

**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ**

О.А. Бражко, В.І. Генчева

БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ. АЛКАЛОЇДИ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для студентів IV курсу біологічного факультету
денної форми навчання
(Напрямок підготовки: 6.040101 «Хімія»;
Галузь знань: 0401 «Природничі науки»)

Затверджено
вченою радою ЗНУ
протокол № ____ від _____

Запоріжжя
2014

УДК:

ББК:

Бражко О.А., Генчева В.І. Навчальний посібник: Біологічно активні речовини. алкалоїди – Запоріжжя, 2014. – 104 с.

У навчальному посібнику дано опис теоретичних питань і практичних питань. Наведено основні питання і тестові завдання з для кожного ряду алкалоїдів.

В кінці посібника є глосарій.

Призначений для студентів ІV курсу біологічного факультету денної форми навчання спеціальності «Хімія».

Рецензент:

ЗМІСТ

ВСТУП	4
Номенклатура та ізомерія.....	6
Біогенез.....	8
Метод виявлення та виділення із рослин алкалоїдів.....	9
I Індольний ряд.....	10
II Піперидинові і піридинові алкалоїди.....	14
III Ряд фенілетиламіну.....	24
IV Алкалоїди дафніфілуму.....	28
V Пірролідинові і пірролізидинові алкалоїди.....	30
VI Алкалоїди з конденсованими пірролідиновими і піперидиновими кільцями.....	39
VII Хінолізидинові алкалоїди (алкалоїди лупіну).....	46
VIII Хінні алкалоїди (алкалоїди з хіноліновим кільцем).....	51
IX Ізохінолінові алкалоїди.....	52
X Алкалоїди групи морфіну. Колхіцин.....	62
XI Пуринові алкалоїди.....	68
XII Пептидні алкалоїди.....	70
ПИТАННЯ ТА ЗАВДАННЯ	72
ГЛОСАРІЙ	81
ЛІТЕРАТУРА	82

ВСТУП

Алкалоїди – велика група нітрогеновмісних органічних сполук, що володіють слабкими основними властивостями та мають складну хімічну структуру. Крім карбону, гідрогену та нітрогену до складу молекули алкалоїдів можуть входити атоми сульфуру, рідше хлору чи бром.

Велика кількість алкалоїдів – це фізіологічно активні речовини, що мають здебільшого рослинне (деякі види алкалоїдів зустрічаються у тканинах тварин, а також у грибах) походження.

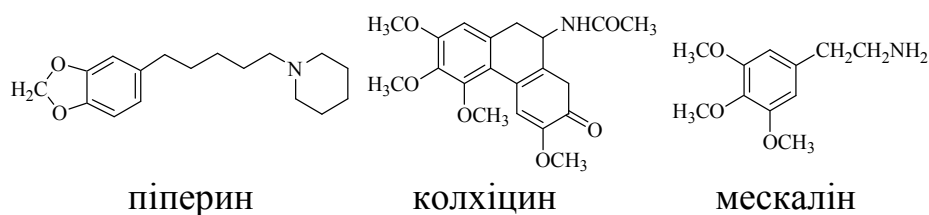
Деякі сполуки, які відносять до алкалоїдів синтезовані, і у природних умовах не зустрічаються.

З найдавніших часів людина використовувала алкалоїди як ліки, отрути.

Термін «алкалоїд» («схожий на луг») було запропоновано у 1819 р. фармацевтом В. Мейснером. Перше сучасне визначення (1910р.), яке запропонували Е. Вінтерштейнер та Г. Трир, описує алкалоїд, в широкому сенсі, як нітрогеновмісну сполуку основного характеру рослинного чи тваринного походження; при цьому алкалоїд, повинен задовольняти чотирьом умовам:

- 1) атом нітрогену повинен бути частиною гетероциклічної системи;
- 2) сполука повинна мати складну молекулярну структуру;
- 3) вона повинна проявляти значну фармакологічну активність;
- 4) мати рослинне походження.

На сьогоднішній день виділено понад 10000 різноманітних структурних типів, що перевищує число відомих сполук будь-якого іншого класу природних речовин. Не дивно, що класичне визначення Вінтерштейнера-Трира застаріло: сполуки, що розглядалися більшістю хіміків і фармакологів як алкалоїди, не відповідають усім їхнім вимогам. Наприклад, колхіцин і піперин не мають лужних властивостей, у той самий час колхіцин та β -фенілетиламіни, як і мескалін, не є гетероциклами:



Однак, складність структури як одна з передумов, запропонованих вченими, не досить точна характеристика, щоб входити у визначення: те, що для одних хіміків здається простим, для інших – це складне.

Фармакологічна активність є невдалим критерієм, через те, що більшість речовин проявляють її, навіть у незначних дозах. Якщо включити її у визначення, треба буде обговорити рівень доз.

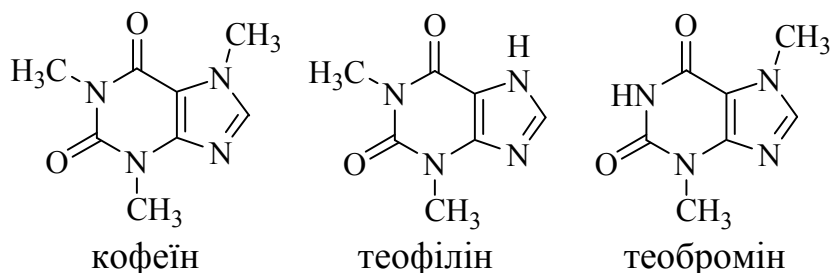
Багато речовин зі структурою класичних алкалоїдів отримані з матеріалів нерослинного походження – тканин тварин, грибів (у тому числі пліснявих) чи бактерій. Тому нове визначення поняття «алкалоїд», з одного боку, повинно охоплювати найбільш можливу кількість сполук, які дослідники відносять до алкалоїдів, а з іншого – виключати такі класи природних нітрогеновмісних сполук, як аліфатичні аміни, амінокислоти, аміноцукри, білки, пептиди, нуклеїнові кислоти, нуклеотиди, порфірини та вітаміни.

Алкалоїд – це циклічна органічна сполука, що містить нітроген в негативному ступені окислення, а також має обмежене розповсюдження серед живих організмів. Дане визначення було запропоноване У. Пельтьє та відповідало всім вимогам і тому отримало широке визнання.

Вимога наявності циклічного фрагменту в структурі молекули виключає зі списку алкалоїдів прості низькомолекулярні похідні амонію, а також циклічні поліаміни, такі, як, путресцин, пермідин та спермін. У той самий час вимога наявності атому нітрогену в негативному ступені окислення обумовлює включення у список алкалоїдів амінів (ст. ок. -3), аміноксидів (ст. ок. -1), амідів (ст. ок. -3) та четвертинних амонієвих солей (ст. ок. -3), але виключає нітро- (ст. ок. $+3$) та нітрозосполуки (ст. ок. $+1$). При цьому важливо, щоб виконувалась умова обмеженого розповсюдження в живій природі, тому що тоді практично усі природні нітрогенисті сполуки були б віднесені до алкалоїдів.

Визначення алкалоїдів, яке запропоноване Пельтьє, дало змогу внести у класифікацію більшості сполук, які, хоча традиційно вважаються алкалоїдами, повинні були виключитися з їх числа згідно класичному визначенню Вінтерштейнера-Трира. До них можна віднести наступні сполуки: колхіцин, піперин, β -фенілетиламіни, рицинін, генцианін, буфотоксин.

Оскільки за структурою сполуки визначається її приналежність до алкалоїдів, антибіотики відповідної структури (наприклад, циклосерин, гліотоксин, митоміцин С, пеніцилін, стрептоміцин і стрептонігрин) також можуть бути віднесені до алкалоїдів:



Номенклатура та ізомерія

Номенклатура алкалоїдів не була систематизована, як через складність сполук, так і за історичним причинам. Усі назви мають суфікс -ин (-ін) і пішли різними шляхами:

- від родових назв рослин (гідрастин від *Hydrastis canadensis* і атропін від *Atropa belladonna*);
- від видових назв рослин (кокаїн від *Erythroxylon coca*); від назв лікарських рослин, з яких було виділено алкалоїди (ерготамін з англійської ergot – споринья);
- з виявленої фізіологічної активності (морфін від Морфею – древньогрецького бога сну);
- від власного імені науковців (на честь хіміка Т'єра Жозефа Пельтьє названо алкалоїд пельтьєрин, від якого походить ціла група сполук даного виду).

Пельтьє виділив ряд алкалоїдів – еметин (1817 р.), колхіцин (1819 р.), стрихнін (1819 р.), бруцин (1820 р.), цинхонін (1820 р.), хінін (1820 р.), кофеїн (1820 р.), піперин (1821 р.), коніїн (1826 р.), тебаїн (1835 р.) та, між іншим, зелений пігмент рослин – хлорофіл, отримав свою назву від цього вченого.

Дві системи, що зазвичай використовуються, класифікують алкалоїди за родами рослин, в яких вони зустрічаються, або на основі схожості молекулярної структури.

Класи алкалоїдів, члени яких об'єднані за джерелом виділення, – це алкалоїди хінного дерева, ефедри, ібоги, іпекурани, люпину, опійного маку, раувольфії, хрестовику, стрихносу (блювотного горіху) та іохомбе.

Хімічна класифікація заснована на особливостях молекулярного нітроген-вуглецевого скелету, загальних членів даної групи алкалоїдів. Головні структурні класи включають піридинові (нікотин), піперидинові (лобелін), тропанові (гіосциамін), хінолінові (хінін), ізохінолінові (морфін), індольні (псилоцибін, активне начало мексиканських галюциногенних грибів, резерпін та стрихнін), імідазольні (пілокарпін), стероїдні, дитерпеноїдні (аконитін), пуринові (кофеїн із чаю і кави, теофілін із чаю та теобромін із чаю та какао). Структури деяких алкалоїдів представлені на рисунку 1.1.

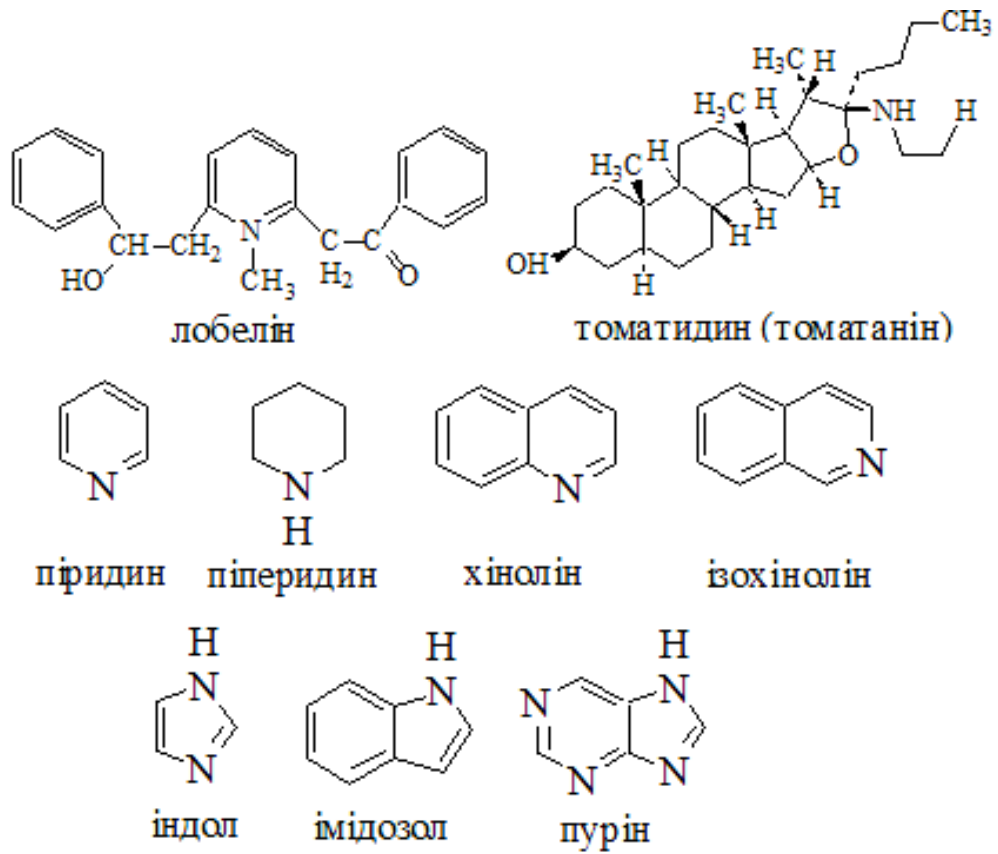


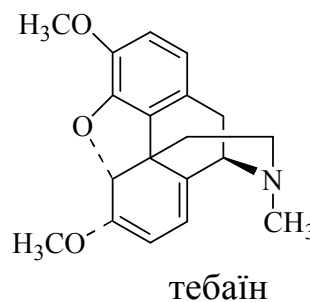
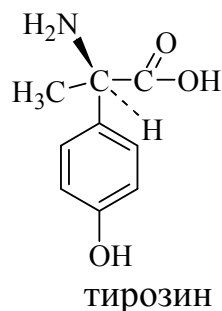
Рисунок 1.1 Структури алкалоїдів

Біогенез

Одна з найбільш захоплюючих сторін хімії алкалоїдів є синтез їх у рослинах. На протязі останніх десятиріч хіміки запропонували багато біогенетичних схем синтезу різноманітних алкалоїдів. Більша частина з цих схем заснована на тому, що алкалоїди утворюються з відносно простих попередників, наприклад, фенілаланіну, тирозину, триптофану, гістидину, ацетатних і терпенових залишків, метіоніну та інших амінокислот, таких, як антранілова кислота, лізин, орнітин.

