

# Алкалоиды группы хинолина и изохинолина

## ▼ Алкалоиды

### ▼ про них

<https://www.intechopen.com/chapters/66742>

В природе существует множество природных соединений. Среди многих классов встречающихся в природе органических соединений, таких как углеводы, липиды, белки, аминокислоты, антоцианы, флавоноиды и стероиды, алкалоиды представляются совершенно особенными. Что делает их особенными? Они получены из аминокислот и могут синтезироваться в виде вторичных метаболитов растениями и некоторыми животными. Эти соединения играют важную роль в живых организмах. Алкалоиды на протяжении веков оказывались чрезвычайно важными для человека, к тому же они являются вторичными метаболитами, что может свидетельствовать о их бесполезности. Алкалоиды проявляли сильное биологическое действие на организмы животных и человека в очень малых дозах. Алкалоиды присутствуют в повседневной жизни человека не только в продуктах питания и напитках, но и в качестве стимулирующих препаратов. Они показали противовоспалительное, противораковое, обезболивающее, местноанестезирующее и болеутоляющее, нейрофармакологическое, противомикробное, противогрибковое и многие другие действия. Алкалоиды используются в качестве диетических ингредиентов, добавок и фармацевтических препаратов, в медицине и других областях человеческой жизни. Алкалоиды также являются важными соединениями в органическом синтезе для поиска новых полусинтетических и синтетических соединений с возможно большей биологической активностью, чем исходные соединения.

Алкалоиды представляют собой огромную группу встречающихся в природе органических соединений, которые содержат атом или атомы азота (в некоторых случаях амино или амидо) в своей структуре. Эти атомы азота обуславливают щелочность этих соединений. Эти атомы азота обычно находятся в какой-либо кольцевой (циклической) системе. Например, индольные алкалоиды содержат атом азота в индольной кольцевой системе. Обычно на основе структуры алкалоиды можно разделить на классы, такие как индолы, хинолины, изохинолины, пирролидины, пиридины, пирролизидины, тропаны, терпеноиды и стероиды. Другая система классификации связана с семейством видов растений, в которых они встречаются. Одним из примеров являются алкалоиды опия, содержащиеся в опийном маке (*Papaver somniferum*) [1]. Эти две разные системы классификации вызывают путаницу между их биологическим распространением и химическими типами алкалоидов, поскольку нет однозначной корреляции.

Алкалоиды (первоначальное название которых происходит от «щелочеподобный») могут реагировать с кислотами и затем образовывать соли, как и неорганические щелочи. Эти атомы азота могут вести себя как основание в кислотно-щелочных реакциях. Вообще алкалоиды, которые трактуются как амины, так же, как и амины в своих названиях, имеют суффикс -ин. Алкалоиды в чистом виде обычно представляют собой бесцветные кристаллические вещества без запаха, но иногда они могут представлять собой желтоватые жидкости. Довольно часто они имеют горький вкус. В настоящее время известно более 3000 алкалоидов более чем 4000 видов растений.

Эти соединения обычно продуцируются многими видами растений, главным образом цветковыми растениями, а также некоторыми животными. Растения производят и хранят многие органические соединения, такие как аминокислоты, белки, углеводы, жиры и алкалоиды, которые обычно рассматриваются как вторичные метаболиты. Они хранятся в каждой части растения — листьях, стебле, корне и плодах растений — но в разном количестве. Было высказано предположение, что они являются отходами растений, но теперь данные свидетельствуют о том, что они играют важную биологическую функцию в растениях.

Некоторые группы структурно родственных алкалоидов присутствуют в растениях от нескольких до 30. Эти алкалоиды относятся к одному классу, но имеют некоторые различия в своей структуре, и один из них обычно встречается в большинстве. Некоторые семейства растений очень богаты алкалоидами. Например, в таких растениях, как опийный мак (*Papaver somniferum*) и грибок спорыньи (*Claviceps*), содержится около 30 различных типов алкалоидов. У растений их функция до сих пор в основном неизвестна. Алкалоиды из-за их горького вкуса являются природными соединениями для отпугивания растительоядных организмов. На

некоторых растениях они используются как естественные пестициды. Высказано предположение, что алкалоиды в растениях выполняют функцию защиты от разрушительной деятельности некоторых видов насекомых. Алкалоиды также присутствуют в некоторых видах животных, таких как лягушки (ядовитые лягушки-древолазы (*Phyllobates*)), бобры Нового Света (*Castor canadensis*) и ящерицы, и они вырабатываются видами грибов и спорыньей.

