианин, диктамнин, тригонеллин. Выход их из листьев в фазе вегетации 0,28 %. Среди алкалоидов обнаружены В надземной части растения содержатся холин, сапонины, эфирное масло.

В народной медицине сок травы использовали для выведения бородавок; отвар корня — при поносе, как противоглистное и противохолерное средство, при эпилепсии, малярии, желтухе, ангиохолите; наружно — при чесотке, крапивнице, облысении; настой семян — как косметическое



Диктамнин, кристаллизуется в призмы, имеет т. пл. 132-133 °С, под действием окислителей первоначально образуется изодиктамнин и далее диктамналь



Тривиальное название — неопалимая купина



Другие алкалоиды группы

- Трициклические терпеноиды: Флиндерсия южная (*Flindersia australis*) содержит алкалоид **флиндерсин**, проявляя отпугивающее действие на животных.

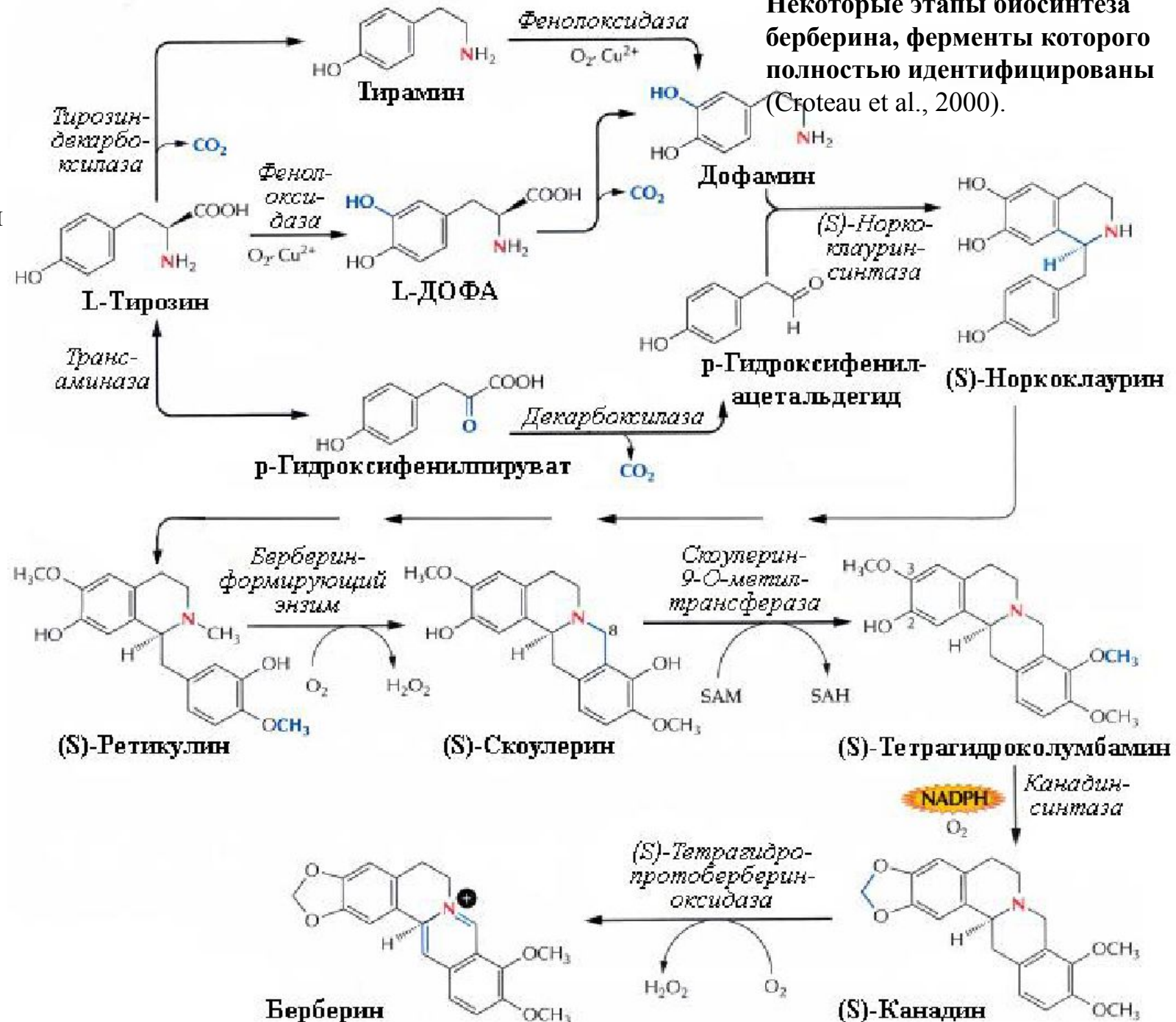


Химическая классификация

- 1-я группа. Производные тетрагидроизохинолина и 1-метилтетрагидроизохинолина
 - Простые производные изохинолина (Корипаллин, сальсолин, лофоцерин)
 - Производные 1- и 3-изохинолонов (N-метилкоридальдин, нороксигидрастинин)
 - Производные 1- и 4-фенилтетрагидроизохинолинов (криптостилин, хериллин)
- 2-я группа. Производные бензилизохинолина и бензилтетрагидроизохинолина
 - Производные 1- и 2-бензилизохинолинов (**папаверин**, **лауданозин**, сендаверин)
- 3-я группа. Алкалоиды группы апорфина (**глауцин**, коридин, лириоденин)
- 4-я группа. Производные диизохинолина (**берберин**, **канадин**, офиокарпин, мекамбридин, коридалин)
- 5-я группа. Производные нафтофенантридина (**хелидонин**)
 - Производные 5-нафтилизохинолина (Анцистрокладин, гаматин)
 - Группа куларина, куларин, ягонин
 - Бензофенантридины (**Сангвинарин**, оксинитидин, коринолоксин)
- 6-я группа. Производные индофенантридина (**ликорин**)
- 7-я группа. Производные типа морфина (**морфин**, **кодеин**, **тебаин**)
- 8-я группа. Алкалоиды с 10-членным кольцом (тип протопина)
- 9-я группа. Эфиробразные бимолекулярные основания (тип оксиакантина)
- 10-я группа. Основания сложного строения типа эметина. (алкалоиды ипекакуаны **эметин**, протоэметин, ипекозид)

Изохинолиновые алкалоиды

Некоторые этапы биосинтеза берберина, ферменты которого полностью идентифицированы (Croteau et al., 2000).