Структури більшості алкалоїдів можна вивести теоретично з простих попередників, використовуючи деякі добре відомі реакції. Декілька простих алкалоїдів було синтезовано з похідних амінокислот в фізіологічних умовах. За допомогою радіоактивних міток ці теорії пройшли експериментальну перевірку.

Біосинтетичні дослідження алкалоїдів включають введення мічених попередників у рослини з наступним (після періоду росту) виділенням алкалоїдів. Отримані алкалоїди використовують у реакціях розщеплення, щоб визначити положення мічених атомів. Цей метод продемонстрував, що тебаїн, кодеїн і морфін послідовно утворюються в рослинах із тирозину:



Подібні експерименти продемонстрували, що багато інших алкалоїдів (нікотин, гіосциамін, пеллотин, папаверин, колхіцин, грамін) синтезуються з амінокислот.

На сьогодні здійснився якісний прорив в дослідженнях біогенезу алкалоїдів: в рослинну систему біосинтезу успішно вводять не тільки амінокислоти, ацетати та мевалонолактон, але і в деяких випадках великі проміжні сполуки.

Метод виявлення та виділення із рослин алкалоїдів

Для виявлення алкалоїдів в тому чи іншому об'єкті використовують *загальні* (групові) *реакції*, які властиві тільки окремій групі алкалоїдів, та *специфічні реакції*, що властиві для індивідуальних алкалоїдів.

Групові реакції ґрунтуються на здатності алкалоїдів як основ утворювати з деякими реагентами *важкорозчинні у воді осад* простих або комплексних солей. Найбільш часто для осадження алкалоїдів використовують розчин йоду в йодиді калію (реактив Вагнера), розчин йодиду ртуті в йодиді калію (реактив Майора), розчин йодиду вісмуту в йодиді калію (реактив Драгендорфа), розчини Таніну, пікринової кислоти тощо.

Окрім реакцій осадження, для виявлення алкалоїдів часто використовують *якісні реакції*, які супроводжуються зміною кольору. Так, під дією концентрованих сульфатної чи нітратної кислот або їхньої суміші (реактив Едмана), суміші сульфатної кислоти та формальдегіду (реактив Марка) тощо, багато алкалоїдів утворюють забарвлені розчини.

Ці реакції базуються на протіканні процесів дегідратації, окислення, конденсації тощо. В основу якісних реакцій покладені особливості хімічної структури алкалоїдів, тому вони можуть бути використані як специфічні для виявлення окремих груп алкалоїдів.

Ідентифікацію конкретних алкалоїдів здійснюють за допомогою специфічних реакцій на окремі функціональні групи, що входять до складу молекули алкалоїду, а також з використанням фізико-хімічних методів (ІЧ-, УФ-, ЯМР-спектроскопія, спектрометрія та хроматографія).

Виділення алкалоїдів із рослин ґрунтується на здібності їх солей добре розчинятись у воді, а алкалоїдів-основ – в органічних розчинниках (хлороформі, діетиловому ефірі, бензолі).

Існує два основних метода виділення алкалоїдів: *екстракція у вигляді солей та екстракція у вигляді основ*.

При екстракції у вигляді солей рослинну сировину, що містить алкалоїди, обробляють водою або етиловим спиртом, підкисленим частіше винною кислотою. Усі алкалоїди при цьому переходять у розчин у вигляді солей винної кислоти.

Для очищення від речовин, що супроводжують витяжку, обробляють лугом, а основи, що утворились вилучають за допомогою органічних розчинників. Операцію очищення (обробка кислотою, а потім лугом) повторюють декілька разів. Після цього розчинник видаляють, а залишок, що містить суміш алкалоїдів, розділяють на індивідуальні речовини.

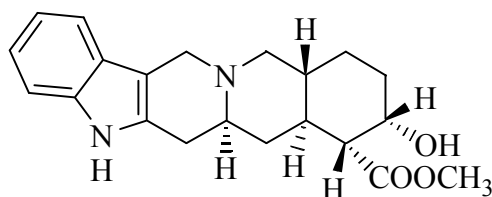
При екстракції у вигляді основ рослинний матеріал обробляють розчином лугу. Для цього використовують розчин амоніаку, гідрокарбонату або карбонату натрію. Основи алкалоїдів, що утворились, екстрагують органічними розчинниками. Потім проводять очистку переведенням алкалоїдів у солі, а потім в основи, повторюючи цей процес декілька разів.

I Індольний ряд

1. *Іохімбін* – це біла кристалічна основа, яка міститься у рослині *Corynanthe yohimbe* сім. маренових; сполука плавиться при температурі 234 °С.

Будова іохімбіну була доведена ван Тамеленом (1958 р.) повним синтезом.

Іохімбін діє як судинорозширювальний препарат і є гіпотензивним засобом.

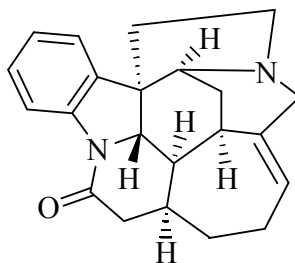


іохімбін

2. *Стрихнін* – це біла кристалічна сполука, яка утворює голки при плавленні за температури 326 °С; зустрічається у насінні чилибухи (*Strychnos nux vomica*).

Алкалоїд є дуже отруйною речовиною та використовується для боротьби із гризунами.

У 1954 р. Вудворд довів будову стрихніну повним синтезом:



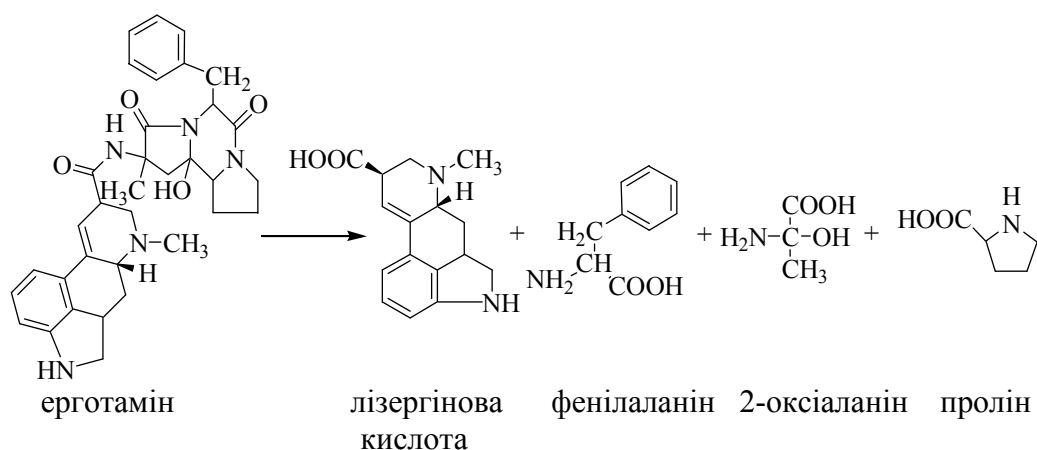
стрихнін

Стрихнін обертає площину поляризації світла вправо і використовується в препаративній органічній хімії для розщеплення рацемічних кислот на енантіомери.

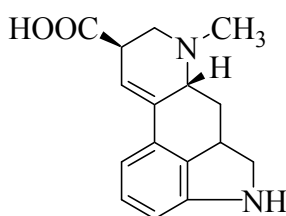
3. *Склеротіума* – сполука білого кольору, яка відноситься до групи алкалоїдів спориньї та є діючим началом спориньї (*Secale cornutum*) –, що паразитує на ржі гриба *Claviceps purpurea*.

Вони викликають скорочення матки. В хімічному відношенні їх можна розглядати як заміщені аміді лізергінової кислоти.

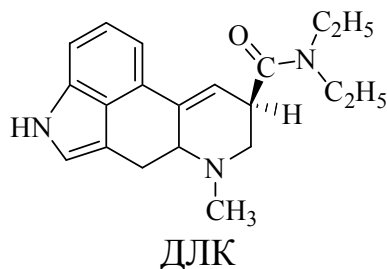
Ерготамін є найважливішим представником алкалоїдів цієї групи, він може бути розщеплений з утворенням лізергінової кислоти, фенілаланіну, 2-оксіаланіна та проліну:



Спорин'я – це грибок, що вражає злаки, головним чином рож. Усі алкалоїди споринь є похідними лізергінової кислоти:



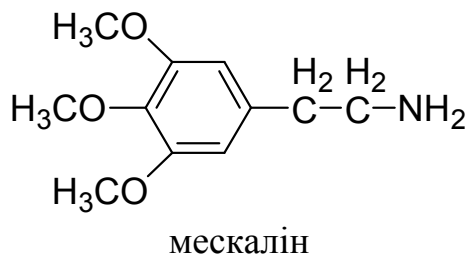
Диетиламід лізергінової кислоти (ДЛК) більш відомий під назвою LSD-25 (від нім. Lysergsaure diethylamid) має наступну будову:



ДЛК – це один з найсильніших галюциногенів, який викликає майже такі ж самі психотичні стани, як і при шизофренії. Для виникнення психотичного розладу достатньо лише 59 мкг цієї речовини.

Згідно з сучасними уявленнями, ДЛК порушує баланс серотоніну у мозку, що призводить до психотичного стану. Крім того, введення ДЛК в організм людини чи тварини обумовлює відхилення від нормального розвитку зародку.

4. *Мескалін* представляє собою алкалоїд, що зустрічається в кактусах сім. *Anhalonium*. Він може викликати галюцинації.



Питання для самоконтролю:

1. Що собою представляють сполуки групи алкалоїди?
2. Який з запропонованих термінів про алкалоїди є найбільш придатним для використання? Чому?
3. Які суфікси мають назви алкалоїдів?
4. Які класифікації застосовують для алкалоїдів?
5. Які прості речовини є попередниками при біосинтезі алкалоїдів?
6. Які реакції застосовують для визначення алкалоїдів?
7. На чому ґрунтуються групові реакції алкалоїдів?
8. На чому засновані методи виділення алкалоїдів?
9. Як здійснюють ідентифікацію конкретних алкалоїдів?
10. Які алкалоїди відносяться до індольного ряду?
11. Яку дію виконує іохімбін?
12. **Алкалоїди – це...**
 - А) органічні кислоти, що частіше за все зустрічаються в рослинах та виявляють фізіологічну активність;
 - Б) циклічні органічні основи, що містить нітроген в негативному ступені окислення, а також має обмежене розповсюдження серед живих організмів;
 - В) вуглеводні, що входять до складу ефірних олій та смол хвойних рослин;
 - Г) біологічно активні речовини, що продукуються залозами внутрішньої секреції в дуже малих кількостях.
13. **Наявність атому нітрогену в молекулі алкалоїдів обумовлює:**
 - А) кислотні властивості;
 - Б) основні властивості;
 - В) амфотерні властивості;
 - Г) не обумовлює ніяких властивостей.
14. **Хімічна класифікація алкалоїдів заснована:**
 - А) на наявності атому фтору в циклічній структурі;
 - Б) на відсутності гетероциклу;
 - В) на особливостях нітроген но-вуглецевого скелету, загальних членів

даної групи алкалоїдів;

Г) на наявності атому хлору в циклічній структурі.

