

ALKALOIDAI

(Mokomoji knyga)

Vilniaus universitetas

Chemijos fakultetas

Organinės chemijos katedra

Albinas Žilinskas

Įžanga

Alkaloidai yra dažniausiai augalinės kilmės, labai įvairios struktūros ir įvairiai veikiančios fiziologiškai aktyvios medžiagos. Paprastai dėl šių priežasčių daugumoje organinės, farmacinės ar heterociklinių junginių chemijos vadovėlių tik trumpai apibūdinama keletas tipinių alkaloidų atstovų. Iš kitos pusės, kasmet mokslinėje spaudoje pasirodo daug įvairių straipsnių apie naujus alkaloidų atstovus, išskirtus iš gamtinių šaltinių arba gautus sintezės būdu, kas keli metai publikuojamos stambios monografijos ir leidžiami daugiatomiaji testiniai leidiniai, skirti alkaloidų chemijai, biologijai, fiziologijai ir t.t.

Todėl studentams, nagrinėjant šią temą gamtinių junginių chemijos kurse ir susipažįstant su labai įdomia alkaloidų įvairove, paprastai trūksta sisteminės medžiagos, kurioje pakankamai glaustai ir visapusiškai būtų apibendrinta alkaloidų chemijos problematika.

Taigi, ši mokomoji medžiaga yra bandymas bent iš dalies užpildyti literatūros, reikalingos savarankiškam darbui, spragas.

Alkaloidų apibūdinimas

Alkaloidais vadiname daugiau kaip 10.000 azotą turinčių jau išskirtų ir identifikuotų dažniausiai augalinės ir žymiai rečiau gyvulinės kilmės gamtinių junginių, pasižyminčių bazinėmis savybėmis ir net labai mažomis dozėmis specifiskai veikiančių gyvus organizmus.

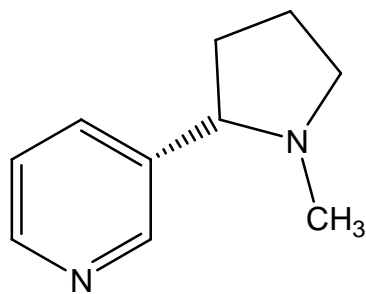
Tai gali būti raminantis, nuskausminantis arba stimuliuojantis ir sukeliantis traukulius, taip pat psichoaktyvuojantis, t.y., iššaukiantis euforiją bei haliucinacijas ir kt. poveikis. Dažnai vienas ir tas pats alkaloidas gali pasižymėti iškart keliais poveikiais natūralioms žmogaus fiziologinėms savybėmis ir būsenoms, įvairiai jas pakeisdamas. Todėl dalis šių junginių jau senovėje buvo pradėti naudoti ir kaip vaistai, ir kaip medžiagos, kurias mes dabar vadiname bendru narkotikų pavadinimu.

Pirmą kartą terminą **alkaloidas** 1819 metais pasiūlė vokiečių mokslininkas V.Meisneris, kuris ir davė pirmą trumpą apibrėžimą, skambantį taip: alkaloidai – tai šarmiškai reaguojančios augalinės medžiagos. Tuo būdu V.Meisneris tiesiog panaudojo arabų kilmės žodį *al qualja*, reiškiantį augalų pelenus, kuriuose esantis kalio karbonatas (K_2CO_3) sąlygoja šarminę pelenų reakciją. 1882 metais išleistame A. Ladenburgo Chemijos terminų žodyne O. Jakobsenas davė šiek tiek platesnį alkaloidų apibrėžimą, ir terminas *alkaloidai* buvo galutinai įtvirtintas ne tik cheminėje, bet ir kitoje mokslinėje terminologijoje.

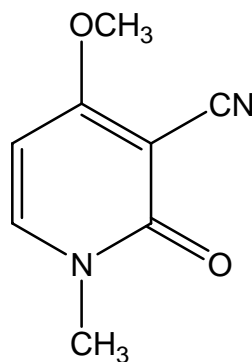
Taigi, šiuo metu naudojamas toks visuotinai priimtas tokių junginių apibrėžimas:

Alkaloidai – tai azotą turinčios natūralios kilmės organinės medžiagos, pasižyminčios daugiau ar mažiau išreikštomis bazinėmis savybėmis.

Tokių platų alkaloidų apibūdinimą remiantis bazingumu sąlygoja labai skirtingos jų bazinės savybės. Pavyzdžiui, pagrindinis tabako augalo *Nicotiana tabacum* alkaloidas (–)-nikotinas yra stipri organinė bazė, o *ricininas* iš augalo *Ricinus communis*, priklausantis piridino eilės alkaloidams ir egzistuojantis laktamo formoje, visiškai nereaguoja kaip bazė.

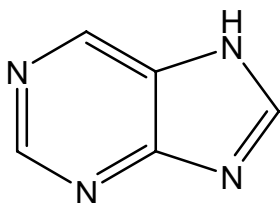


(-)-nikotinas

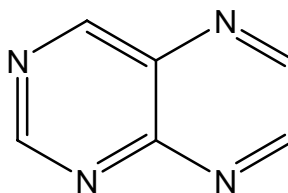


Ricininas

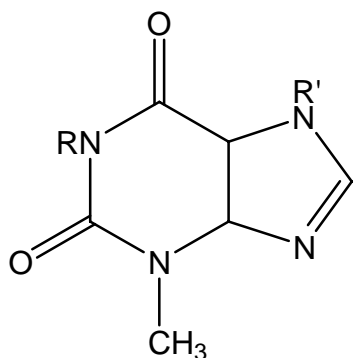
Tačiau reikia pabrėžti, kad kai kurie labai svarbūs gyvybiniam procesams gamtiniai organiniai azotą turintys junginiai, tokie kaip *aminorūgštys*, *peptidai*, *baltymai*, *aminosacharidai*, *gamtiniai azotiniai antibiotikai*, o taip pat *nukleotidai*, *nukleozidai* ir *nukleobazės*, *ATF*, *NADH* (purino dariniai), *FADH₂* (pteridino darinys), **nepriskiriami** alkaloidams. Iš kitos pusės tokie purino dariniai kaip kofeinas, teofilinas ir teobrominas (stimuliatoriai, gaunami didesniais kiekiais atitinkamai iš kavos ir kakavos pupelių bei arbatžolių), o taip pat paukščių plunksnų bei drugelių dažai - pteridino dariniai - ksantopterinai ir leukopterinai jau priskiriami alkaloidams.



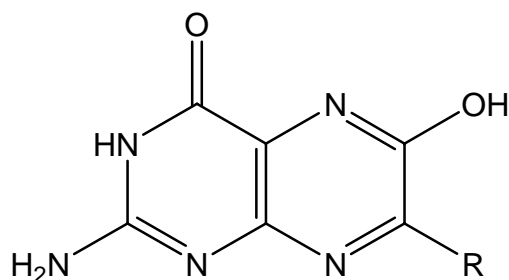
Purinas



Pteridinas



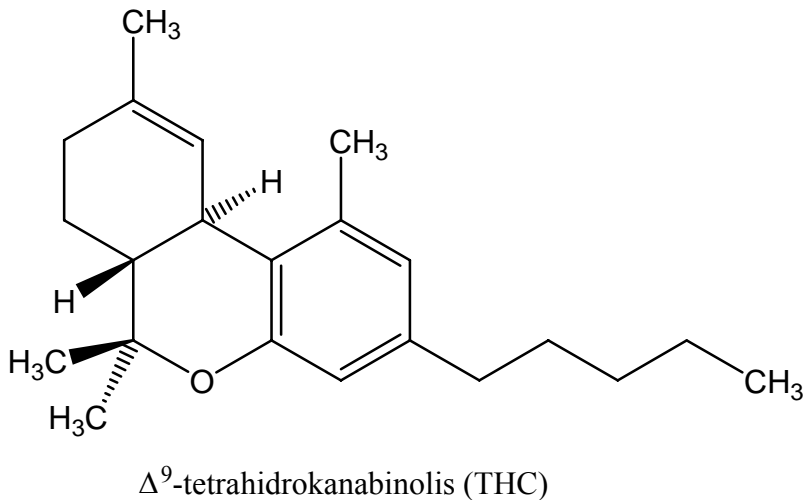
Kofeinas: $R=R'=CH_3$
 Teofilinas: $R=CH_3, R'=H$
 Teobrominas: $R=H, R'=CH_3$



Leukopterinai: $R=OH$, baltas
 Xsantopterinai: $R=H$, geltonas

Be to, reikia pastebėti, kad kelios aminorūgštys (ornitinas, lizinas, fenilalaninas, tirozinas, triptofanas ir asparagino rūgštis) yra pradiniai kai kurių alkaloidų biosintezės šaltiniai augaluose ir gyvūnų organizmuose.

Daugelis alkaloidų, turinčių β -feniletilamino, triptamino, indolo ir izochinolino fragmentus, pasižymi stipriomis haliucinogeninėmis savybėmis, bet ne visas tokio poveikio gamtines medžiagas galima būtų priskirti alkaloidams vien dėl to, kad jų molekulėse nėra azoto atomų. Žymiausias neazotinis psichomimetikas ir haliucinogenas yra Δ^9 -tetrahidrokanabinolis (THC) – aktyvioji hašišo ir marichuanos medžiaga, išskiriama iš indiškų kanapių *Cannabis sativa*.



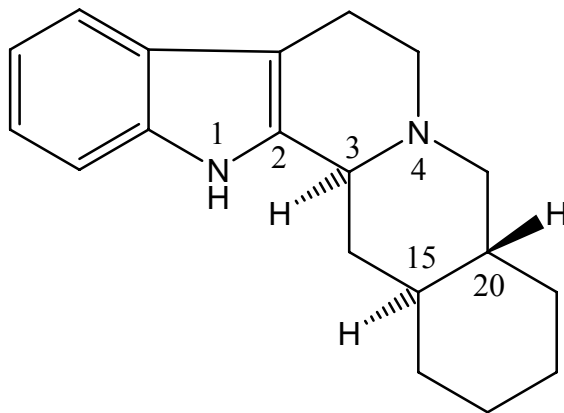
Alkaloidų nomenklatūra

Panašiai kaip ir kitų gamtinių junginių klasėse (pvz., flavonoiduose, terpenoiduose ir pan.) alkaloidai iki šiol neturi vieningos nomenklatūrinės sistemos ir dažniausiai yra vadinami trivialiniais pavadinimais. Daugeliu atvejų alkaloidai yra vadinami pagal kurią nors lotyniškojo sisteminio augalo pavadinimo dalį. Taip, iš aguonų (lot. *Papaver* rūšys) išskiriami alkaloidai vadinami papaveriniais, alkaloidas iš augalo *Atropa belladonna* – atropinas, iš krūmo *Erythroxylum coca* – kokainas ir t.t. Paprastai prie lotyniškojo pavadinimo lietuvių kalboje pridedama galūnė –inas, anglų kalboje –ine, vokiečių kalboje –in. Pasitaiko ir įdomesni nomenklatūros atvejai, kai alkaloidai yra gavę pavadinimus pagal

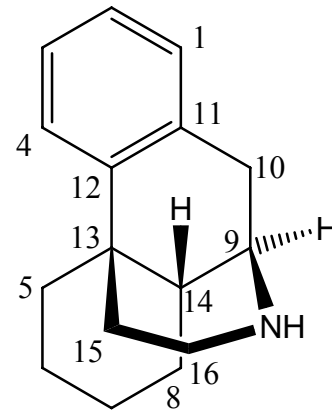
juos arba atitinkamus augalus atradusių mokslininkų pavardes - spegacininas pagal *Spegazzini*, atradusį augalą *Aspidosperma chakensis*, geografinius terminus – tasmaninas, hobartinas pagal Tasmanijos ir jos provincijos sostinės Hobarto pavadinimus.

Kai iš to paties augalo (neretai ir iš skirtingų jo dalių – šaknų, lapų, žiedų) būna išskiriami keli skirtingi, dažnai sudėtingos sandaros alkaloidai, jų pavadinimams pagal painias taisykles naudojamos įvairios priesagų ir galūnių (-inas, -idinas, - aninas, -alinas, -ininas ir t.t.) kombinacijos su raidėmis ir skaičiais.

Paprastesniais monociklinių alkaloidų atvejais sėkmingai pritaikoma įprasta IUPAC nomenklatūra, ir alkaloidų pavadinimai suteikia informaciją apie junginio struktūrą, be to jie būna dar pakankamai trumpi ir aiškūs. Pavyzdžiui, nuodingas alkaloidas (–)-koniinas lengvai pavadinamas (–)-(S)-2-propilpiperidinu. Tačiau tri-, tetra-, pentaciklinių ir dar didesnių heterociklinių sistemų atveju IUPAC nomenklatūros pavadinimai, atsižvelgiant į visas atomų numeracijos ir stereocheminio žymėjimo taisykles, tampa labai sudėtingi ir komplikuoti. Todėl, iš dalies spręsdama tokius klausimus, IUPAC organizacija laikas nuo laiko įveda naujus sisteminius svarbesnių ar dažniau naudojamų alkaloidų pagrindinių struktūrinių elementų pavadinimus, supaprastinančius jų nomenklatūrą (pvz., johimbanas ir morfinas, 1976 metais).



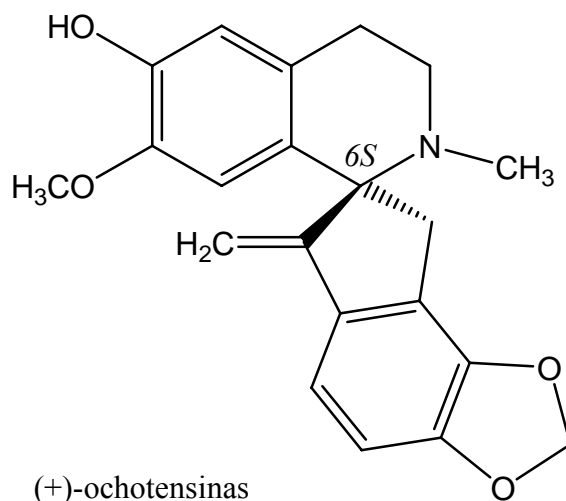
Johimbanas



Morfinas

Be abejo, bet kuri iš alkaloidų galima pavadinti vadovaujantis IUPAC nomenklatūros taisyklėmis ir naudojantis dabar populiariomis kompiuterinėmis nomenklatūros programomis, tačiau net patyrusiam chemikui pagal tokius pavadinimus parašyti junginių

formules būna pakankamai sunku. Todėl, pvz., dažnai visgi patogiau iš gėlių ciklamenų (*Corydalis*) ir auskarėlių (*Dicentra*) išskirtą alkaloidą vadinti (+)-ochotensinu, o ne 6*S*-3',4',6',8'-tetrahidro-7'-metoksi-2'-metil-6-metilenspiro[7*H*-indeno[4,5-*d*][1,3]dioksol-7,1'(2'*H*)-izochinolin]-6'-oliu, nors savaime suprantama, kad pagal tokį pavadinimą, žinant nomenklatūros principus ir taisykles, galima vienareikšmiškai užrašyti jo struktūrinę formulę:



Alkaloidų klasifikacija

Didelis alkaloidų skaičius (kaip minėta aukščiau, šiuo metu virš 10.000 žinomų individualių junginių) verčia ieškoti tam tikrų bendrų jų klasifikacijos būdų. Tačiau iškart galima pabrėžti, kad iki šiol dar nepavyko sukurti visaapimančios vieningos jų klasifikacijos sistemos, kadangi alkaloidai yra pakankamai skirtingų struktūrų ir įvairiai gaunami junginiai.

Tinkamais alkaloidų klasifikacijos kriterijais galėtų būti jų biogenezė, struktūriniai ypatumai, biologinė kilmė ir spektroskopinės/spektrometrinės savybės (pvz., chromoforai UV spektroskopijoje, tipiška žiedų fragmentacija masių spektrometrijoje ir panašiai). Šiuolaikinėje alkaloidų klasifikacijoje stengiamasi suderinti visus paminėtus kriterijus, kompromisiškai derinant juos tarpusavyje.

Kartais grupė panašių alkaloidų, gaunamų iš tam tikros rūšies augalų, priskiriama vienai šeimai ir vadinama vienu bendriniu vardu. Pavyzdžiui, gerai žinomas alkaloidas – LSD₂₅ priskiriamas paprastosios skalsės (lot. *Claviceps purpurea*, angl. *ergot*) alkaloidų

šeimai. Kitais atvejais alkaloidai priskiriami tam tikrai grupei pagal ryšių tipus (peptidiniai alkaloidai) arba išvis neklasifikuojami ir sudaro tiesiog tam tikras jų grupes.

Pagal cheminę struktūrą alkaloidai dažniausiai skirstomi į tokias klases:

heterocikliniai alkaloidai;

alkaloidai, turintys egzociklinį azoto atomą ir alifatiniai aminai;

putrescino, spermidino ir spermino alkaloidai;

peptidiniai alkaloidai;

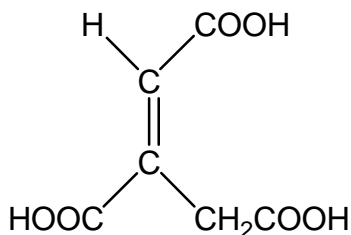
terpeniniai ir steroidiniai alkaloidai.

Toliau faktinė medžiaga apie konkrečias alkaloidų grupes šioje mokojoje priemonėje pateikiama remiantis alkaloidų chemine struktūra ir beveik laikantis aukščiau pateikto klasifikavimo.

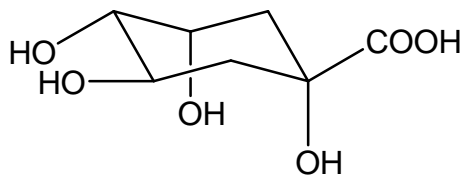
ALKALOIDŲ IŠSKYRIMAS, GRYNINIMAS IR IDENTIFIKAVIMAS

Daugiausiai alkaloidų išskiriama iš įvairių augalų, todėl remiantis tokio išskyrimo eiga yra patogu parodyti bendrus alkaloidų gavimo principus.

Baziniai alkaloidai augaluose dažniausiai sudaro druskas su organinėmis augalinėmis rūgštimis. Paprastai tai būna acto, oksalo, pieno, vyno, citrinų rūgštys, bet pasitaiko ir retesnių akonito ar chino rūgščių:

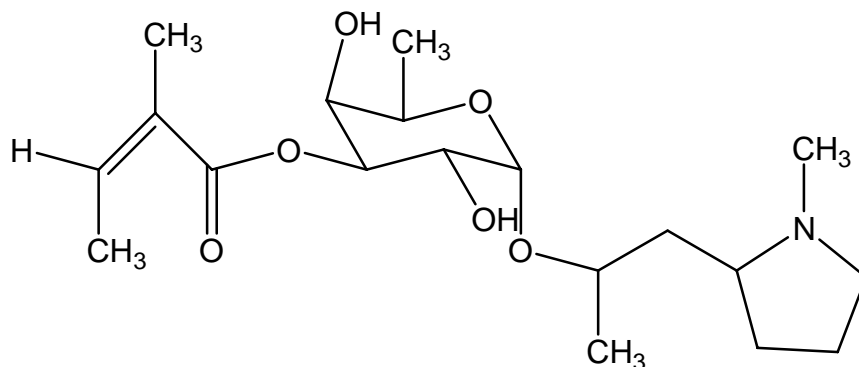


Akonito rūgštis



Chino (*angl.* quinic) rūgštis

Kartais alkaloidus pavyksta išskirti jų glikozidų pavidalu. Pavyzdžiui, iš Čilės kilusioje bulvinių šeimos geltonai oranžinėje gėlėje *Schizanthus integrifolius* esantis pirolidino alkaloidas **higrinolis** išskiriamas fukozės α -glikozido pavidalu:



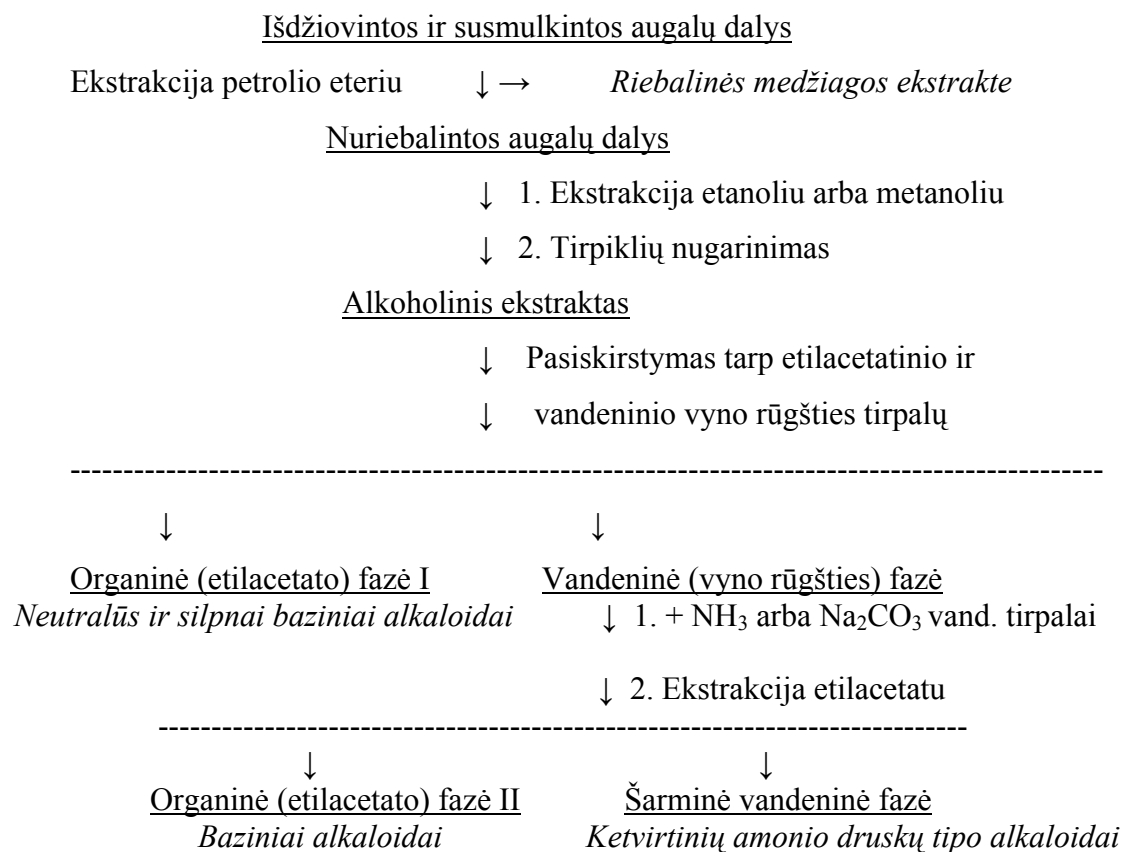
[1-metil-2-(*N*-metil-2-pirolidinil)etil]-3-*O*-(2-metil-1-okso-2-butenil)- α -D-fukopiranozidas

Pagrindinė alkaloidų išskyrimo iš augalų problema yra ta, kad alkaloidams sąveikaujant su tam naudojamais cheminiais tirpikliais bei reagentais neretai susidaro dariniai ir junginiai, nebepasižymintys natūralių medžiagų savybėmis ir fiziologiniu aktyvumu. Todėl tokio apdorojimo metu paprastai vengiama aukštos temperatūros, stipriai rūgštinės ar stipriai šarminės terpės, stengiamasi kiek įmanoma nenaudoti alkilinančių arba acilinančių reagentų ir, savaime suprantama, naudoti inertinius tirpiklius. Taip pat reikia nepamiršti, kad kai kurie alkaloidai išskyrimo metu gali lengvai oksiduotis oro deguonimi, dėl ko visos manipuliacijos atliekamos inertinių dujų atmosferoje.

Pirminė išskirto iš augalų ekstrakto, t.y., įvairios sudėties alkaloidų mišinio, analizė pradedama nuo mažų jo kiekių derinant aukšto slėgio skysčių chromatografijos (HPLC) ir masių spektrometrijos metodus. Tolesnė alkaloidų analizė ir jų struktūros nustatymas spektroskopiniais metodais bei fiziologinio aktyvumo, farmakologinių ir kt. savybių tyrimai būna įmanomi tik tuomet, kai pavyksta išskirti pakankamus individualių chemiškai gryną junginių kiekius.

Alkaloidams gauti paprastai naudojamos įvairiausios išdžiovintų ir susmulkintų augalų dalys: lapai, šaknys, stiebai, žiedlapiai, žiedai, pumpurai, ūgliai ir t.t., iš kurių pradžioje petrolio eteriu ekstrahuojamos riebalinės medžiagos, o po to jau etanoliu arba metanoliu išekstrahuojami veiklieji junginiai. Nugarinus alkoholius dažniausiai lieka sirupo pavidalo

koncentruoti ekstraktai, kurie toliau skirstomi iš pradžių suplakant juos su dvifaziu etilacetato ir praskiesto vandeninio vyno rūgšties tirpalo mišiniu, o po to atskiriant dalinamuoju piltuvu organinę (pvz., etilacetato arba chloroformo) ir neorganinę (vandens) fazes. Taip į organinę fazę pereina neutralūs ir silpnai baziniai alkaloidai. Vandeninė fazė šarminama amoniako arba natrio karbonato vandeniniais tirpalais, ir iš jos taip pat etilacetatu ekstrahuojami baziniai alkaloidai, tuo tarpu vandenyje lieka ketvirtinių amonio druskų tipo alkaloidai. Pagaliau visos atskirtos - I, II ir vandeninė fazės chromatografuojamos, ir išskiriami individualūs alkaloidai (1 pav.).



1 pav. Alkaloidų išskyrimas iš augalų.

Daugeliu atvejų alkaloidus galima tiesiogiai išskirti iš alkoholinių ekstraktų, naudojant įvairius chromatografinius metodus. Tačiau žinant, kad alkaloidai nėra vienos junginių klasės atstovai, o juo labiau jie yra gaunami iš gamtinių objektų sudėtingų mišinių pavidalu,

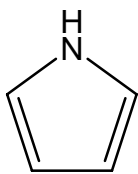
kiekvieną kartą reikia prisiminti, jog tam konkrečiam mišiniui tenka jau darbo metu pritaikyti tik bendrus atskyrimo ir išskyrimo principus, plonasluoksnės chromatografijos pagalba parenkant tik tam mišiniui tinkamas optimalias sąlygas (adsorbentus, nešėjus ir t.t.).