Помимо того, что они имеют одно и то же общее название — алкалоиды — они обладают чрезвычайно разнообразным химическим строением. Некоторые из этих соединений, по-видимому, давно известны людям из-за их широкого спектра действия на организм человека, а также на других животных. На протяжении тысячелетий экстракты растений, содержащих алкалоиды, использовались в качестве лекарственных средств, и своим сильным действием они обязаны присутствию алкалоидов. Морфин был первым алкалоидом, который был выделен около 1804 года из опийного мака в кристаллической форме. Алкалоиды представляют собой интересную группу соединений с широким спектром нежелательного и желательного действия на организмы животных и человека. Алкалоиды обладают разнообразными физиологическими эффектами: антибактериальным, антимитотическим, противовоспалительным, болеутоляющим, местноанестезирующим, снотворным, психотропным и антигипертензивным.

<https://www.britannica.com/science/alkaloid>

алкалоид, любое из класса встречающихся в природе органических азотсодержащих оснований. Алкалоиды оказывают разнообразное и важное физиологическое воздействие на людей и других животных. Хорошо известные алкалоиды включают морфин, стрихнин, хинин, эфедрин и никотин.

Алкалоиды встречаются в основном в растениях и особенно распространены в некоторых семействах цветковых растений. На самом деле, по оценкам, до четверти высших растений содержат алкалоиды, из которых было идентифицировано несколько тысяч различных типов. Как правило, данный вид содержит только несколько видов алкалоидов, хотя опийный мак (*Papaver somniferum*) и спорынья (*Claviceps*) содержат около 30 различных типов. Некоторые семейства растений особенно богаты алкалоидами; например, считается, что все растения семейства маковых (*Papaveraceae*) содержат их. *Ranunculaceae* (лютики), *Solanaceae* (пасленовые) и *Amaryllidaceae* (амариллис) являются другими известными семействами, содержащими алкалоиды. Несколько алкалоидов были обнаружены у видов животных, таких как бобр Нового Света (*Castor canadensis*) и ядовитые древолазы (*Phyllobates*). Их также производят спорынья и некоторые другие грибы.

Функция алкалоидов в растениях еще не изучена. Было высказано предположение, что они являются просто отходами метаболических процессов растений, но данные свидетельствуют о том, что они могут выполнять определенные биологические функции. У некоторых растений концентрация алкалоидов увеличивается непосредственно перед образованием семян, а затем падает, когда семена созреют, что позволяет предположить, что алкалоиды могут играть роль в этом процессе. Алкалоиды могут также защищать некоторые растения от разрушения некоторыми видами насекомых.

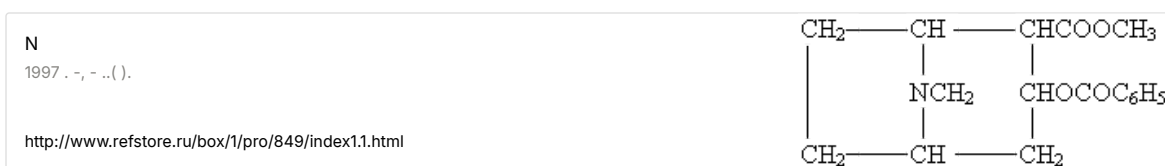
Химическая структура алкалоидов чрезвычайно разнообразна. Как правило, алкалоид содержит по крайней мере один атом азота в структуре аминоподобного типа, то есть один, полученный из аммиака путем замены атомов водорода водородно-углеродными группами, называемыми углеводородами. Тот или иной атом азота может быть активным основанием в кислотно-основных реакциях. Название алкалоид («щелочеподобный») первоначально применялось к веществам, потому что, как и неорганические щелочи, они реагируют с кислотами с образованием солей. Большинство алкалоидов имеют один или несколько атомов азота как часть кольца атомов, часто называемого циклической системой. Названия алкалоидов обычно заканчиваются суффиксом *-ine*, что указывает на их химическую классификацию как амины. В чистом виде большинство алкалоидов представляют собой бесцветные нелетучие кристаллические вещества. Они также имеют тенденцию иметь горький вкус.