15. Які реакції використовують для виявлення алкалоїдів?

А) специфічні реакції забарвлення, неспецифічні реакції осадження;

Б) неспецифічні реакції осадження, реакції-нейтралізації;

В) реакції-нейтралізації, специфічні реакції забарвлення;

Г) свій варіант.

16. Основні методи виділення алкалоїдів:

А) екстракція у вигляді солей, перегонка у вигляді основ;

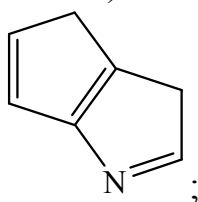
Б) перекристалізація у вигляді нерозчинних солей, екстракція у вигляді солей;

В) перегонка у вигляді основ, екстракція у вигляді основ;

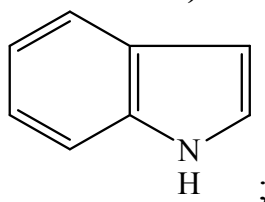
Г) екстракція у вигляді основ, екстракція у вигляді солей.

17. Який вигляд має молекула індолу (бензопіролу)?

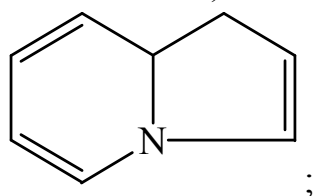
А)



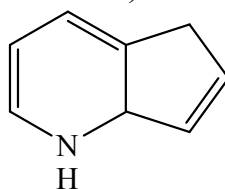
Б)



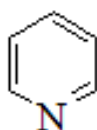
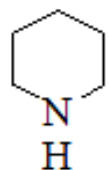
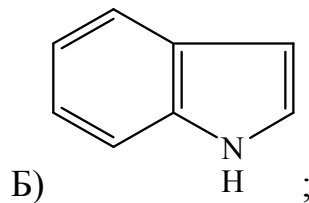
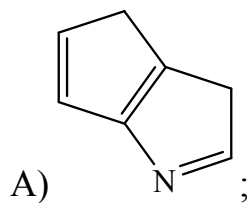
В)



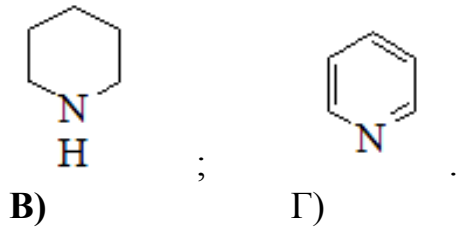
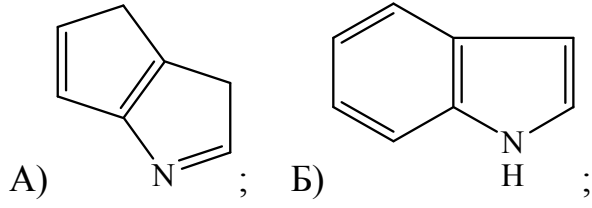
Г)



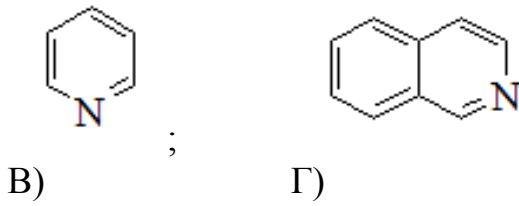
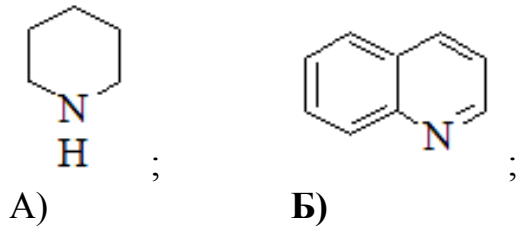
18. Молекула піридину має вигляд:



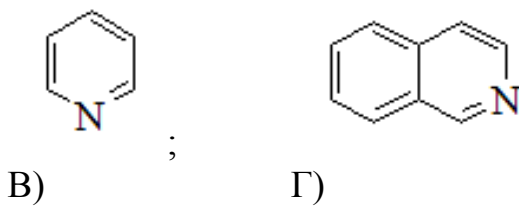
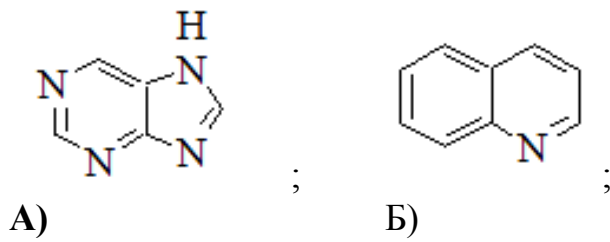
19. Який вигляд має молекула піперидину?



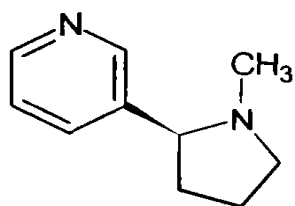
20. Хінолін має формулу:



21. Молекула пурину має формулу:



22. Дати визначення сполуці:

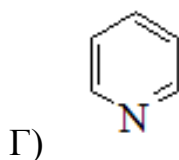
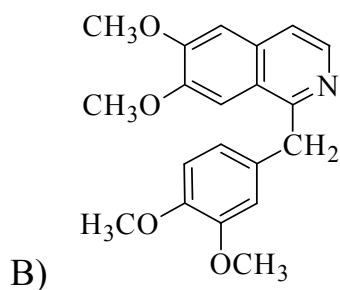
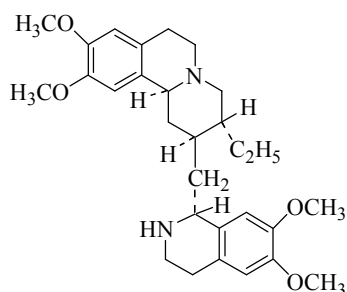
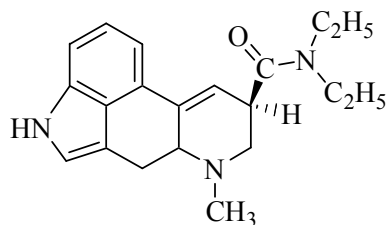


- А) хінін
- Б) нікотин
- В) резерпін
- Г) анабазин

23. Іохімбін діє як:

- А) судинозвужуючий препарат;
- Б) судинорозширюючий препарат;
- В) в залежності від концентрації може діяти як судинозвужуючий так і судинорозширюючий препарат;
- Г) свій варіант.

24. Молекула ДЛК (LSD) має вигляд:



II Піперидинові і піридинові алкалоїди

Група похідних піридину охоплює велику кількість алкалоїдів різноманітної складності. Між ними зустрічаються як похідні піридину, так і гексагідропіридину (піперидину). З іншого боку, відомі й прості, моноциклічні основи цього ряду та складні речовини, що мають декілька конденсованих чи неконденсованих кілець.

На основі цих структурних ознак можна розділити піридинові алкалоїди на наступні групи:

А). Прості похідні піперидину (група піперидину; група коніїну; група лобеліну, лелобіну, лобініну);

Б). Прості моноциклічні похідні піридину та тетрагідропіридину (група ареколіну; група рициніну);

В). Біциклічні похідні, що мають неконденсовані піперидинові та піролідинові кільця (група нікотину);

Г). Біциклічні похідні, що мають два неконденсованих піперидинових кільця (група анабазину);

Д). Біциклічні похідні, що мають конденсовані піперидинові та піролідинові кільця (група атропіну, група екгоніну);

Е). Біциклічні похідні, що мають два конденсованих піперидинових кільця (група лупінану, група псевдопельтьєрину).

1. Група коніїну

Краплистий болиголов (*Conium maculatum*) містить ряд родинних алкалоїдів – коніїну, N-метилконіїну, γ -коніцеїну, конгідрину та ін. Особливо багаті на них плоди рослин, у яких ці основи містяться у вигляді солей яблуневої і кофейної кислот.

Коніїн ($C_8H_{17}N$) – це *n*-пропілпіридин. При м'якому дегідруванні коніїну, наприклад, при його нагріванні з ацетатом аргентуму або при перегонці його хлоргідрату з цинковим пилом, утворюється конірин; більш жорстке окислення призводить до утворення піридинкарбонової (піколінової) кислоти. При окисленні хромовою кислотою, крім того, утворюється масляна кислота. Така будова підтверджується різноманітними реакціями розщеплення до похідних *n*-октану.

Коніїн може бути відновлений йодистим воднем до *n*-октану; його N-бензоільне похідне при окисленні перманганатом калію утворює γ -амінооктанову кислоту, а при дії п'ятихлористого фосфору – 1,5-дихлор-*n*-октан.

Синтез коніїну був здійснений Ладенбургом у 1886 р. (перший синтез алкалоїду).

Вихідною сполукою слугував піеолін, з конденсацією якого з ацетальдегідом при низькій температурі було отримано N-(2'-оксіпропіл)-піридин, а при більш високій температурі – безпосередньо пропенілпіридин. Останній був відновлений до *d,l*-коніїну та за допомогою винної кислоти розділений на оптично активні форми.

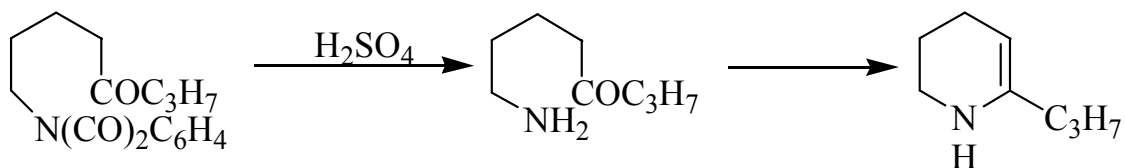
Природний коніїн є правообертаючим ізомером і представляє собою олію ($t_{\text{кип}} = 166^{\circ}\text{C}$), малорозчинний у воді, але добре розчиняється у спирті. Дуже токсичний, викликає параліч центральної нервової системи, рухомих нервових закінчень і м'язів; при великих дозах смерть настає внаслідок зупинки дихання.

N-Метилконіїн зустрічається у різноманітних видах болиголовів як у ліво-, так і в правообертаючій формах ($t_{\text{кип}} = 175,6^{\circ}\text{C}$). Синтетично ця сполука може бути отримана, наприклад, метилуванням коніїну.

γ -Коніцеїн ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$) – це алкалоїд, який здатний до відновлення у *d,l*-коніїн, а положення подвійного зв'язку витікає з того факту, що сполука оптично неактивна і має характер вторинної основи.

γ -Коніцеїн кипить при температурі $t_{\text{кип}} = 173 - 174^{\circ}\text{C}$; ця сполука є досить токсичною.

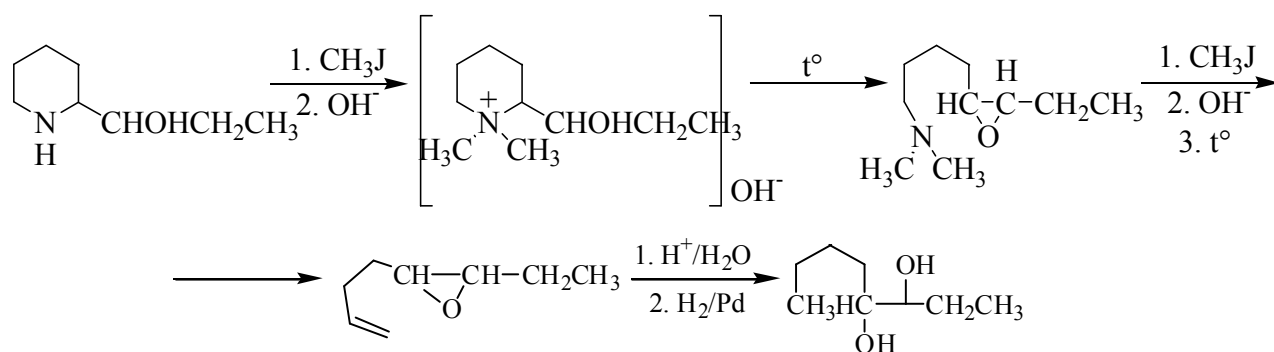
Синтетично алкалоїд було отримано Габріелем шляхом конденсації фталімідобромпропану та гідролізом фталімідопропілбутирилоцтового ефіру, що утворюється:



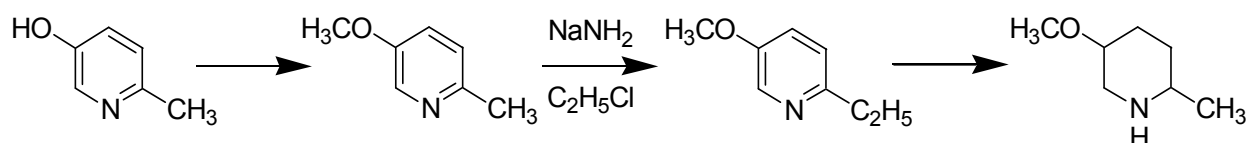
Конгідрин ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}$) – це алкалоїд болиголовів, є вторинною основою і містить одну спиртову групу, яка знаходиться у боковому ланцюгу. При окисленні його була отримана *l*-піпеколінова кислота.