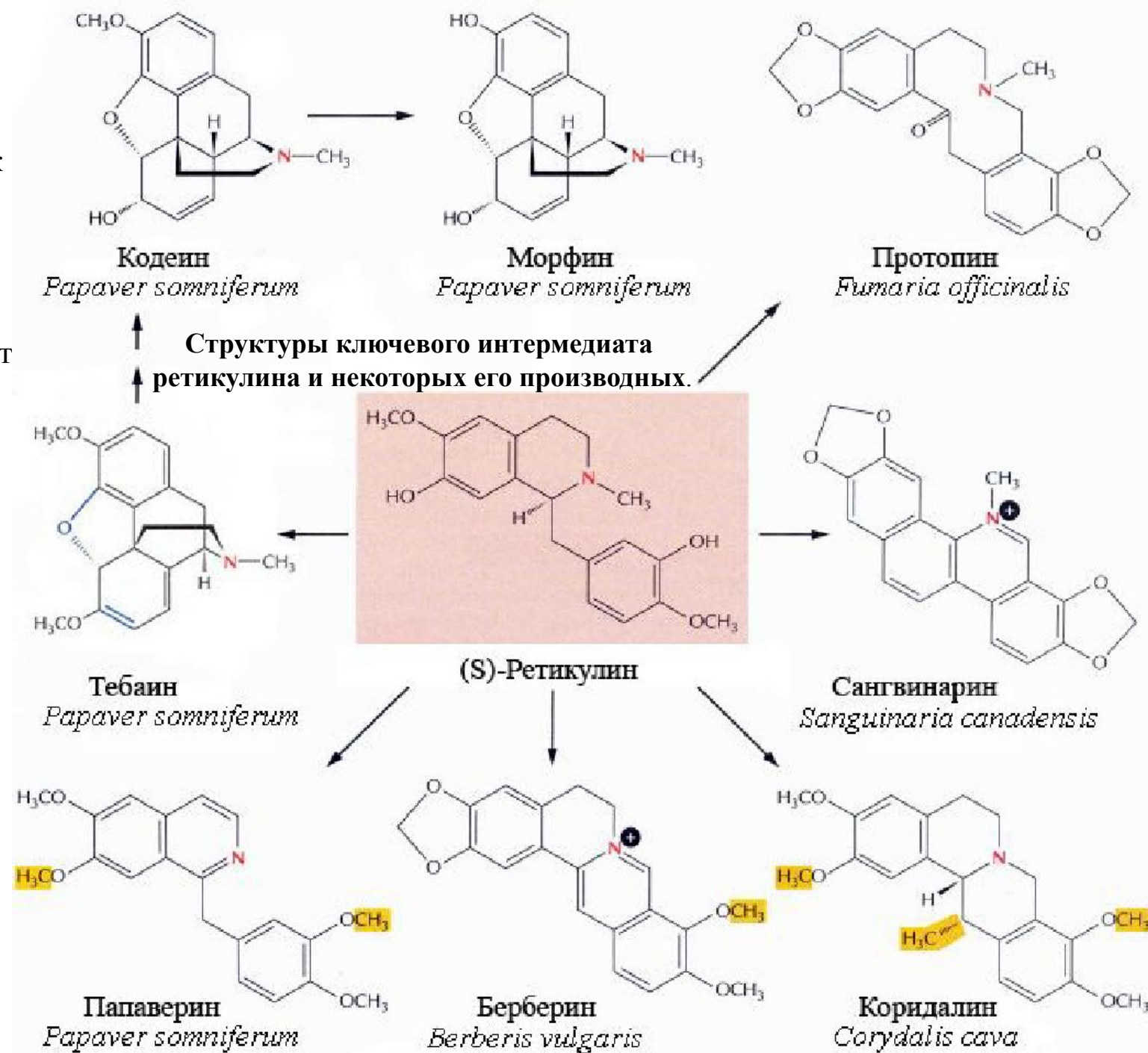


- В конденсации по типу реакции Манниха участвует также **производное** второй молекулы тирозина – **гидроксифенилацетальдегид**, что приводит к формированию первого бензилизохинолинового алкалоида – норкoclaurина. Затем серия О- и N-метилирований (в схеме пропущено) ведет к образованию ретикулина - ключевого интермедиата биосинтеза ди- и тетрагидроксибензилизохинолиновых алкалоидов -**ретикулина**.
- Последний этап синтеза берберина связан с образованием 2 дополнительных колец: одного – путем окисления N-метильной группы и включением его углерода в С-8 скоулерина и второго – за счет появления метилendioксидного моста между С-2 и С-3 у канадина. Это осуществляется в гладком эндоплазматическом ретикулуме с помощью микросомальной цитохром Р450-зависимой оксидазы. Конечный продукт, образование которого связано с выделением эквимолярного количества H_2O_2 , накапливается в вакуолях.

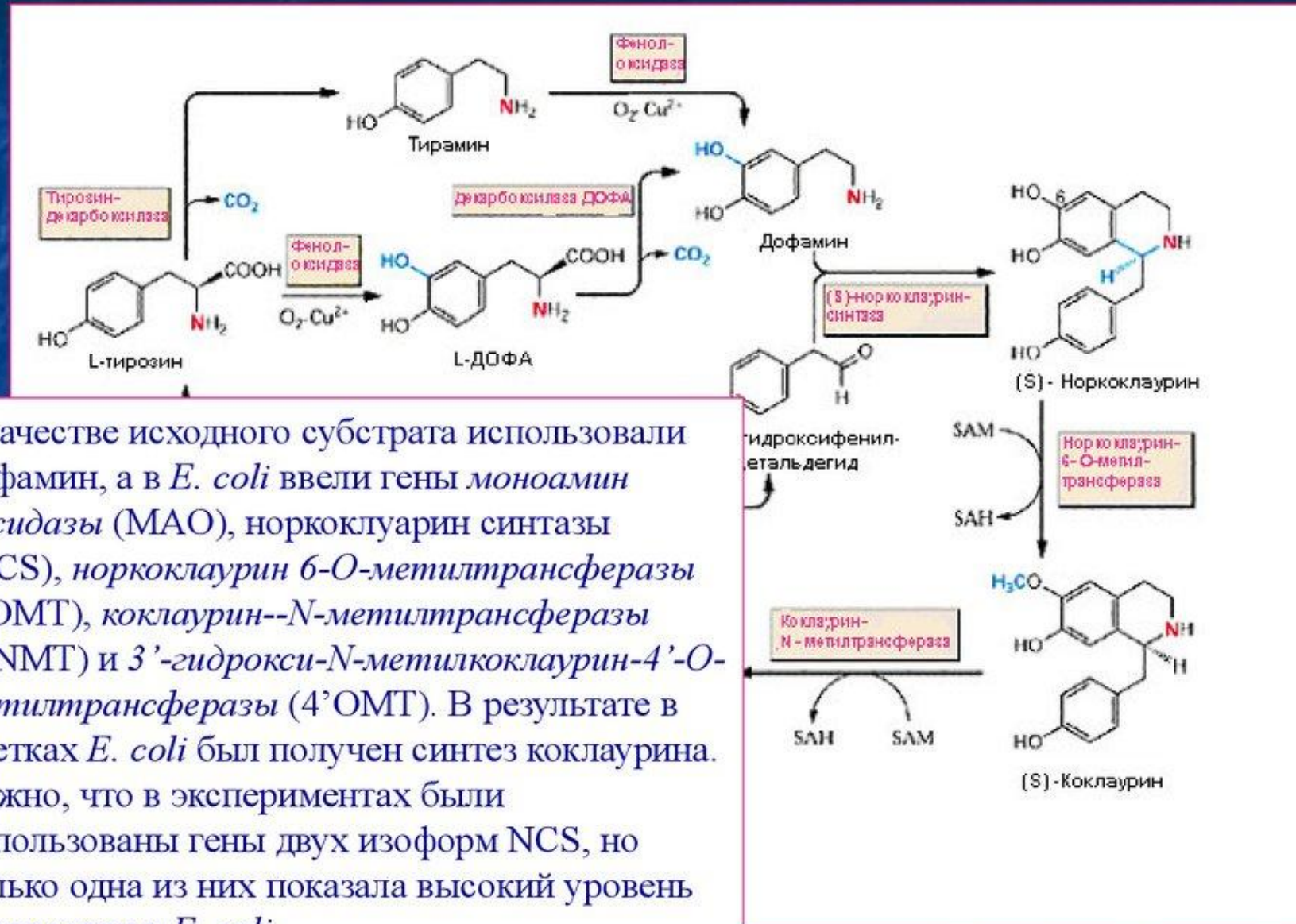
Распространение в царстве растений

- Обнаружены в растениях 30 семейств. Наиб. богаты ими растения семейства анноновых (Annonaceae), барбарисовых (Berberidaceae), димянковых (Fumariaceae), гернандиевых (Hernandiaceae), лавровых (Lauraceae), магнолиевых (Magnoliaceae), луносемянниковых (Menispermaceae), монимисвых (Monimiaceae), маковых (Papaveraceae), лютиковых (Ranunculaceae).
- Включают более 1000 представителей и содержат от 10 до 42 атомов С.
- Близкими к опиатным алкалоидам являются таковые (до 14 видов) чистотела большого *Chelidonium majus* (Маковые), млечный сок которого в отличие от опиума окрашен в желтый цвет из-за содержащегося в нем **берберина**. Берберин – самый распространенный в растительном мире алкалоид. Он содержится у 90 видов растений из 7 семейств, в том числе разных видов барбариса *Berberis*, ягоды которого использовали еще в Древней Индии и Вавилоне как кровоочистительное средство, а в настоящее время всем частям растения приписывают желчегонное, гипотензивное, сердечное, а иногда и противоопухолевое действие.
- Следует отметить, что чистотел из-за присутствия в своем составе сильно токсичного алкалоида **гомохелидонина** в медицине используется только как наружное бактерицидное и фунгистатичное средство. Согласно нашим данным, для чистотела были характерны наибольшие дисмутагенная и мутагенная активности среди ряда 26 изученных комнатных (*Aloe arborescens*, *Callisia fragrans*) и дикорастущих (*Aegopodium podagraria*, *Plantago major*, *Tussilago farfara*) лекарственных растений, что, по-видимому, было обусловлено высоким содержанием веществ с противоположным типом действия – **флавоноидов** и алкалоидов, соответственно.

- **Ретикулин** назван химическим **хамелеоном**, так как характер «изгиба» молекулы до ее энзиматического окисления обуславливает структурное разнообразие дериватов. В печени млекопитающих большое количество ферментов биосинтеза морфина. что, как считают, имело значение для эволюционного становления системы опиатных рецепторов.
- Морфин и кодеин, как конечные продукты биосинтеза бензилизохинолинов, встречаются не у всех видов **рода *Papaver***. Например, они отсутствуют у несодержащего млечный сок мака восточного ***P.orientale***, что компенсируется избытком их биогенетического предшественника – наиболее ядовитого алкалоида **тебаина**.
- Еще один широко используемый в медицинской практике опиатный алкалоид **папаверин**. Биохимический эффект папаверина связан с ингибированием активности фосфодиэстеразы, расщепляющей цАМФ, накопление которого, тормозит образование актомиозинового комплекса. Это приводит к уменьшению сократительной активности гладкой мускулатуры, в том числе кровеносных сосудов, оказывая миотропное спазмолитическое и сосудорасширяющее действие.
- В культуре *Papaver* доминируют алкалоиды **протопинового, протоберберинового и сангвинаринового типа**, нехарактерные для сформировавшихся растений данного рода.