Интерес к алкалоидам связан с широким спектром физиологических эффектов (как желаемых, так и нежелательных), которые они вызывают у людей и других животных. Их использование восходит к древним цивилизациям, но научное изучение химических веществ должно было ждать развития органической химии, поскольку только после того, как были поняты простые органические основания, можно было разгадать сложную структуру алкалоидов. Первым алкалоидом, который был выделен и кристаллизован, был сильнодействующий компонент опийного мака, морфин, примерно в 1804 году.

Алкалоиды часто классифицируют на основе их химической структуры. Например, те алкалоиды, которые содержат кольцевую систему, называемую индолом, известны как индольные алкалоиды. На этом основании основными классами алкалоидов являются пирролидины, пиридины, тропаны, пирролизидины, изохинолины, индолы, хинолины, а также терпеноиды и стероиды. В качестве альтернативы алкалоиды можно классифицировать в соответствии с биологической системой, в которой они встречаются. Например, алкалоиды опия встречаются в опийном маке (*Papaver somniferum*). Эта двойная система классификации на самом деле не вызывает путаницы, поскольку существует грубая корреляция между химическими типами алкалоидов и их биологическим распространением.

Лечебные свойства алкалоидов весьма разнообразны. Морфин — сильнодействующий наркотик, используемый для облегчения боли, хотя его вызывающие привыкание свойства ограничивают его полезность. Кодеин, производное метилового эфира морфина, содержащегося в опийном маке, является отличным анальгетиком, который относительно не вызывает привыкания. Некоторые алкалоиды действуют как сердечные или респираторные стимуляторы. Хинидин, который получают из растений рода *Cinchona*, используется для лечения аритмий или нерегулярных ритмов сердцебиения. Многие алкалоиды влияют на дыхание, но сложным образом, так что после стимуляции может следовать тяжелое угнетение дыхания. Лекарственный препарат лобелин (из *Lobelia inflata*) в этом отношении более безопасен и поэтому полезен в клинической практике. Эргоновин (из гриба *Claviceps purpurea*) и эфедрин (из видов *Ephedra*) действуют как сужающие кровеносные сосуды. Эргоновин используется для уменьшения маточных кровотечений после родов, а эфедрин используется для облегчения дискомфорта при простуде, синусите, сенной лихорадке и бронхиальной астме.

#### ▼ история открытия



<http://www.5rik.ru/best/best-184725.php>

Термин «*алкалоид*» - «щелочеподобный» (от арабского «*alcali*» - щелочь и греческого «*eidos*» - подобный) предложил в 1819 году немецкий ученый К. Мейснер. Название указывает на основной характер соединений.

В природе существует множество различных веществ, содержащих в своей структуре азот. Например, в растениях встречаются простейшие амины (метиламин, диметиламин, различные аминокислоты), которые обладают ярко выраженными основными свойствами, но не относятся к алкалоидам.

Существуют также природные соединения (протеиногенные амины), которые занимают положение между алкалоидами и другими азотистыми соединениями.

Алкалоиды издавна применялись в народной медицине. Более 400 лет известны лечебные (противомалярийные) свойства коры хинного дерева. Отваром этой коры от малярии была вылечена королева Перу графиня Чинчон, в честь которой растение получило название *Cinchona* – цинхона. Первые исследования в области изучения алкалоидов относятся к началу XIX века. В 1806 году немецкий фармацевт Ф. В. Сертюрнер выделил из опия (высохшего млечного сока мака) в чистом виде и изучил снотворное действие алкалоида, названного им «морфин» (в честь греческого бога сна Морфея). Большой вклад в изучение алкалоидов внесли русские ученые. В 1816 г. профессор Харьковского университета Ф.И. Гизе из коры хинного дерева выделил в чистом виде хинин. В Европе это открытие осталось неизвестным. Несколько позднее французские химики Пелетье и Кавенту повторно открыли хинин и доказали, что он является основным действующим веществом коры хинного дерева. Этим ученым принадлежит также честь открытия алкалоидов семян чилибухи - стрихнина и бруцина. За открытие хинина Пелетье и Кавенту во Франции поставлен памятник. Профессор Юрьевского (г. Тарту) университета Г. Драгендорф изучил химические свойства алкалоидов, разработал методы их обнаружения и анализа. Реактив Драгендорфа (калия тетраэдовисмутат –  $K[BiI_4]$ ) широко используется при анализе алкалоидов. Установление структуры