Pavyzdžiui, skirstant tropano (8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktano) eilės alkaloidų ekstraktą, pradžioje jis chromatografuojamas per silikagelio kolonėlę chloroformo ir metanolio mišiniu nuosekliai didinant metanolio kiekį eliuente. Tokiu metodu nuo alkaloidų atskiriamos mažiau polinės medžiagos (lipidai, terpenai), o toliau jau išskiriamos atskiros alkaloidų frakcijos. Jų grynumas patikrinamas plonasluoksnės arba HPLC chromatografijos ir ^1H BMR spektroskopijos metodais. Jei nustatoma, kad gautos frakcijos nėra pakankamai grynios, jos dar kartą chromatografuojamos (HPLC). Paprastai alkaloido struktūros nustatymui spektroskopiniais metodais pakanka gauti 1-10 mg grynios medžiagos.

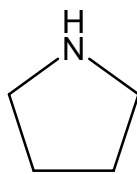
HETEROCIKLINIAI ALKALOIDAI

Tai yra tokie alkaloidai, kuriuose į bent vieną alkaloido molekulės ciklą įeina mažiausiai vienas azoto atomas. Nors yra daug įvairių gamtinių ir sintetinių heterociklų su azoto atomais, tačiau alkaloiduose dažniausiai randama penkiolika (15) jų atstovų (2 pav.).

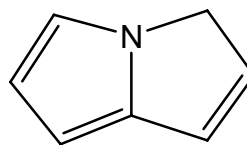
2 pav. Dažniausiai pasitaikantys azotą turintys heterociklai alkaloiduose.



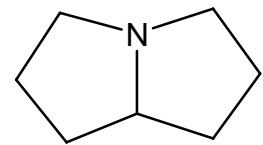
Pirolas



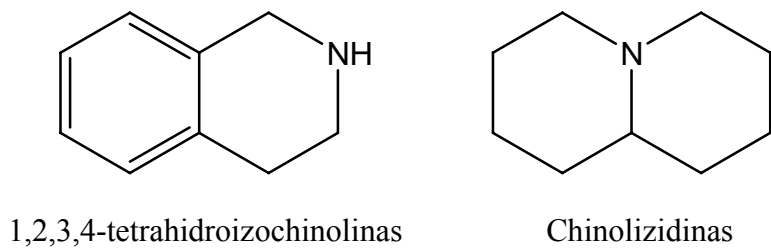
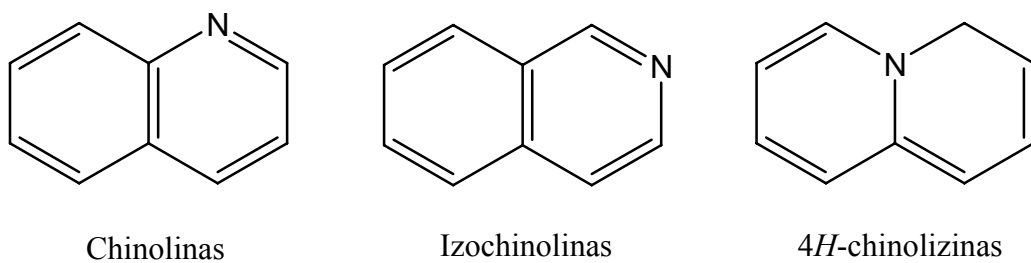
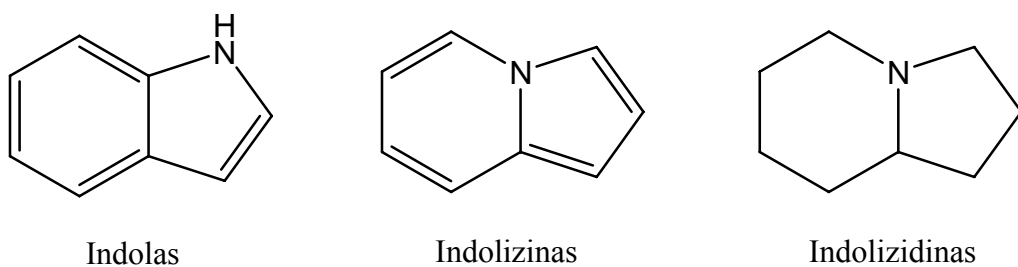
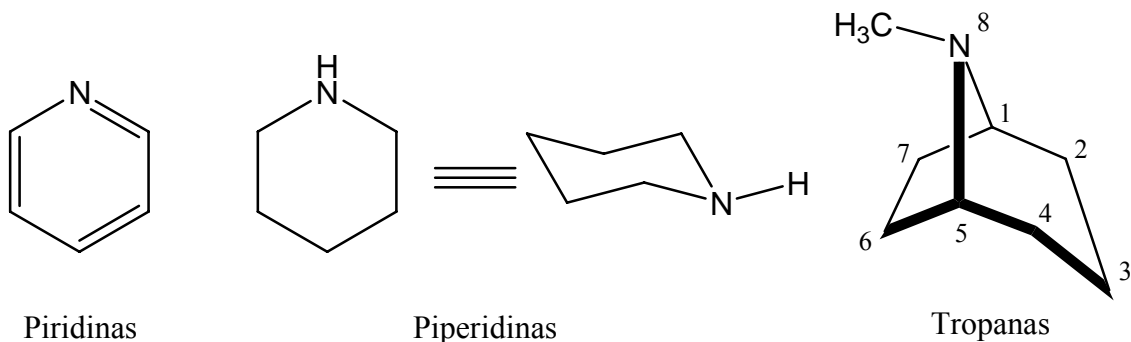
Pirolidinas



3H-pirolizinas



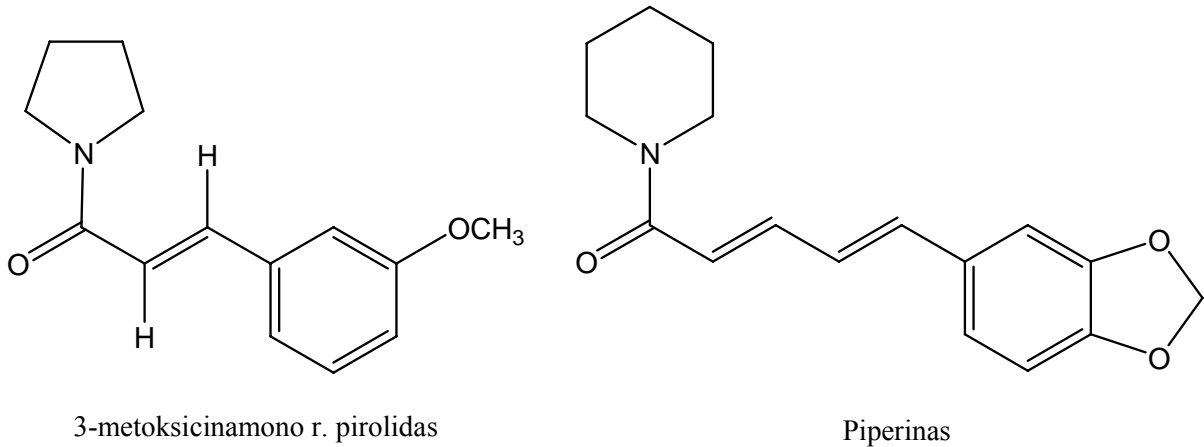
Pirolizidinas



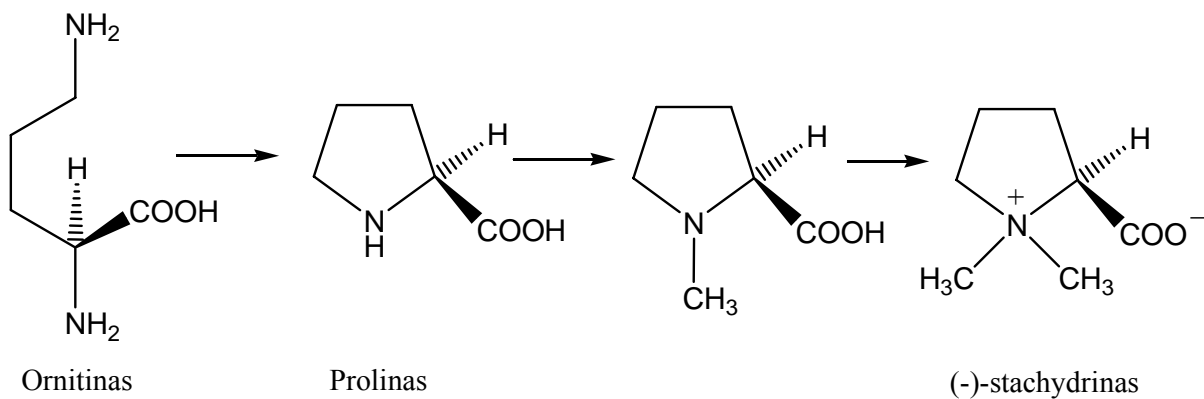
Pirolidinais ir piperidinais

Tai yra palyginti gerai ištirti alkaloidai, kadangi jų struktūros nėra labai sudėtingos, be to jie kasdien sutinkami bei vartojami gyvenime įvairiais tikslais. Pavyzdžiui, juoduosiuose

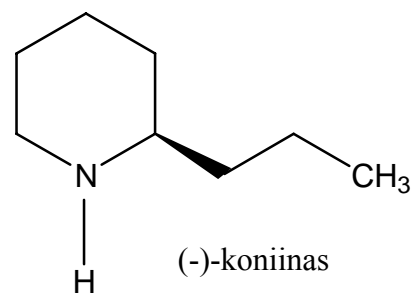
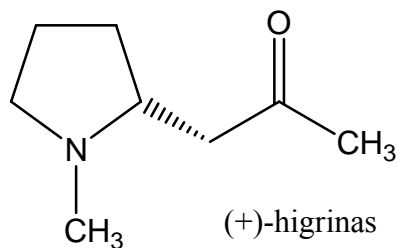
pipiruose (*Piper nigrum*) yra randami šių abiejų rūšių alkaloidai: **3-metoksi-cinamono rūgšties pirolidas** ir **piperinas**, kurie kaip tik suteikia pipirams aštrų skonį.



Akivaizdžiu gamtinių aminorūgščių transformacijos į alkaloidus pavyzdžiu gali būti vieno iš paprasčiausių pirolidino alkaloido, **(-)-stachydrino**, susidarymas lelijų ir rūtų šeimų (*Liliaceae* ir *Rutaceae*) gėlėse biosintetiniu keliu iš aminorūgšties ornitino:

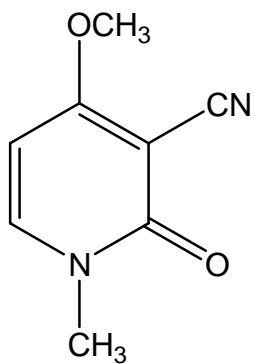


Du gerai žinomi nuodingi alkaloidai - **higrinas** (iš krūmo *Erythroxylum coca* lapų) bei labai nuodingas **koniinas** (iš dėmėtosios maudos, lot. *Conium maculatum*), kuriuo, beje, buvo nuodytas žymus antikos filosofas Sokratas, taip pat yra paprastos struktūros ir lengvai išskiriami iš minėtų augalų:

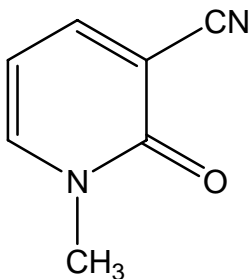


Piridinai

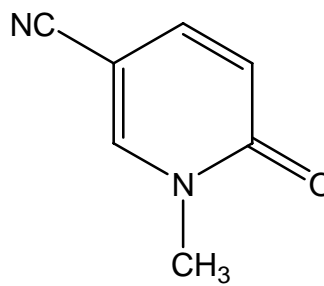
Pakeisti 2-piridonai - **ricininas**, **ricinidinas** bei **nudiflorinas** yra sudėtinės ricinos aliejaus, gaunamo iš augalo *Ricinus communis*, medžiagos ir turi vidurius laisvinančių savybių, todėl naudojami kaip tam skirti vaistai.



Ricininas

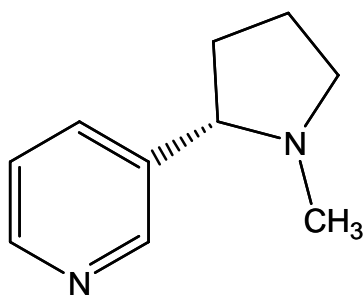


Ricinidinas

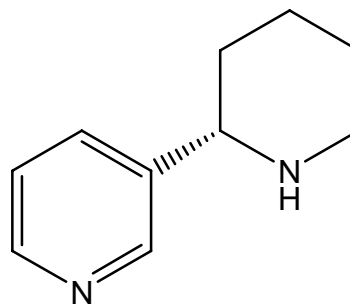


Nudiflorinas

Kiti du puikiai žinomi piridino alkaloidai (-)-**nikotinas** ir (-)-**anabazinas** yra išskiriami iš tabako augalo ir pasižymi specifinėmis savybėmis, dėl kurių plačiai naudojami visame pasaulyje.



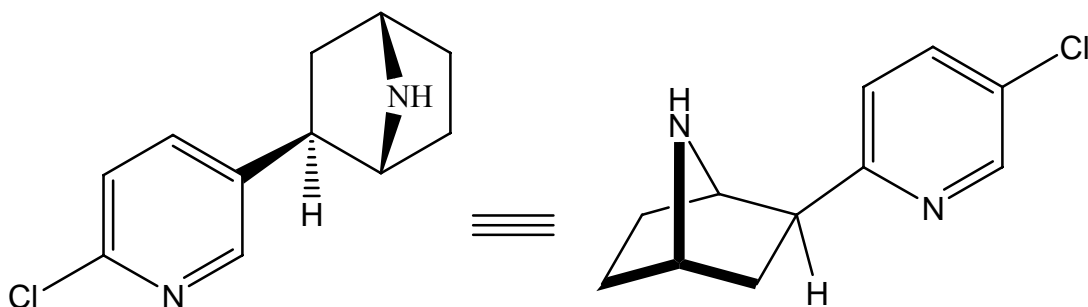
(-)-nikotinas



(-)-anabazinas

Kairiojo sukimo (–)-(S)-**nikotinas**, beje, vienas iš dviejų legalių visame pasaulyje vartojamų narkotikų (kitas – etanolis), žmonėms aktyvuoja nervų sistemą, siaurina kraujagysles, dėl ko pakyla kraujo spaudimas. Toks jo poveikis panaudojamas gaminant nikotininius pleistrus pacientams, norintiems atsisakyti rūkymo, nes tokiu būdu nikotinas į organizmą patenka tiesiai per odą ir sukelia rūkaliams tam tikrą norimą efektą, tačiau tuo pat metu nepakenkami plaučiai. Mirtina nikotino dozė žmonėms siekia 1 mg/1kg kūno masės. Tokiomis nuodingomis šių alkaloidų savybėmis pasinaudojama, išskiriant iš tabako nikotiną bei anabaziną ir vartojant juos kaip augalų apsaugos nuo žemės ūkio kenkėjų priemones.

Analogišku poveikiu kaip nikotinas ir anabazinas pasižymi ir panašus pagal savo struktūrą į juos (–)-**epibatidinas**, kurį išskiria Ekvadore besiveisianti nuodinga varlė (*Epipedobates tricolor*).



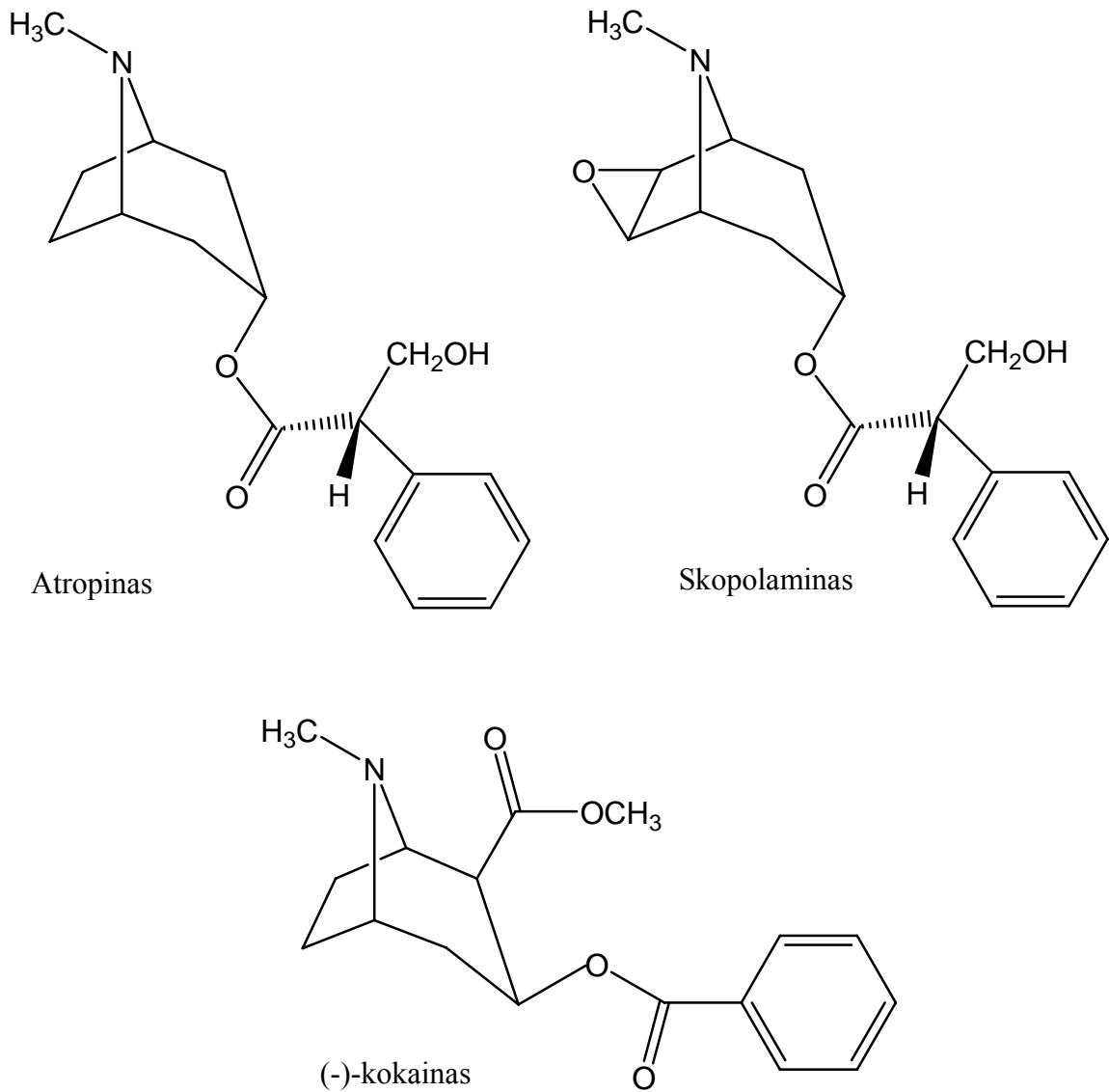
(–)-epibatidinas

Be to, šis junginys veikia kaip ~100 kartų stipresnė už (–)-morfiną nuskausminanti medžiaga, tačiau jis nesijungia prie organizmo centrinės nervų sistemos opioidinių receptorių ir nesukelia ligos, vadinamos morfinizmu, taip pat jis žymiai stipriau, lyginant su nikotinu, sumažina kūno temperatūrą.

Tropano eilės alkaloidai

Kaip aukščiau jau buvo minėta, pagrindinis šių alkaloidų struktūrinis elementas yra 8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktanas (tropanas). Tokio tipo junginiai randami bulvinių šeimos augaluose (*Solanaceae*), o taip pat įvairiose *Erythroxylum* šeimos augalų rūšyse.

Gerai žinomi tropano dariniai alkaloidai yra **atropinas** (iš augalo *Atropa belladona*, *Solanaceae*), skopolaminas, besiskiriantis nuo atropino papildomu oksirano žiedu (iš mandragoros šaknies *Mandragora officinarum*) ir kokainas (iš krūmokšnio *Erythroxylum coca* lapų).

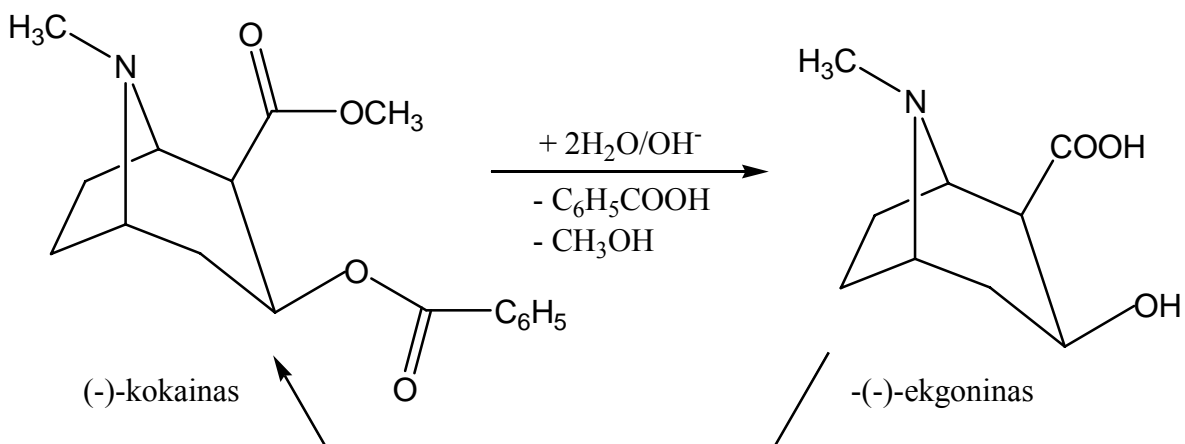


Atropinas raceminio mišinio pavidalu kartu su kairiojo sukimo enantiomeru hiosciaminu pirmą kartą buvo išskirtas 1833 metais. Abu jie pasižymi stipriu fiziologiniu poveikiu: mažina lygiųjų raumenų, skrandžio ir virškinamojo trakto, tulžies ir šlapimo pūslės, bronchų ir t.t. tonusą, todėl naudojami gydant skrandžio opą ir panašaus tipo ligas, taip pat

širdies veiklos stimuliavimui, susirgus miokardo infarktu. Be to, šie alkaloidai sumažina ir akių liaukų sekreciją bei akių raumenų tonusą, todėl naudojami akių ligų diagnostikoje.

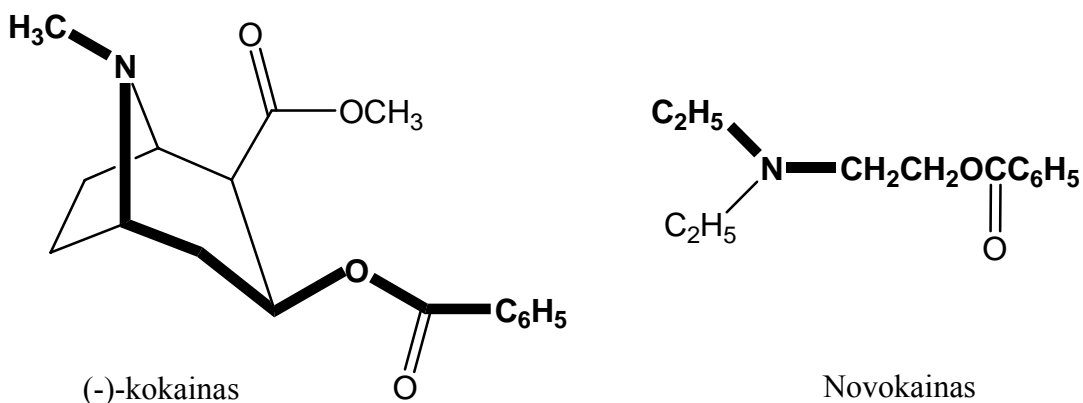
Skopolaminas pirmą kartą buvo išskirtas 1888 metais, stuktūra nustatyta 1923 metais, o sintezuotas tik 1956 metais. Pagal fiziologinį poveikį skopolaminas yra panašus į atropiną, tačiau žymiai stipriau veikia centrinę nervų sistemą, todėl psichiatrijoje, narkologijoje ir net jūrligės atveju naudojamas kaip raminanti priemonė.

Kokainas yra didelės alkaloidų šeimos atstovas, pirmą kartą išskirtas amerikiečių chemiko K.Nieman'o kristaliniu pavidalu dar 1860 metais ir pavadintas tuomet eritroksilinu. 1909 metais kokainas pirmą kartą buvo sintezuotas žinomo vokiečių chemiko R.Vilštetterio laboratorijoje, o jo santykinė ir absoliuti konfigūracija nustatyta tik 1953 metais vengrų chemiko G.Fodoro grupės darbais. Hidrolizuojant kokainą, susidaro benzenkarboksirūgštis, metanolis ir ekgoninas (2-hidroksi-3-karboksitropanas), kuris taip pat gaunamas ir hidrolizuojant kitus iš krūmokšnio *Erythroxylum coca* lapų išskiriamus alkaloidus. Todėl, norint padidinti labiausiai vertingo šios šeimos alkaloido – kokaino išeigą, ekgoninas lengvai paverčiamas kokainu tuo pat metu jį metilinant ir benzoilinant.