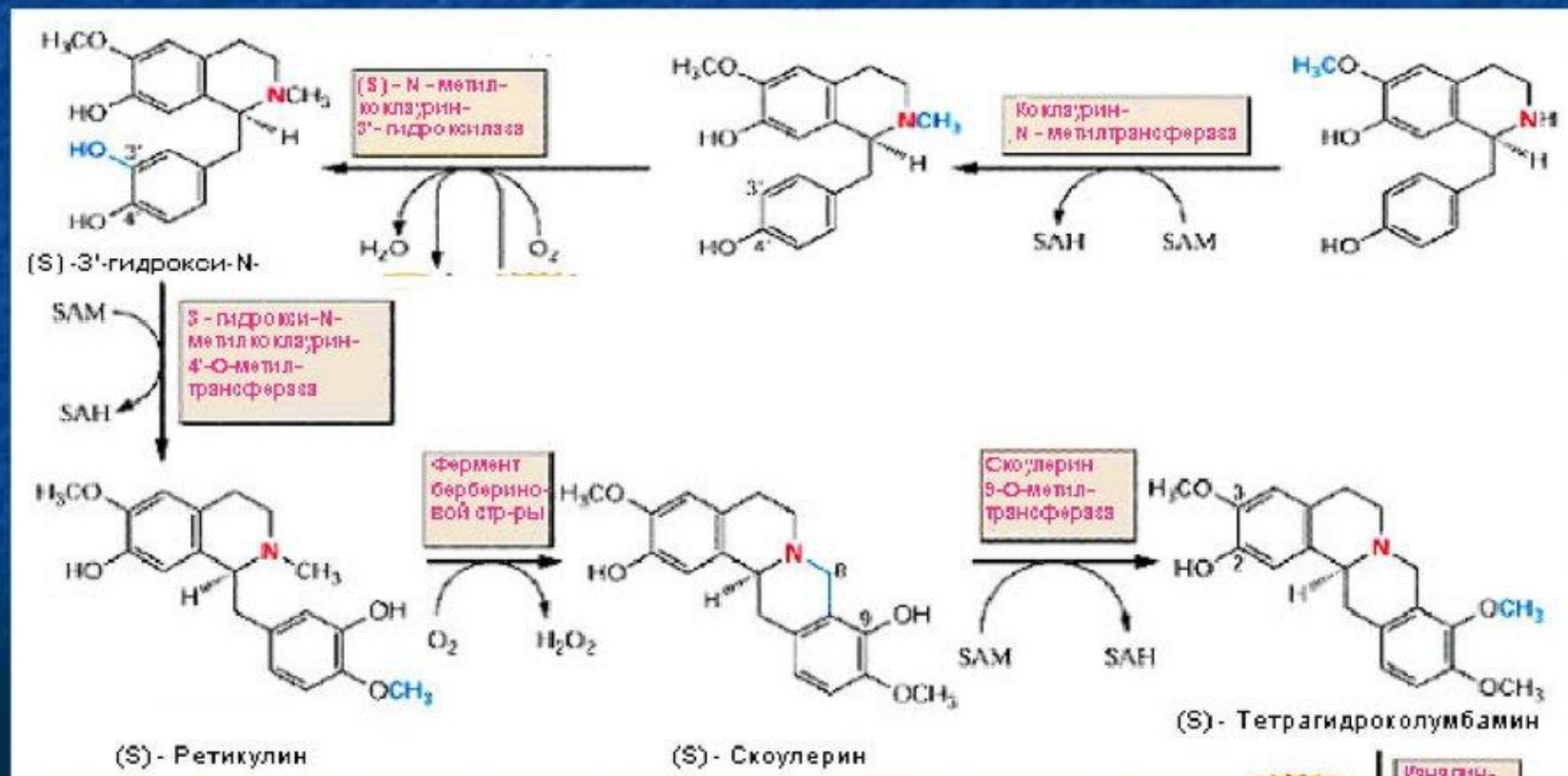


Что сделали в Японии (группа F.Sato)



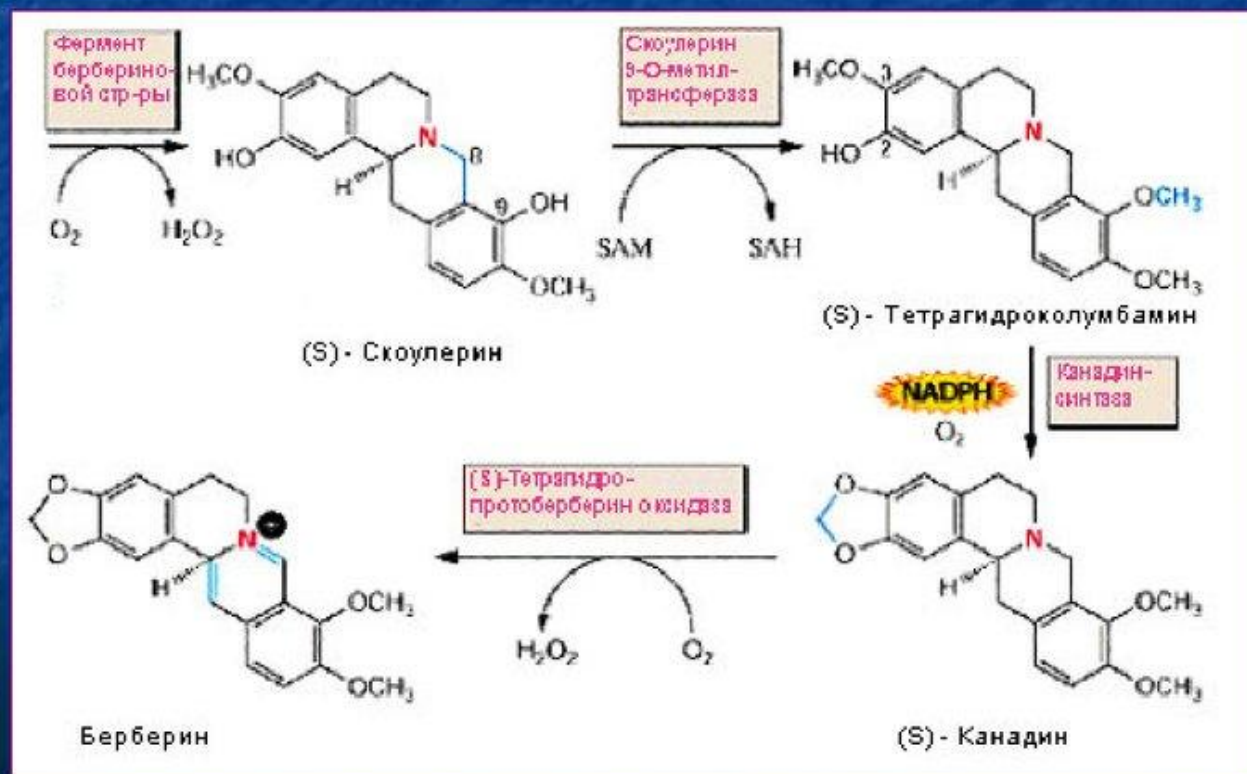
в качестве исходного субстрата использовали дофамин, а в *E. coli* ввели гены моноамин оксидазы (MAO), норкокларин синтазы (NCS), норкокларин 6-О-метилтрансферазы (6OMT), кокларин--N-метилтрансферазы (CNMT) и 3'-гидрокси-N-метилкокларин-4'-О-метилтрансферазы (4'OMT). В результате в клетках *E. coli* был получен синтез кокларина. Важно, что в экспериментах были использованы гены двух изоформ NCS, но только одна из них показала высокий уровень экспрессии в *E. coli*.

А затем – уже в дрожжи ввели ген недавно идентифицированной цитохром-Р450-оксидазы (CYP80G2, коритуберин-синтаза) вместе с генами CNMT и берберин-формирующего энзима (BBE) из *Coptis japonica*. Трансгенные дрожжи выращивали на среде, содержащей коклаурин, секретируемый трансгенными клетками *E. coli*. Показали, что клетки дрожжей содержат магнифлорин и скоулерин. Конечная продуктивность – 55 мг/л (S)-ретикулина, 7,2 мг/л магнифлорина и 8,3 мг/л скоулерина



И, наконец...