алкалоидов стало возможным только на основе теории химического строения, которую предложил А.М. Бутлеров. Ученик Бутлерова академик А.М. Вишнеградский изучил строение многих алкалоидов - производных пиридина и хинолина. В связи с началом первой мировой войны потребовалось большое количество обезболивающих и противошоковых препаратов. Химики А.М. Родионов и А.Е. Чичибабин в 1914 году разработали промышленный способ получения алкалоидов из опия. Эти ученые являются основоположниками химико-фармацевтической промышленности в России. Огромная заслуга в изучении алкалоидов принадлежит А.П. Орехову, организовавшему при ВНИХФИ (г. Москва) отдел, который занимался изучением алкалоидов. За 10 лет (1928-1939 гг.) этим отделом было открыто и изучено около 100 новых алкалоидов. А.П. Орехов создал новое комплексное направление в науке, которое включает поиск алкалоидоносных растений, разработку методов анализа, изучение фармакологического действия и промышленный выпуск препаратов на основе алкалоидов. Его монография «Химия алкалоидов» (1938 г.) не потеряла своего значения и в настоящее время. Исследования А.П. Орехова продолжили его ученики: С.Ю. Юнусов, А.М. Рабинович, А.С. Садыков и др. С.Ю. Юнусов возглавил Институт химии растительных веществ Академии наук Узбекистана. В этом институте изучены многие алкалоидоносные растения азиатской флоры (эфедра хвощевая и др.). В Пятигорской фармацевтической академии под руководством профессора Д.А. Муравьевой детально изучены растения из рода крестовник (*Senecio*) и их основные алкалоиды платифиллин и сенецифиллин. Исследования алкалоидов проводятся и зарубежными учеными - в Японии, Канаде, Англии, Индонезии, Индии, Бирме. Так, английский биохимик Р. Робинсон (Оксфордский университет) разработал теорию биосинтеза тропановых алкалоидов в растениях.

#### ▼ Хинолин

##### ▼ Биогенез

учебник семенов очерк о природной химии

Алкалоиды — производные хинолина — имеют умеренное распространение в растительном мире. Некоторые хинолиновые основания продупируются грибами и относятся к антибиотикам. Основную массу природных хинолинов можно подразделить на две группы. К первой принадлежат дериваты хинолона, биосинтез которых осуществляется, главным образом, растениями семейства рутовых (Аиасеае). Вторую группу, более сложную и разнообразную по химической структуре, составляют вещества, биогенетически происходящие из производных индола. В нее входят как растительные алкалоиды, продуцируемые отдельными представителями разных таксонов, так и антибиотики. Деление это условно, так как предшественником хинолоновых оснований служит антраниловая кислота 6.603, которая, в свою очередь, является продуктом окислительной дегградации индольной аминокислоты триптофана (см. схему 114). Таким образом, обе указанные группы хинолинов имеют среди своих биогенетических предков индольные производные.

##### 6.11.1. 4-Хинолоновые алкалоиды

Биосинтез хинолоновых алкалоидов из антраниловой кислоты показан на схеме 158. На ней, помимо прочего, проиллюстрировано, что хинолоны являют собой типичный пример веществ с кето-енольной таутомерией. Среди природных алкалоидов распространены производные обеих таутомерных форм. Энергетически более выгодна кетонная. Однако енольный таутомер может быть стабилизирован метилированием (алкилированием), как это осуществлено в одном из простейших по структуре алкалоидов — казимириноне 6.604. Другое простое основание эхинорин 6.605 — представитель хинолонов, не имеющих карбонильной функциональной группы у атома С2. В этом положении может находиться алькильный заместитель, как, например, у липтомерина 6.606. Алкалоиды последнего типа образуются, когда активированная антраниловая кислота ацилирует длинноцепные В-кетокислоты. Если же в этой реакции участвуют ароматические кетокислоты, синтезируются 2-арилхинолоны, подобные гравеолину 6.607. Известны хинолины, содер-

жащие бензольное кольцо при атоме С4. Они синтезируются грибами по совершенно другому биогенетическому пути. Типичный представитель таких метаболитов — виридикатин 6.608.