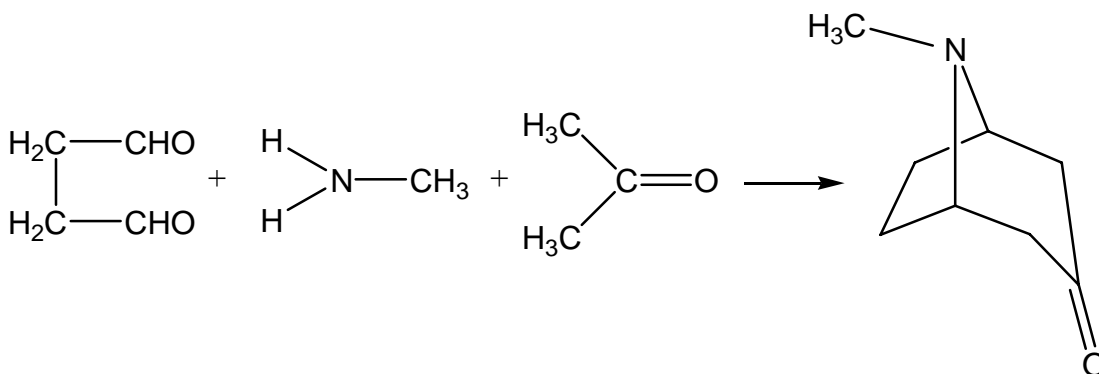
Kokainas pasižymi stipriu anestezuojančiu poveikiu, ir ta jo savybe buvo pradėta naudotis XIX amžiaus pabaigoje, atliekant chirurgines akių, nosies, gerklės operacijas, taip pat stomatologijoje. Tačiau po to dėl gana didelio kokaino toksiškumo jo buvo atsisakyta, nes XX amžiaus pradžioje (1905 m.) į medicininę praktiką buvo įvestas žymiai mažiau toksiškas

sintetinis anestetikas novokainas, kuris tam tikra prasme yra stuktūrinis kokaino analogas fiziologiškai aktyvių grupių išsidėstymo molekulėje požiūriu.



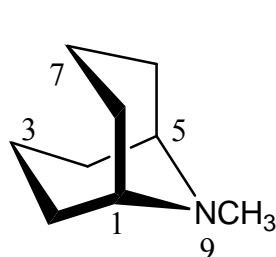
Taip pat XX amžiaus pradžioje kokainas tapo vienu iš labiausiai paplitusių narkotikų, o nuo jo kylanti priklausomybė buvo taip ir pavadinta kokainizmu. Kaip ir morfinas, kokainas sukelia stiprią fiziologinę ir psichologinę priklausomybę, tačiau priešingai morfinui neiššaukia fizinės abstinencijos reiškinių.

Tropano eilės alkaloidai, palyginus su kitais, yra gana paprastos struktūros, todėl jie buvo pakankamai intensyviai tyrinėjami jau nuo XIX amžiaus. Daugelyje organinės chemijos vadovėlių yra pateikiama įspūdinga ir elegantiška tropano skeleto sintezė, kurią iš gintaro dialdehido, metilamino ir acetono 1917 metais atliko anglų chemikas R. Robinsonas.

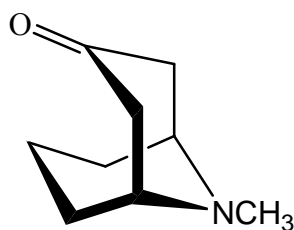


Vienas iš svarbesnių tropano homologų, t.y., junginių, besiskiriančių viena ar keliomis CH₂ grupėmis, yra **granatanas** (9-metil-9-azabicyclo-[3.3.1]nonanas), kurio skeletas įeina į keleto svarbių alkaloidų sudėtį. Tai yra granato medžio (*Punica granatum*) žievėje randamas **peletierinas**, jam izomerinis **1-metil-9-norpseudopeletierinas**, sutinkamas Australijoje

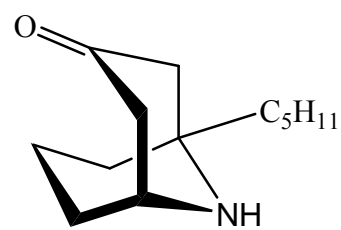
augančiame augale *Euphorbia atoto* ir **(R)-(-)-adalinas**, išskiriamas boružių *Adalia bipunctata* patelių kaip apsauginis feromonas.



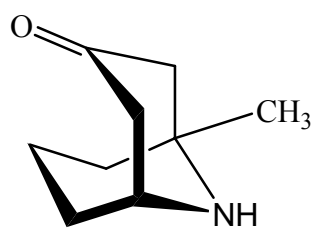
Granatanas



Pseudopeletierinas



(R)-(-)-adalinas



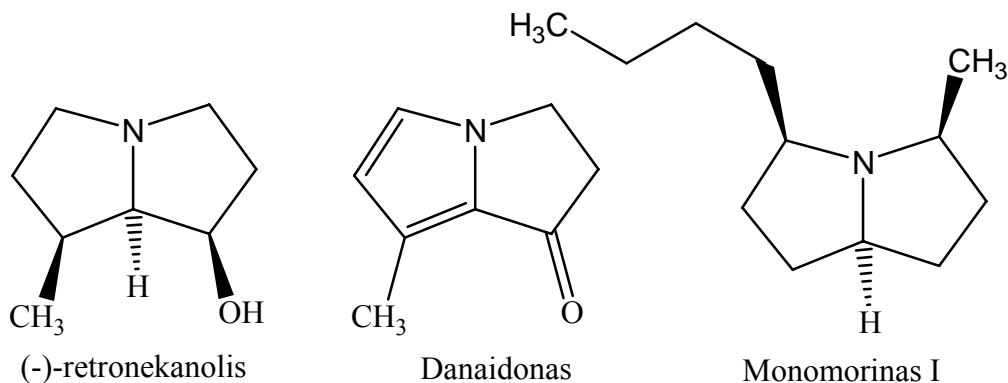
1-metil-9-norpseudopeletierinas

Pirolizidinai, indolizidinai ir chinolizidinai

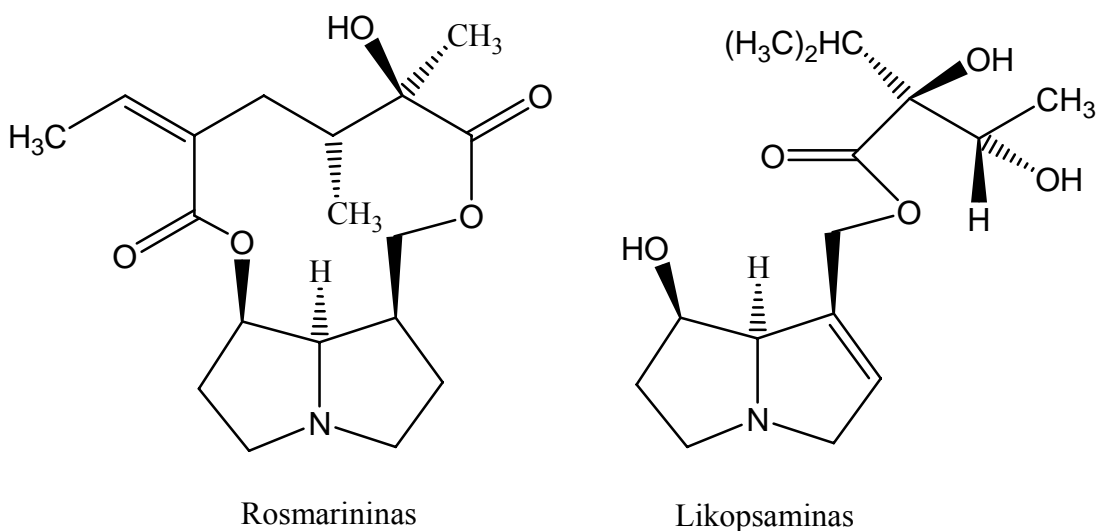
Šioms trims alkaloidų grupėms būdinga tai, kad jų biciklinėse molekulėse azoto atomas yra mazginėje padėtyje, be to, jie su retomis išimtimis yra sotieji bicikliniai junginiai.

Pirolizidino alkaloidai yra išskiriami iš plačiai visame pasaulyje paplitusių augalų - dažniausiai krūmų, gėlių ir žolių - šeimų (*Asteraceae*, *Apocynaceae*, *Boraginaceae*, *Euphorbiaceae*, *Gramineae*, *Leguminosae*, *Orchidaceae*, *Ranunculaceae*, *Scrophulariaceae*) ir įvairių vabzdžių, kuriems jie veikia kaip feromonai. Šie alkaloidai skirstomi į dvi grupes: laisvus pirolizidino darinius ir esterintus hidroksi-pirolizidinus.

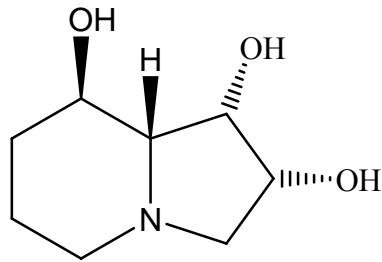
Pavyzdžiui, laisvas pirolizidino alkaloidas **(-)-retronekanolis** yra randamas gėlių astrų *Crotalaria* (*Asteraceae*) žieduose, lytinį feromoną **danaidoną** išskiria drugeliai *Danaus* (*Danainae*), o pėdsekinį feromoną **monomoriną I** - faraono skruzdėlės *Monomorium pharaonis* (*Myrmecinae*).



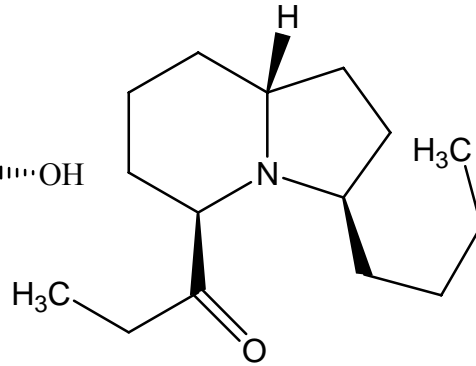
Esterintų pirolizidinų pavyzdžiais gali būti viridoflorino rūgšties monoesteris **likopsaminas** iš saulėgražų *Heliotropium spathulatum* ir ciklinis esteris **rozmarininas** iš *Senecio rosmarinifolius*.



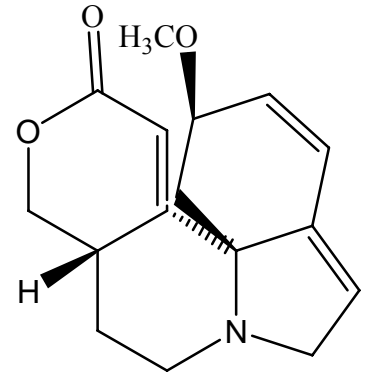
Negausūs **indolizino** eilės alkaloidai yra žinomi kaip grybų, bakterijų, vabzdžių bei kai kurių augalų gyvybinės veiklos metabolitai. Taip antineoplastiniu poveikiu, t.y., stabdančiu vėžinių ląstelių augimą, pasižymi iš grybo *Rhizoctonia leguminicola* išskirtas **(-)-svainso-ninas**, skruzdėlėse *Myrmecaria eumenoides* rastas **mirmikarinas 237A**, o iš koralinio krūmo *Erythrina crista-galli* L. gaunamas ir naudojamas kaip raumenis atpalaiduojantis vaistas - miorelaksantas **(+)-β-eritroidinas**.



(-)-svainsoninas

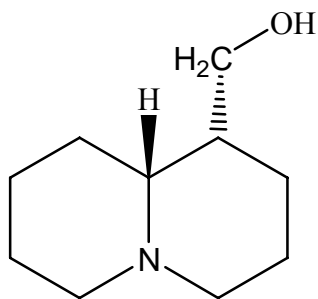


Mirmikarinas 237A

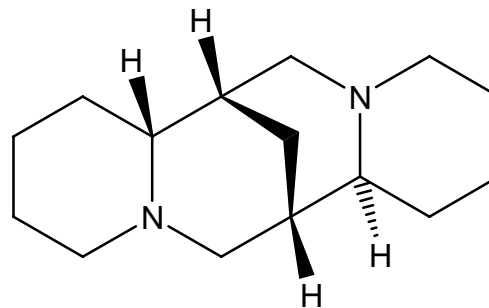


(+)-β-eritroidinas

Chinolizidino alkaloidai yra randami daugelyje *Leguminoseae* šeimos augalų. Ypač gerai žinomi yra iš lubinų (*Lupinus luteus*) išskiriamas (-)-lupininas ir iš šluotinio sausakrūmio (*Sarothamnus scoparius*) gaunamas antiaritmiškai ir stimuliuojančiai veikiantis vaistas (-)-sparteinas.

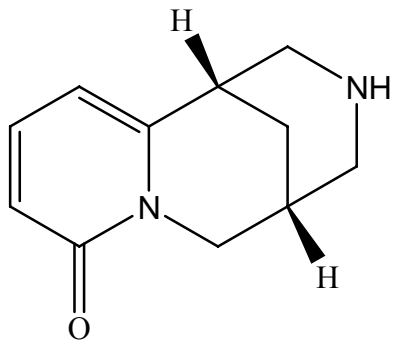


(-)-lupininas

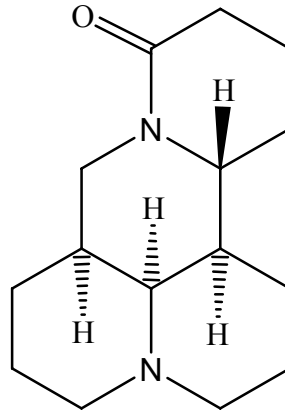


(-)-sparteinas

Darželinio pupmedžio (*Laburnum anagyroides*) pagrindinis alkaloidas kitizinas yra nuodingas junginys, veikiantis mažomis dozėmis panašiai kaip ir nikotinas, didesnėmis jau kaip haliucinogenas, o didelėmis - paralyžiuojantis kvėpavimo centrus. Įdomia struktūra pasižymi (+)-matrinas iš Meksikoje augančių ankštinių augalų *Sophora*, kurio molekulę sudaro du kondensuoti chinolizidino fragmentai.



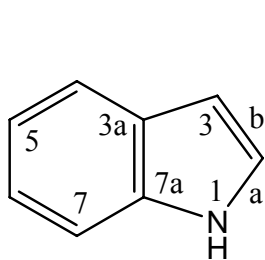
(-)-kitizinas



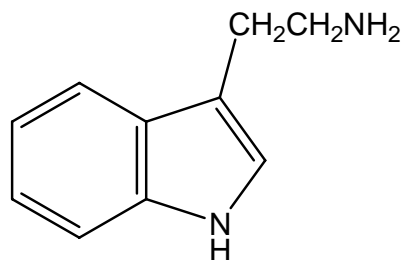
(+)-matrinas

Indolai

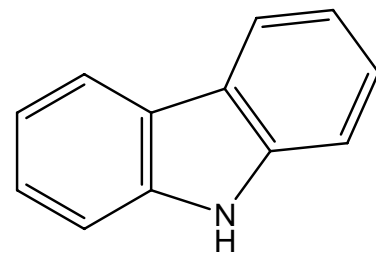
Šiuo metu jau yra išskirta ir ištirta daugiau kaip 2000 indolo alkaloidų. Visi jie turi indolo žiedą arba triptamino fragmentą ir biogenetiškai yra kilę iš aminorūgšties triptofano. Paprastieji indolo alkaloidai yra pakeisti triptaminai, karbazolai, β -karbolinai ir pirolo[2,3-b]indolai (3 pav.).



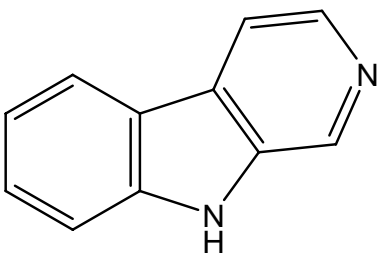
Indolas



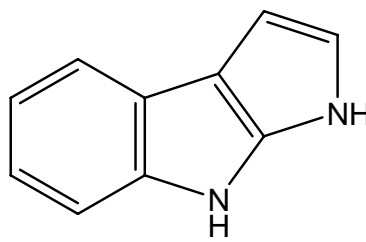
Triptaminas



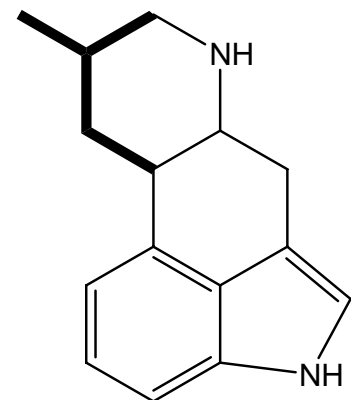
Karbazolas



β -karbolinas



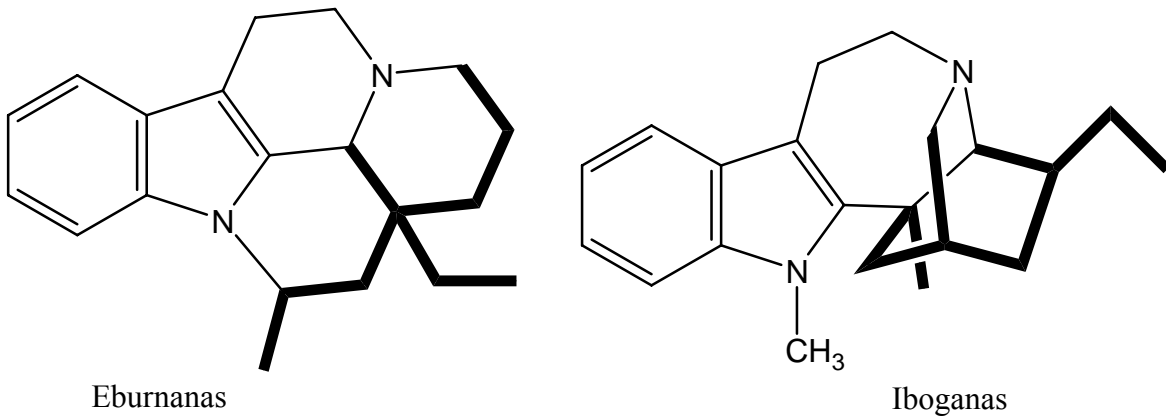
Pirolo[2,3-b]indolas



Ergolinas

3 pav. Pagrindiniai struktūriniai indolo alkaloidų fragmentai.

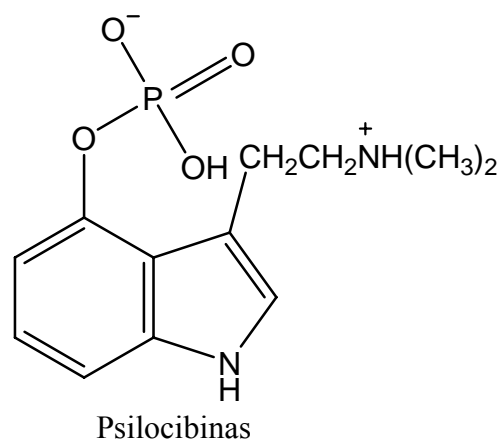
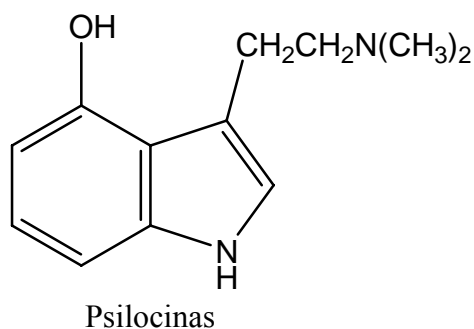
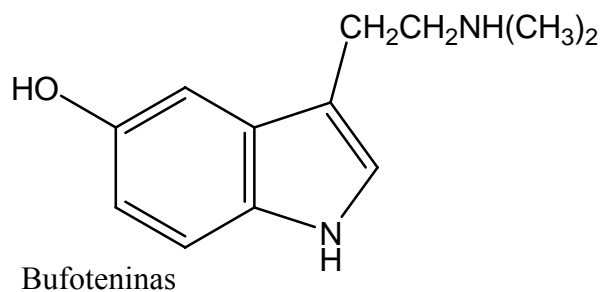
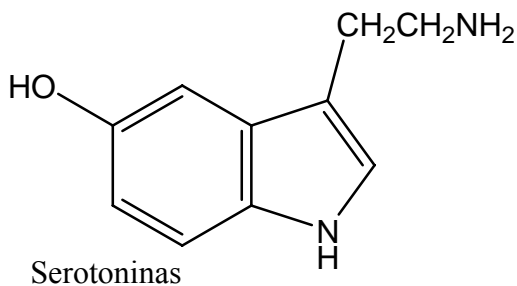
Triptaminas su paprasčiausiu hemiterpeniniu fragmentu C₅ (paryškintos jungtys) sudaro **ergolino** skeletą, kuris yra lizergo rūgšties alkaloidų pagrindas. Dar sudėtingesniais *policiklinių tetrahidro-β-karbolinų* (pvz., eburnanas) ar *heksahidroindolo[2,3-b]azepinų* (pvz., iboganas) atvejais į alkaloidų molekules įeina monoterpeniniai C₁₀ fragmentai.



Indolo alkaloidai, ypač augalinės kilmės, yra įdomūs tuo, kad daugelis iš jų naudojami kaip medicininiai ir veterinariniai preparatai, be to, kai kurie iš jų yra labai stiprūs haliucinogenai.

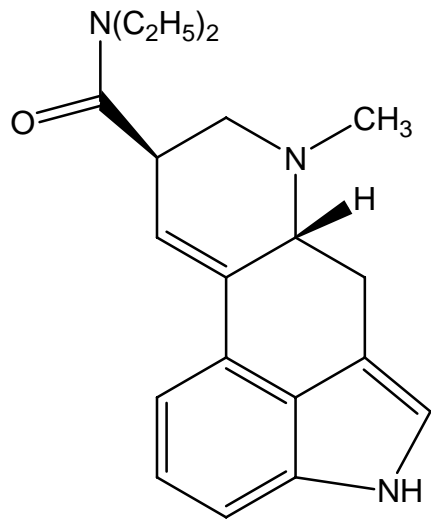
Paprasčiausi indolo alkaloidai susidaro iš biogeninio amino triptamino. Jie gali būti tiek augalinės, tiek ir gyvulinės kilmės. Šie alkaloidai yra chemiškai panašūs į nervinių impulsų perdavėją organizmuose serotoniną, kuris cirkuliuoja žinduolių kraujyje, todėl manoma, kad dėl šios priežasties jie pasižymi didesniu ar mažesniu haliucinogeniniu poveikiu.

Stipriu haliucinogeniniu poveikiu pasižymi esantys meksikietiškuose grybuose *Psilocybe mexicana* psilocibinas ir iš jo metabolinio defosforilavimo metu susidarantis psilocinas. Veiklios šių medžiagų dozės yra 1,0-2,0 mg/kg (~100 mg vidutinės kūno masės žmonėms) iššaukia psichomimetinius efektus, t.y., pakitusios sąmonės būsenas, trunkančias 2-4 valandas. Tuo dar prieš 1500 metų naudojosi actekų ir majų žyniai religinių apeigų metu dalindami žmonėms taip vadinamą “dievų maistą“. Prie tokių priemonių priskiriamas ir bufoteninas, išskiriamas iš tropinių rupūžių *Bufo vulgaris* odos, kuris dar ir šiais laikais naudojamas kaip uostomojo tabako priedas Haityje, Kolumbijoje, Ekvadore.

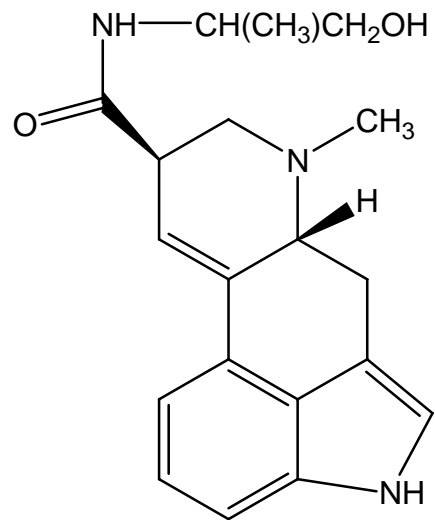


Visgi stipriausiu žinomu haliucinogeniniu poveikiu pasižymi **lizergo rūgšties dietilamidas**, taip vadinamas **LSD₂₅**, kuris yra ergolino darinys. Šios rūšies alkaloidai susidaro grūdinių kultūrų, dažniausiai rugių, parazituose skalsėse (*Secale cornutum*), o konkrečiai grybeliuose *Claviceps purpurea* ir *Claviceps paspali*, iš kurių, juos išdžiovinus, galima išskirti virš 30 alkaloidų, turinčių ergolino fragmentą (24 psl.). Be jau minėto LSD₂₅ tarp šių alkaloidų randami, išskiriami ir vartojami kaip vaistai *ergobazinas* bei *ergotaminas* (naudojamas tartrato pavidalu). Pastarasis įdomus dar ir tuo, kad tai yra oligopeptido ir lizergo rūgšties amido darinys, kuris sudaro žymią skalsių sausos medžiagos dalį, t.y., apie 1-2 g kilograme. Dėl savo specifinio poveikio ergobazinas ir ergotaminas naudojami akušerijoje gimdymo skatinimui (stiprina gimdos susitraukimus) bei neurologijoje kaip kraujų indų siaurimo priemonė, esant migrenos priepuoliams. Per didelės ergobazino ir ergotamino dozės veikia kaip nuodai sukelia konvulsijas (šv. Vito šokis) ir taip susiaurina kraujagysles, kad į periferinius kraujų indus, pavyzdžiui rankų ar kojų pirštus, nebepatenka kraujas, dėl ko prasideda gangrena. Nors kaip gimdymą skatinanti priemonė skalsių alkaloidai buvo pradėti naudoti jau nuo XVII amžiaus pabaigos, tačiau tuo pat metu vidurio ir rytų Europoje vėsesniais ir drėgnesniais metais kildavo aukščiau paminėti epideminiai

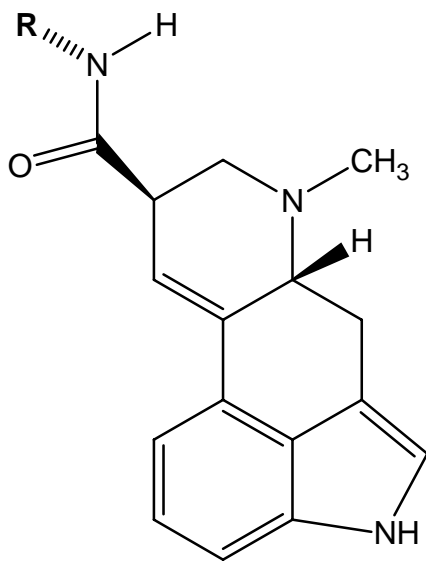
apsinuodijimo skalsėmis susirgimai, nes būtent tokiomis sąlygomis ant rugių atsiradavo žymiai daugiau skalsių.