Дополнительная экспрессия в дрожжах генов трех ферментов (NCS, 6OMT, CNMT) из *Thalictrum flavum*, *Papaver somniferum* и *A. thaliana* привела к синтезу (*S*)-скоулерина, (*S*)-тетрагидроколумбамина и (*S*)-тетрагидроберберина из (*S*)-ретикулина. Любопытно, что экспрессия человеческой цитохром-Р450-оксидазы вместе с соответствующей редуктазой привела к формированию из ретикулина салютаридина, показав новую активность введенного фермента...



Химические свойства морфина

- Морфинан является частично гидрированным октагидрофенантренизохинолином. Сочетание циклов А,В,С образуют частично гидрированный фенантрен; С,Д – гидрированный изохинолин; цикл Д– пиперидин.
- У морфина появляется еще один цикл, образованный эпокси-группой исоседними атомами углерода. Наличие пяти асимметрических атомов углерода (5,6,9,13,14) придает соединению оптическую активность.
- Кислотно-основные свойства морфина объясняются наличием третичного атома азота (центр основности) и фенольного гидроксила (центр кислотности). Основные свойства морфина выражены слабее, чем у аммиака, а кислотные – не намного сильнее, чем у фенола.
- ГФ регламентирует, как одно из испытаний подлинности морфина гидрохлорида, взаимодействие его раствора с раствором аммиака (выпадает белый осадок основания). Дальнейшее прибавление раствора натрия гидроксида приводит к растворению осадка (образование фенолята). Также в качестве испытаний подлинности морфина гидрохлорида приводит реакции препарата с реактивом Марки и с раствором молибдата аммония в кислоте серной концентрированной (реактив Фреде). При взаимодействии морфина с реактивом Марки образуется пурпурное окрашивание, переходящее в фиолетовое.
- Как и соли других оснований, морфина гидрохлорид взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами.
- Выраженные восстановительные свойства обусловлены принадлежностью морфина к частично гидрированной системе фенантрена, а также наличием фенольного гидроксила и вторичной спиртовой группы.
- Растворы морфина гидрохлорида очень легко окисляются, особенно на свету и в щелочной среде. Наибольшая устойчивость растворов препарата наблюдается при значении $pH = 2,5$.
- При свободном окислении морфина гидрохлорида образуются дегидродиморфин (псевдоморфин) и N-оксидморфина в соотношении 9 : 1

Алкалоиды группы апорфина

- Глауцин $C_{21}H_{25}O_4N$
- Глауцин был получен (в загрязненном виде) Пробстом в 1839 г. В чистом виде его получил впервые Р. Фишер, выделивший его из надземных частей *Glaucium luteum* (из семейства маковых). Позже (1933--1943) присутствие алкалоида было доказано (Манске) в некоторых видах *Dicentra*. Глауцин был найден так же в *Corydalis ternata* Nakai, *Glaucium flavum* Crantz. и *G. serpiieri* Heldr., относящихся к тому же семейству.
- **Физические свойства**
- Глауцин -- кристаллизуется в бесцветных ромбических призмах, темп. пл. 119--120°C, $[\alpha]_D = +113^\circ$. Рацемический глауцин (синтетический) имеет темп. пл. 137--139°C и при помощи виннокислой соли может быть расщеплен на оптически активные компоненты. Глауцин трудно растворим в бензоле и воде, легче в эфире, очень легко в спирте и хлороформе. Дает хорошо кристаллизующиеся соли, например хлоргидрат, темп. пл. 235°C. Очень характерна растворимость этой соли в хлороформе.
- **Химические свойства и строение**
- Глауцин -- довольно сильное третичное основание, имеющее N-метильную группу. Все кислородные атомы находятся в виде метоксильных групп.
- Строение и синтез глауцина. Глауцин интересен тем, что строение его было выведено исключительно на основе биогенетических соображений, без всякой почти аналитической обработки, и было затем непосредственно проверено путем синтеза, доказавшего правильность этих теоретических соображений.
- Синтез такого вещества облегчался тем, что изохинолиновое производное соответствующего строения было уже известно. Это есть не что иное, как нитропапаверин, получаемый непосредственным нитрованием папаверина. Путем метилирования и восстановления из него было получено соответствующее аминотетрагидроизохинолиновое производное (аминолауданозин), из которого путем диазотирования и разложения диазосоединения порошком металлической меди получился рацемический глауцин:

Основания сложного строения типа эметина

- В так называемом рвотном корне, или ипекакуане, корнях южноамериканского растения *Psychotria ipecacuanha* Stokes (синон. *Serphalis Ipecacuanha* Brot.) (сем. мареновых--*Rubiaceae*), содержатся следующие алкалоиды:
- **Эметин** $C_{29}H_{40}O_4N_2$, Цефаэлин $C_{28}H_{38}O_4N_2$, Психотрин $C_{28}H_{36}O_4N_2$, О-Метилпсихотрин $C_{29}H_{38}O_4N_2$. Цефаэлин относится к эметину, как фенол к своему метиловому эфиру. Цефаэлин содержит три метоксильные группы и одну свободную фенольную гидроксильную группу, при метилировании которой получается эметин:
- Все они близко связаны между собой рядом переходов. Количество алкалоидов в корне ипекакуаны достигает 2,5--3%. Главными являются эметин и цефаэлин, количество которых составляет 1,35 и 0,25%. Прочие алкалоиды находятся в ничтожном количестве: О-метилпсихотрин 0,015--0,033%, а эметамин 0,002--0,006%.
- Алкалоиды находятся главным образом в коре корней. Впервые эметин был получен Пельтье в 1817 г., и только в 1879 г. он был выделен в чистом виде Подвысоцким.
- **Физические свойства** Эметин -- белый порошок, темп. пл. $74^{\circ}C$; $[\alpha]_D = -25,8^{\circ}$ (C_2H_5OH) и $[\alpha]_D = -50^{\circ}$ (в $CHCl_3$). Легко растворим в спирте, эфире и хлороформе, почти нерастворим в воде. Дает хорошо кристаллизующиеся соли. В медицине применяются его хлоргидрат $C_{29}H_{40}O_4N_2 \cdot 2HCl \cdot 7H_2O$, темп. пл. $235--255^{\circ}C$, и бромгидрат $C_{29}H_{40}O_4N_2 \cdot 2HBr \cdot 4H_2O$, темп. пл. $250--260^{\circ}C$.
- Цефаэлин -- бесцветные иглы, темп. пл. $115--116^{\circ}C$, $[\alpha]_D = -43^{\circ}$ ($CHCl_3$). Нерастворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, а также в едких щелочах. На свету легко окрашивается в желтый цвет. Дает кристаллические соли, постоянные на воздухе, например хлоргидрат $C_{28}H_{38}O_4N_2 \cdot 2HCl \cdot 7H_2O$.
- **Химические свойства и строение эметина**
- Кислородные атомы эметина находятся в нем в форме четырех метоксильных групп. Один из атомов азота третичный, другой вторичный. Метилимидной группы эметин не содержит. Один из атомов азота должен, следовательно, стоять одновременно в двух кольцах. Формула эметина может быть развернута в таком виде: $C_{25}H_{27}(OCH_3)_4(?)N(=NH)$. Окисление эметина показало, что он относится к ряду изохинолина. При этом были получены 6,7-диметоксиизохинолин-1-карбоновая кислота, коридальдин и м-гемипиновая кислота.

Производные фенантридина

Ликорин $C_{16}H_{17}O_6N$

- Ликорин был выделен Моришима в 1897 г. из луковиц *Lycoris radiata* Herb. (синон. - *Nerine Japonica*). Моришима приписывал ликорну состав $C_{32}H_{32}O_8N_2$. В 1946 г. Н.Ф. Проскурнина и Л.Я. Арешкина выделили из луковиц подснежника Воронова -- *Galanthus woronowii* A.Los. алкалоид, названный галантидином, оказавшимся идентичным с ликорином. Этот алкалоид найден в последнее время Р.А. Коноваловой в луковицах белоцветника летнего -- *Leucojum aestivum* L. Наконец в 1950 г. Н.Ф. Проскурнина и Н. Исмаилов выделили ликорин из *Sternbergia Fischeriana* (Herb.) Roem. и *S. lutea* (L.) Ker-Gawl.

• Физические свойства

- Ликорин -- кристаллизуется из спирта в призмах, темп. пл. $^{11} \wedge 280^{\circ}C$ (с разлож.), $[\alpha]_D = -129^{\circ}$ (C_2H_5OH). Нерастворим в воде, трудно растворим в спирте и эфире. Дает хорошо кристаллизующиеся соли: хлор гидрат (иглы), темп. пл. $217^{\circ}C$, $[\alpha]_D = +43^{\circ}$, и пикрат, темп. пл. $196^{\circ}C$.