Конгідрин є кристалічною речовиною, яка плавиться та кипить за температури: $t_{\text{пл}} = 120 - 121^{\circ}\text{C}$ та $t_{\text{кип}} = 225 - 226^{\circ}\text{C}$ відповідно.

Гофмановське розщеплення конгідрину протікає таким чином, що при піролізі оксиметилату утворюється епоксид (звичайна реакція β -оксіамонієвих солей), який після повторного метилування і піролізу дає триметиламін і нейтральний епоксид. Останній при гідруванні і гідролізі окисного кільця перетворюється у 3,4-диоксиоктан. Звідси впливає структурна формула конгідрину:

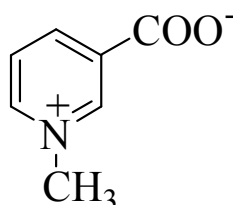


Ізомерний псевдоконгідрин синтезовано з 2-метил-5-оксипіридину:



2. Алкалоїди арекової пальми і родинні їм основи

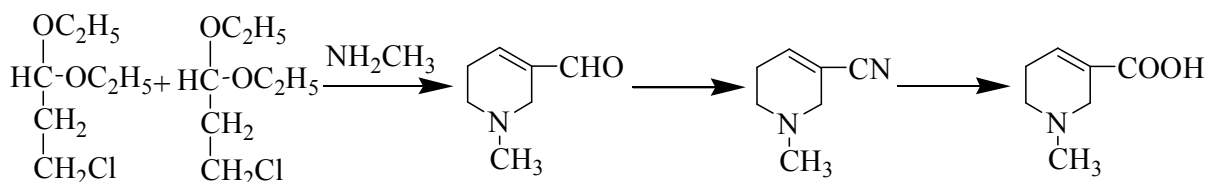
Тригонелін, який можна зустріти, наприклад, у *Trigonella foenum graecum* L, в гороху, злаках, а також в сечі людини, є бетаїном N-метилнікотинової кислоти, тобто похідним широко розповсюдженої у рослинному і тваринному світі нікотинової кислоти (піридин- β -карбонової кислоти).



Арекардин ($C_7H_{11}NO_2$, $C_8H_{13}NO_2$). Під дією натрію і спирту арекардин відновлюється до N-метилгексагідронікотинової (N-метилніпекотинової) кислоти. Ця реакція, а також елементарний склад алкалоїду вказує на те, що він має будову N-метилтетрагідронікотинової кислоти. Положення подвійного зв'язку було встановлено синтезом арекардину (Воль і Джексон).

Цей синтез засновано на конденсації двох молекул ацеталу β -хлорпропіонового альдегіду з однією молекулою метиламіну, та наступному нагріванні отриманої метилімінодипропіонацеталу з хлоридною кислотою.

При цьому здійснюється гідроліз до діальдегіду і внутрішньомолекулярна дегідратація останнього з утворенням N-метил- Δ^{β} -тетрагідро- β -піридинальдегіду, який через оксим і нітрил звичайним способом перетворюється у відповідну кислоту:



При етерифікації арекаїдину метиловим спиртом утворюється метиловий ефір арекандіну – арекалін.

Зневоднений *арекалін* плавиться за температури $t_{\text{пл}} = 232^\circ\text{C}$, добре розчиняється у воді, гірше в органічних розчинниках.

Арекалін, що представляє собою сильно основну олію з температурою кипіння $t_{\text{кип}} = 209^\circ\text{C}$, є головним алкалоїдом плодів арикової пальми і відрізняється від супутніх йому основ більшою отруйністю (викликає звуження зіниці і відділення слини).

Гувацин ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$) і *гуваколін* ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2$). Гувацин відрізняється від арекандіну відсутністю метильної групи нітрогену; отже, він є норарекандіном. Так само відноситься і гуваколін від ареколіну. Отже, гуваколін є метиловим ефіром гувацину.

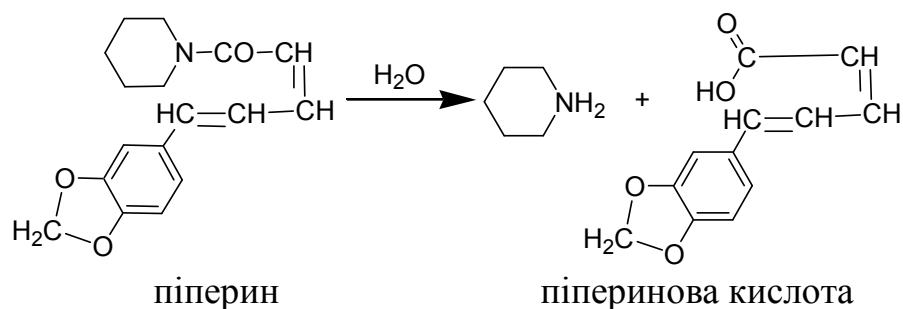
Баїкіанін – алкалоїд, який було виявлено у деревині *Baikiaea plurijuga* він представляє собою *L*-1,2,3,6-тетрагідропіридин-2-карбоную кислоту. З різних видів акації виділена 5-оксіпіпеколінова кислота, ангідропохідним якої є баїкіанін.

3. Алкалоїди перцю

Піперин ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$). Наряду зі слідами простіших основ (метилпірролін), плоди різноманітних видів перцю (*Piper nigrum*, *Piper longum* тощо) містять головним чином алкалоїд піперин.

Алкалоїд представляє собою нейтральну сполуку, яка плавиться при температурі $t_{\text{пл}} = 128 - 129^\circ\text{C}$; він добре кристалізується, важко розчиняється у воді і є головним носієм гострого смаку перцю.

При кислотному гідролізі піперин розпадається на піперидин і піперидинову кислоту. Таким чином, піперин представляє собою піперид піперинової кислоти:

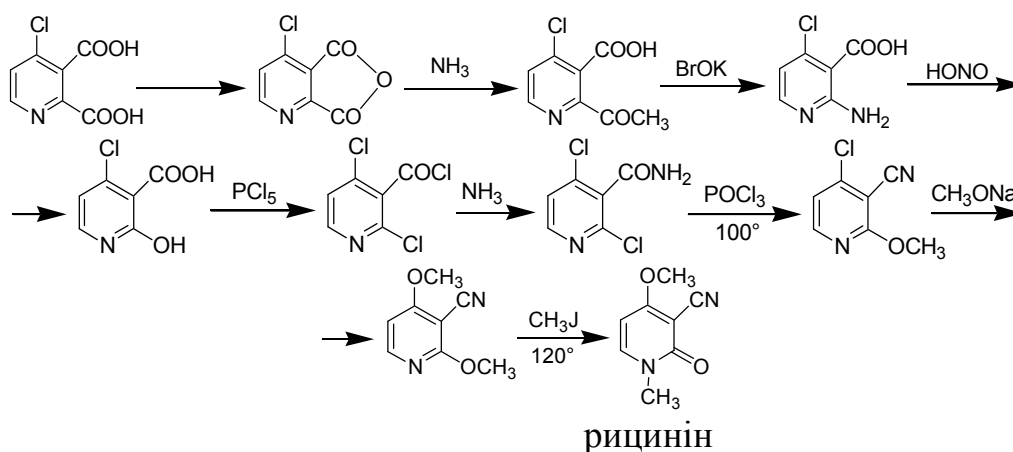


В смолі перцю міститься інша гірка на смак речовина – *хавіцин*. Він також є піперидином ненасиченої кислоти – хавіцинової.

4. *Рицинін* ($C_8H_8N_2O_2$) – алкалоїд піридинового ряду, який міститься в отруйному насінні клещевини (*Ricinus Communis L.*).

Відкритий цей алкалоїд у 1864 р., а його будова була повністю вивчена Макеїном, а потім Шпетом.

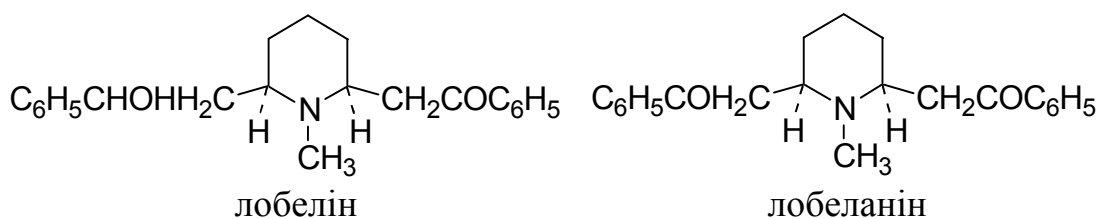
При розщепленні алкалоїду сульфатною кислотою наряду з амоніаком і вуглекислим газом утворюється N-метил-4-метокси-2-піридон. Будову самого рициніну було доведено синтезом із 4-хлорхінолінової кислоти (Шпет):



Алкалоїд оптично неактивний та плавиться за температури $t_{пл} = 201^\circ C$; водні розчини сполуки мають нейтральну реакцію. Рицинін дуже гіркий на смак.

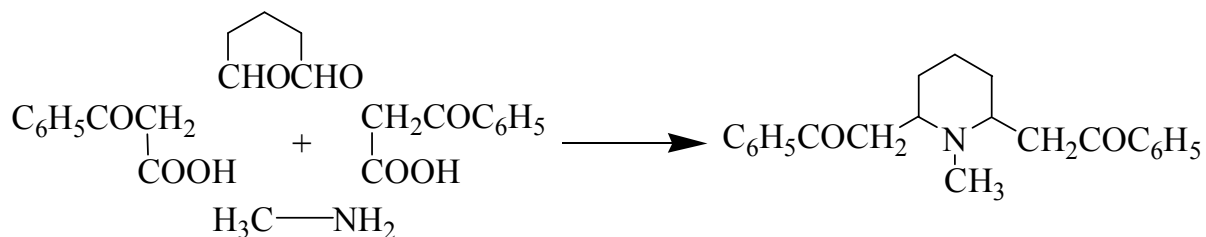
5. *Лобелін* ($C_{22}H_{27}NO_2$) – основа, яка міститься у різних видах *Lobelia* (насамперед в *Lobelia inflata*), була встановлена Віландом.

При окисленні лобеліну калій перманганатом отримують дві молекули бензойної кислоти, при окисленні хромовою кислотою – N-метилпіперидин-2,6-дикарбоніву кислоту. В молекулі лобеліну є одна кетонна і одна вторинна спиртова група. Обережне окислення алкалоїду призводить до утворення дікетону лобеланідину, а при відновленні утворюється двоухатомний спирт лобеланідин; ці обидві речовини також містяться в *Lobelia inflata*. Після двократного невичерпуючого метилування лобеланідину і наступного гідрування отримують 1,7-дибезоілгептан.



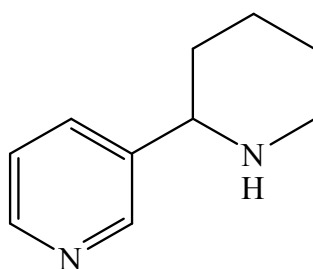
Лобеланідин представляє собою відповідний двоухатомний спирт. У всіх трьох алкалоїдах бокові ланцюги знаходяться в *цис*-положенні один відносно одного. Тому лобеланідин і лобеланін оптично неактивні (*мезо*-форми).