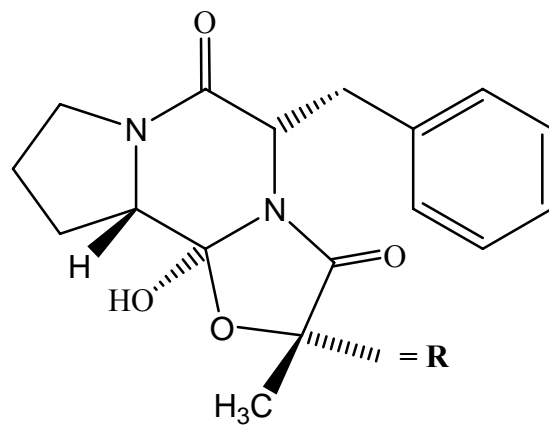
LSD₂₅



(+)-ergobasinas



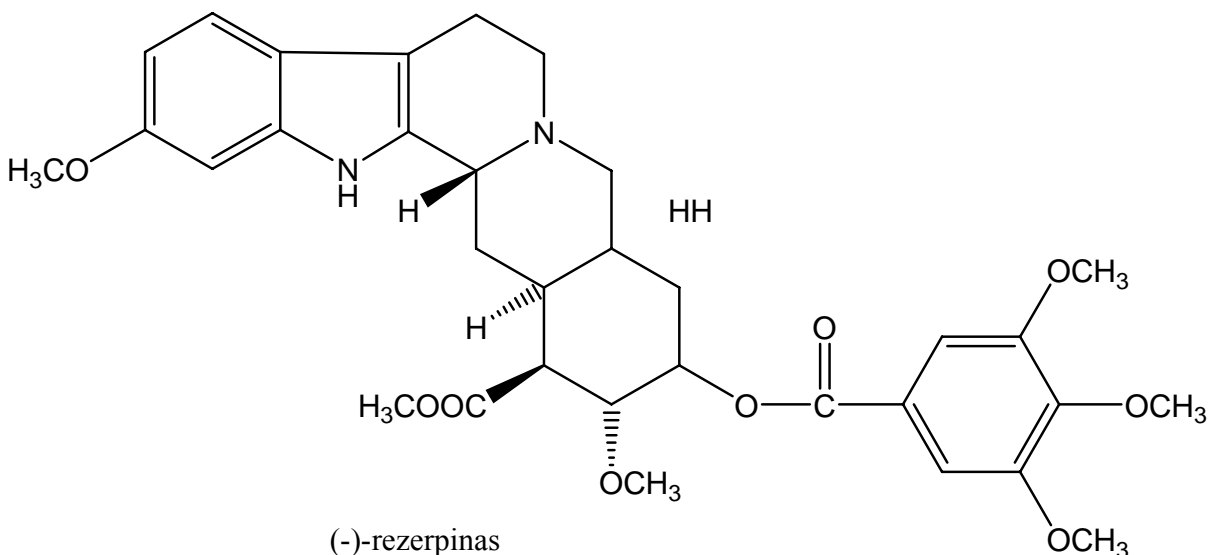
(-)-ergotaminas



LSD₂₅ veiksminga fiziologinė dozė yra nuo 0,05 iki 0,1 mg sveikam vidutinio svorio žmogui. Toks preparato kiekis sukelia labai stiprias įvairiai persipinančias haliucinacijas: garsai matomi kaip spalvos, žmogui atrodo, kad jis yra paukštis, turi sparnus ir gali skraidyti, o, pavyzdžiui, katė pradeda bijoti pelės ir t.t. Iki 1966 metų LSD₂₅ buvo naudojamas kaip medikamentas psichoterapijoje, tačiau vėliau dėl įvairių priežasčių, pvz., dėl piktnaudžiavimo juo, buvo pašalintas iš vaistų sąrašo. Šiuo metu LSD₂₅ sintetinamas pagrindinėse

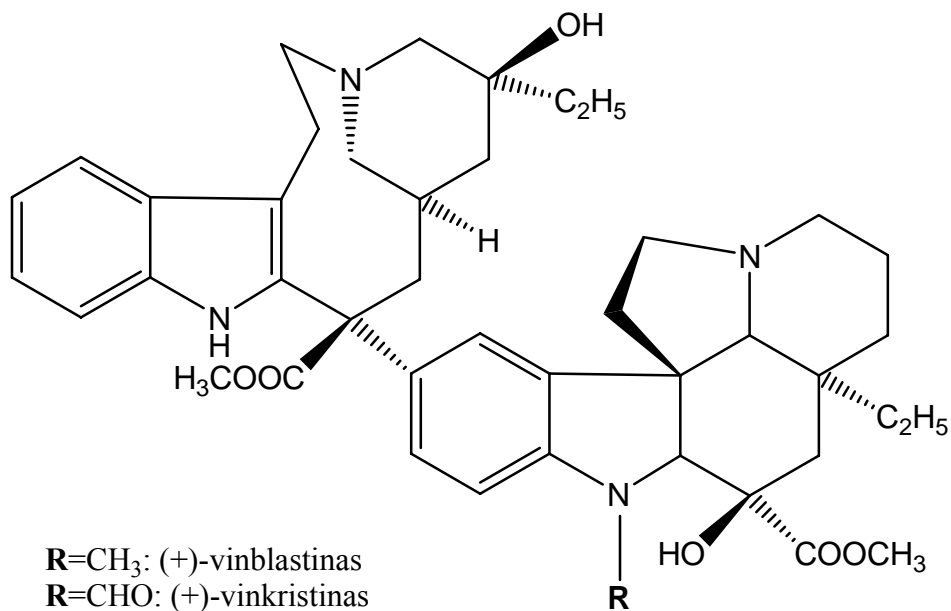
laboratorijose kaip psichotropinė medžiaga ir nelegaliai pardavinėjamas įvairiais pavadinimais – pvz., angl. *Sun-shine explosion, Strawberry*.

Gerai žinomas iš apsilankymų pas gydytojus terapeutus **(-)-rezerpinas** irgi yra indolo alkaloidas, kurį be to galima laikyti aukščiau paminėto johimbano (5 psl.) dariniu.

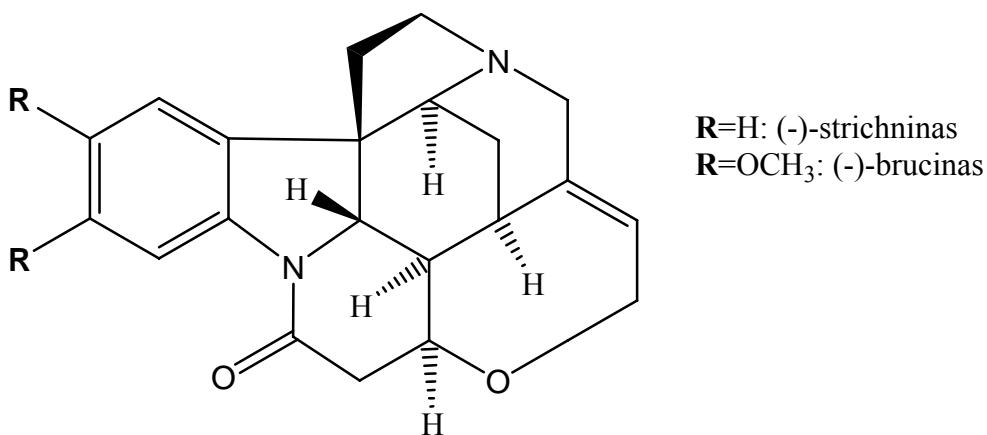


Jis yra pagrindinis nuodingo pietryčių Azijos augalo *Rauwolfia serpentina* alkaloidas, kurį 1952 m. atrado vokiečių chemikas J.Miuleris, o 1956 m. sintetavo žymaus amerikiečių chemiko R.Vudvordo grupė. Rezerpinas yra mažai toksiškas junginys, pasižymintis stipriu kraujagysles atpalaiduojančiu (hipotenziniu) ir raminančiu centrinę nervų sistemą poveikiu. Todėl jis naudojamas gydant hipertoniją bei psichinius ir neurologinius susirgimus, nors įvairūs tyrimai rodo, kad tuo pat metu rezerpinas gali būti ir kancerogeniškai veikiančia medžiaga.

Biogenetiškai su indolo ir johimbano eilės alkaloidais yra susiję dar kelios grupės kitokių indolo alkaloidų, iš kurių žinomiausi būtų **(+)-vinblastinas** ir **(+)-vinkristinas**. Juos galima priskirti prie diindolo darinių, kadangi į jų molekules įeina du indolo fragmentai. Abu šie alkaloidai išskiriami iš tropinių augalų, šiuo metu plačiai kultivuojamų krūmų *Cantharantus roseus* ir naudojami medicinoje kaip efektyvūs priešvėžiniai preparatai, veikiantys ir stabdantys vėžinių ląstelių DNR ir RNR biosintezę.



Dar du optiškai aktyvūs indolo alkaloidai **strichninas** ir **brucinas** yra plačiai naudojami organinėje chemijoje enantiomerinių karboksirūgščių atskyrimui.

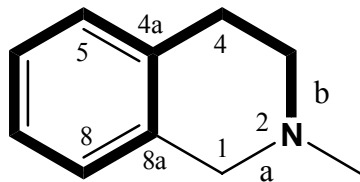


Pirmą kartą strichninas buvo išskirtas 1818 metais iš taip vadinamųjų vimdomųjų riešutėlių *Strychnos nux-vomica*, augančių didelėse tropinėse ir subtropinėse teritorijose tarp Indijos ir šiaurinės Australijos, tačiau yra žinoma, kad jau nuo senovės vietiniai tų kraštų gyventojai naudojo strichnino preparatus kaip nuodus, naudojamus užnuodyti strėlių antgalius. Strichnino struktūrą 1946 m. nustatė R.Robinsonas ir V.Prelogas, absoliučią konfigūraciją 1964 m. išaiškino P.Kareras, o pilną sintezę dar 1954 m. atliko vėlgi R.Vudvordas. Strichninas savo poveikiu gyvūnams yra traukulius sukeliantis nuodas, iš

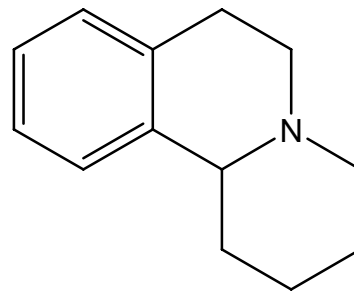
pradžių žeidžiantis stuburo smegenis, po to centrinę nervų sistemą, regėjimą, klausą, uoslą, iššaukiantis visų raumenų spazmus ir pagaliau mirtį nuo uždusimo. Tuo pat metu strichninas labai mažomis dozėmis stimuliuoja pailgųjų smegenų kraujotaką, kurią slopina įvairūs narkotikai, taip pat jis sustiprina refleksines organizmo reakcijas, todėl jau nuo senovės buvo naudojamas kaip vaistas, žinomas *tonizuojančios karčiosios medžiagos* pavadinimu.

Izochinolinai

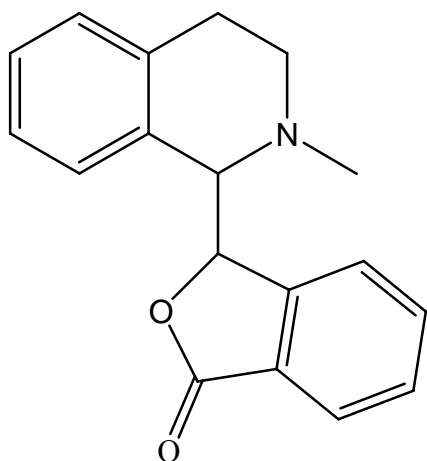
Vieną iš didžiausių alkaloidų grupių sudaro izochinolino eilės dariniai, kurių dabar yra žinoma jau virš 2500. Bendras jiems visiems struktūrinis biologinio aktyvumo pagrindas yra feniletilamino fragmentas (išryškintas pirmojoje formulėje). Biogenetiškai šie alkaloidai yra kilę iš aminorūgščių fenilalanino ir tirozino, kurioms biotransformuojantis susidaro dariniai, pagrindiniam izochinolino fragmentui įvairiai jungiantis ar kondensuojantis su įvairaus dydžio cikliniais fragmentais (4 pav.).



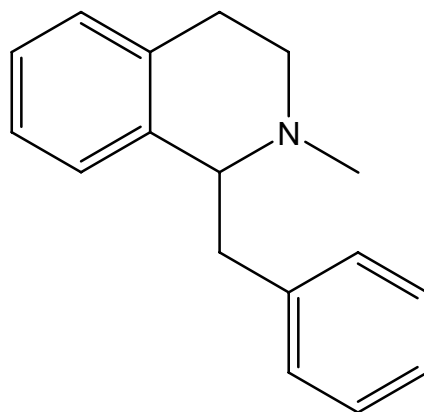
1,2,3,4-tetrahidroizochinolinas



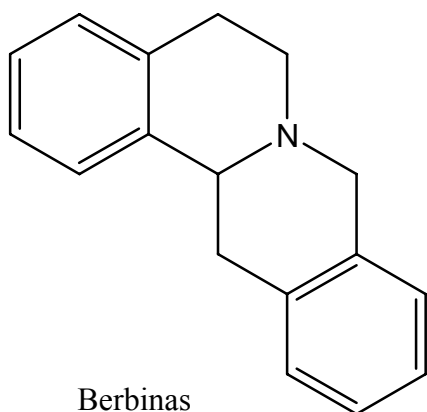
Heksahidrobenuo[a]chinolizinas



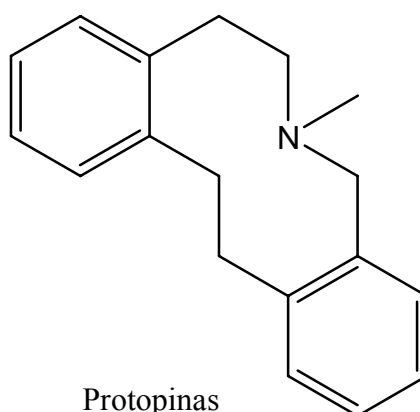
Ftalidizochinolininas



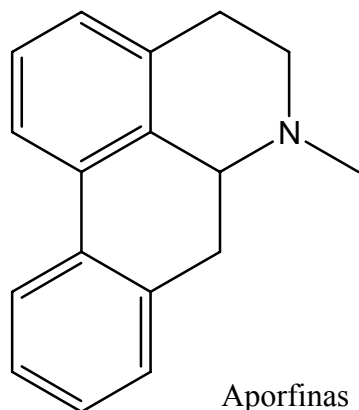
1-benzil-1,2,3,4-tetrahydroizochinolininas



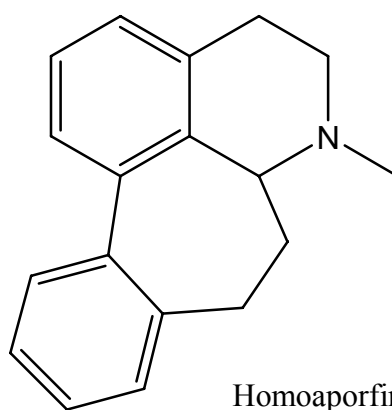
Berbinas



Protopinas

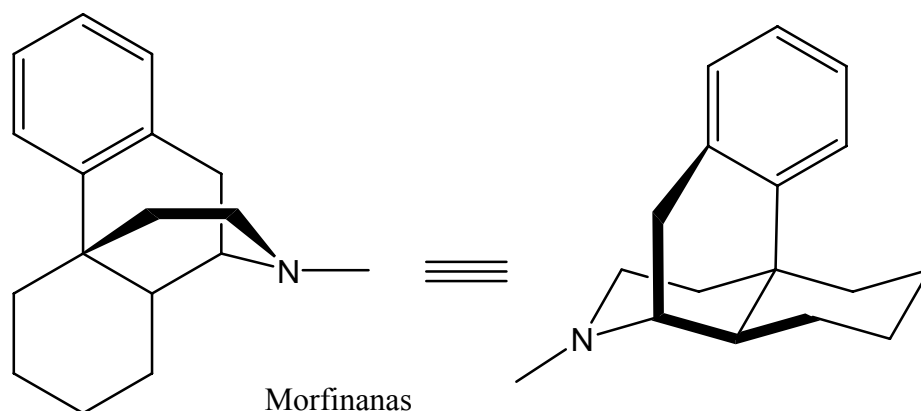
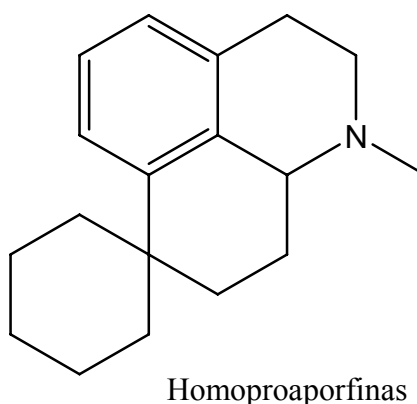
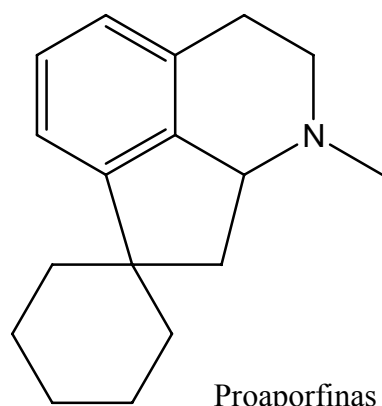


Aporfinas



Homoaporfinas

4 pav. Pagrindiniai struktūriniai izochinolino eilės alkaloidų fragmentai.

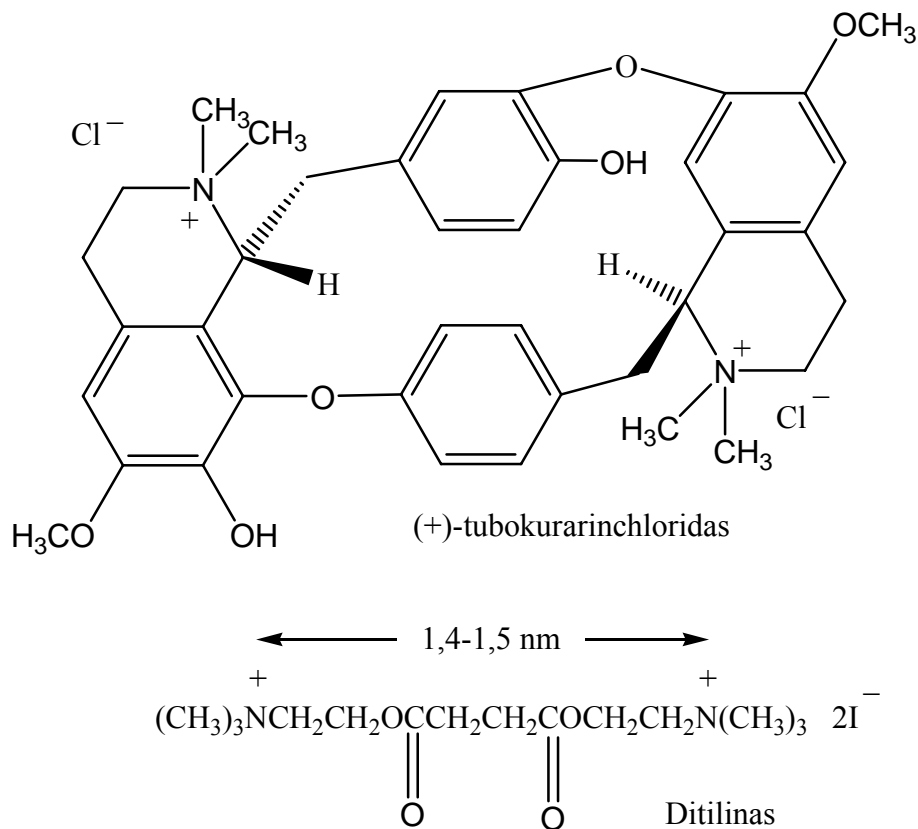


Žymiausiems izochinolino eilės alkaloidams priklauso **(+)-tubokurarinchloridas** (bis-benzilizochinolino darinys) ir **(-)-morfinas** bei jam struktūriškai artimi alkaloidai - tetraciklinio junginio morfinano dariniai.

(+)-tubokurarinchloridas - alkaloidas išskiriamas iš augančių Pietų Amerikoje lianų *Chondodendron tomentosum* sirupo pavidalo ekstraktų, kuriuos tų kraštų indėnai mokėdavo paruošti nuo neatmenamų laikų, išmirkydami lianas vandenyje ir jas po to išspausdami. Pamirkius strėlių antgalius tokiame vadinamajame *kurare* ekstrakto, buvo gaunamas labai pavojingas ginklas, kuriuo buvo naudojama tiek medžioklėse, tiek vietiniuose karuose tarp indėnų genčių. Pirmą kartą grynas (+)-tubokurarinchloridas buvo išskirtas dar 1935 metais, tačiau tiksli jo struktūra buvo nustatyta tik 1970 metais (A.Everetas, L.Lou, S.Vilkinsonas).

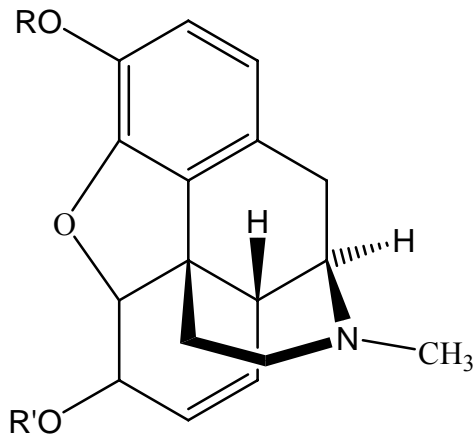
(+)-tubokurarinchloridas pasižymi labai įdomiomis fiziologinėmis savybėmis, kurios pasireiškia jam veikiant raumenis. Šis alkaloidas įvairiu lygiu blokuoja nervinių impulsų perdavimą skirtingiems raumenims ir atpalaiduoja juos, tačiau tai galima tiksliai reguliuoti

dozuojant preparatą. Be to, nustatyta, kad kvėpavimo raumenys, didinant dozes, būna paraližuojami paskutiniai, todėl tokia (+)-tubokurarinchlorido savybe plačiai naudojama chirurginėje praktikoje. Susintetinus didelį skaičių (+)-tubokurarinchlorido analogų, buvo nustatyta, kad norint gauti panašų efektą reikia į sintezuojamus junginius įvesti du katijoninius centrus, tarp kurių būtų 1,4-1,5 nm atstumas. Pats trumpiausiai veikiantis toks preparatas yra *ditilinas* (5-10 min.), kai tuo tarpu (+)-tubokurarinchloridas veikia 20-40 min.



(-)-morfinas yra pagrindinis aguonų *Papaver somnifum* alkaloidas (iki 20%), kuris gaunamas iš aguonų veikliųjų medžiagų mišinio, vadinamojo opijaus. Opijus – tai ore išdžiūvęs neprinokusių aguonų galvučių pienelis, gaunamas atsargiai įpjovus galvutes. Be morfino aguonose yra dar kelios dešimtys kitų alkaloidų (pvz., narkotino, papaverino, kodeino, tebaino ir kt.). Pirmą kartą grynas morfinas buvo išskirtas 1806 metais, jo nepilnai išaiškintą cheminę struktūrą 1925-1927 metais pasiūlė R. Robinsonas, o galutinę junginio struktūrą ir stereochemiją buvo nustatyta tik 1955 metais, remiantis rentgenostruktūrinės analizės duomenimis.

Morfinas pasižymi skausmą malšinančiomis savybėmis, veikia raminančiai ir migdančiai, be to stimuliuoja lygiuosius raumenis, tačiau didelės jo dozės sukelia vėmimą, vidurių užkietėjimą, šlapimo sulaikymą, slopina termoreguliacijos, kvėpavimo centrus, todėl perdozavus gali ištikti mirtis nuo kvėpavimo paralyžiaus.



R=R'=H:
(-)-morfinas

R=CH₃; R'=H:
(-)-kodeinas

R=R'=CH₃:
(-)-tebainas

R=R'=COCH₃:
(-)-heroinas

Morfino pavadinimas yra kilęs iš senovės graikų miego ir sapnų dievo Morfėjaus vardo. Pats opijus jau nuo gilios senovės buvo žinomas prie Viduržemio jūros gyvenančioms tautoms, o vėliau paplito ir Vakarų Europoje bei Azijoje. Dėl svaiginančio opijaus alkaloidų poveikio viduramžiais Indijoje buvo įprasta kramtyti, o Kinijoje rūkyti opijų. Morfinas, veikdamas centrinę nervų sistemą, sukelia euforiją, t.y., psichinę dvasinės ramybės ir atsiskyrimo nuo išorės būseną, pašalina nemalonius pojūčius ir pergyvenimus. Reguliariai naudojant morfiną, išsivysto fiziologinė priklausomybė nuo jo, toliau tampanti viena iš narkomanijos rūšių – morfinizmu. Sergant šia liga ir staigiai nutraukus morfijaus naudojimą, kaip taisyklė, kyla labai skausminga abstinencijos būseną, kuri sunkiais atvejais gali baigtis mirtimi. Tačiau dėl labai stipraus anestezuojančio poveikio, nepaisant aukščiau paminėtų neigiamų morfijaus sukiamų efektų, jis išlieka vienu iš labiausiai paplitusių medikamentų, naudojamų paskutinėmis vėžio stadijomis sergančių ligonių nuskausminimui.