• Химические свойства и строение

- Ликорин $C_{16}H_{17}O_4N$ -- третичное основание, не содержит группы $>NCH_3$. Два кислородных атома находятся в виде метилendioксигруппы, а два -- в виде двух гидроксильных групп, что подтверждается получением диацетильного производного. Ликорин -- ненасыщенное основание, переходящее при каталитическом гидрировании в дигидроликорин. При окислении ликорина перманганатом калия получается гидрастовая кислота, что указывает на положение метилendioксигруппы в ароматическом кольце.
- Получение фенантридина при перегонке ликорина с цинковой пылью дало ценное указание на то, что ликорин является производным фенантридина.
- Третичный характер азота, отсутствие группы $>NCH_3$ и двойной связи у азота позволили предположить, что азот в ликорине стоит в узловой точке двух конденсированных колец, участвуя в образовании четвертого цикла с двумя недостающими углеродными атомами. Это было подтверждено изучением продуктов распада ликорина по Гофману и Эмде.

•

Производные фенантридина

Галантамин $C_{17}H_{21}O_3N$

- **Физические свойства**

- Галантамин -- кристаллизуется из воды или бензола, темп. пл. 117--119°C, $[\alpha]_D = -118,8^\circ$ (C_2H_5OH). Легко растворим в спирте, ацетоне и хлороформе, трудно растворим в бензоле, эфире и воде. Дает хорошо кристаллизующиеся соли: хлоргидрат, темп. пл. 256--257°C, бромгидрат, плавится при 246--247°C, перхлорат, темп. пл. 223--224°C, и нитрат, темп. пл. 224--225°C.

- **Химические свойства и строение**

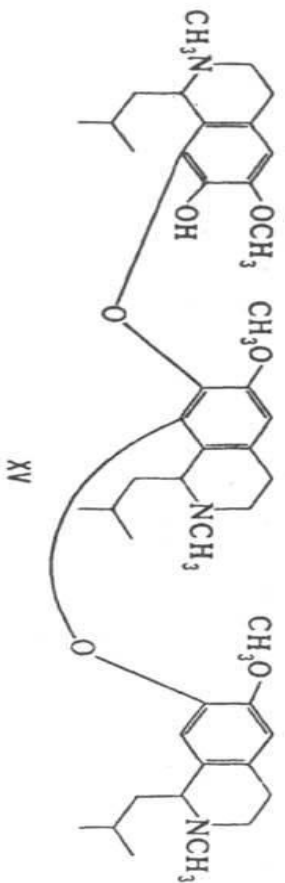
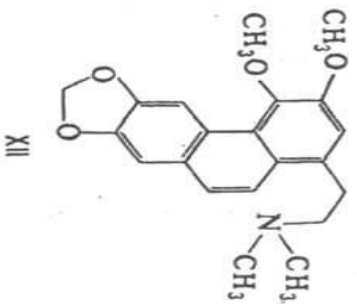
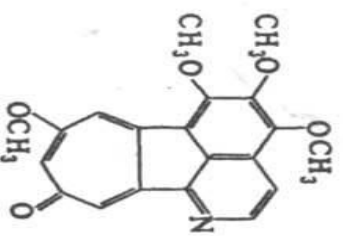
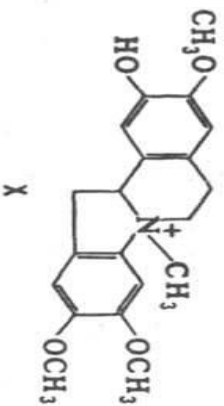
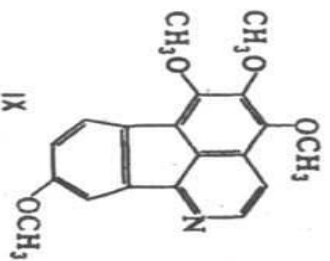
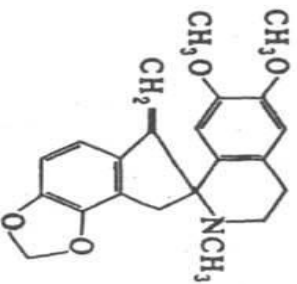
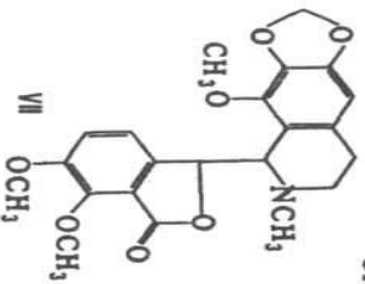
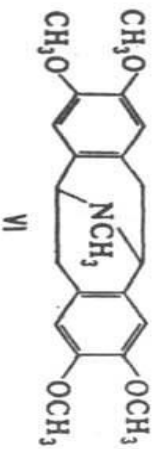
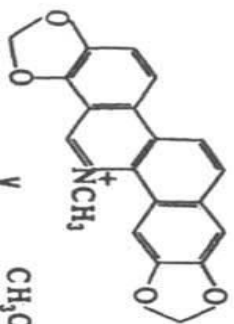
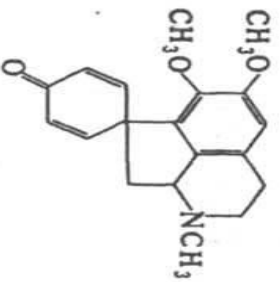
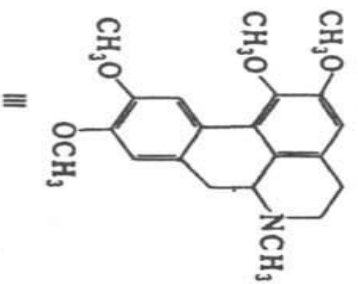
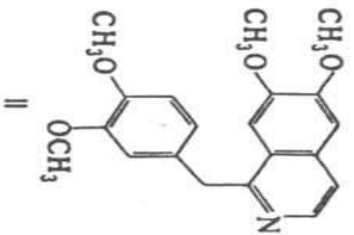
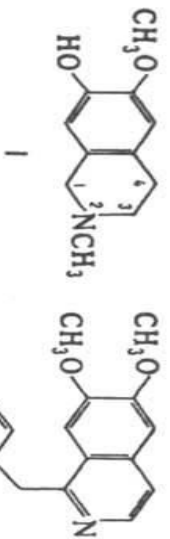
- Галантамин $C_{17}H_{21}O_3N$ --содержит метилимидную, метоксильную и гидроксильную группы. Дает моноацетильное производное, темп. пл. 129--- 130°C. Третий атом кислорода находится в неактивной форме. Формула галантамина может быть развернута в $C_{15}H_{14}(NCH_3)(OCH_3)(OH)(O--)$.
- При каталитическом гидрировании галантамина медленно поглощаются два атома водорода, образуя дигидросоединение, темп. пл. 116-- 118°C . Галантамин дает иодметилат, темп. пл. 278--279°C, $[\alpha]_D = -94,5^\circ$ (в воде). Подвергая иодметилат гофманскому распаду при нагревании со щелочью, получают дес-N-метилгалантамин $C_{18}H_{23}O_3N$, темп. пл. 80--82°C. При повторном гофманском распаде получается неизмененное вещество.
- Свойства галантамина и его совместное нахождение в растении с галантином и ликорином позволили Н. Ф. Проскурниной и А. П. Яковлевой рассматривать галантамин как производное 1-этил-1N-метилфенантридина:
-

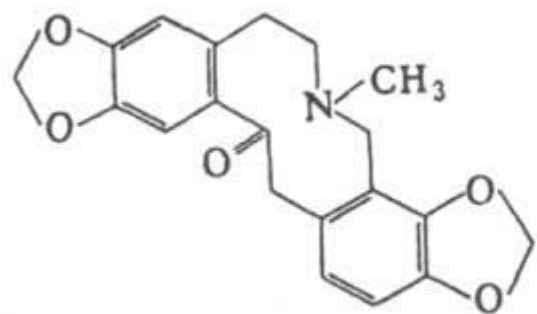
- **Гиндарин** $C_{21}H_{25}O_4N$
- Получен из луковиц растения *Stephania glabra* Miers. сем. Menispermaceae (луносемянниковые).
- Физические свойства
- Кристаллизуется из спирта, петролейного эфира и ацетона, плавится при $147^{\circ}C$. Дает ряд кристаллических солей, плавящихся с разложением.
- Строение:
- **Стефаглабрин** $C_{35}H_{39}O_6N_2$
- Физические и химические свойства
- Температура плавления - $159^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{25} -91,5^{\circ}$. Содержит три двойные связи, две метоксильные и одну метилendioкси-группы; оба атома азота третичны и каждый связан с одной метильной группой $[C_{30}H_{25}O_2(ONCH_3)_2(O_2CH_2)N(CH_3)_2]$.

- **САЛЬСОЛИН** (*Salsolinum*) — сосудорасширяющее средство; алкалоид из надземных частей среднеазиатского растения солянка Рихтера (*Salsola Richteri* Kar.) сем. маревых (Chenopodiaceae).
- В мед. практике использовался сальсолина гидрохлорид (*Salsolini hydrochloridum*; син. *Salsolinum hydrochloricum*; ГФХ, сп. Б); 1-метил-6-окси-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид; $C_{11}H_{15}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$. Сальсолина гидрохлорид вызывает расширение кровеносных сосудов и умеренное снижение АД. Ранее этот препарат применяли при начальных формах гипертонической болезни (гл. обр. в 1 стадии).