Также иное происхождение хинолоновых ингредиентов губок. Они являются непосредственными катаболитами триптофана. Например, морская губка Иегопаа аегорйоба окрашена в ярко-желтый цвет благодаря наличию в ее теле 3,5,8-тригидрокси-4-хинолона 6.609. Будучи поврежденной и извлеченной из воды, она в течение нескольких минут становится голубой, а затем — черной. Это объясняется тем, что хинолон 6.609 быстро окисляется воздухом до голубого хинона 6.610, который далее претерпевает конверсию в черный полимерный пигмент.

Промежуточный продукт окислительного катаболизма триптофана кинуренин (см. схему 119) может циклизироваться в кинуреновую кислоту 6.611. Это вещество образуется в организме млекопитающих и функционирует как один из регуляторов деятельности центральной нервной системы.

Нетрудно заметить, что хинолоны являются изоэлектронными аналогами  $\gamma$ - и  $\alpha$ -бензопиронов (кумаринов). Это сходство не только внешнее. Оно распространяется и на биохимическое поведение этих соединений. Подобно хромонам (см. разд. 3.6.2.3 и 3.6.2.5), хинолоны подвержены реакциям  $O$ - и  $C$ -пренилирования. При этом синтезируются разнообразные пренильные производные, напоминающие пренилированные кумарины, в которых эфирный атом кислорода лактонной группы заменен азотистой функциональной группой. Эта аналогия наглядно видна в формулах алкалоидов 6.612—6.614, приведенных в качестве примеров.

Схожесть с кумаринами простирается и далее: пренильные боковые цепи могут вступать в реакции циклизации с участием свободных енольных групп, приводящие к биосинтезу пиранохинолиновых алкалоидов. В зависимости от направления замыкания цикла образуются либо ангулярные, либо линейные пиранохинолины. Родоначальники этих рядов показаны формулами 6.615 и 6.616.

Если атака гидроксильной группы при циклизации пренилхинолинов направляется на менее замещенный конец двойной связи, то возникают молекулы дигидрофуранохинолинов. Первичные продукты циклизации содержат изопропильную группу, как, например, у лунакрина 6.617 или хлорида птелефония 6.618.

Но часто изопропильная группа отщепляется, что ведет к линейным фуранохинолинам. Их простым представителем служит диктамин 6.619. Бензольное кольцо фуранохинолинов способно подвергаться дальнейшей атаке изопентенилпирофосфатом, в результате которой образуются  $O$ - или  $C$ -пренилированные производные (см. формулу 6.620) и пиранофуранохинолины, подобные алкалоиду фолиминину 6.621. Изредка встречаются гликозилированные хинолиновые основания (гликоалкалоиды), такие как гликоперин 6.622.

В растениях семейства рутовых обнаружено полтора десятка димерных хинолиновых производных. Их молекулы конструируются путем реакций двойных связей пренильных боковых цепей, как это показано на примере биосинтеза птеледимерина 6.624 на схеме 159. Если в боковой изопренильной цепи в результате дегидрирования формируется система сопряженных

двойных связей, то по реакции диенового синтеза возникают конденсированные полициклические молекулы, такие как у алкалоида параенсидимина 6.623. Имеются и другие типы димеров.

#### 6.11.2. Акридоновые алкалоиды

Отдельную подгруппу 4-хинолонов составляют акридоновые алкалоиды. Акридином называют циклическую систему из линейно сочлененных пиридинового и двух бензольных колец. Биогенетически она образуется по тому же принципу, что и хинолоновая, рассмотренная в предыдущем разделе. Разница состоит в том, что циклизации подвергается предшественник 6.625. с более длинной поликетидной цепью:

Как биосинтез акридонового гетероцикла, так и его дальнейшие превращения напоминают таковые для ксантонов (см. разд. 3.6.2.4). Простые акридоновые алкалоиды представляют собой метилированные и гидроксильные производные родоначального фенола 6.626, как, например, эвоксантин 6.627. Ферментные системы растений семейства Амасеае способны катализировать пренилирование акридона 6.626 и осуществлять дальнейшие превращения пренильных производных в линейные и угловые пирано- и фураноакридоны. Этот процесс часто задерживается на стадии изопентильных дериватов акрилона, таких как аталафиллин 6.628. Представителем линейных пираноакридонов может служить гликофоллин 6.629, а угловых — акроницин 6.630. Фураноакридоны, такие как фурофоллин 6.631, встречаются реже.