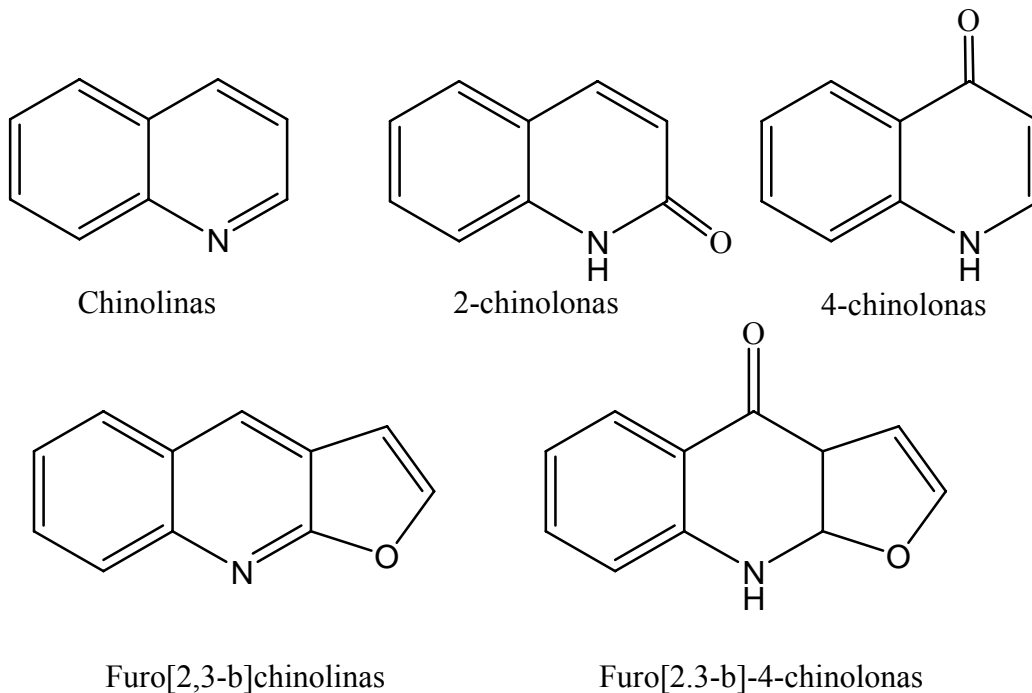
Kitas opijaus alkaloidas **(-)-kodeinas** yra morfino monometileris, o jo kiekis siekia iki 6% nuo opijaus masės. Jo narkotizuojantis poveikis yra pakankamai silpnas, jis gerai slopina kosulio priepuolius, todėl anksčiau buvo gana plačiai naudojamas kaip atitinkamas vaistas. Trečias gamtinis morfino grupės alkaloidas **(-)-tebainas** neturi narkotizuojančio poveikio, bet iššaukia panašiai kaip strichninas traukulius ir todėl būna kenksminga opijaus preparatų

priemaiša. Žymiausias iš sintetinių morfino darinių yra diacetilintas jo darinys (-)**heroinas**. Tai vienas iš labiausiai paplitusių tarp narkomanų stipriai veikiančių narkotikų. Ypač žalingas jo poveikis pasireiškia tuo, kad prie heroino priprantama žymiai greičiau, kartais užtenka 2-3 pradinių dozių, kurios sukelia dar stipresnę fiziologinę priklausomybę, negu morfinas, o ligo degradacija vyksta daug greičiau. Tokį jo poveikį sąlygoja žymiai didesnis diacetilintos morfino molekūlės skvarbumas per smegenų ląstelių membranas: dėl mažesnio acetilintų molekulių poliškumo jos lengvai ir dideliais kiekiais praeina hematoencefalinius barjerus, taip pat smegenų ląstelių membranas, tada greitai hidrolizuojasi ląstelių viduje, susidarant didelei jau paties morfino koncentracijai ir dėl to daug stipriau veikiant didžiųjų smegenų pusrutulių žievę.

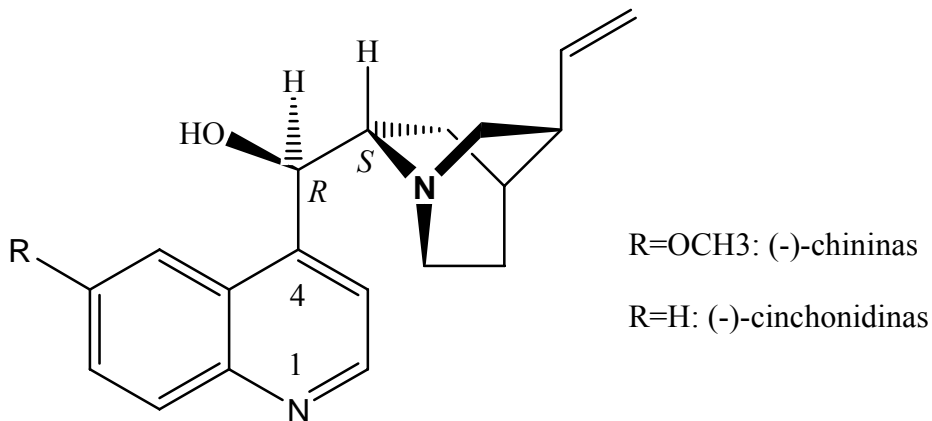
Chinolinai ir chinolonai

Yra žinoma apie 200 alkaloidų, į kurių pagrindinį skeletą įeina chinolinas, furochinolinas arba chinolonas (5 pav.).

5 pav. Chinolinai ir chinolonai.



Iš nemažos grupės tokio tipo alkaloidų didžiausią reikšmę turi daugiau kaip 30 junginių, kurie yra aptinkami Pietų Amerikos ir Javos salos chino medžių *Cinchona* (*Rubiaceae*) išdžiovintoje žievėje. Svarbiausias iš jų yra (-)-**chininas**, kurio ten randama iki 8%. Žydrai žaliai fluorescuojančio chinino molekulė sudaryta iš 6-metoksichinolino žiedo, kurio ketvirtoje padėtyje per asimetrinę funkcionalizuotą hidroksigrupę anglies atomą jungiasi 3-vinilchinuklidinas (1-azabiciklo[2.2.2]oktanas).



Chino medžio žievės alkaloidai užima ypatingą vietą medicinoje, nes jų dėka pavyko išmokti efektyviai gydyti sunkų ir plačiai paplitusį susirgimą – maliariją. Ją sukelia pirmuonys – maliarinės plazmodijos, kurias perneša ir platina taip vadinami maliariniai uodai *Anopheles*. Net šiais laikais maliarija kasmet serga iki kelių šimtų milijonų tropinių kraštų gyventojų, iš kurių dalis dar visgi miršta.

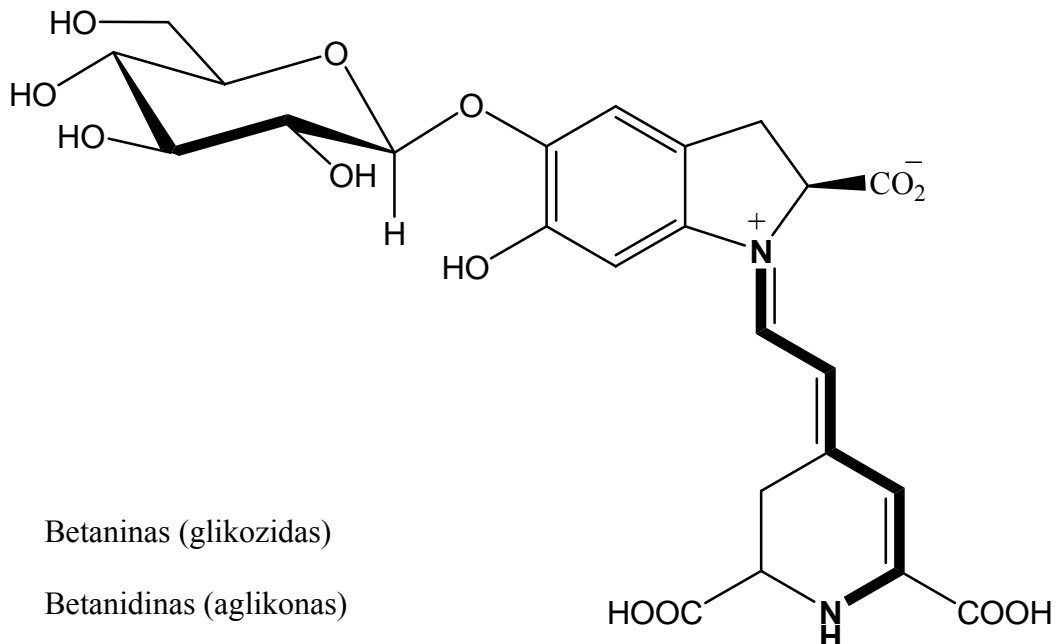
Pirmą kartą chino medžio žievę kaip antimaliarinį preparatą 1639 metais iš Pietų Amerikos į Europą parvežė jėzuitų misionieriai, kurie šios žievės vartojimą nusižiūrėjo ir perėmė iš Peru ir Bolivijos indėnų. Iš pradžių preparatas buvo vadinamas jėzuitų žieve, o sutrintam pavidale - jėzuitų milteliais. Įdomus istorinis faktas byloja, kad gerai žinoma istorinė asmenybė **Oliveris Kromvelis** mirė nuo maliarijos 1658 metais, atsisakęs priimti jėzuitų vaistą, nes Anglijoje viešpataujant protestantizmui buvo griežtai draudžiama naudotis katalikiškais (juo labiau jėzuitiškais!!) vaistais.

Pirmieji 1820 m. gryną chininą iš chino medžio žievės išskyrė prancūzų farmakologai P.Peltje ir Ž.Kaventu, struktūrą 1907 m. išaiškino vokiečių chemikas P.Rabbe, o pilną sintezę 1945 m. atliko R.Vudvordas.

Farmakologiniu požiūriu chininas yra tipiškas antibiotikas, nes jis efektyviai žudo besidauginančias eritrocituose maliarines plazmodijas ir veikia jas, slopindamas jų DNR replikaciją ir RNR transkripciją panašiai kaip ir kiti antibiotikai. Taip pat chininas kartais yra naudojamas kai kurių širdies ligų gydymui bei akušerijoje.

Heterocikliniai neutrocianinai

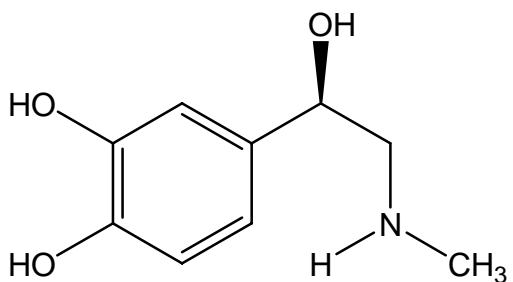
Daugelio augalų bei keletu grybų dažai greta chinonų, antocianidinų, flavonoidų ir karotinoidų yra taip vadinami neutrocianinai (kitaip merocianinai), kurie apibrėžiami kaip chromoalkaloidai. Žinomiausias jų atstovas yra intensyviai raudonas gerai tirpus vandenyje junginys **betaninas**. Tai yra pagrindinis raudonųjų burokėlių *Beta vulgaris* (*Chenopodiaceae*) dažas, kurio įdomi glikozidinio molekulė sudaryta iš gliukozės ir aglikono betanidino, dėl konjuguotų dvigubųjų ryšių sistemos suteikiančio junginiui ryškiai raudoną spalvą. Pats betanidinas yra zwitter-jono pavidalo imonio druska, gaunama jungiantis 2,3-dihidro-5,6-dihidroksiindol-2-karboksirūgščiai su betalamo rūgštimi.



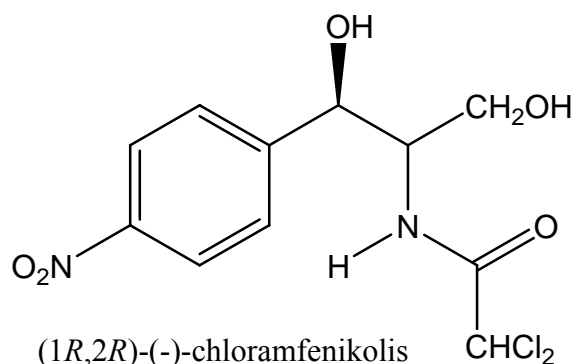
ALKALOIDAI SU NEHETEROCIKLINIU AZOTO ATOMU

Fenilalkilaminai

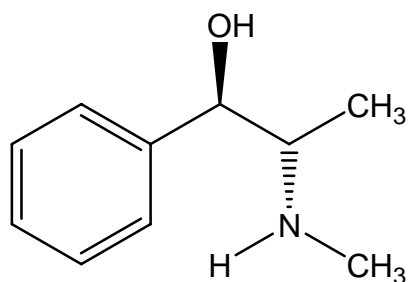
Gamtiniai šio tipo junginiai pasižymi labai įvairiomis fiziologinėmis savybėmis, pradedant antinksčių hormonu (-)-adrenalinu, antibiotiku (-)-chloramfenikoliu iš grybo *Streptomyces venezuelae* ir baigiant alkaloidais - silpnu simpatinės nervų sistemos stimulatoriumi bei haliucinogenu (-)-**efedrinu** iš augalo *Ephedra nevadensis*, kuris taip pat naudojamas bronchinės astmos gydymui, bei gaunamu iš Arabijos pusiasalio pietuose augančio krūmokšnio *Catha edulis* (+)-**kafinu**, vietinių gyventojų naudojamo dėmesio koncentravimui ir darbingumo padidinimui.



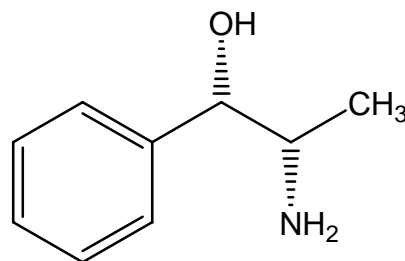
(R)-(-)-adrenalinas



(1R,2R)-(-)-chloramfenikolis

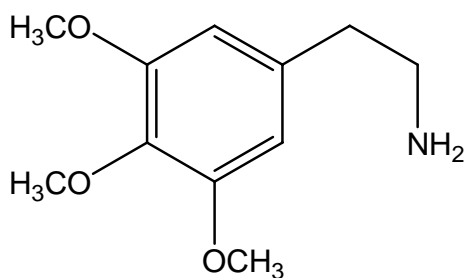


(1R,2S)-(-)-efedrinas

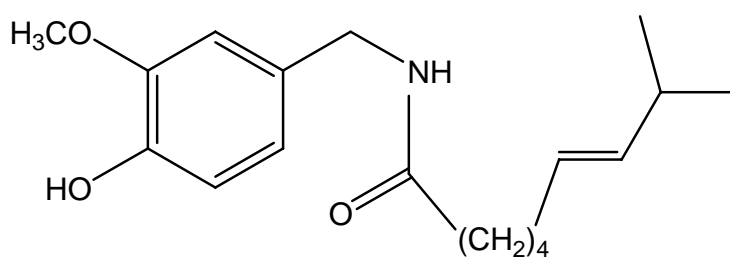


(1S,2S)-(+)-kafinas

Vieni iš žinomiausių gamtinių augalinės kilmės feniletilaminų ir panašių į juos darinių yra **meskalinas** bei **kapsaicinas**. Meskalinas išskiriamas iš Meksikoje augančio kaktuso *Lophophora Williamsii* (Cactaceae), kurio išdžiovinti ir naudojimui juostelėmis supjaustyti gabalėliai vadinami pejotliu. Meskalinas pasižymi analogiškomis haliucinogeninėmis savybėmis kaip ir LSD₂₅, tačiau norint sukelti panašias haliucinacijas vartojamas daug didesnėmis dozėmis (~300 mg). Kapsaicinas – aštrų ir net deginantį skonį pipirams *Piper* (Piperaceae) ir paprikoms *Capsicum* (Solanaceae) suteikiantis alkaloidas – (*E*)-8-metil-6-nonenkarboksirūgšties pakeistas benzilamidas.

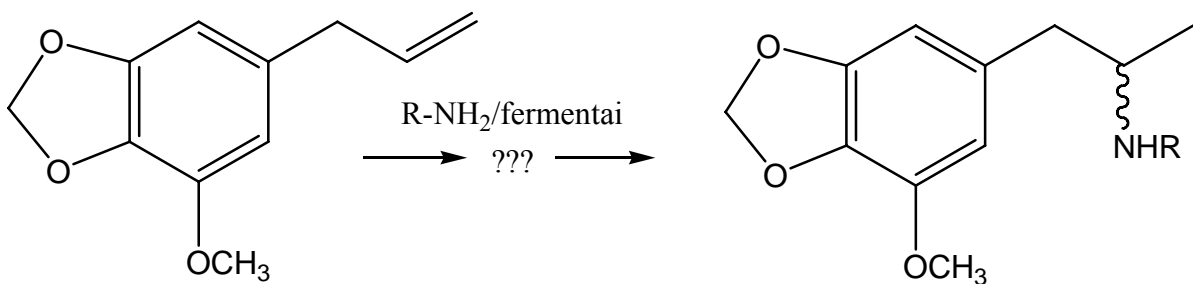


Meskalinas



Kapsaicinas

Pastebėtas dar vienas įdomus faktas kuri galima būtų aiškinti remiantis gamtinių feniletilaminų biocheminiais virsmais organizme ir atitinkamu fiziologiniu poveikiu: per daug suvartojus gerai visiems žinomo prieskonio – muskato riešuto (*Myristica fragrans*) kartais pasireiškia psichotoksinis jo poveikis. Tokį rezultatą gali sąlygoti muskato riešute esančio junginio – pakeisto alilbenzeno - **miristicino** sąveika su biogeniniais aminais, dalyvaujant fermentams transaminazėms ir susidarant haliucinogeniniams amfetaminų tipo dariniams.

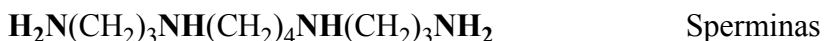
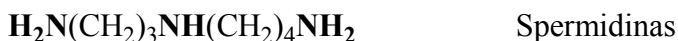


Miristicinas

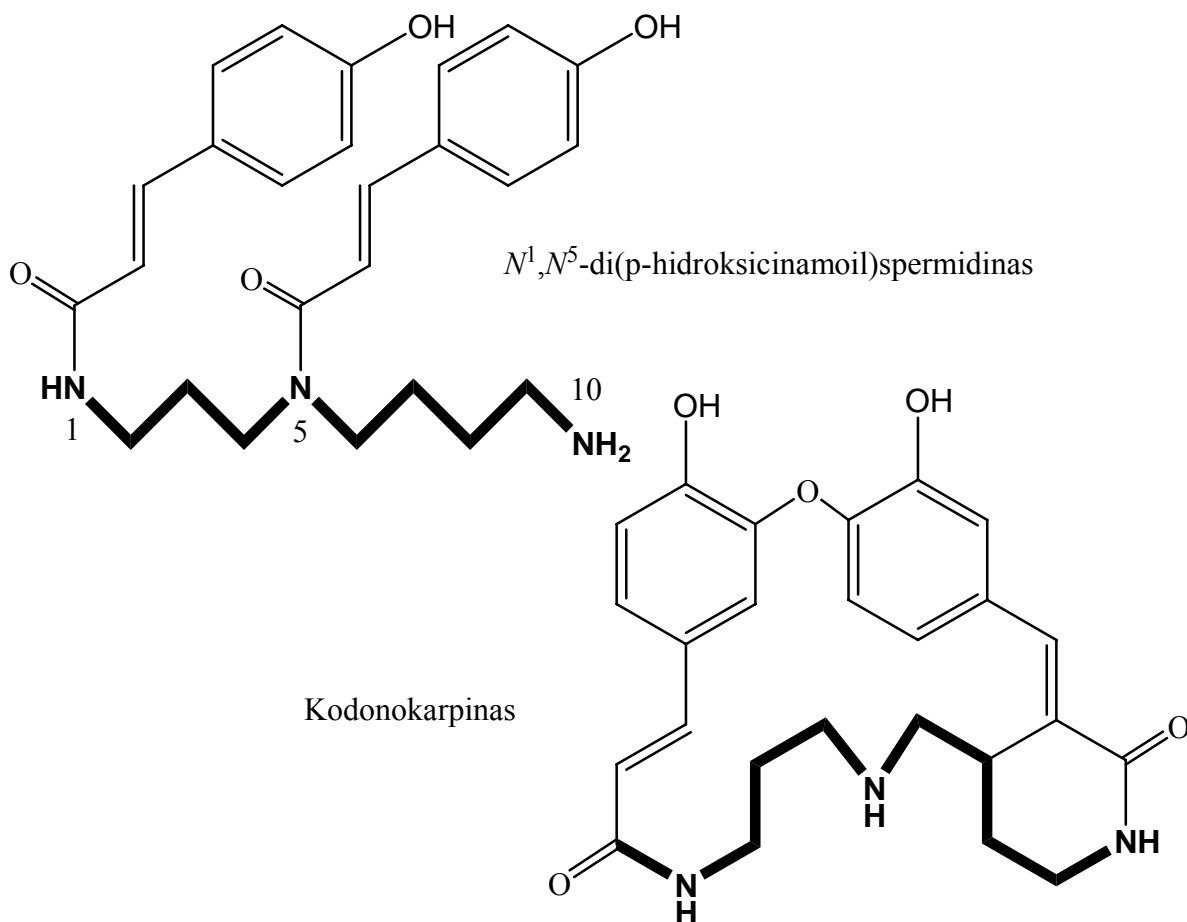
N-alkil-3,4-metilendioksi-5-metoksiamfetaminas

Biogeninių aminų amidai ir makrocikliniai laktamai

Į daugelio tokių alkaloidų struktūras įeina biogeniniai aminai **putrescinas**, **spermidinas** ir **sperminas**. Jie paprastai sudaro atviros arba ciklinės struktūros amidus su riebiosiomis bei cinamono rūgštimis ir tokiu pavidalu išskiriami iš kai kurių augalų šeimų.

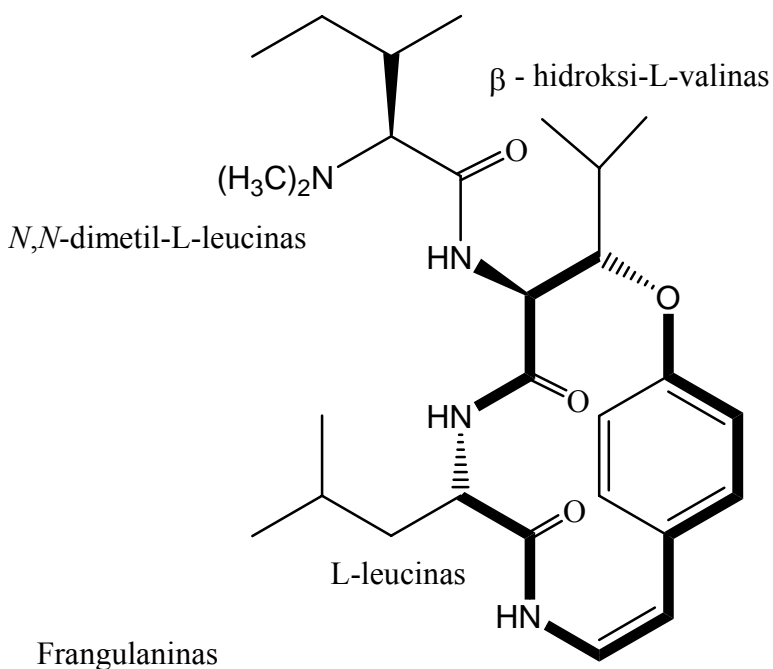


Pavyzdžiui, lazdyno krūmo *Corylus avellana* (Corylaceae) pumpuruose aptinkamas atviros grandinės alkaloidas **N^1, N^5 -di(p-hidroksicinamoil)spermidinas**, o makrociklinio junginio pavyzdžiu gali būti cinamono rūgšties laktamas **kodonokarpinas** iš *Codonocarpus* (Gyrostemonaceae).



Ciklopeptidiniai alkaloidai

Kai kurie aukščiau jau paminėti skalsės alkaloidai, pavyzdžiui, **ergotaminas** (24 psl.) gali būti priskirti tiek indolo, tiek ir peptidiniams alkaloidams. Makrocikliniai ciklopeptidiniai alkaloidai (kiti pavadinimai: *Ansa*-peptidai, fenciklopeptinai), turintys savo sudėtyje stirilamino- arba feniletilaminogrupių fragmentus, yra įdomūs tuo, kad jie, kaip taisyklė, yra aptinkami šnobelinių (*Rhamnaceae*) šeimos augaluose. Ciklinė jų molekulių struktūra gaunama iš vienos pusės susidarant ryšiui tarp β -fenoksifragmento ir dipeptido N-terminalinės aminorūgšties, o iš kitos pusės – C-terminalinės aminorūgšties ir stirilamino- arba feniletilaminogrupių. Trečia aminorūgštis būna prisijungusi prie susidariusio ciklo peptidiniu ryšiu kaip šoninė atšaka. Tokiu būdu gaunami ciklopeptidų žiedai iš keturiolikos anglies, deguonies ir azoto atomų. Tipiškas šių junginių atstovas yra frangulaninas, vienas iš Šiaurės Amerikoje paplitusio augalo *Ceanothus americanus* (New Jersey-arbata) alkaloidų.