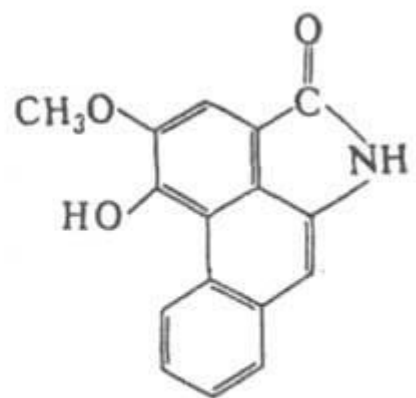
Группа изохинолина

- простые изохинолины (напр., корипаллин, ф-ла I),
- 1-бензилизохинолины (*папаверин*, II),
- апорфины (глауцин, III), проапорфины (пронуциферин, IV),
- протоберберины (*берберин*),
- бензофенантридины (сангвинарин, V),
- павины (аргемонин, VI),
- фталидизохинолины (наркотин, VII),
- спиробензилизохинолины (охотенсимин, VIII),
- 2-бензилтетрагидроизохинолины,
- 1-фенил- и 4-фенилтетрагидроизохинолины,
- азофлуорантены (руфесцин, IX),
- дибензопирроколины (криптаустолин, X),
- трополоизохинолины (имерубрин, XI).
- Фенантреновые основания (таликтуберин, XII), протопиновые основания (протопин, XIII) и аристолактаммы (дорифлавин, XIV) не имеют изохинолиновой системы, но также относятся к И. а., с к-рыми биогенетически тесно связаны.

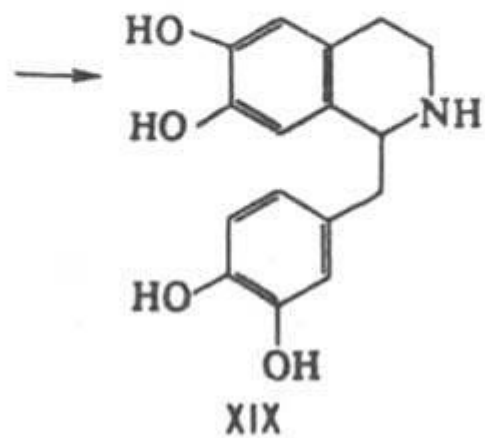
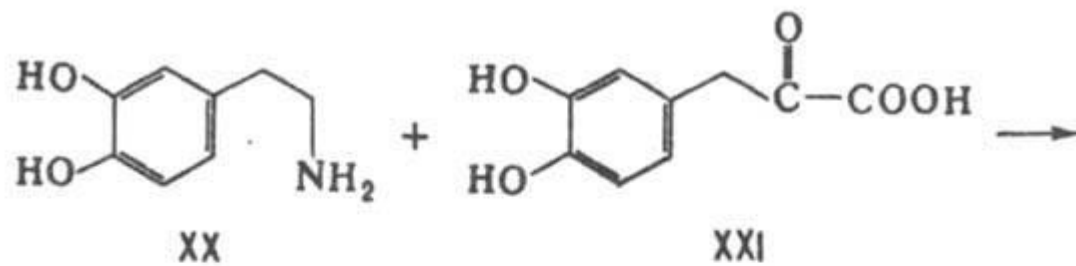