'Акроницин выделен из растения АелонеМа Бапеп. В свое время он привлек к себе повышенное внимание в связи с необычно высокой и всесторонней противоопухолевой активностью. В экспериментах на животных увалось лобиться лечебного эффекта в случае

большинства экспериментальных опухолей. Однако многие попытки найти алкалоиду клиническое применение результатов не лали

Интересно, что из всех известных акридоновых алкалоидов только акроницин проявляет активность против опухолей. Более того. малейшие изменения в структуре 6.630, например, удаление метильной группы или насыщение двойной связи приволят к полной утрате биологического действия,

Производные акридона обнаружены в некоторых представителях рола Стих, который также приналежит к семейству рутовых. Интересно, что цитрусовые продуцируют несколько модифицированных аналогов акридина с трополоновым кольцом А. Их циклическая система (см. формулу 6.632) содержит на олин углеролный атом больше. Поэтому их относят к гомоакрилоновым алкалоидам, В корнях цитрусовых найдены также акридонокумариновые лимеры, такие как, например. акримарин А 6.633. Известны и другие акрилонокумарины, бинарные акридоны и акрилонолигноилы, подобные аналогичным ксантоновым димерам,

#### 11.3. Хинолиновые основания, биогенетически связанные с производными инлола

Некоторые природные хинолиновые основания имеют в качестве своих непосредственных биогенетических предшественников индольные алкалоиды. Хинолиновый гетероцикл может образоваться в результате окислительного или гидролитического расщепления C=C или C=N связей пиррольного кольца индола и индоленина с последующей рециклизацией.

К наиболее известным алкалоидам такого рода принадлежит хинин — вещество, сыгравшее выдающуюся роль в истории борьбы человека с малярией. Ею и сейчас на Земле болеют около 700 млн человек. Болезнь вызывается малярийным плазмодием. Этот одноклеточный организм часть своего, жизненного цикла проводит в теле комара *Anopheles*, а часть — в организме человека, где он развивается сначала в клетках печени, а затем — в эритроцитах. Еще индейцы доколумбовой Америки знали, что кора деревьев рода *Suissoupa* (хинное дерево) обладает лечебными свойствами при лихорадке. Родина хинного дерева — склоны Анд в Южной Америке. В начале прошлого века лечение малярии корой хинного дерева получило распространение в европейской медицине, и растение стали возделывать в Индонезии и других странах тропического пояса. В 1820 г. из коры *Suissoupa* было выделено действующее лечебное начало — алкалоид хинин 6.434. Позже выяснили, что он губительно действует на определенные стадии развития малярийного плазмодия. Долгое время этот алкалоид был единственным средством лечения малярии. Новые синтетические противомалярийные вещества были предложены только в 30—40-х гг. текущего века. Но и они не вытеснили полностью хинин из медицинской практики,

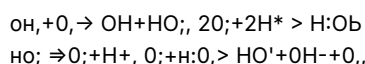
Для химиков хинин оказался труднейшим объектом исследования. Несмотря на непрерывавшиеся более ста лет усилия, его структура окончательно была установлена только в 1944 г., когда полный синтез устранил все сомнения относительно его химического строения.

В настоящее время известно, что кора *Suissoupa* содержит четыре близко родственных хинолиновых основания: хинин 6.634, цинхонидин 6.635, хинидин 6.696 и цинхонин 6.637. Общей их особенностью является наличие хинуклилинового цикла, который уже встречался нам в алкалоиде 6.487. 'Стереизомер последнего, цинхонамин, выступает биогенетическим предшественником всех хинных алкалоидов. Он также найден в коре хинного дерева. Химические реакции, обеспечивающие превращение его в хинолиновые основания, показаны на схеме 160, поз.А.