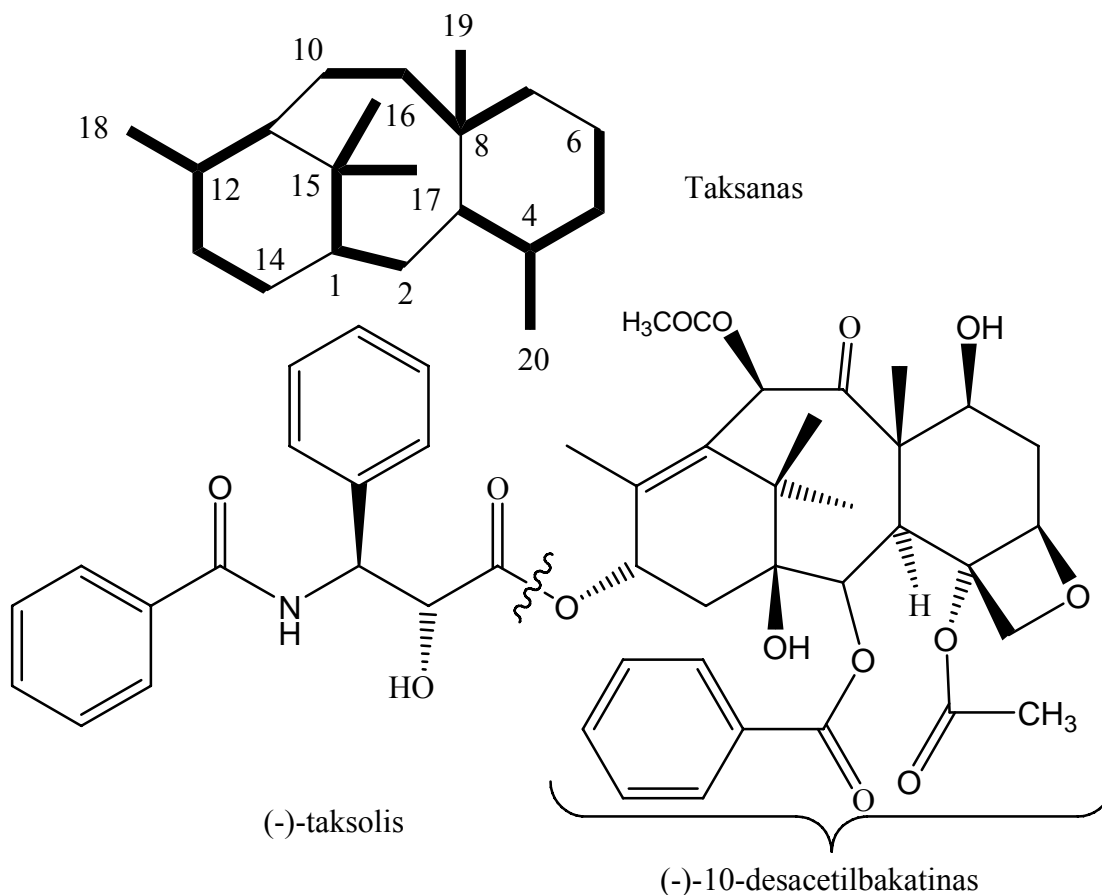


Galima pažymėti, kad tokio tipo ar net ir atviros grandinės alkaloidai pasižymi priešvėžiniu aktyvumu, todėl jie gali būti perspektyvūs antineoplastiniai preparatai.

Terpeniniai ir steroidiniai alkaloidai

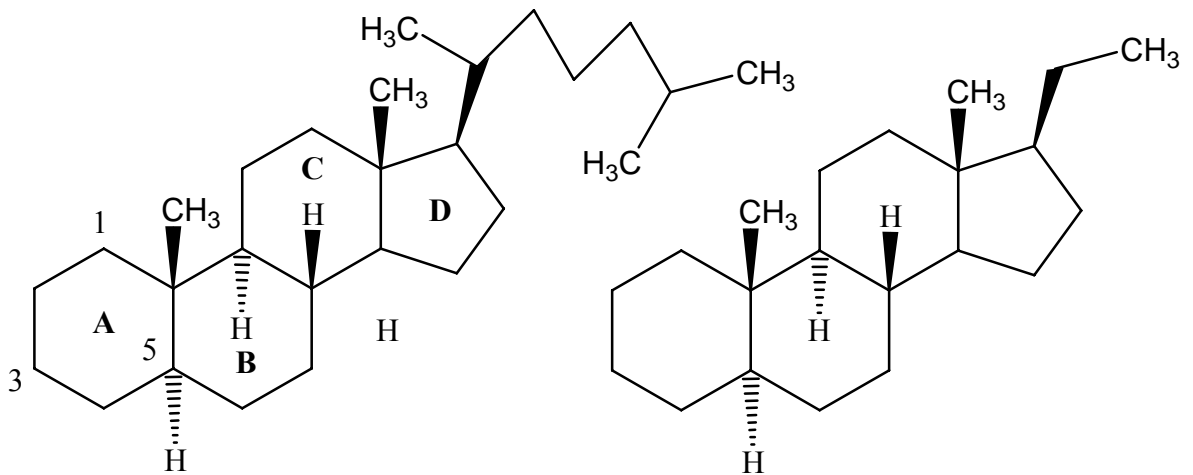
Šiems alkaloidams būdingas struktūrinis elementas – vieną ar daugiau kartų pasikartojantis izopreninis fragmentas C_5 , kuris hemi-, mono-, seskvi- ar diterpeniniu pavidalu jungiasi prie azoto atomų alkaloidų molekulėse. Kai kurie iš jų jau buvo paminėti anksčiau prie indolo alkaloidų (21, 22 psl., ergolinas, eburnanas, iboganas).

Ypatingą vietą tokių alkaloidų tarpe užima diterpeno **taksano** darinys - priešvėžinis vaistas **taksolis** (angl. taxol), kuris yra išskiriamas iš Amerikos žemyne augančio trumpaspyglio kukmedžio (*Taxus brevifolia*) žievės ir veikiantis prieš auglių susidarymą, slopinantis mitozę bei blokuojantis piktybinės ląstelės dalinimosi ciklą, prisijungdamas prie tai reguliuojančio ląstelės baltymo tubulino.



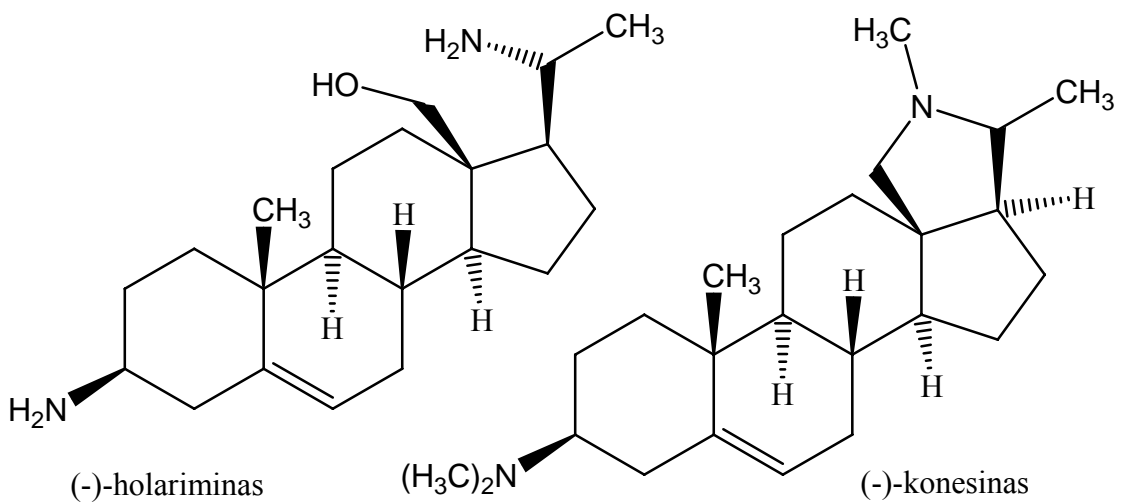
Pusiau sintetiniu būdu taksolis gaunamas O-acilinant diterpeną (-)-10-desacetilbaktiną (atskirtas vingiuota linija), kurio šaltinis yra europietiško kukmedžio *Taxus baccata* lapai.

Daugiau kaip 100 žinomų steroidinių alkaloidų yra tetraciklinių 5 α -pregnano ir 5 α -cholestano dariniai. Aminosteroiduose šie steroidiniai fragmentai dažniausiai tiesiogiai jungiasi su aminogrupe ar paprastais pirminiais bei antriniais aminais. Heterocikliniuose steroidiniuose alkaloiduose su tetracikline steroido sistema dar būna sukondensuotas azotą turintis paprastas heterociklas, pavyzdžiui pirolidino žiedas. Tokių alkaloidų tipiniai atstovai yra diaminopregnenas (-)-**holariminas** ir heterociklinis darinys - aktyvus priešamebinis preparatas (-)-**konesinas**, kuris yra išskiriamas iš Afrikoje augančių *Holarrhena* šeimos augalų (Apocynaceae).



5 α -cholestanas

5 α -pregnanas

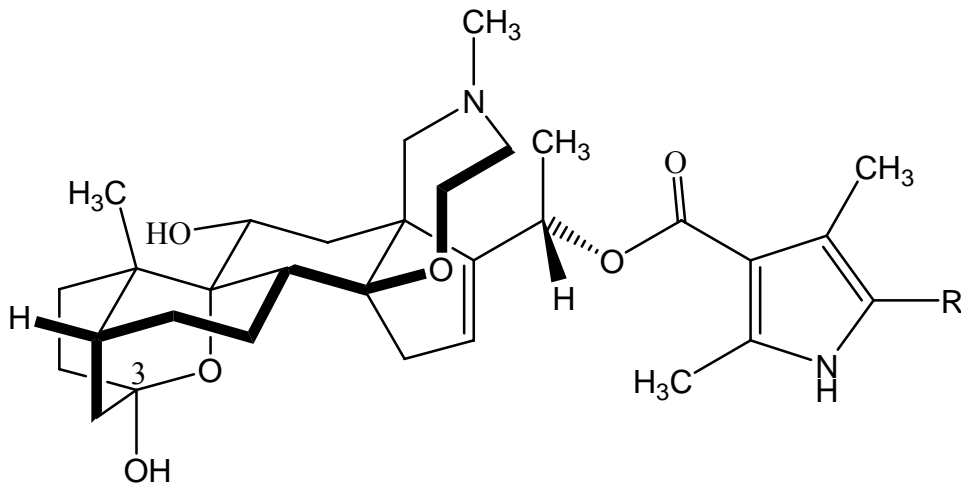


(-)-holariminas

(H₃C)₂N

(-)-konesinas

Viena iš nuodingiausių gamtoje randamų medžiagų **batrachotoksinas** (mirtina dozė ~2μg/kg) pagal struktūrą yra 5α-pregnano ir pirolkarboksirūgšties darinys. Pirmą kartą šio junginio nuodingąsias savybes 1824 m. aprašė anglų keliautojas Č.Kočreinas, pabendravęs su Kolumbijos indėnais, naudojančiais nuodingas vietinių varlių išskyras strėlių antgalių užnuodijimui. 1969 m. grupė amerikiečių mokslininkų iš 8000 varlių *Phyllobates aurotaenia* išskyrė pakankamą struktūros nustatymui jų nuodų kiekį. Tuomet tyrimais buvo nustatyta, kad batrachotoksinas turi steroidinę cis-formą (tarp A/B ir C/D žiedų) bei neįprastą pusiau acetalinį fragmentą 3-oje padėtyje. Įdomus faktas, kad pusiau sintetinis **superbatrachotoksinas**, turintis tik viena metilgrupe daugiau, yra dvigubai stipresnis nuodas.

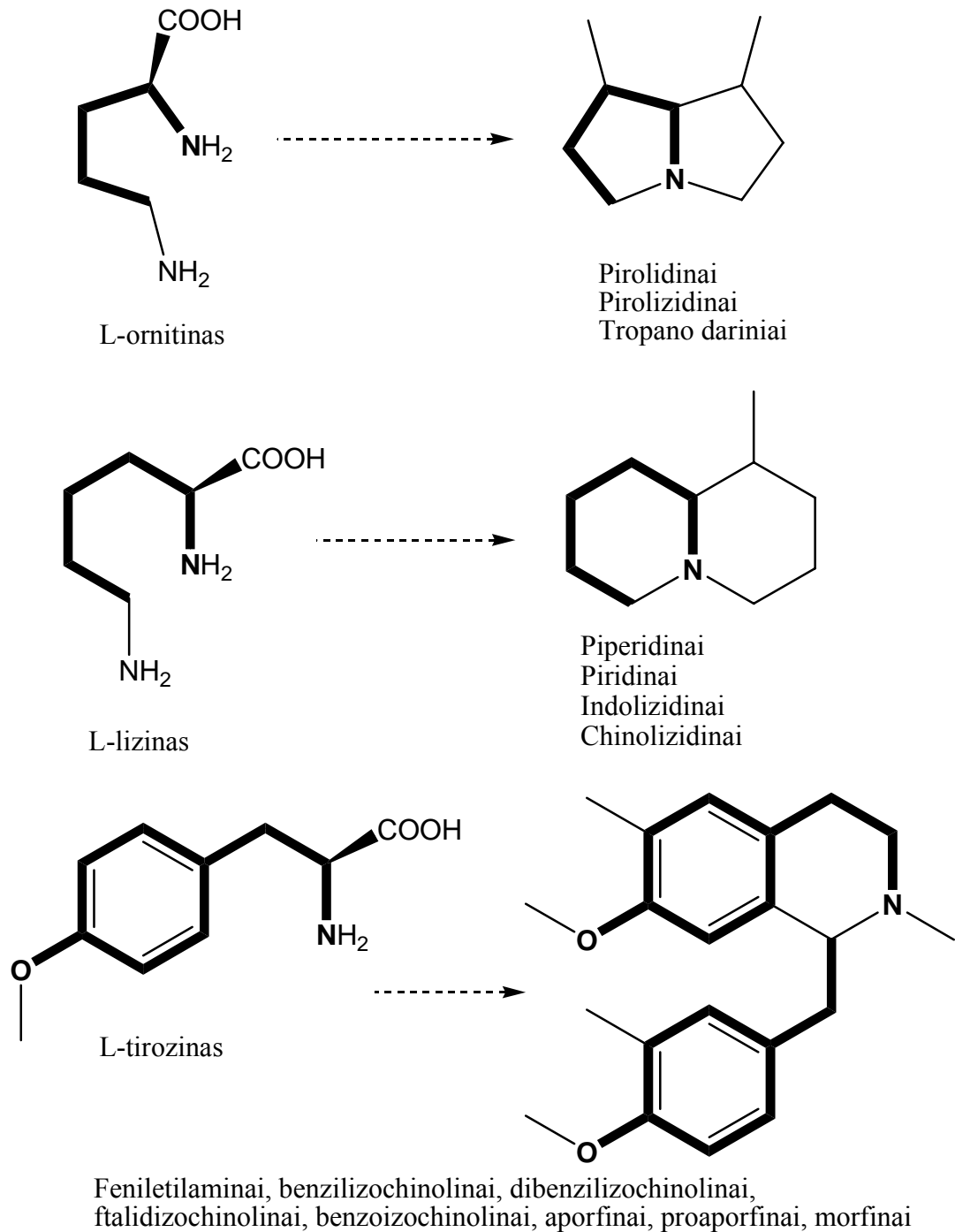


R=H: batrachotoksinas
R=CH₃: superbatrachotoksinas

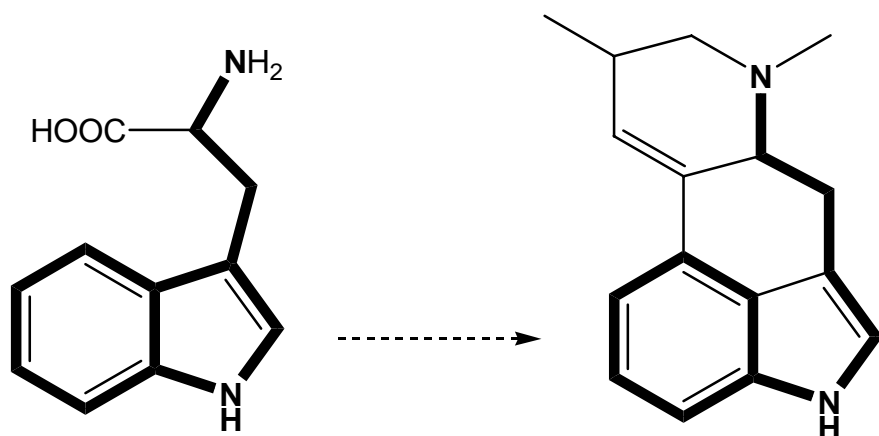
ALKALOIDŲ BIOSINTEZĖ

Alkaloidų biosintezė arba biogenezė - tai yra visuma procesų, vykstančių augaluose ir gyvūnų organizmuose, transformuojantis kitoms juose cirkuliuojančioms medžiagoms iki alkaloidų molekulių. Pavyzdžiui, pradinės tokių kitimų medžiagos, susidarant heterocikliniams alkaloidams, kaip taisyklė yra aminorūgštys L-ornitas, L-lizinas, L-tirozinas ir L-triptofanas (5 pav.). Didžiąja dalimi tokie biosintezės keliai buvo nustatyti ir

nustatinėjami naudojant žymėtuosius atomus ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , įvestus į pradines aminorūgštis ir patikrinant šių reakcijų vyksmo stadijas bei sąlygas veikiant atitinkamais fermentais *in vitro*.



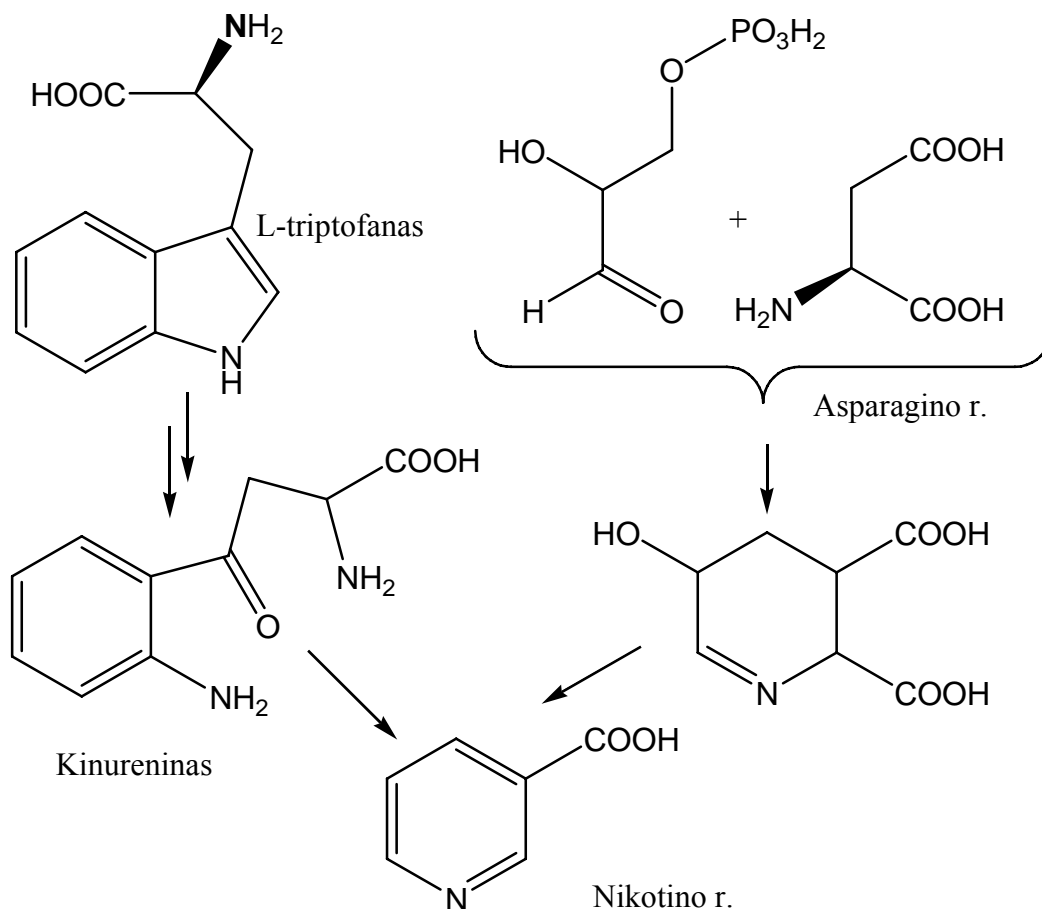
5 pav. Alkaloidų biosintezė iš aminorūgščių (tęsinys 43 psl.).



L-triptofanas

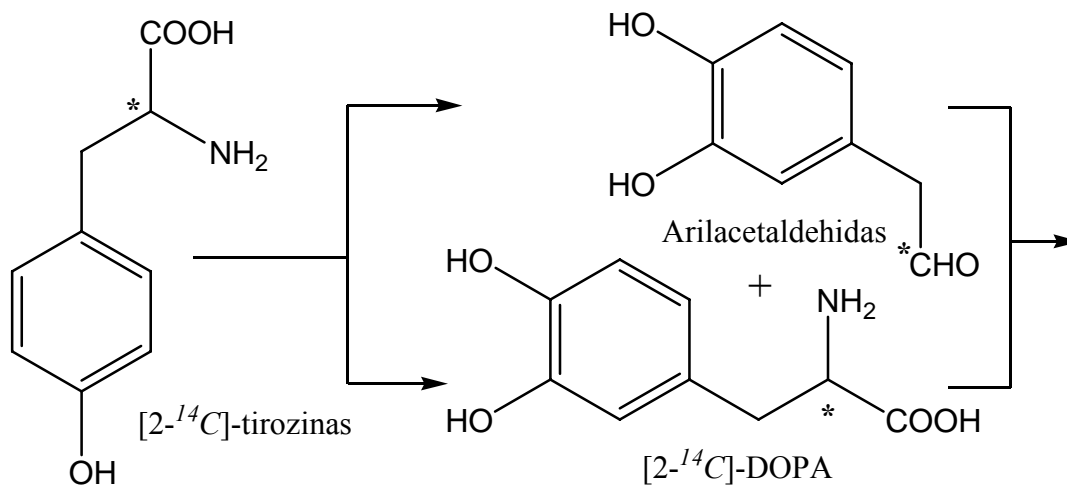
Triptaminai, dihidroindolai, karbazolai,
monoterpenindolai, karbolinai,
tetrahidrokarbolinai, ergolinai, chinolinai

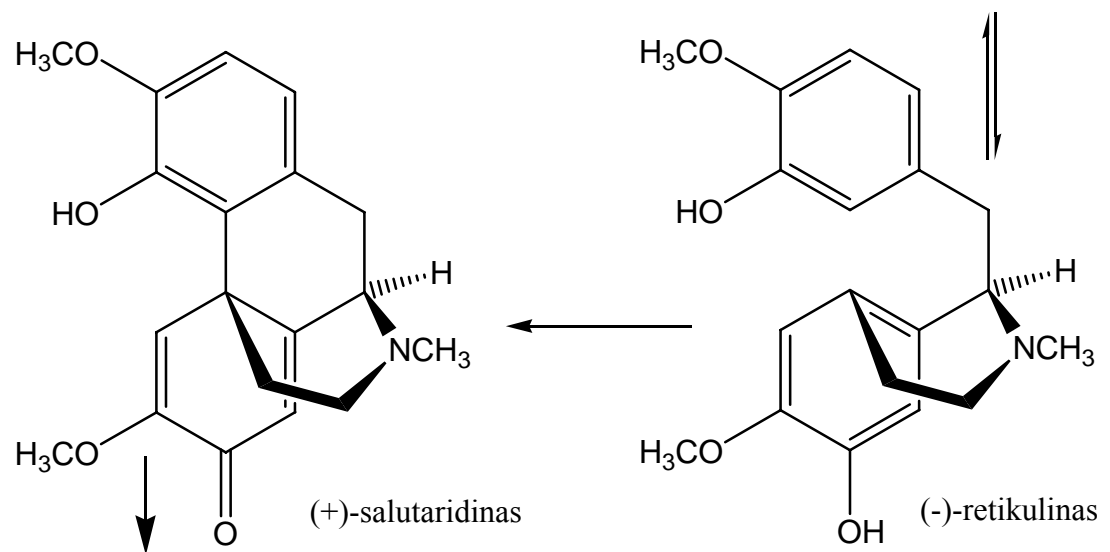
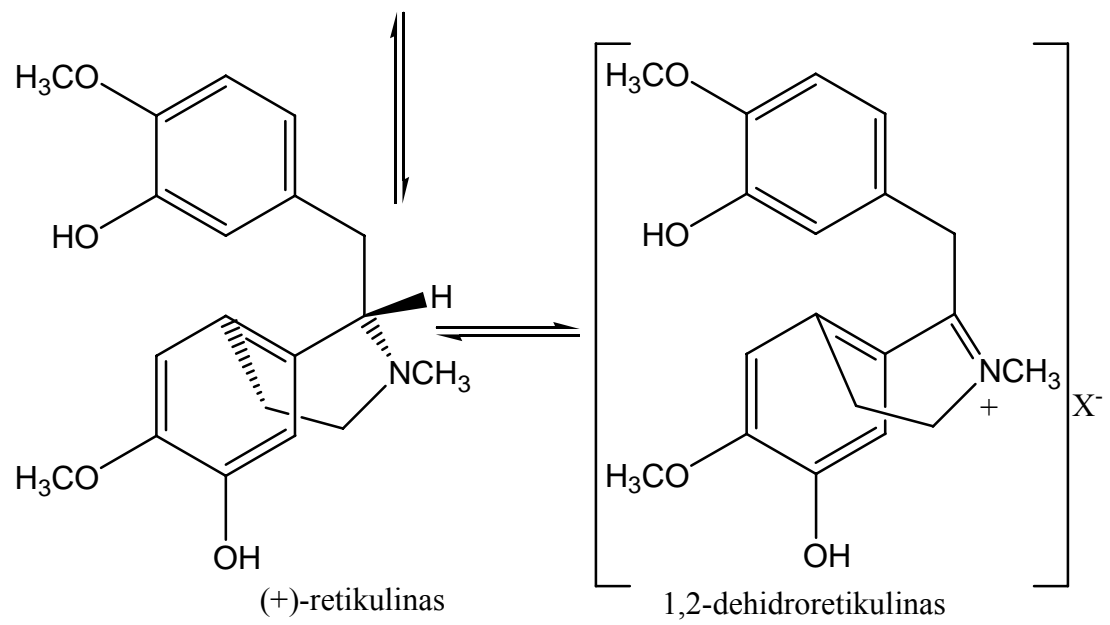
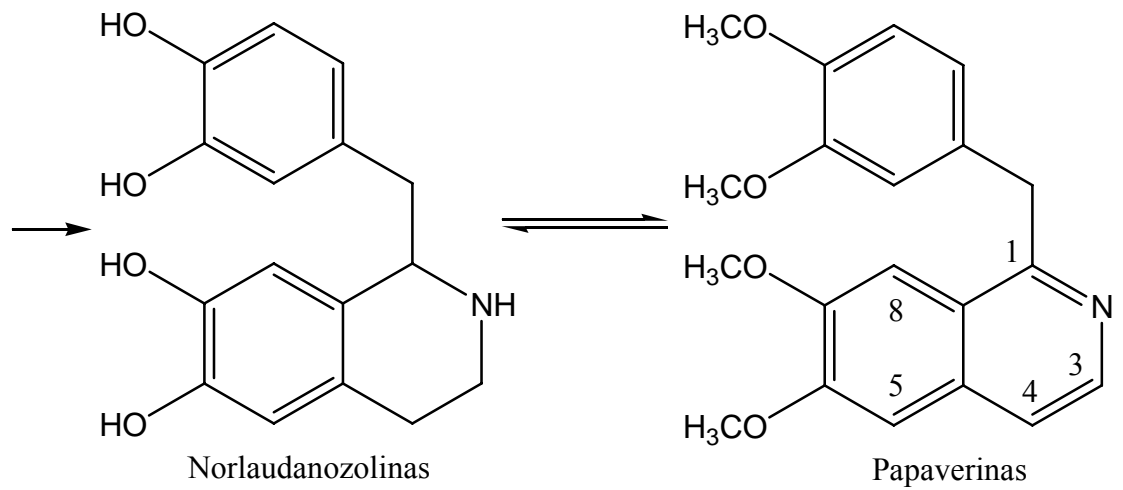
Tačiau reikia pabrėžti, kad eksperimentiniu būdu ištirtas konkretaus alkaloido susidarymo kelias griežtai (!) tinka tik tam augalui, gyvūniui ar organizmui, kurio metabolizmas buvo tiriamas. Pavyzdys – nikotino rūgšties biosintezė.