Лобелін може бути синтезований з глутарового альдегіду, бензоїлоцтової кислоти і метиламіну (Шепф):



Біологічна роль. Лобелін володіє властивістю збуджувати дихальні центри та використовується в медицині для полегшення і посилення дихання. Рослини *Lobelia* містять, окрім того, ряд інших алкалоїдів родинного типу.

Анабазин [β -(α -піперидил)піридин] – це алкалоїд, який міститься в ожині безлистій (*Anabasis aphylla*), що росте у Середній Азії. Молекула анабазину складається зі зв'язаних простим зв'язком піридинового та піперидинового циклів:



Біологічна роль. Анабазин – це сильна отрута, тому в медицині прямого призначення не має, але використовується як вихідний матеріал для отримання деяких лікарських препаратів. Так, наприклад, вітамін РР (нікотинова кислота), що отримують з анабазину, використовується для лікування подагри, спазмів судин, при лікуванні ран, що довго не загоюються, виразок і захворювань печінки.

Анабазин володіє великою інсектицидною дією. У вигляді хлористоводневої солі анабазин використовується у медицині в якості засобу проти паління. Вважають, що ефект базується на конкуруючій взаємодії у галузі специфічних рецепторів.

Питання для самоконтролю:

1. Що собою представляють алкалоїди групи піперидину і піридину?
2. Як можна розділити піридинові алкалоїди?
3. Охарактеризуйте кожну з груп алкалоїдів піперидину і піридину.
4. Назвіть алкалоїд, що є основним носієм гострого смаку перцю.
5. Який алкалоїд групи коніїну є досить токсичним?
6. Яка біологічна роль лобеліну?
7. Яке застосування в медицині знайшов анабазин?

8. Природний коніїн є:

- А) правооберненим ізомером;
- Б) лівооберненим ізомером;
- В) право- та лівооберненим ізомером;
- Г) свій варіант.

9. Тригонелін є похідним:

- А) антрацену;
- Б) бензолу;
- В) нікотинової кислоти;
- Г) піридин-β-карбонової кислоти

10. Алкалоїд тригонелін може бути знайдений у:

- А) гороху;
- Б) злаках;
- В) томатах;
- Г) сечі людини.

11. Арекалін є алкалоїдом:

- А) злаків;
- Б) плодів арикової пальми;
- В) плодів хінного дерева;
- Г) свій варіант.

12. Гувацин відрізняється від арекандіну:

- А) наявністю метильної групи нітрогену;
- Б) наявністю атому нітрогену;
- В) відсутністю метильної групи нітрогену;
- Г) свій варіант.

13. З яких циклів складається молекула анабазину?

- А) з піридинового і фуранового;
- Б) з піперидинового і пірольного;
- В) піридинового і пиперидинового;
- Г) фуранового і піперидинового;
- Д) пірольного і фуранового.

14. Який вітамін отримують з анабазину?

- А) В₁;
- Б) В₆;

В) А;

Г) РР;

15. Рицинін – алкалоїд:

А) піридинового ряду;

Б) піперидинового ряду;

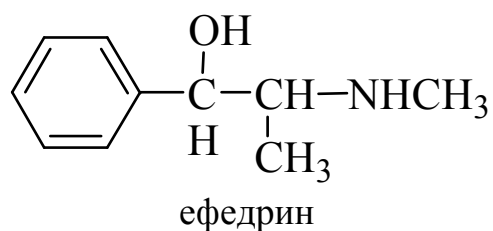
В) біциклічне похідне;

Г) групи нікотину.

III Ряд фенілетиламіну

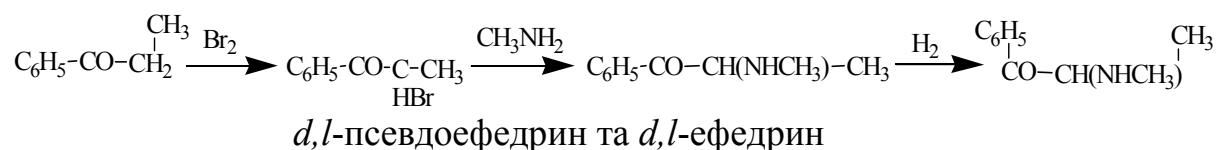
1. Ефедрин і псевдоефедрин

Ефедрин представляє собою діюче начало тропічної рослини *Ephedra vulgaris*, в якій він міститься наряду із різноманітними іншими родинними алкалоїдами, наприклад такими, як *l*-N-метилефедрином, *d*-псевдоефедрином, *d*-N-метилпсевдоефедрином, *d*-норпсевдоефедрином і *l*-норефедрином.

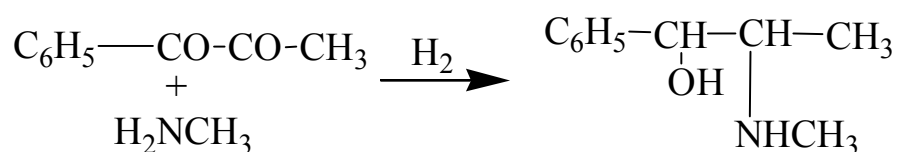


Остаточним доказом структури ефедрину є багаточисельні синтези цього алкалоїду. Більшість з них призводить до утворення суміші ефедрину і псевдоефедрину.

Один з перших синтезів *d,l*-ефедрину був здійснений наступним шляхом (метод синтезу Ебергарду, покращений Фурно):



При тривалому нагріванні з 25%-вим розчином соляної кислоти псевдоефедрин частково перегрупується в ефедрин. Синтез полягає в каталітичному гідруванні фенілметилдикетону в присутності метиламіну і з великим виходом утворюється ефедрин, вільний від псевдоефедрину:



Ефедрин і псевдоефедрин стереоізомерні, але не енантіоморфні.

Обидві основи володіють двома асиметричними атомами вуглецю, що обумовлює існування двох пар антиподів, що різняться конфігуративною перестановкою OH і H у першого карбону бокового ланцюгу.

При заміні OH групи ефедрину чи псевдоефедрину воднем утворюється одна й та ж оптично активна основа $\text{CH}_3\text{CH(NHCH}_3\text{)CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. З цього слідує, що і другий вуглецевий атом бокового ланцюгу беру участь в оптичній діяльності ефедрину.

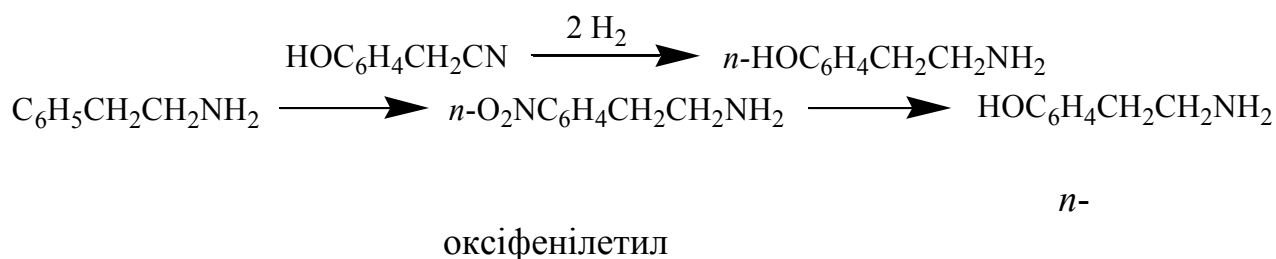
Ефедрин плавиться за температури $t_{\text{пл}} = 40^{\circ}\text{C}$; в спирті алкалоїд обертається ліворуч, а у воді – праворуч.

Псевдоефедрин плавиться за температури $t_{\text{пл}} = 118^{\circ}\text{C}$, він є право-обертаючим ізомером.

Біологічна роль. Ефедрин та псевдоефедрин викликають розширення зіниці. Також ефедрин збільшує кров'яний тиск, як адреналін, але має перевагу, бо діє при простому прийомі всередину. Приймається, наприклад, при астмі.

2. *Тирамін* (*n*-оксіфенілетил) знаходиться в близькому зв'язку з амінокислотою білків, тирозином, і утворюється із нього при нагріванні і при бактеріальному розкладанні. Тирамін знайдено також в споринї, омелі і в дроке *Sarothamnus scorarius* наряду з окситираміном та *N*-метилокситираміном. Клітини тканин, що відмирають можуть, у фізіологічних умовах, утворювати тирамін з тирозину. Як і два наступних алкалоїди (диптерин і горденін), він належить до протеїногенних амінів.

Тирамін був синтезований різними методами, наприклад, з *n*-оксіфенілацетонітрила шляхом відновлення, з фенілетиламіну через *n*-нітросполуку:



n-Оксіфенілетиламін плавиться за температури $t_{\text{пл}} = 179 - 181^{\circ}\text{C}$.

Біологічна роль. Тирамін викликає сильне скорочення матки, звужує периферійні кров'яні судини збільшуючи кров'яний тиск.

3. *Диптерин.* Такі ж відносини, як між тирозином і тираміном, існують між білковими амінокислотами – триптофаном та триптаміном. *N*-метильне, похідне останнього, є алкалоїдом рослини *Girgensohnia diptera* і отримало назву диптерин.

4. *Горденін* (*n*-НОС₆H₄CH₂CH₂N(CH₃)₂) – алкалоїд, відкритий Леже в солодових паростках. Міститься також в таких рослинах, як *Anhalonlum*.

Сполука є *N*-диметилпохідним тираміну, така його будова була доведена як реакціями розщеплення, так і багатьма відомими синтезами.

Температури плавлення та кипіння горденіну дорівнюють відповідно: $t_{\text{пл}} = 118^{\circ}\text{C}$, $t_{\text{кип}} = 173^{\circ}\text{C}$.

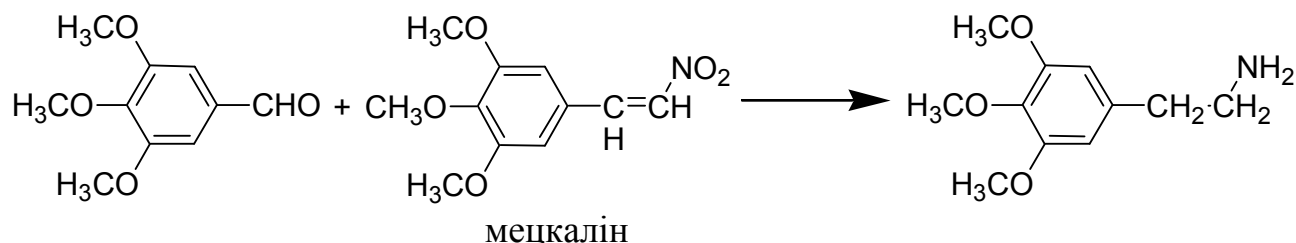
Біологічна роль. Горденін викликає лише слабе збільшення кров'яного тиску.

5. *Мецкалін* (C₁₁H₁₇NO₃) – алкалоїд, який зустрічається в кактусах сім.

Anhalonium. Він плавиться за температури $t_{пл} = 35 - 36^{\circ}C$; багато солей мецкаліну (хлоргідрат, сульфат) добре кристалізуються.

Біологічна роль. Мецкалін викликає у людини почуття втоми і своєрідні світлові галюцинації.

При окислювальному розпаді (під дією перманганату калію) мецкалін дає *O*-триметилгаллову кислоту. Будова алкалоїду витікає з його синтезу:



Питання для самоконтролю:

1. Що собою представляє ефедрин і псевдоефедрин?
2. На чому засноване застосування ефедрину в медицині?
3. Як утворюється тирамін природним та синтетичним шляхом.
4. Який фізіологічний вплив на організм має тирамін, горденін, мецкалін?
5. Який алкалоїд утворюється при нагріванні і при бактеріальному розкладанні тирозину?
6. Якими синтезами була доведена будова горденіну?
7. **Ефедрин – це ...**
 - А) первинна основа, що містить N-метильну групу;
 - Б) вторинна основа, що містить N-метильну групу;
 - В) третинна основа, що містить N-метильну групу;
 - Г) четвертинна основа, що містить N-метильну групу.
8. **Ефедрин і псевдоефедрин...**
 - А) стереоізомерні, але не енантіоморфні;
 - Б) стереоізомерні та енантіоморфні;
 - В) енантіоморфні, але не стереоізомерні;
 - Г) не стереоізомерні і не енантіоморфні.
9. **Завдяки яким властивостям використовують ефедрин?**
 - А) він звужує зіниці;
 - Б) він збільшує тиск;
 - В) він розширює зіниці;
 - Г) він зменшує тиск.
10. **Яку дію викликає тирамін?**
 - А) сильне скорочення матки;
 - Б) звужує периферійні кров'яні суди;
 - В) зменшує кров'яний тиск;
 - Г) розширює зіниці.