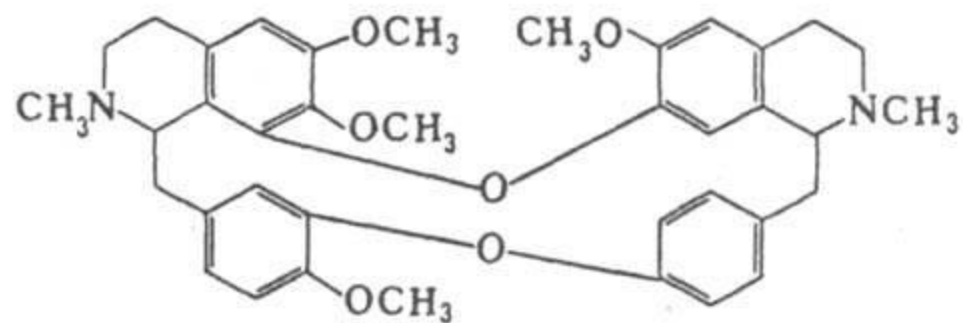
XIII



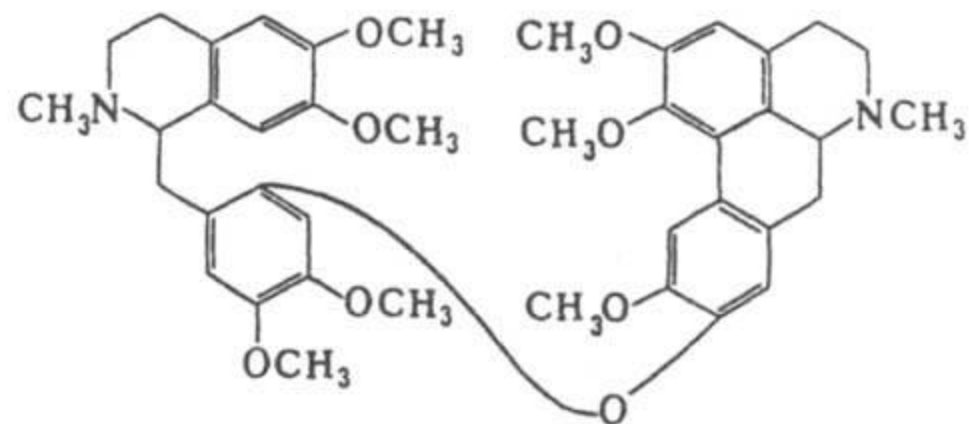
XIV



XIX



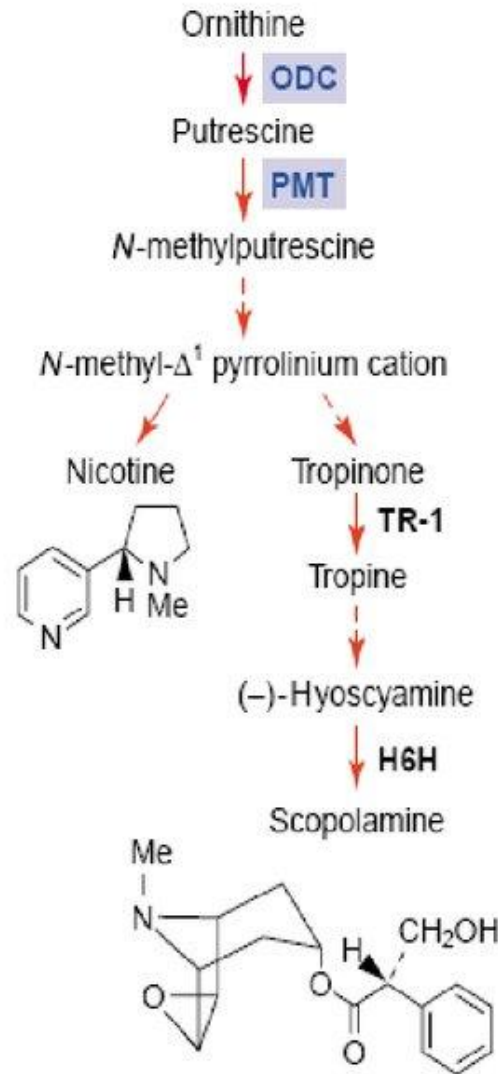
XVI



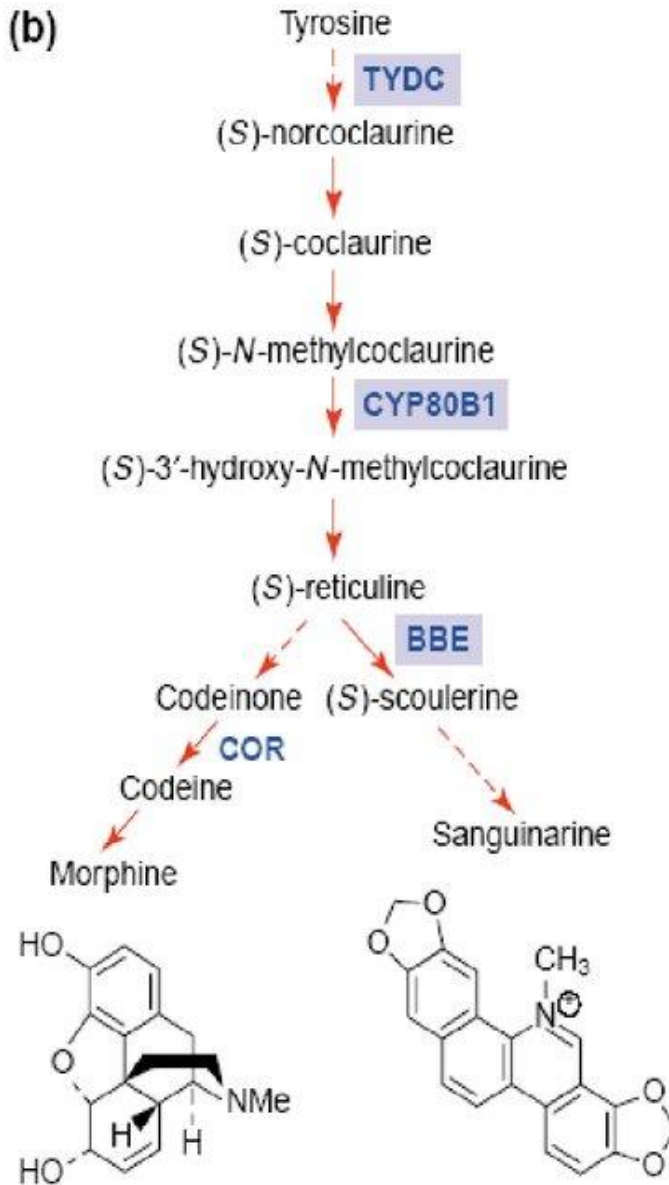
XVII

Ферменты синтеза алкалоидов.

(a)



(b)



H6H, hyoscyamine
6 β -hydroxylase;

ODC, ornithine
decarboxylase;

PMT, putrescine-
N-
methyltransferase;

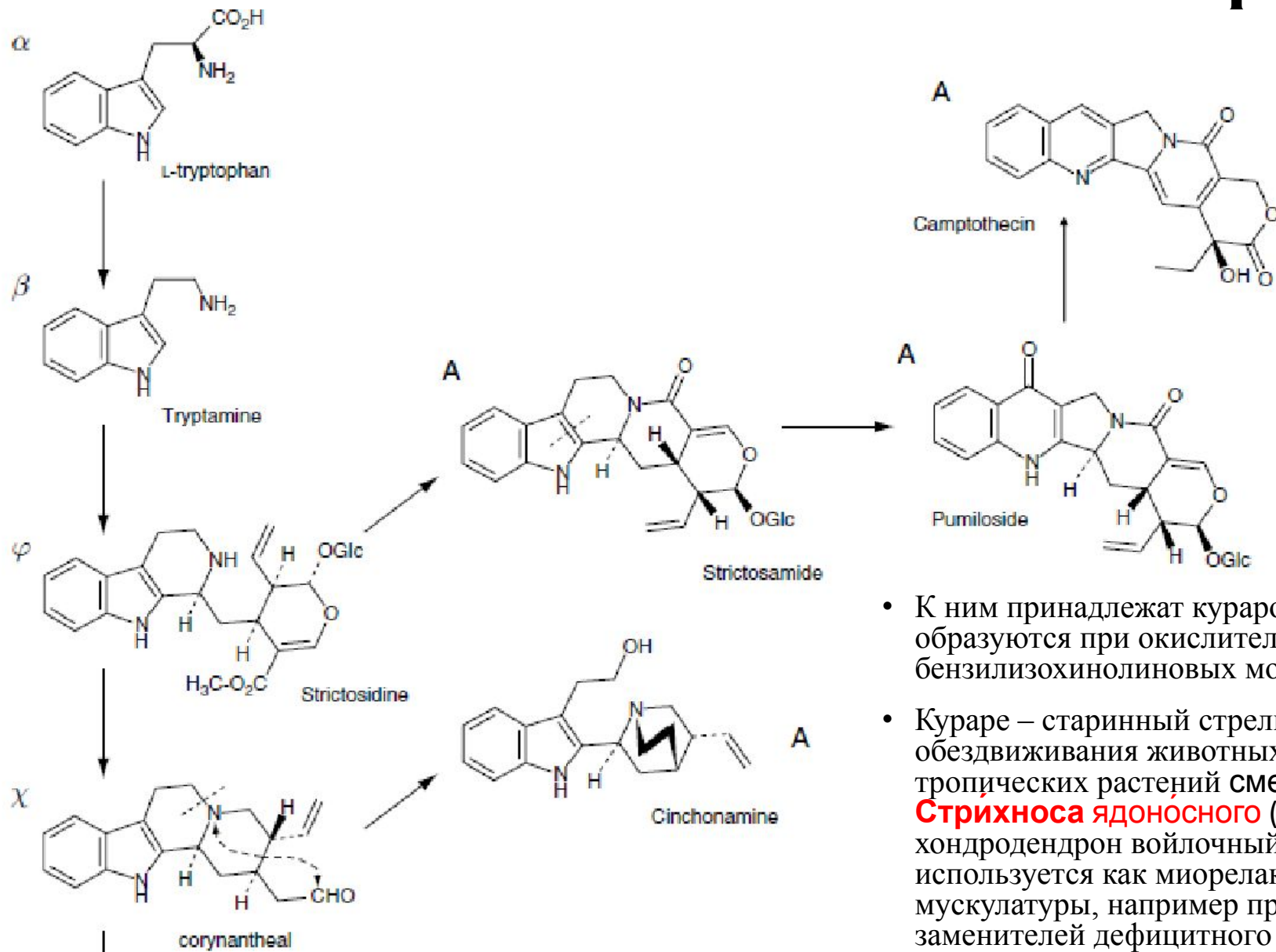
TR-1, tropinone
reductase 1

BBE, berberine
bridge enzyme;

CYP80B1, (S)-
N-methylcoclaurine
3'-hydroxylase;

TYDC, tyrosine
decarboxylase.

Бисбензилизохинолиновые производные



- К ним принадлежат кураровые алкалоиды тубокурарин и токсиферин, образуются при окислительной конденсации двух бензилизохинолиновых молекул, катализируемой фенолоксидазами.
- Кураре – старинный стрельный яд индейцев, используемый для обездвиживания животных на охоте, добывается из ядовитых тропических растений смесь соков и экстрактов деревьев **Стрихноса ядоносного** (*Strychnos toxifera*) (токсиферины) и хондродендрон войлочный (*Chondrodendron tomentosum*). В медицине используется как миорелаксант, вызывающий расслабление скелетной мускулатуры, например при операциях под наркозом. Поиск заменителей дефицитного кураре выявил, что алкалоиды некоторых видов живокости *Delphinium sp.* (Лютиковые) обладают курареподобным действием.