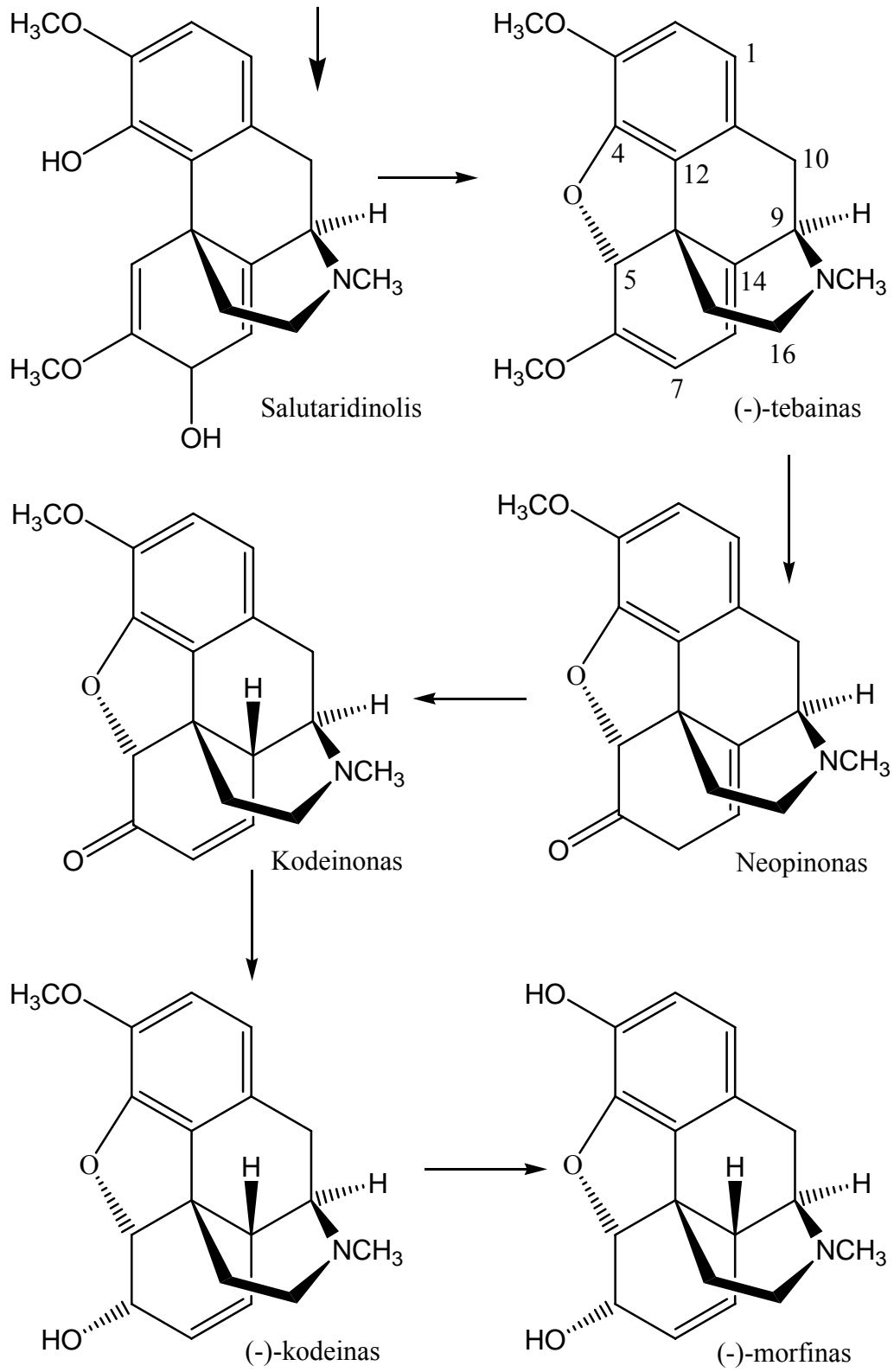


Skirtinguose organizmuose nikotino rūgštis susidaro jau visiškai kitais būdais: pirmuoju – iš L-triptofano per kinureniną, antruoju – iš glicerolio monofosfato ir asparagino rūgšties.

Ypač gerai ištirta yra morfino eilės alkaloidų - papaverino, tebaino, kodeino ir paties morfino biogenezė aguonose *Papaver somniferum*. Tuo tikslu per kelias dešimtis metų, dalyvaujant daugeliui mokslininkų grupių, atlikta daug įvairių cheminių ir biocheminių eksperimentų, naudojant žymėtas amino rūgštis **[2-¹⁴C]-tiroziną** ir 3-(3',4'-dihidroksifenil)-alaniną (sutr.**[2-¹⁴C]-DOPA**, kitimų schemeje ¹⁴C atomai pažymėti žvaigždute *) ir iki 1973 metų publikuota tyrimų medžiaga, apibendinanti morfino biogenezę. Kaip parodyta aukščiau, morfinas yra izochinolinų grupės alkaloidas, o tokių alkaloidų pirmtakas augaluose paprastai būna tirozinas. Todėl, atliekant eksperimentus su aguonomis, išaugusiomis aplinkoje, prisodrintoje [2-¹⁴C]-tirozinu bei [2-¹⁴C]-DOPA, ir tiriant įvairias aguonų dalis skirtingais vegetacijos momentais, nustatyta bendra cheminių kitimų seka, susidarant minėtiems morfino eilės alkaloidams. Eksperimentų metu parodyta dvejopa transformacijų eiga: tuo atveju, kai pradiniu junginiu tokiuose kitimuose naudojamas [2-¹⁴C]-tirozinas, iš jo susidaro žymėti [2-¹⁴C]-DOPA ir arilacetaldehidai, kuriems toliau sąveikaujant gaunami žymėti [1-¹⁴C, 3-¹⁴C]-papaverinas bei [9-¹⁴C, 16-¹⁴C]-žymėti tebainas, kodeinas ir morfinas; tada, kai pradinis žymėtas junginys yra ne [2-¹⁴C]-tirozinas, o [2-¹⁴C]-DOPA, susidaro tik C(16) žymėti tebainas, kodeinas ir morfinas. Tai reiškia, kad aguonose [2-¹⁴C]-DOPA nevirsta arilacetaldehidu, nors remiantis bendrais biocheminiais dėsningumais, šis kitimas turėtų būti įmanomas.

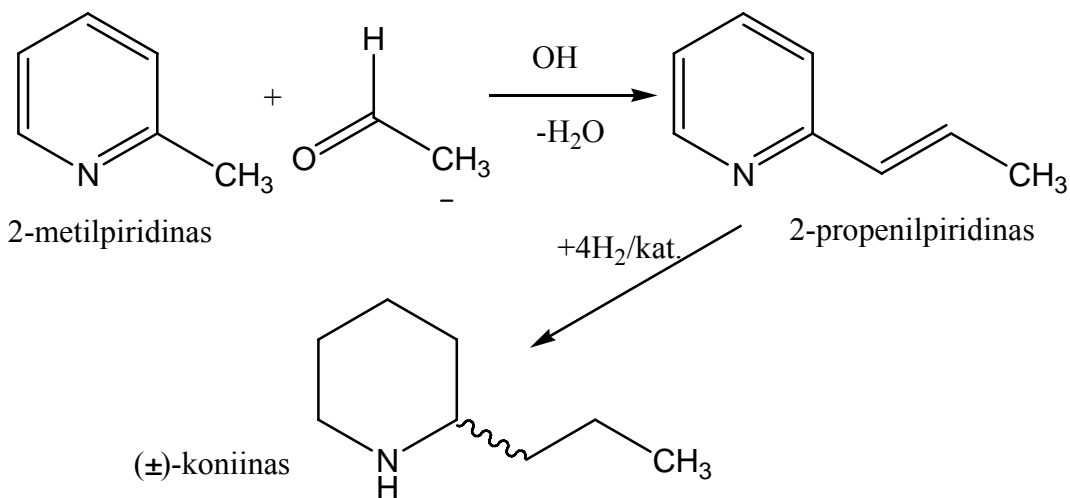






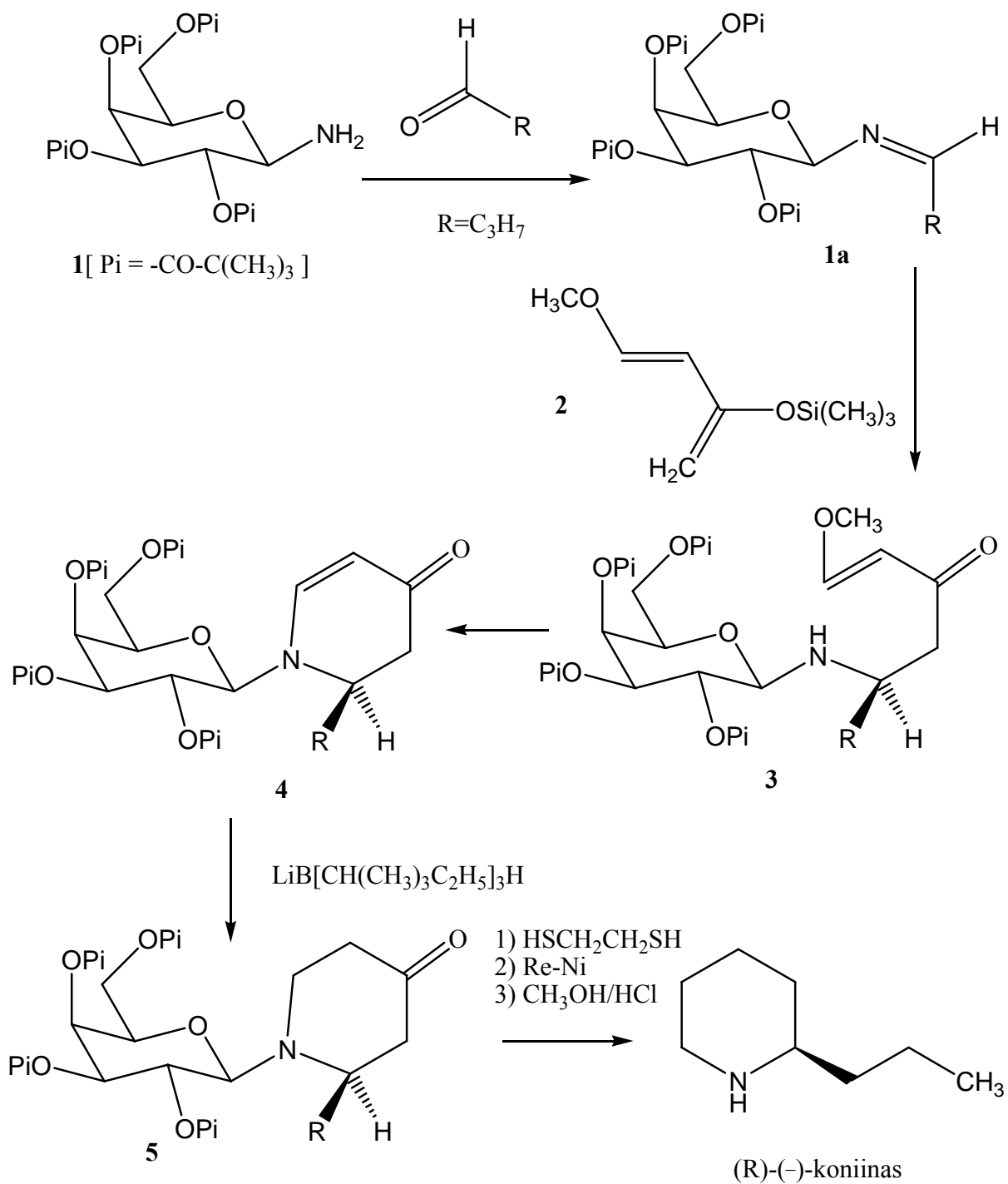
CHEMINĖ ALKALOIDŲ SINTEZĖ

Pirmąją organinės chemijos istorijoje alkaloido sintezę 1886 metais atliko ir aprašė jau minėtas vokiečių chemikas A.Ladenburgas. Tai buvo vienas iš paprasčiausių alkaloidų – raceminis koniinas, kuris susidarė nuosekliai Knoevenagelio kondensacijos būdu iš 2-metilpiridino (α -pikolino) ir acetaldehido gaunant 2-propenilpiridiną, o po to jį katalitiškai hidrinant iki sotaus darinio.



Tačiau netgi tokiu paprastu atveju iškyla enantiomerų atskyrimo problemos, todėl bet kurio sudėtingesnio alkaloido sintezė paprastai būna daugiastadijinė, reikalauja įvairių, tame tarpe brangių enantiomeriškai grynų reagentų ir vyksta palyginus nedidelėmis išėigomis.

Tai galima iliustruoti enantioselektyvia to paties (*R*)-(-)-koniino sinteze, kurią 1989 metais atliko vokiečių chemikai H.Kuncas ir W.Pfrenge, naudodami kaip pradinį junginį enantiomeriškai gryną 2,3,4,6-tetra-*O*- β -D-galaktopiranozilaminą **1** ir 1-metoksi-3-trimetil-sililoksi-1,3-butadieną **2**.



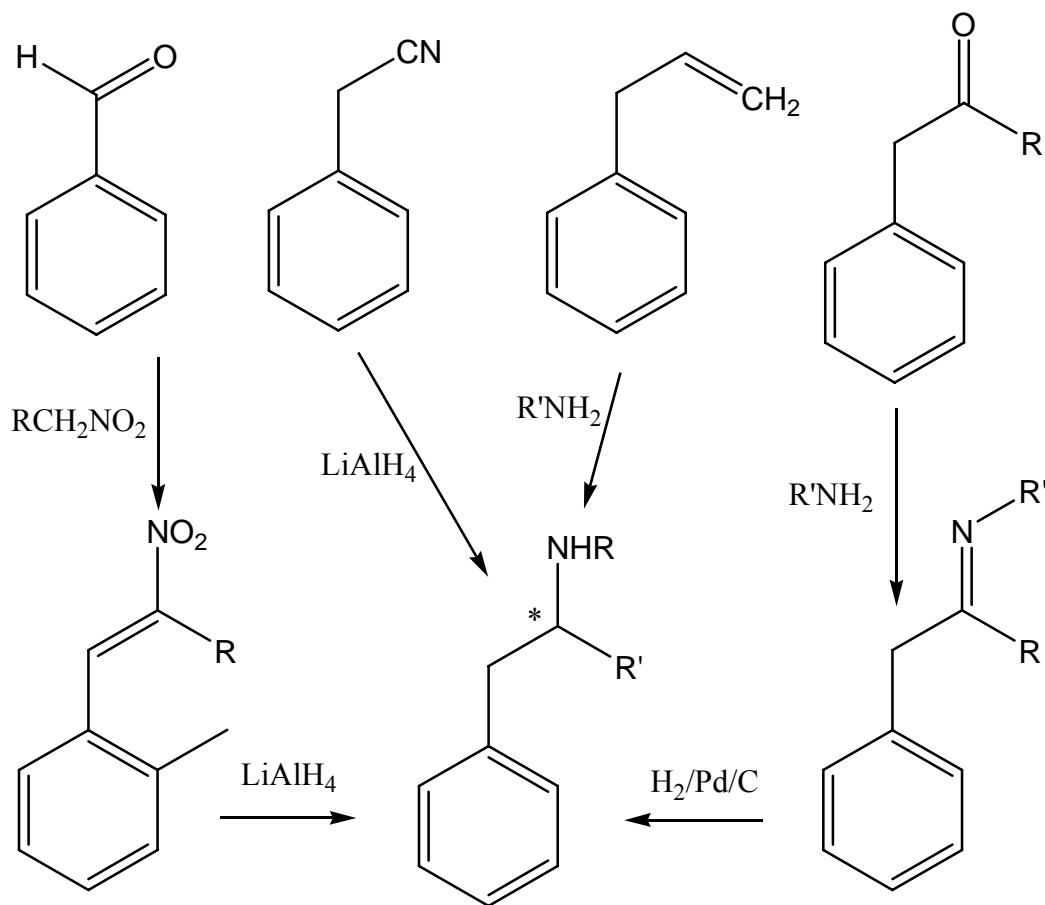
Iš pradžių dviguba Manicho-Michaelio reakcija iš imino **1a** ir junginio **2** buvo gautas kondensacijos produktas **3**, iš kurio po to intramolekulinio nukleofilinio prisijungimo-ciklizacijos metu susidarė dehydropiperidinonas **4**. Paskutinis suhidrintas į darinį **5**. Šis,

paveikus 1,2-etanditioliu rūgščioje terpėje, paverstas ditiolanu, kuris buvo desulfurizuotas Renėjaus nikeliu ir hidrolizuotas į galutinį produktą. Bendra tokios sintezės išeiga, skaičiuojant nuo pradinio galaktozės darinio **1** nesiekė 20%.

Todėl sudėtingų gamtinių alkaloidų sintezė dažniausiai ekonomiškai neatsiperka, lyginant su sąnaudomis, reikalingomis išskiriant tuos pačius alkaloidus iš gamtinių šaltinių.

Tačiau gaminant kai kuriuos sintetinius produktus, pasižyminčius alkaloidams būdingomis savybėmis, cheminė jų sintezė yra pagrindinis gavimo būdas. Kaip pavyzdį galima pateikti principinius kai kurių sintetinių feniletilaminų sintezės kelius.

Gerai žinoma sintetinių β-feniletilaminų šeima, pradedant paprasčiausiu amfetaminu ir baigiant *N*-metil-1,3-benzodioxol-5-il-2-butanaminu, kurios narių sintezė nesudaro ypatingų sunkumų, pradiniai junginiai (vadinamieji **pirmtakai**) nėra brangūs ir tuo pat metu pakankamai lengvai prieinami. Principinės jų sintezės schemas prasideda nuo įvairiai pakeistų benzeno darinių ir po 2, 3, 4 stadijų gana didelėmis išeigomis duoda reikalingus produktus.



CHRESTOMATINIAI CHEMINĖS ALKALOIDŲ SINTEZĖS PAVYZDŽIAI

Iš daugelio aprašytų alkaloidų cheminės sintezės pavyzdžių čia pateikiami dviejų gerai žinomų alkaloidų – lizergo rūgšties ir chinino sintezės būdai, publikuoti mokslinėje literatūroje. Savaimė suprantama, kad tai nėra vieninteliai jų sintezės keliai, tačiau jie akivaizdžiai pademonstruoja pakankamai sudėtingą sintezės eigos planavimą, pradedant retrosintetine analize ir baigiant kokrečių reagentų bei reakcijos sąlygų parinkimu.

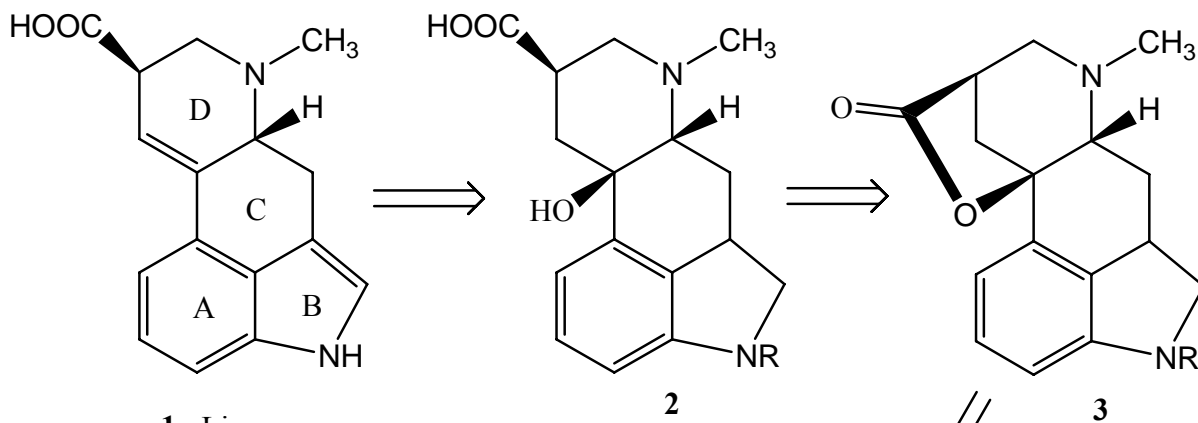
Pirmuoju, t.y., lizergo rūgšties atveju parodomos dvi svąrbios bet kokio junginio realios cheminės sintezės sėkmingo realizavimo prielaidos ir sąlygos:

pirma – visapusiška sintezės kelio analizė arba trumpiau retrosintezė;

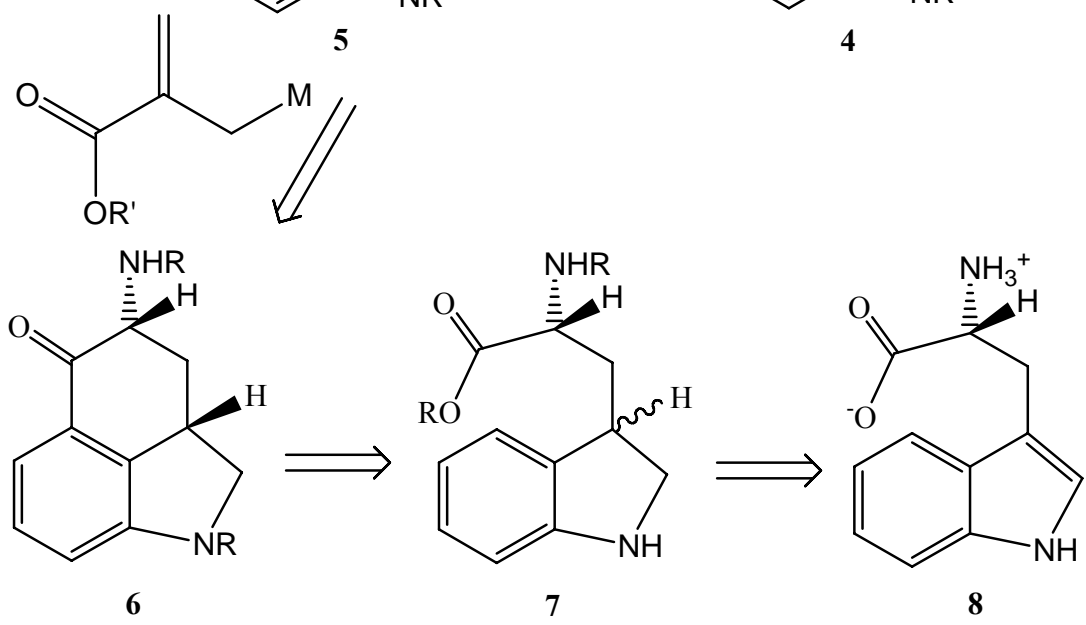
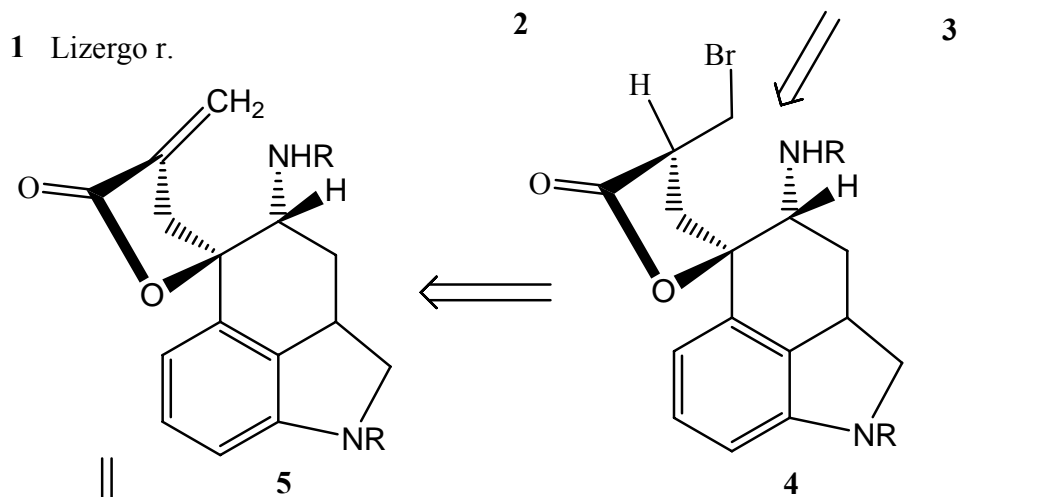
antra – kokrečių reagentų ir reakcijų sąlygų parinkimas bei pritaikymas, siekiant gauti reikalingą produktą kuo didesnėmis išėigomis ir mažiausiomis sąnaudomis.

Taigi, retrosintetinis lizergo rūgšties **1** skaidymas per eilę stadijų veda prie aminorūgšties triptofano **8**, iš esmės atspindėdamas natūralų jos susidarymo augaluose principą.