11. Горденін було відкрито в...

- А) солодових паростках;
- Б) паростках кукурудзи;
- В) паростках зерна;
- Г) паростках пшона.

12. Що викликає мецкалін, у людини?

- А) почуття втоми;
- Б) бадьорість організму;
- В) світлові галюцинації;
- Г) підвищення артеріального тиску.

13. Ефедрин і псевдо ефедрин:

- А) стереоізомерні;
- Б) енантіоморфні;
- В) оптичні ізомери
- Г) свій варіант.

14. Тирамін знаходиться у близькому зв'язку з:

- А) валіном
- Б) лізином
- В) триптофонм
- Г) тирозином.

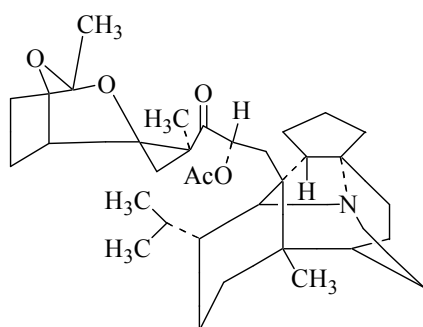
15. Який алкалоїд викликає у людини світлові галюцинації?

- А) ефедрин
- Б) мецкалін
- В) горденін
- Г) тирамін

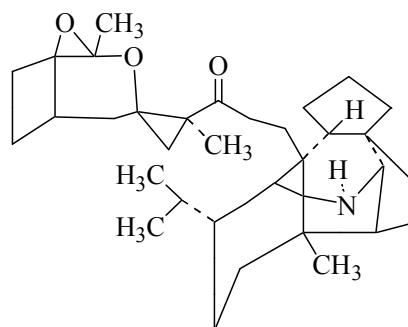
IV Алкалоїди дафніфілуму

Алкалоїди дафніфілуму виділені із рослин роду дафніфілум (*Daphniphyllum*) сім. Дафніфілових та нараховують близько 30 представників. Більшість містить залишок 2-азабіцикло[3,3,1]-нонану.

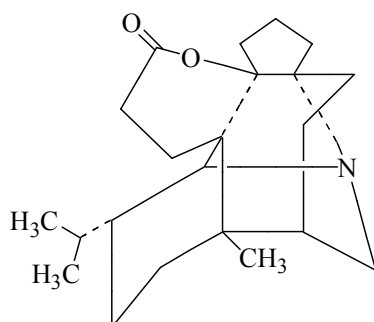
Розрізняють 6 основних типів: дафніфілін, секодафніфілін, дафнілактон-А, дафнілактон-В, юзуримін, юзурин.



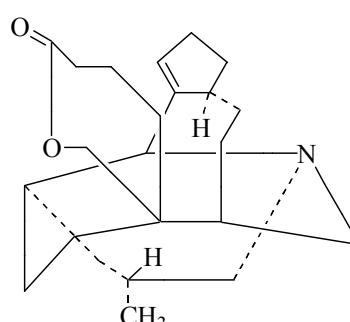
дафніфілін



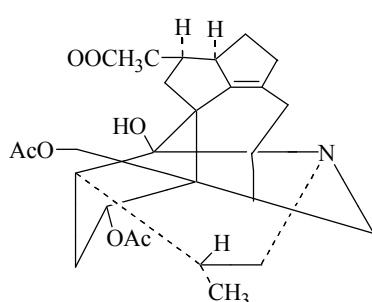
секодафніфілін



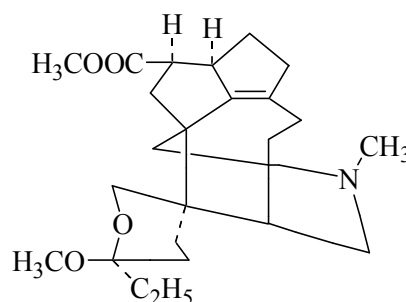
дафнілактон-А



дафнілактон-В



юзуримін



юзурин

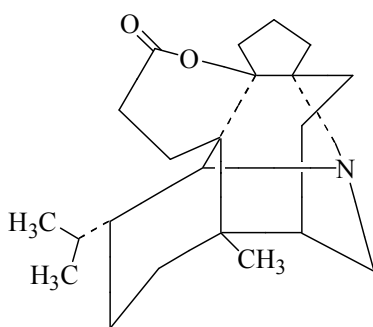
Біологічна роль. Алкалоїди дафніфіліну токсичні.

Юзуримін в невеликих кількостях діє як слабкий депресант, у великих кількостях створює розслаблюючий ефект у м'язовій тканині.

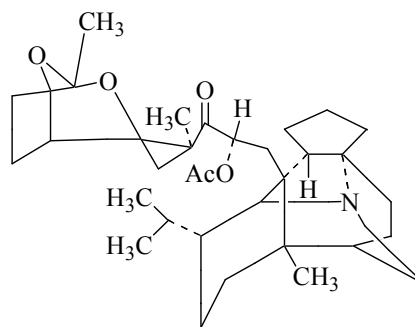
Питання для самоконтролю:

1. З чого були виділені алкалоїди дорніфілуму?
2. Що собою представляють алкалоїди роду дафніфілуму?
3. Назвіть 6 основних типів алкалоїдів дафніфілуму та напишіть їхні формули.
4. Які функціональні групи та цикли входять до складу основних типів алкалоїдів дафніфілуму?
5. Яку дію на організми мають алкалоїди дафніфілуму? Наведіть конкретні приклади.
6. **Структурна формула секодафніліну має вигляд:**

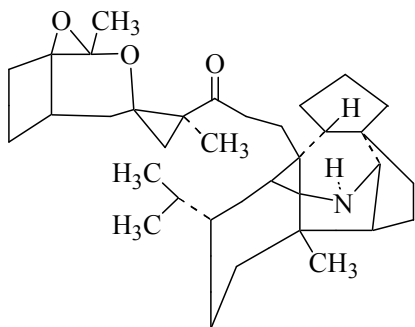
А)



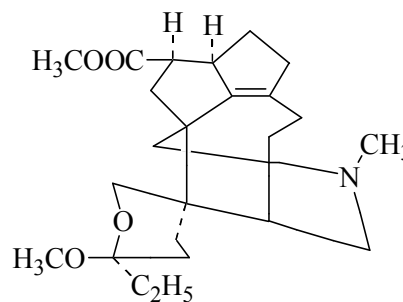
Б)



В)



Г)

**7. Основних типів алкалоїдів дорніфілуму:**

А) 2;

Б) 8;

В) 6;

Г) 4.

8. Алкалоїди дорніфілуму:

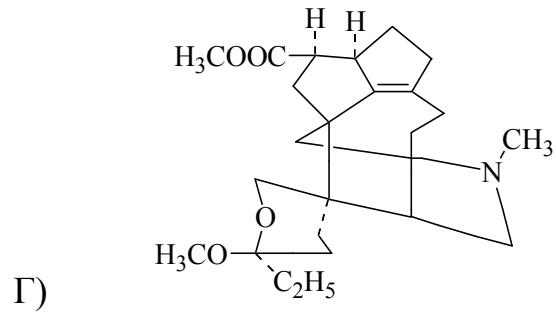
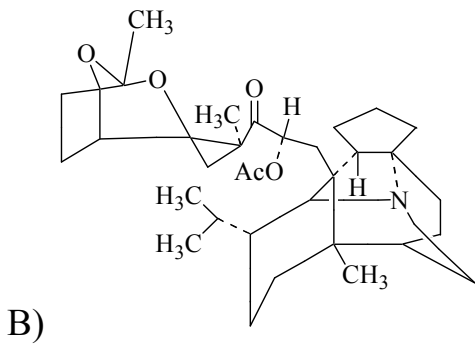
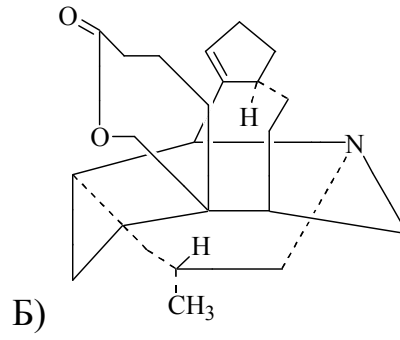
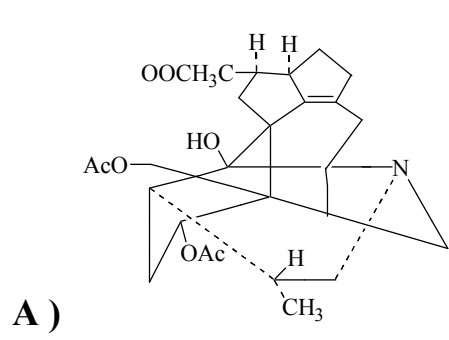
А) токсичні;

Б) розширюють зіниці;

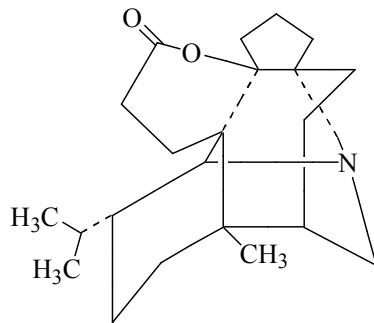
В) зменшують кров'яний тиск;

Г) звужують кров'яні судини.

9. Структурна формула юзуриміну:



10. Дати назву сполуці:



- A)** дафнілактон-А ;
Б) дафнілактон-В;
В) юзуримін ;
Г) юзурин;

V Пірролідинові і пірролізидинові алкалоїди.

1. Стахідрин, бетоніцин, турицин.

Простішими пірролідиновими алкалоїдами є доволі широко розповсюджені в рослинному світі бетаїни: стахідрин ($C_7H_{13}NO_2 \cdot H_2O$), бетоніцин та турицин (обидва $C_7H_{13}NO_3$).

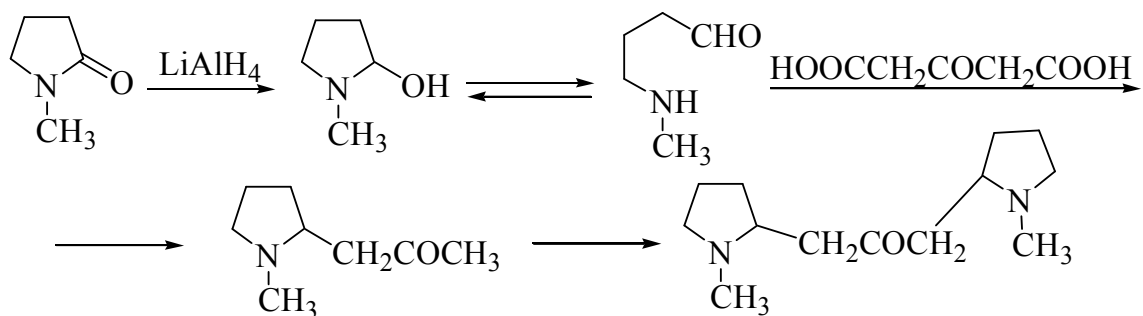


Перший з них представляє собою повністю N-метильовану амінокислоту пролін; два інших є похідними 4-оксипроліну (бетоніцин – групи OH і COOH знаходяться в *транс*-положенні) і алло-4-оксипроліну (турицин – групи OH і COOH знаходяться в *цис*-положенні). *Цис*- та *транс*-3-оксистахідрин знайдені в плодах *Courbonia virgata*.

2. Гігрин ($C_8H_{15}ON$) і кускгігрин ($C_{13}H_{24}ON_2$) – алкалоїди, які зустрічаються разом в листі рослини *Erythroxylon coca*.

Гігрин було відкрито ще в 1862 р. Велером і Лоссенром, а його будова встановлена головним чином Ліbermanом. Гігрин представляє собою кетон, оскільки він дає оксим, а при окисленні хромовою кислотою утворює з відщепленням двох атомів карбону гігринову кислоту (N-метилпролін).

Простий синтез рацемічного гігрину і кускгігрину протікає наступним шляхом:



N-метилпірролідон відновлюється до альдегідамоніаку, за допомогою каталізатору (LiAlH_4) визначеної кількості, останній потім конденсується з ацетондикорбоною кислотою в буферному розчині при $\text{pH} = 7$; одночасно з конденсацією проходить і декарбоксілювання.