Аналогично – для хинолизидиновых алкалоидов

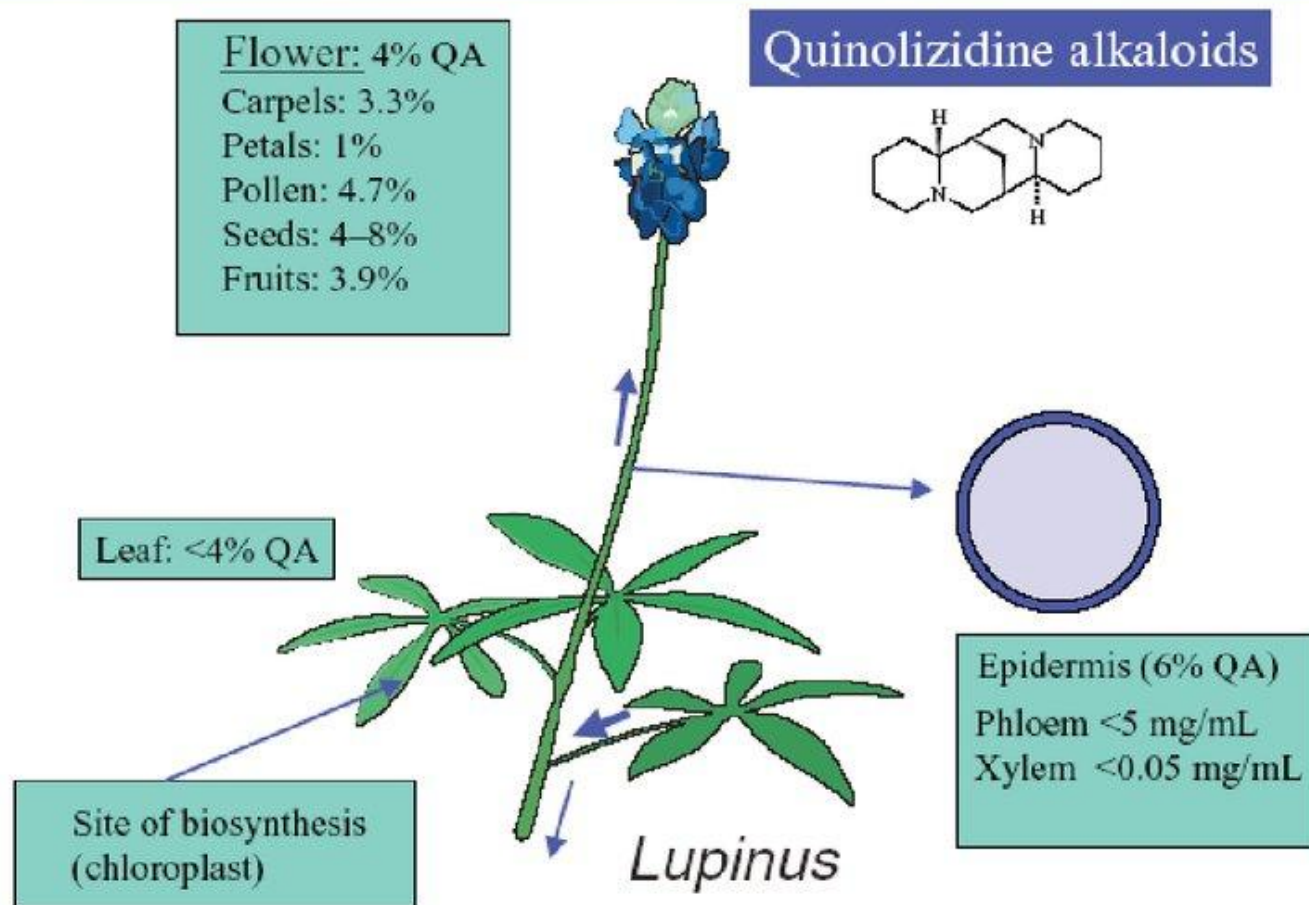
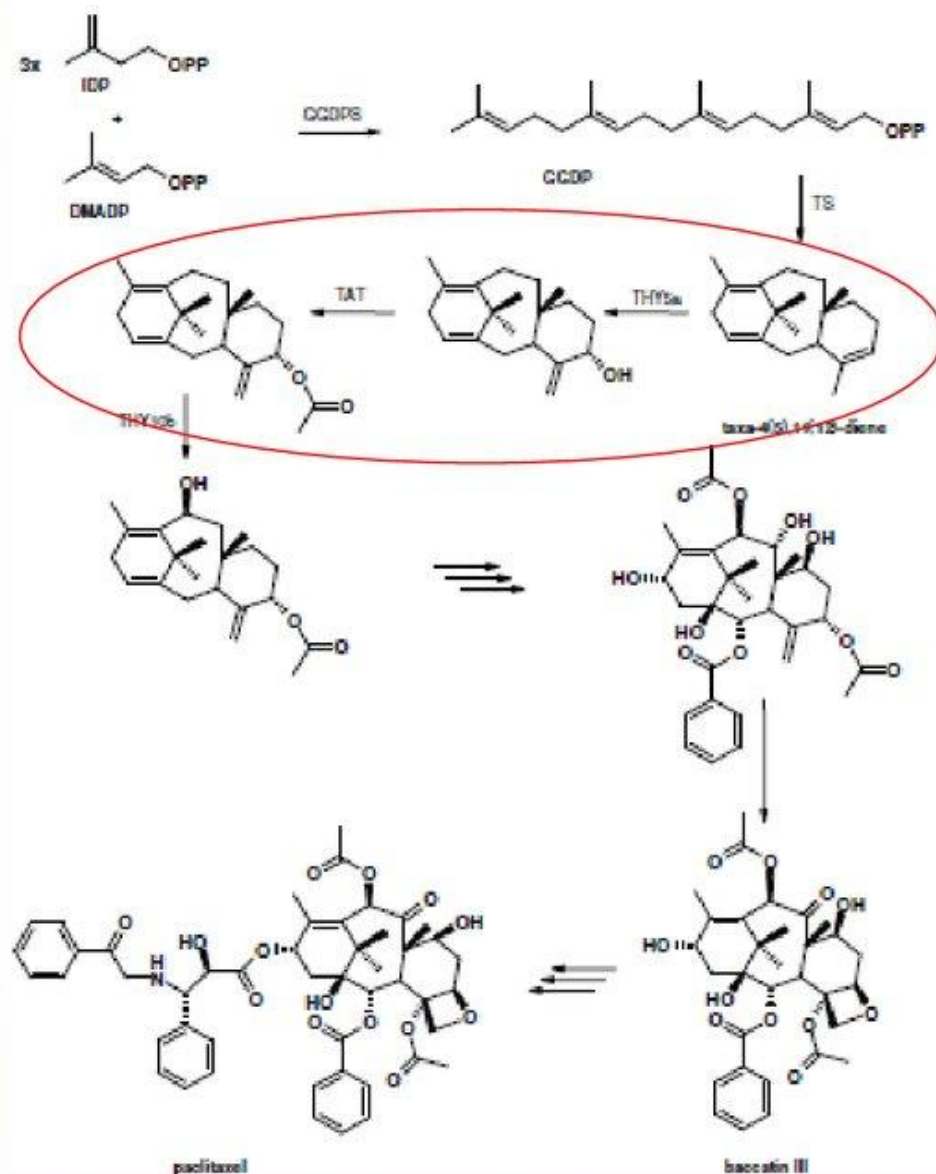


Plate 6 Example of the complicated biochemistry and physiology of alkaloid formation: quinolizidine alkaloids (QAs) in lupins (genus *Lupinus*, Fabaceae). QAs are formed in leaf chloroplasts and exported via the phloem all over the plant. QAs predominantly accumulate in vacuoles of epidermal tissue. Organs important for survival and reproduction, such as flowers and seeds, store especially high amounts of defence alkaloids. (Fig. 1.7, p. 15)

Паклитаксел в дрожжах?



Пять генов начальных этапов биосинтеза паклитаксела (до образования таксадиен-5 α -ацетокси-10 β -ола) были введены в *Saccharomyces cerevisiae*. Было показано, что ферменты, кодируемые гетерологичными генами, с успехом используют предшественники синтеза изопреноидов дрожжей. Это привело к образованию в клетках дрожжей таксадиена (1 мг/л) и таксадиен-5 α -ола (более 25 мкг/л). Однако биосинтез прерывался на стадии гидроксилирования, осуществляющегося цитохром-P450-оксидазой THY10b...

Химическая классификация

- 1-я группа. Производные тетрагидроизохинолина и 1-метилтетрагидроизохинолина
 - Простые производные изохинолина (Корипаллин, сальсолин, лофоцерин)
 - Производные 1- и 3-изохинолонов (N-метилкоридальдин, нороксигидрастинин)
 - Производные 1- и 4-фенилтетрагидроизохинолинов (криптостилин, хериллин)
- 2-я группа. Производные бензилизохинолина и бензилтетрагидроизохинолина
 - Производные 1- и 2-бензилизохинолинов (**папаверин**, **лауданозин**, сендаверин)
- 3-я группа. Алкалоиды группы апорфина
- 4-я группа. Производные диизохинолина (берберин, канадин, офиокарпин, мекамбридин, коридалин)
- 5-я группа. Производные нафтофенантридина (хелидонин)
 - Производные 5-нафтилизохинолина (Анцистрокладин, гаматин)
 - Группа куларина, куларин, ягонин
 - Бензофенантридины (Сангвинарин, оксинитидин, коринолоксин)
- 6-я группа. Производные индофенантридина (ликорин)
- 7-я группа. Производные типа морфина
- 8-я группа. Алкалоиды с 10-членным кольцом (тип протопина)
- 9-я группа. Эфиробразные бимолекулярные основания (тип оксиакантина)

- Павины и изопавины Аргемонин, амуренсин
- Бензопирроколины Криптаустолин
- Фталидизохинолины Гидрастин, наркотин (носкапин)
- Спиробензилизохинолины Фумарицин, охотенсин

[67]

Апорфины^[67]

Проапорфины^[67]

Гомоапорфины^[82]

Гомопроапорфины^[82]

Группа морфина^[83]

Гомоморфины^[85]

Трополоизохинолины^[67]

Азофлуорантены^[67]

Алкалоиды амариллиса^[87]

Алкалоиды эритрины^[71]

Производные фенантрена^[67]

Протопины^[67]

Аристолактамь^[67]

[80]

Глауцин, коридин, лириоденин^[81]

Пронуциферин, глазиовин^{[67][76]}

Крейсигин, мультифлорамин^[82]

Бульбокодин^[74]

Морфин, кодеин, тебаин, синоменин^[84]

Крейсигинин, андроцимбин^[83]

Имерубрин^[67]

Руфесцин, имелутеин^[86]

Ликорин, амбеллин, гиппеастрин, тазеттин,
галантамин, монтанин^[88]

Эризодин, эритроидин^[71]

Атеросперминин, таликтуберин^{[67][77]}

Протопин, оксомурамин, корикавидин^[80]

Дорифлавин^[67]