Kaip parodyta retrosintezės schemeje (51 psl.), dvigubą jungtį žiede D galima gauti iš karboksirūgšties hidroksilinio darinio **2**, kuris pats turėtų lengvai susidaryti iš laktono **3**. Labai svarbus momentas yra C-N jungties susidarymas ir tuo pat metu žiedo D suformavimas, vykstant intramolekuliniam amino **4** alkilinimui. Šiam tikslui reikalinga brommetilgrupė junginyje **4** gali būti gaunama vandenilio bromidui jungiantis prie metilenlaktono **5** pagal Markovnikovo taisyklę. Junginys **5** susidarytų veikiant koku nors metaloorganiniu metakrilo rūgšties esterio dariniu N-blokuotą aminoketoną **6**. Savo ruožtu, N-blokuotas aminoketonas **6** galėtų būti sintezuotas intramolekulinės 2,3-dihidrotriptofano darinio **7** Fridelio-Kraftso acilinimo reakcijos pagalba. Pats raceminis 2,3-dihidrotriptofano darinys **7** turėtų susidaryti hidrinant atitinkamose sąlygose pradinę aminorūgštį triptofaną.



1 Lizergonine



Remiantis tokia bendra lizergo rūgšties sintezės koncepcija J.Rebekas su bendraautoriais 1984 m. publikavo darbą, kuriame sėkmingai realizavo aukščiau pateiktos retrosintetinės analizės idėjas.

Bendra cheminių kitimų schema (53 psl.) parodo šios daugiastadijinės sintezės eigą.

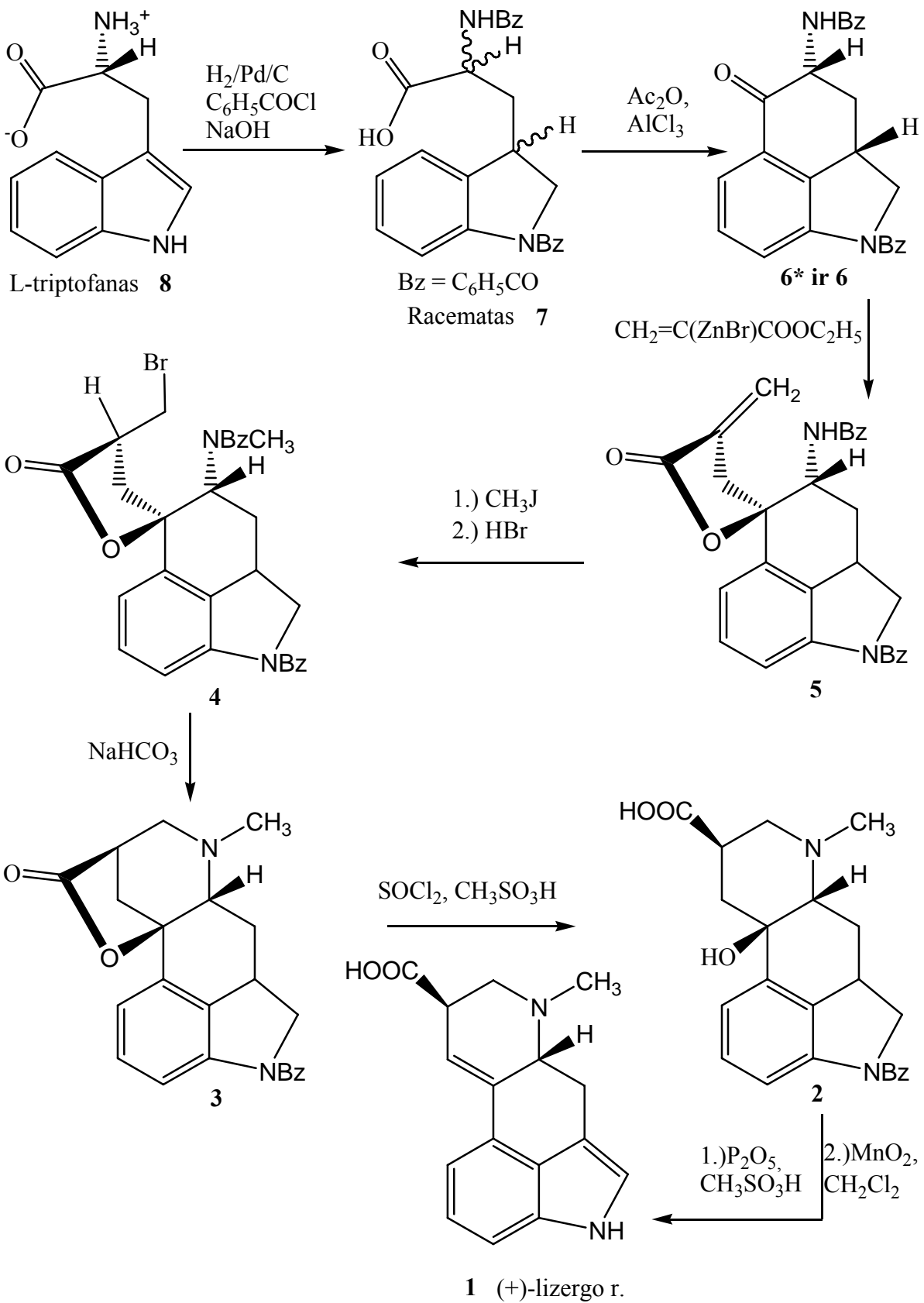
Taigi, L-triptofanas **8** buvo katalitiškai hidrintas, naudojant katalizatorių paladį ant anglies, iki 2,3-dihidrotriptofano, kuris po to N-benzoilintas šarminėje terpėje benzoilo chloridu, ir gautas raceminis produktų mišinys **7**.

Sekančiame etape šio mišinio intramolekulinio Fridelio-Kraftso acilinimo, esant acto anhidridui ir aliuminio chloridui, metu sintezuotas taip pat raceminis N-benzoilintas aminas **6***. Iš racemato **6*** išskirtas reikalingas enantiomeras **6**, kurį gavus tolimesnės sintezės stadijos atliktos be papildomų tarpinių junginių enantiomero gryninimo procedūrų.

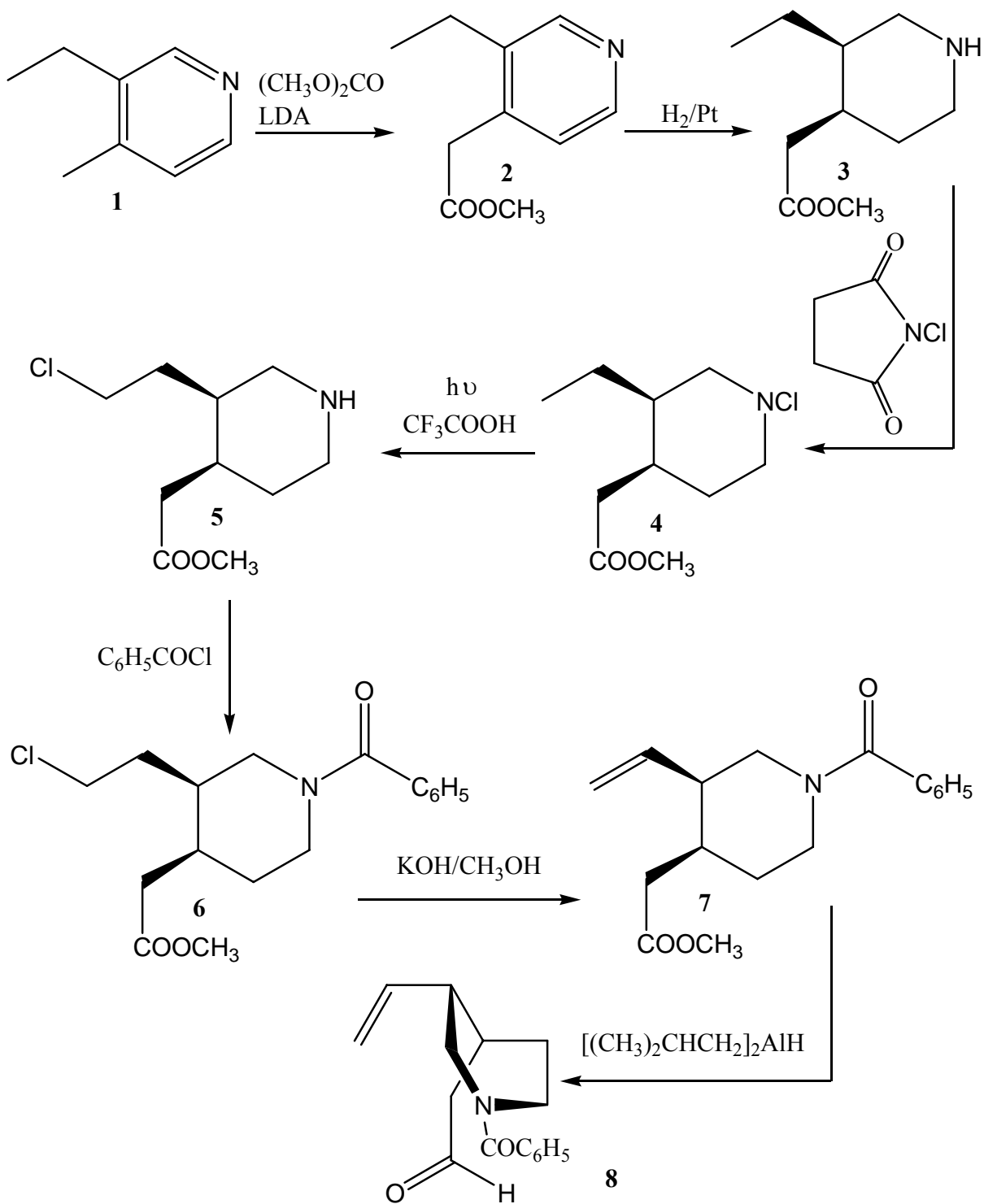
Toliau benzoilintas aminas **6** Reformatskio reakcijos sąlygomis paveiktas organiniu zinko ir brommetakrilo rūgšties etilo esterio dariniu, ir gautas šios reakcijos produktas spirolaktonas **5**.

Po to spirolaktonas **5** buvo metilintas jodmetanu, susidarant N-metildariniui, ir veiktas vandenilio bromidu. Gautas N-blokuotas brommetildarinys **4**, pridėjus natrio hidrokarbonato, cikliztuotas į junginį **3**, kuriame tokiu būdu suformuotas aukščiau minėtas žiedas D.

Junginio **3** laktoninis fragmentas suskaidytas veikiant jį sulfinilchloridu metanolyje. Priešpaskutinėje stadijoje tretinis alkoholis **2** dehidratuotas fosforo pentoksidu metilsulfate, o susidariusi dihidrolizergo rūgštis dehidratuota mangano dioksidu dichlormetane ir tuo pačiu deblokuoti benzoilinti azoto atomai, susidarant enantiomeriškai grynai (+)-lizergo rūgščiai **1**.



Antrasis pavyzdys yra raceminio chinino sintezė iš pradinių 4-chlor-6-metoksichinolino **1** (54 psl.) ir 3-etil-4-metilpiridino **9** (56 psl.) viename tarpinių sintezės etapų sujungiant tarpusavyje darinius **8** ir **10**, gautus iš pradinių junginių.



Šią sintezę atliko ir 1972 metais publikavo amerikiečiai E. Teiloras ir S. Martinas.

Veikiant 4-chlor-6-metoksichinoliną **1** dimetilkarbonatu ir ličio diizopropilamidu (LDA), buvo gautas 3-etil-4-metoksikarbonilmetilpiridinas **2**.

Toliau junginys **2** katalitiškai hidrintas, naudojant platinos katalizatorių, iki piperidino **3** su vienareikšmiška pakaitų *Z*-konfigūracija. Toks *Z*-izomeras buvo chlorintas *N*-chlorsukcinimidu ir gautas *N*-chlorpiperidinas **4**, kurį papildomai apšvitinus UV spinduliais trifluoracto rūgštyje sintezuotas 3β-chloretil-4-metoksikarbonilmetilpiperidinas **5**.

Paveikus junginį **5** benzoilo chloridu, gautas *N*-benzoildarinys **6**, kuris šarminėje terpėje dehidrochlorintas iki nesotaus *N*-benzoil-3-vinil-4-metoksikarbonilmetilpiperidino **7**.

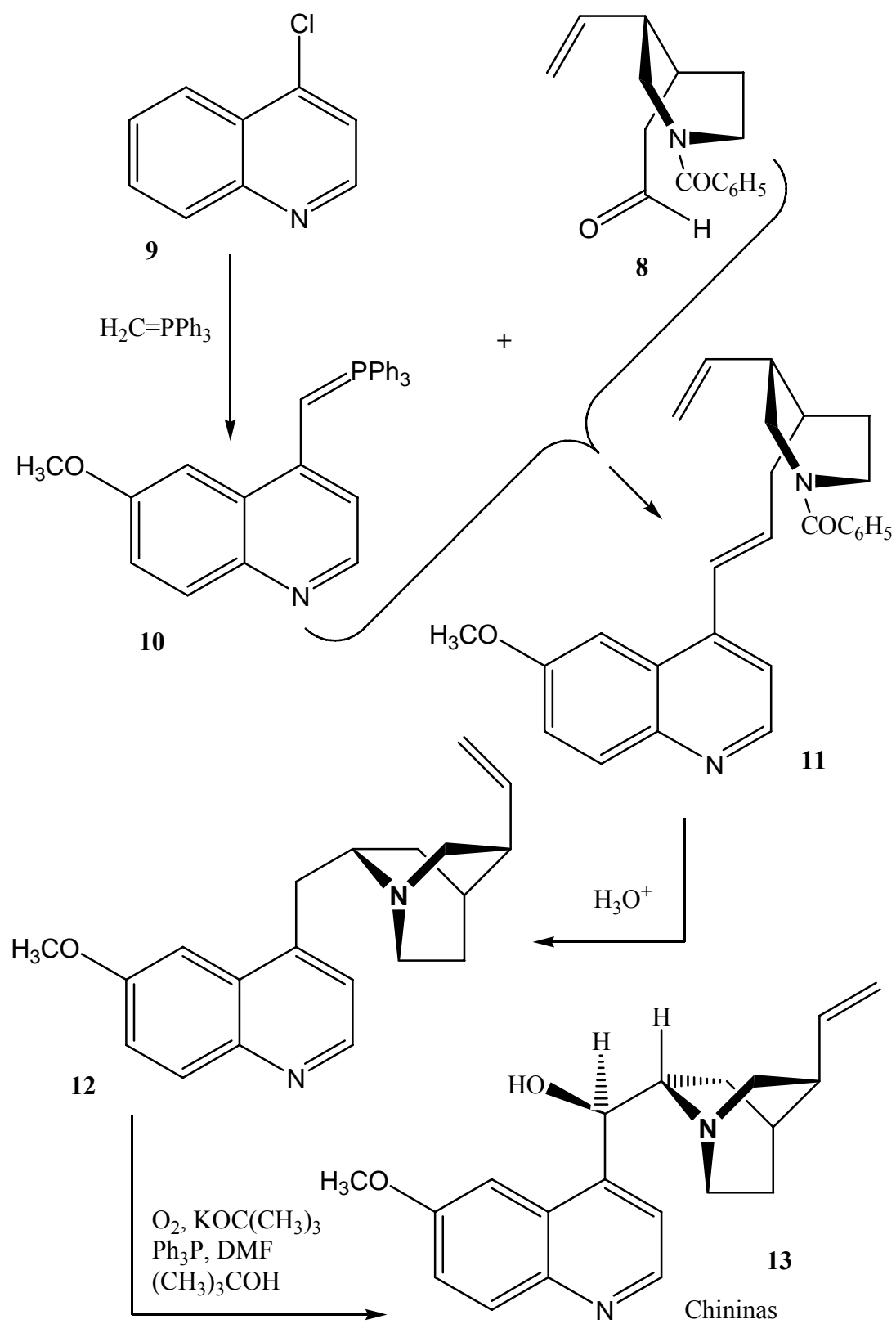
Suredukavus švelniose sąlygose diizobutilaliuminio hidridu (DIBAH) junginio **7** esterinę grupę, gautas *N*-benzoil-3-formil-4-metilpiperidinas **8**.

Kitas būtinas galutinei chinino sintezei fragmentas – fosforilenas **10** - sintezuotas iš 4-chlor-6-metoksichinolino **9**, veikiant pastarąjį trifenilmetilfosforilenu.

Atlikus Vitigo reakciją tarp *N*-benzoil-3-formil-4-metilpiperidino **8** ir fosforileno **10**, gautas alkenas **11**.

Po to, veikiant alkeną **11** druskos rūgšties tirpalu, atskelta blokuojanti benzoilgrupė, o toliau vidinio nukleofilinio prijungimo metu gautas chinuklidino žiedas (junginys **12**).

Suoksidavus junginio **12** metileno grupę, jungiančią abu azotą turinčius heterociklus, gautas raceminis chininas **13**.



ALKALOIDŲ CHEMOTAKSONOMIJA

Bendriausias **chemotaksonomijos** kaip dalyko apibrėžimas ir tikslas - tai sąryšio tarp augalų (ar kitų gyvybės formų) klasifikacijos vienetų ir juose produkuojamų ar cirkuliuojančių cheminių medžiagų, nustatymas. Chemotaksonomija yra viena iš įvairių gyvybės formų klasifikacijos atmainų, šalia morfologijos, anatomijos, citologijos ir molekulinės biologijos, tik šiuo atveju jau besiremianti konkrečiais cheminiais kriterijais. Ji būna ypač vertinga tais atvejais, kai vadovaujantis įprastai naudojamais požymiais nepavyksta klasifikuoti kažkokio biologinio objekto, tačiau ištyrus ir žinant jo cheminę sudėtį, galima vienareikšmiškai priskirti vienai ar kitai genčiai, rūšiai, šeimai ir kt.

Prie augalų produkuojamų cheminių medžiagų šalia alkaloidų galima priskirti ir kitas antrines, susidarancias fiziologinių procesų metu medžiagas: flavonoidus, kumarinus, terpenus, sacharidus, biogeninius aminus bei kitus mažamolekulinius junginius.

Kai kurių alkaloidų klasių atstovai yra tokie būdingi tam tikroms augalų šeimoms, kad jie tarnauja specifiniais požymiais net ir sisteminėje botanikoje. Tokiu pavyzdžiu gali būti gerai visiems žinoma aguoninių augalų *Papaver somniferum* šeima, kurios visuose atstovuose aptinkami morfino eilės alkaloidai, arba bulvinių (Solanaceae) šeima, kurios atstovuose, kaip taisyklė, randami tropano alkaloidai. Tiesa, šių alkaloidų kiekis augaluose, netgi skirtingose jų dalyse (šaknyse, lapuose, pumpuruose ir kt.) labai priklauso nuo įvairių sąlygų: vegetacijos momento, t.y., metų laiko, geografinės platumos, konkrečių meteorologinių sąlygų ir t.t. Atitinkami pavyzdžiai jau buvo paminėti aptariant atskirus alkaloidų atstovus, todėl tiesiog galima priminti, jog opiumas iš aguonų renkamas joms dar nesunokus, t.y., galvutėms esant žalioms; Vidurinės ir Pietryčių Azijos kanapėse kanabinolių (kurie nors ir nepriklauso alkaloidams, tačiau turi panašų fiziologinį poveikį) kiekis augaluose būna žymiai didesnis negu Lietuvoje augančiose kanapėse; o skalsės alkaloidų koncentracija padidėja lietingais ir vėsiais metais.

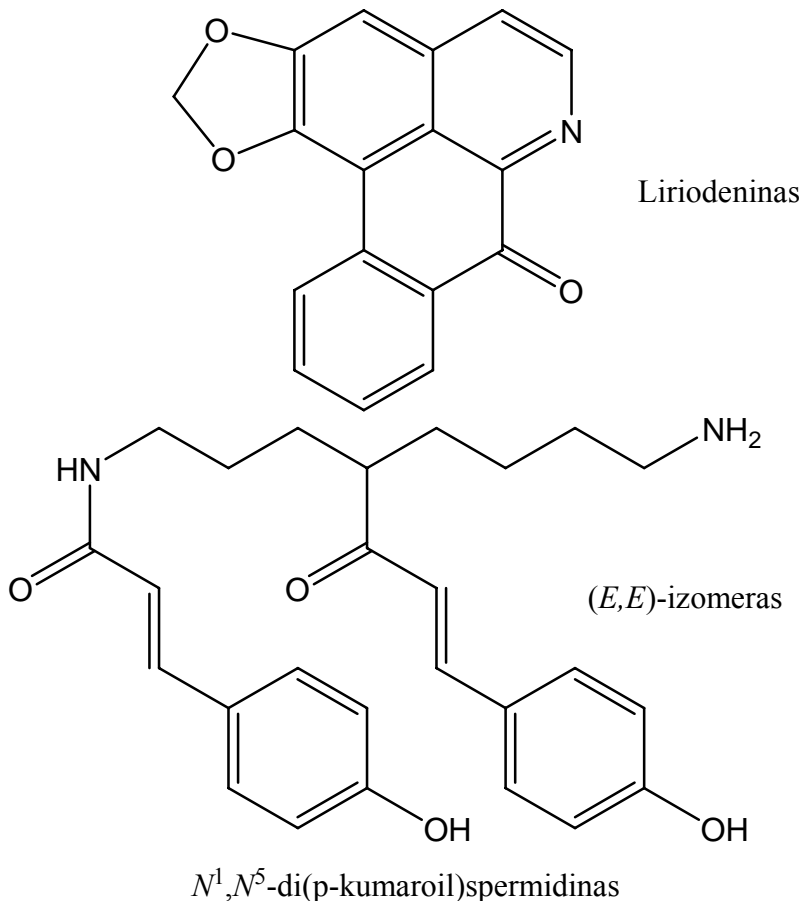
6 pav. pateikiami kai kurie apibendrinti įvairių biologinių ir cheminių tyrimų rezultatai, parodantys ir iliustruojantys augalų šeimų ir jų produkuojamų alkaloidų sąryšį.

6 pav. Augalų šeimos ir jų alkaloidai.

Aizoaceae	Pirolidinai
Apocynaceae	Karbazolai, β -karbolinai, eburnaminai, indolai, piperidinai, steroidai
Asteraceae	Chinolonai, pirolizidinai
Berberidaceae	Dibenzilzochinolinai, ftalidizochinolinai
Cactaceae	Feniletilaminai, tetrahydroizochinolinai
Convolvulaceae	Ergolinai
Ephedraceae	Feniletilaminai
Erythroxylaceae	Tropanai
Fumariaceae	Benzilzochinolinai, spirobenzilzochinolinai, tetrahydroizochinolinai
Gramineae	Pirolizidinai
Leguminosae	Chinolizidinai, indolizidinai, biogeninių aminų laktamai, piridinai
Liliaceae	Aporfinai, acilaminai, homoaporfinai, proaporfinai, steroidai
Menispermaceae	Dibenzilzochinolinai, morfinanai
Nymphaeaceae	Chinolizidinai
Orchidaceae	Indolizinais, pirolidinai, pirolizidinai
Piperaceae	Pirolidinai, piperidinai
Polygonaceae	β -karbolinai
Rhamnaceae	Ciklopeptidai
Rubiaceae	Chinolinai, johimbanai, benzo[a]heksahidrochinolizinais
Rutaceae	Akridinai, chinolonai, furochinolinai, piridinai
Solanaceae	Piridinai, steroidai, tropanai
Taxaceae	Diterpenai (taksano tipas)
Umbelliferae	Piperidinai
Valerianaceae	Terpenoidiniai piridinai
Zygophyllaceae	β -karbolinai, chinazolinai

BIOLIGINĖ ALKALOIDŲ REIKŠMĖ

Be jokios abejonės augalai, gyvūnai ir mikroorganizmai gamina alkaloidus ne tam, kad juos naudotų žmonės. Evoliucijos eigoje gyvybės vystymosi keliai lėmė tokius rezultatus, kad patiems šiems gamtiniams subjektams alkaloidai tarnauja kaip apsaugos priemonės nuo įvairių išorinių veiksnių, pradedant parazitiniaisiais grybais, apninkančiais augalus, ir baigiant medžiagomis, saugančiomis nuo kenksmingo UV spinduliavimo. Pavyzdžiui, aporfino eilės alkaloidas **liriodeninas**, susidarantis tulpėse *Liriodendron tulipifera* (Magnoliaceae) yra aktyvi medžiaga prieš daugelį rūšių parazitinių grybų, o ***N*¹,*N*⁵-di(p-hidroksicinamoil)spermidinas**, kitaip **dikumaroil)spermidinas**, esantis gyvūnų spermoje, saugo genetinę informaciją nuo kenksmingo UV spinduliavimo ir tuo pačiu nuo žalingų mutacijų, kadangi jo molekulės konjuguotų dvigubųjų ryšių ir aromatinių žiedų sistema efektyviai sugeria artimąjį UV spinduliavimą izomerizuodamasi į (*E,Z*)- ir (*Z,Z*)-izomerus.



Įvairūs alkaloidai veikia augaluose kaip insekticidai, herbicidai, fungicidai ar medžiagos, saugančios nuo amarų. Gyvūnams jie dar tarnauja kaip priemonės nuo voragyvių, vabzdžių, amfibijų, taip pat grybelinių parazitų.

Be to, kaip jau buvo minėta aukščiau, kai kurie alkaloidai yra vabzdžių feromonai, atliekantys jiems įvairių signalų vaidmenis.

Taigi, įdomi, labai „marga“ alkaloidų visuma gyvajame pasaulyje turi savas konkrečias funkcijas, prie kurių išaiškinimo, pažinimo ir pritaikymo didele dalimi prisideda biorganinė chemija ir biochemija.

Literatūra

1. Laurinavičius V. Organinė ir bioorganinė chemija.- Vilnius: Žiburio I-kla, 2002.- 351p.
2. Ovchinnikov Yu.A. Bioorganicheskaja chimija. Moskva: Prosveshchenije, 1987.- 815s. (rusų k.).
3. Tiukavkina N.A., Baukov Yu.I. Bioorganicheskaja chimija.-Moskva: Mir, 1991.- 526s. (rusų k.).
4. Baltrušis R., Dienys G., Mickevičius V., Šačkus A., Vainilavičius P. Organinė chemija. 2 dalis.- Vilnius: leidykla „Aldorija“, 1999.- 280p.
5. Breitmaier E. Alkaloide.-Stuttgart/Leipzig/Wiesbaden, B.G.Teubner GmbH, 2002.-192s.
6. Hesse M. Alkaloide. Flucht oder Segen der Natur?-Zürich: Verlag Helvetica Chimica Acta, 2000.-420s.
7. <http://www.alkaloids.org>
8. <http://www.botanical-online.com>
9. <http://www.chemlin.de/chemistry/alkaloids.htm>