На этой же схеме изображены основные этапы биосинтеза другого изохинолинового алкалоида — камптотецина 6.638. Он был впервые выделен из коры и корней дерева *Strychnos nuxvomica*, применявшегося в восточной медицине для лечения рака. Как оказалось, именно основание 6.638 является носителем противоопухолевых свойств растения. Однако, как и в случае акридонина 6.630, высокая токсичность и обилие побочных эффектов у камптотецина не позволили ему найти место в онкологической клинике. Все же одно из производных хинолина получило достаточно широкое применение для лечения злокачественных опухолей у человека. Речь идет об антибиотике стрептомицине 6.639, известном также под названием брунеомицина. Этот хинолиновый хинон производится бактериями *Streptomyces* *Loschiz* и *Amycolatus* *ayai*. В его биогенезе также принимают участие производные индола, хотя хинолиновый фрагмент молекулы происходит из глюкозы и ацетата, Хинолинкарбоновая кислота 6.640, реагируя с N-метилтриптофаном по уже известной нам реакции Бишлера—Напиральского (см. разл. 6.1), образует N-карболиновое производное 6.641. Дальнейшая стадия

состоит в окислении до хинона лавендамицина 6,642. Скелет молекулы стрептонигрина формируется путем окислительного расщепления пиррольного кольца в карболине 6.642, как это проиллюстрировано схемой 160, В.

Интересен механизм биологического действия антибиотика 6.639. В организме теплокровных хиноновое ядро сего подвергается сначала ферментативному восстановлению до гидрохинона, который можно сокращенно обозначить как  $\text{ОН}^*$ . В результате окисления последнего молекулярным кислородом инициируется цепь реакций, приводящая к реакционноспособным радикалам, склонным реагировать с биологически важными молекулами, разрушать их и, тем самым, вызывать гибель живых клеток. Этот механизм лежит в основе биологического действия многих хинонов различной химической структуры. Указанный каскад реакций схематически изображается следующим образом:



где  $\text{ОН}^*$  — семихиноновый радикал,  $\text{НО}_2^*$  — радикал перекиси водорода,  $\text{НО}^+$  — супероксил-радикал-анион.

Кроме приведенных на схеме 160 случаев, трансформация индольного тетероцикла в хинолиновый может происходить и другими способами. Индольные иридоидные алкалоиды с четвертичным атомом C7 при гидратации или окислении дают неустойчивые аминали, которые подвергаются самопроизвольной перегруппировке в производные о-хинолона:

Здесь показано, как в растениях рода *Meibomia* алкалоид аспидосперманового типа винкалиформин перегруппировывается в основание хинолинового ряда тетрагидроскандин 6.643.

#### ▼ История открытия

[https://knowledge.allbest.ru/medicine/3c0a65635a3bd68b4c43a88521316c27\\_0.html](https://knowledge.allbest.ru/medicine/3c0a65635a3bd68b4c43a88521316c27_0.html)

Впервые хинолин выделен в 1834 г. из каменноугольной смолы, а несколько позже А. М. Бутлеровым и А. Н. Вышнеградским было

доказано наличие хинолина в молекуле хинина. Это обстоятельство послужило толчком для исследований в области создания противомаларийных средств в ряду производных хинолина.

В создании новых лекарственных веществ производных хинолина большая роль принадлежит ВНИХФИ. Перед коллективом этого института была поставлена задача создания эффективных синтетических противомаларийных средств. В результате исследований (1929), проведенных под руководством профессора М. В. Рубцова и О. Ю. Магидсона, синтезированы многочисленные производные хинолина, акридина, пиримидина, обладающие противомаларийным действием. Особенно широкие исследования проведены в ряду производных хинолина. Это вызвано тем, что хинолин является составной частью структуры алкалоида хинина, обладающего противомаларийной активностью.

#### ▼ Представители

[http://www.vixri.ru/d2/Plemenkov V.V. \\_VVEDENIE V XIMIJu PRIRODNYX SOEDINENIJ.pdf](http://www.vixri.ru/d2/Plemenkov V.V. _VVEDENIE V XIMIJu PRIRODNYX SOEDINENIJ.pdf)

страницы 231 232

<https://www.wolframalpha.com/input?i=kynurenic+acid>

#### ▼ Значение в медицине

#### ▼ Isoхинолин

##### ▼ Биогенез

[http://www.vixri.ru/d2/Plemenkov V.V. \\_VVEDENIE V XIMIJu PRIRODNYX SOEDINENIJ.pdf](http://www.vixri.ru/d2/Plemenkov V.V. _VVEDENIE V XIMIJu PRIRODNYX SOEDINENIJ.pdf)