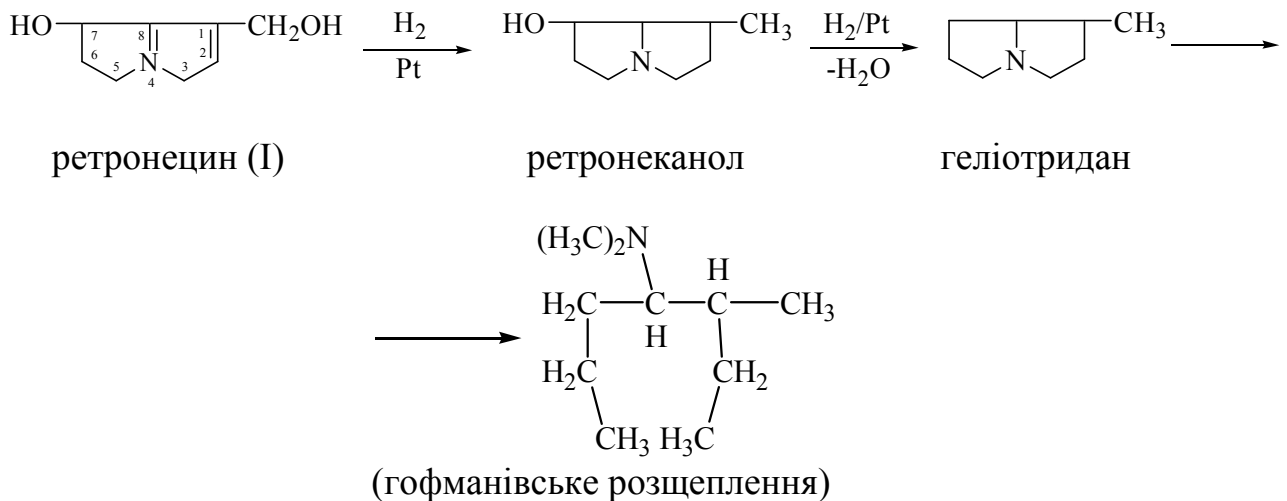
Гігрин представляє собою безбарвну, сильно основну олію.

Гігрин кипить при температурі $t_{\text{кип}} = 99 - 94^{\circ}\text{C}$, кускгігрин – при температуру кипіння $t_{\text{кип}} = 169 - 170^{\circ}\text{C}$.

3. Алкалоїди хрестовика (*Senecio*).

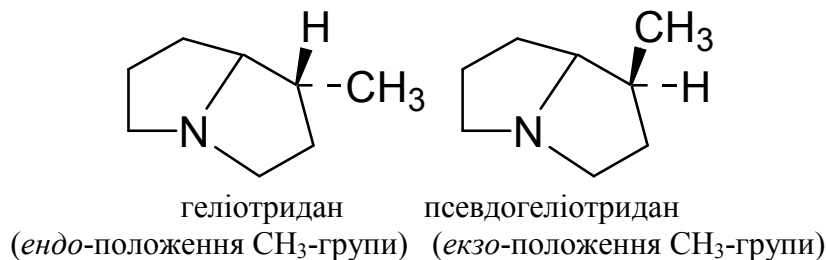
Ці алкалоїди, що представляють собою складні ефіри, частіше за все зустрічаються в рослинах великого за кількістю роду *Senecio* (сім. *Compositae*), вони містяться також у таких видах як: *Crotalaria* (сім. *Papilionaceae*) і *Heliotropium* (сім. *Boraginacea*). Гідроліз цих алкалоїдів призводить до утворення аліфатичних моно- чи дикарбонових кислот (так званих нецинових кислот) та аміноспиртів (так званих нецинів). Відомо близько 10 різних представників нецинів, які відрізняються один від одного структурно або стереохімічно, але мають однаковий основний скелет.

Найбільш часто з нецинів зустрічається ретронецин, будова якого витікає з розщеплення до 3-метил-4-диметиламіногептану:

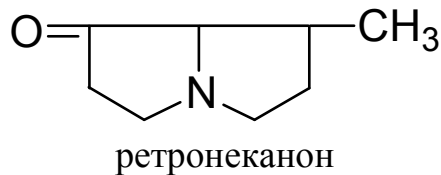


Насичена система, утворена двома п'ятичленими кільцями з загальним атомом нітрогену, називається пірролізидином. Обидва кільця за стеричними причинами можуть бути пов'язані тільки в *цис*-положенні.

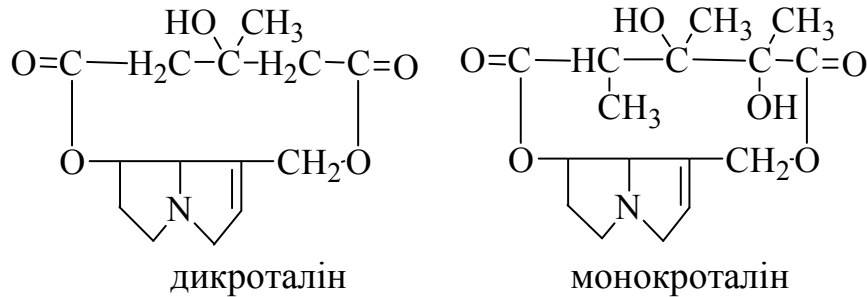
Оскільки вони лежать не в одній площині, а утворюють один з одним кут, то в заміщеному пірролізидині виникає молекулярна асиметрія, внаслідок чого у випадку геліотридану існує два рацемата:



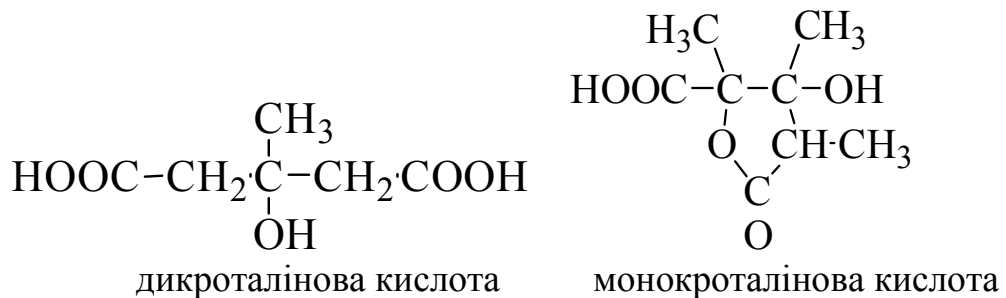
Продукт окислення ретронеканолу – ретронеканон вдалося синтезувати в оптично активній формі.



Будову багатьох алкалоїдів хрестовика було встановлено Адамсом. До них відносяться дикроталін і монокроталін, що є похідними ретронецину.



Декроталін представляє собою ефір ретронецину і дикроталінової кислоти, а при гідролізі монокроталіну утворюється монокроталінова кислота.



Біологічна роль. Більшість алкалоїдів хрестовика дуже токсичні, особливо для них характерні ураження печінки. У Південній Африці часто виникають масові отруєння худоби цими алкалоїдами.

4. Нікотин – алкалоїд, міститься у рослинах сім. пасльонових (*Solanaceae*), переважно у листі тютюну (у вигляді лимонної та яблунової кислот) та в менших кількостях у томатах, картоплі, баклажанах, зелених болгарських перцях. Нікотин складає від 0,3 до 5% від маси тютюну у сухому вигляді. Біосинтез нікотину здійснюється у корінні, а його накопичення – у листі.

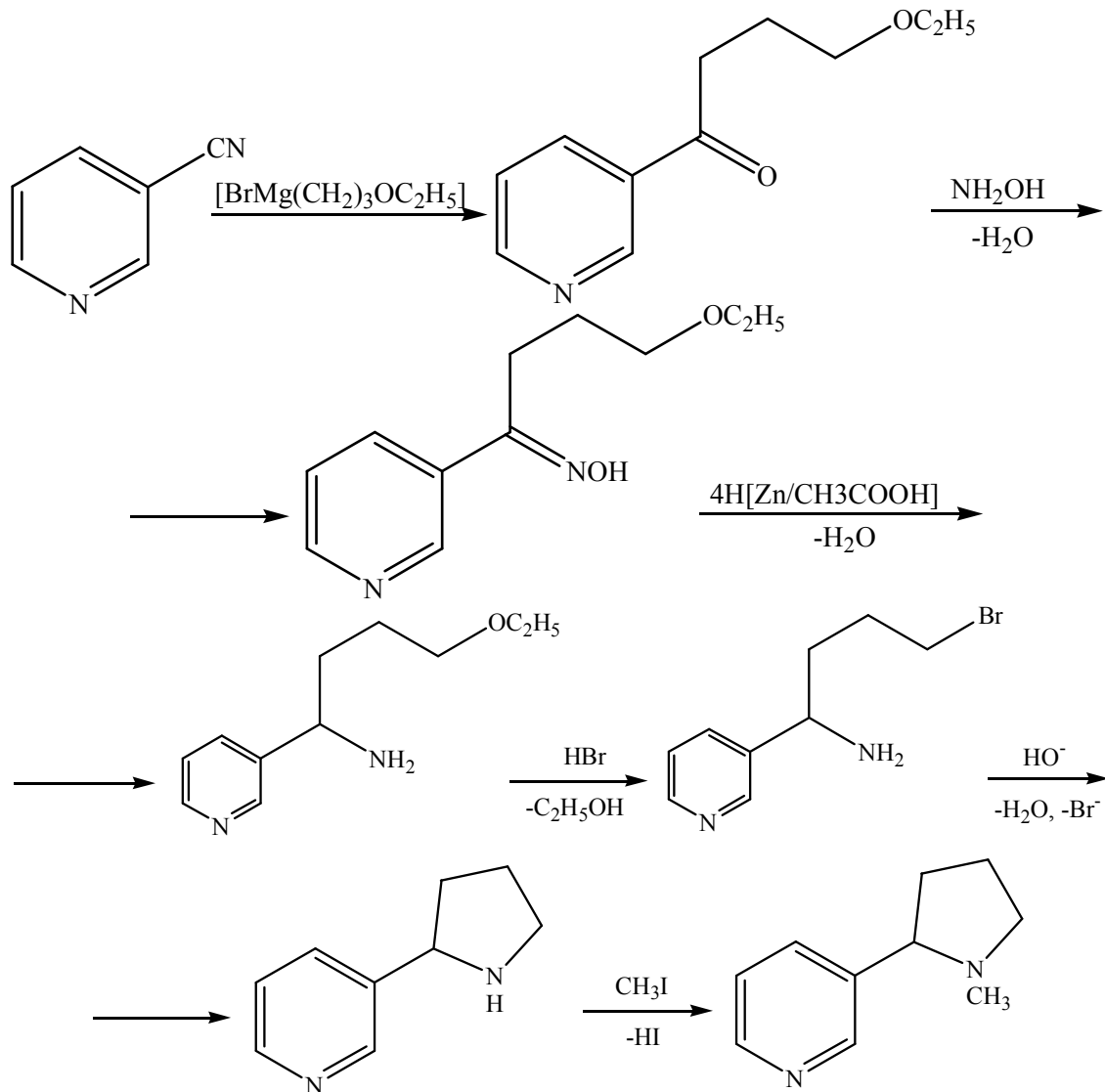
Нікотин – це гігроскопічна масляниста рідина з температурою кипіння $t_{\text{кип}} = 246^{\circ}\text{C}$ та неприємним, аміноподібним запахом та палючим смаком, на повітрі швидко буріє внаслідок утворення продуктів окислення; легко змішується з водою в основній формі. Оптично активний. Лівообертаюча форма нікотину у 2-3 рази більш токсична за правообертаючу.

Як нітрогенна основа нікотин утворює солі з кислотами, які зазвичай тверді та водорозчинні. Нікотин легко потрапляє крізь шкіру. Основний нікотин згорає при температурі нижче точки кипіння, а його пари спалахують за температури 95°C у повітрі, не дивлячись на малий тиск пари. За цієї причини при палінні цигарок більша частина нікотину згорає, однак цієї дози вистачає для отримання очікуваних ефектів.