Биосинтез изохинолиновых алкалоидов. Исходной аминокислотой для биосинтеза этого класса алкалоидов служит тирозин. Поэтапно этот биосинтетический путь выглядит так: сначала молекула тирозина гидроксилируется в бензольное кольцо, потом декарбоксилируется, на следующей стадии происходит замыкание гетероцикла с участием какого-либо другого соединения, имеющего карбонильную группу: обычно это кето- или альдокислоты (пировиноградная, глиоксильная, диоксифенилпировиноградная кислоты). Настоящая циклизация представляет собой вариант реакции Манниха. Фенольные гидроксилы при этом обычно метилируются (скорее всего, с целью их защиты), потом эта защита снимается, но опять же не всегда: орто-диметоксильный фрагмент в молекулах изохинолиновых алкалоидов явление нередкое

Таким образом получают анхалонидин, пеллотин и пейоксиловая кислота являющаяся предшественником алкалоидов кактуса "пейот"

Но конечно же, наиболее интересен вариант этого биосинтетического пути, ведущего к морфиновым алкалоидам, который протекает с участием 3,4-дигидрокси-5-гидрокси-6-метил-7-фенилпировиноградной кислоты в качестве второй (карбонильной) компоненты, также образующейся из тирозина. В результате циклизации по Манниху образуется бензилизохинолиновое производное, которое, подвергаясь внутримолекулярному окислительному сочетанию после последующих характерных для этой схемы реакций, образует частично гидрированную фенантреновую систему.

Здесь интересно отметить реакцию 'удаления метильной группы из метоксильного фрагмента. В принципе, это реакция гидролиза функции простого эфира, которая при поведении м ую требует жестких условий. В случае же процесса м умо она выполняется легко по причине участия в качестве главного реагента молекулы \$-аденозилгомоцистеина, обладающей высоким сродством к карбкатионам. \$-аденозилгомоцистеин присоединяет по не поделенной электронной паре атома серы метил-катион от субстрата, превращаясь таким способом в \$-аденозилметионин, который является метилирующим агентом. Таким образом, эти два соединения образуют метилирующую-диметилирующую пару по механизму карбкатионного переноса (схема 9.6.11).

#### ▼ История открытия

Изохинолиновые алкалоиды представляли для химиков, пытавшихся расшифровать их строение, высокий барьер - Химия в элеме  
Изохинолиновые алкалоиды представляли для химиков, пытавшихся расшифровать их строение, высокий барьер. Здесь важен каждый шаг, как например, доказательство того, что кодеин представляет собой метилпроизводное морфина (Гримо, 1881). Еще труднее было подойти к их синтезу. Все же Пикте удалось в 1909г. синтезировать папаверин-первый алкалоид этой группы. Систематическое исследование алкалоидов изохинолиновой группы  
 <http://www.chemicals-el.ru/chemicals-112-3.html>

Изохинолиновые алкалоиды представляли для химиков, пытавшихся расшифровать их строение, высокий барьер

#### ▼ Представители

#### ▼ Значение в медицине

[https://knowledge.allbest.ru/medicine/3c0a65635a3bd68b4c43a88521316c27\\_0.html](https://knowledge.allbest.ru/medicine/3c0a65635a3bd68b4c43a88521316c27_0.html)

Хинолиновые алкалоиды, выделенные из растений 14 семейств, некоторых микроорганизмов и животных, включают более 300 представителей. Наиболее богаты ими растения семейства рутовых (Rutaceae), мареновых (Rubiaceae), парнолистниковых (Zygophyllaceae) и сложноцветных (Compositae).

Алкалоиды этой группы могут иметь достаточно простую структуру замещенных хинолина и хинолонов; структуру хинолина, сконденсированного либо с фурановым, либо с пирановым циклом (последние часто представляют собой геми-терпеновый фрагмент); либо более сложную молекулярную систему из двух гетероциклов, образующих такие известные алкалоиды, как хинин, хинидин, цинхонин (гетероциклическая система хинолин + хинук-лидин). Последние часто выделяют в отдельную группу хинных алкалоидов, учитывая их уникальность по физиологическим свойствам и локальность по источнику — более 20 их представителей выделено из коры хинного дерева.

По биологической активности из алкалоидов этой группы следует выделить, в первую очередь, соединения подгруппы хинина, обладающие разносторонним действием на организм человека: они угнетают центральную нервную систему и терморегулирующие центры, понижают возбудимость сердечной мышцы, возбуждают мускулатуру матки. Характерное свойство хинных алкалоидов — высокая противомаларийная активность. Эхинопсин применяют в качестве стимулятора центральной и периферической нервной системы.