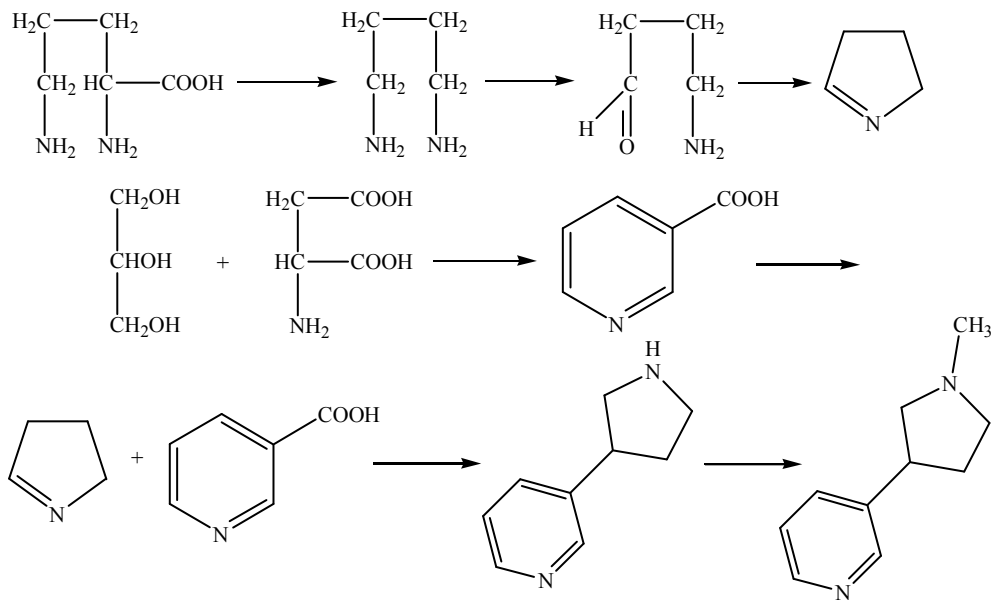
Найменування «нікотин» виникло від латинської назви (*Nicotiana tabacum*), яке, у свою чергу, виникло на честь Жана Ніко, посла Франції, який привіз тютюн та його насіння із Португалії до Парижу в 1550 р. і запропонував як медикамент.

Нікотин був вперше отриманий із тютюну у 1828 р. німецькими хіміками Посселтом та Райманном, а синтезований – у 1893 р. Пікетом та Креп'є.

Отримати алкалоїд нікотин можливо використавши 3-ціанопіридин у ході наступного синтезу:

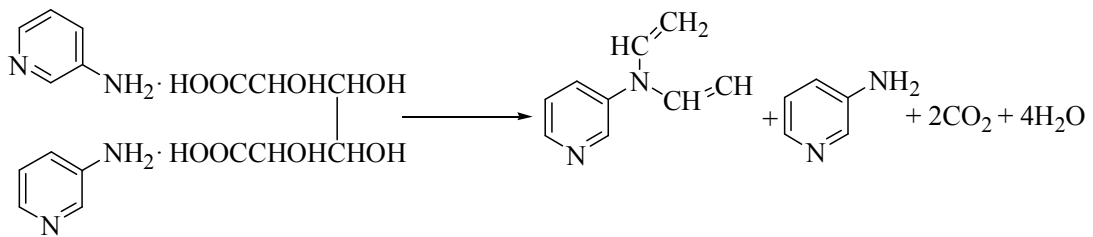


В рослинах піридинове та пірролідинове кільця утворюються окремо, а потім з'єднуються.

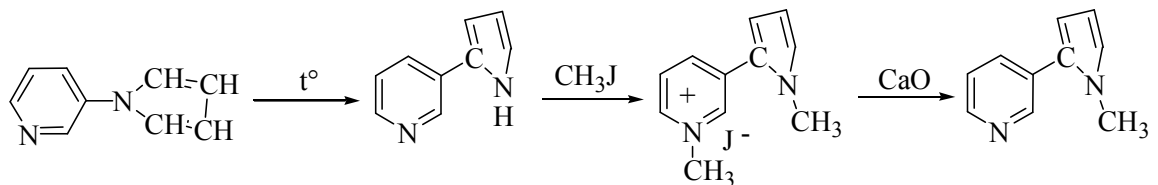


Перший повний синтез нікотину здійснив Пікте.

Подібно до того, як при сухій перегонці слизової кислоти амонію утворюється пірол, при нагріванні слизової кислоти β-амінопіридину утворюється N-β-піридилпірол:

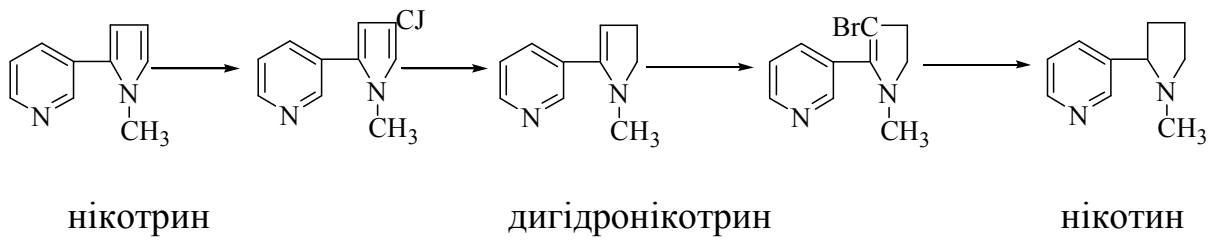


Аналогічно, N-алкілним похідним піролу є β-піридилсполука та при пропусканні крізь розжарені трубки перегруповуються у C-піридилпохідне – β-піридил-пірол. Останній метилюють до йодметилату β-піридил-N-метил-піролу і за допомогою негашеного вапна перетворюють у нікотирин:



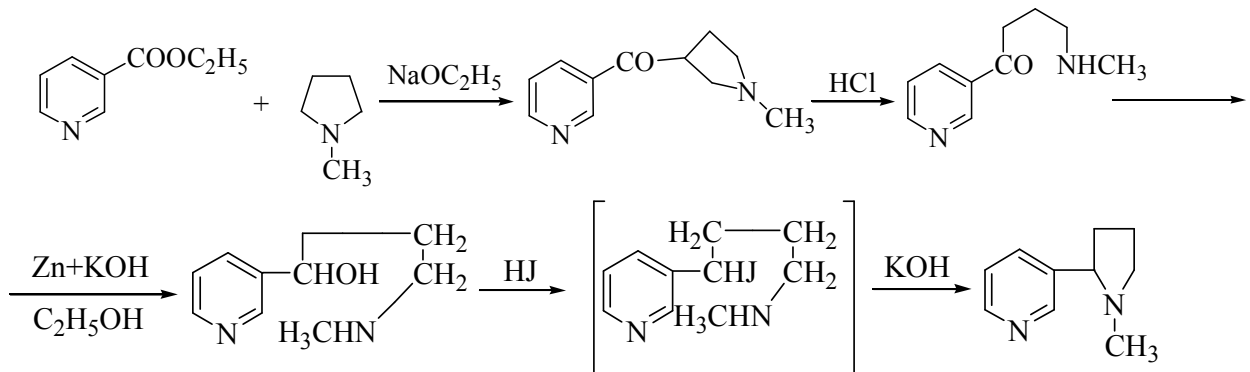
Остання стадія синтезу заснована на відновленні пірольного кільця нікотирину. Для цього спочатку отримують йоднікотирин і відновлюють його до дигідронікотирину, потім сполуку монобромують і знову відновлюють.

Синтезований таким чином *d,l*-нікотин розщеплюють за допомоги винної кислоти на енантіоморфні форми:



З часом вдалось провести пряме відновлення нікотинину у нікотин шляхом каталітичного гідрування (Pd на вугіллі).

Пізніше Шпетом був здійснений другий синтез нікотину – з ефіру нікотинової кислоти і N-метилпірролідону наступним шляхом:



Біологічна роль. Нікотин – сильнодіючий нейротоксин, який особливо впливає на комах, внаслідок чого він раніше використовувався в якості інсектициду, а сьогодні у тій самій якості продовжують використовувати похідні нікотину – такі, наприклад, як імідаклорпід. У малих концентраціях речовина діє збуджуючи на ссавців і є одним із основних факторів, відповідаючи за формування залежності паління тютюну.

Нікотин – сильна отрута, викликає параліч нервової системи; середня летальна доза для людини – 0,5 – 1 мг/кг. В мікродозах діє збуджуючи, при багатократному вживанні (тютюнопаління) викликає фізичну залежність. Протиотрутою є атропін, який паралізує периферичну нервову систему.

Нікотин легко окислюється до нікотинової кислоти, яка не є отрутою, а виступає як вітамін. Однак в організмі людини немає ферментів, що є необхідними для такого роду окислення. Тому навіть хронічні курці тютюну, залежні від нікотину люди можуть одночасно страждати від нестачі вітаміну.

Питання для самоконтролю:

1. Охарактеризуйте алкалоїди гігрин та кускгігрин.
2. Які речовини відносять алкалоїдів хрестовика? Які сполуки утворюються при гідролізі цих алкалоїдів?
3. З чого вперше був отриманий нікотин?
4. Що собою представляє нікотин? Яку дію викликає нікотин на організм? Як окислюється нікотин до нікотинової кислоти?
5. З яких окремих сполук у природі утворюється нікотин? Яким чином? Приведіть рівняння реакцій.
6. Яким чином проявляється оптична активність нікотину? Чим відрізняються ліво- та правообертаюча форми?
7. До якої сполуки легко окислюється нікотин?
8. **Гідроліз алкалоїдів групи хрестовика призводить до утворення..**
 - А) аліфатичних моно- та дикарбонових кислот;
 - Б) ароматичних моно- та дикарбонових кислот;
 - В) ароматичних монокарбонових кислот;
 - Г) аліфатичних дикарбонових кислот.
9. **Стахідрин, бетоніцин та туріцин є:**
 - А) простими пірролідиновими алкалоїдами;
 - Б) складними пірролідиновими алкалоїдами;
 - В) простими піридиновими алкалоїдами;
 - Г) складними піридиновими алкалоїдами.
10. **Гігрин представляє собою...**
 - А) оксикислоту;
 - Б) амінокислоту;
 - В) кетон;
 - Г) альдегід.
11. **Алкалоїди хрестовика – це алкалоїди, що представляють собою...**
 - А) оксикислоти;
 - Б) складні ефіри;
 - В) амінокислоти;
 - Г) прості ефіри.
12. **Яка з оптично активних нікотину форм є більш токсичною?**
 - А) лівообертаюча;
 - Б) право обертаюча;
 - В) не є оптично активною.
13. **На що впливають в-першу чергу алкалоїди хрестовика?**
 - А) нервову систему;
 - Б) печінку;
 - В) нирки;
 - Г) мозок.

14. У яких рослинах міститься нікотин?

- А) тютюні;
- Б) томаті;
- В) зеленому болгарському перці;
- Г) спаржі.

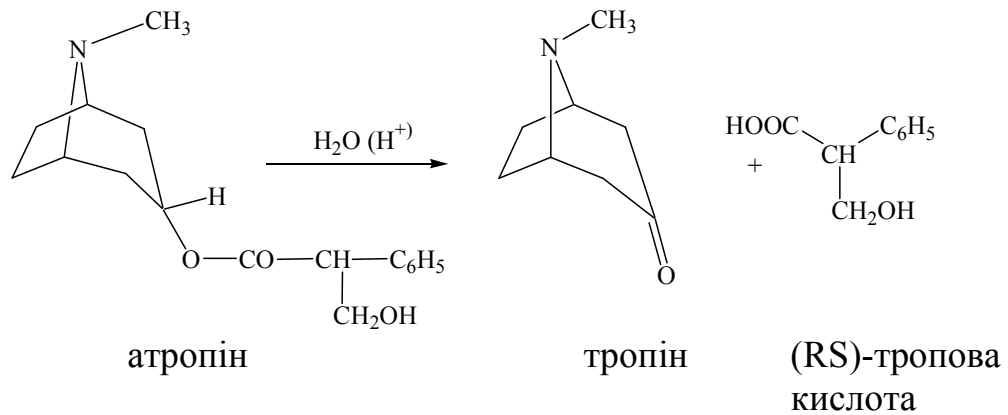
15. Нікотин, що знаходиться в листі тютюну, має вигляд...

- А) лимонної кислот;
- Б) бурштинової кислоти;
- В) яблуневої кислот;
- Г) свій варіант.

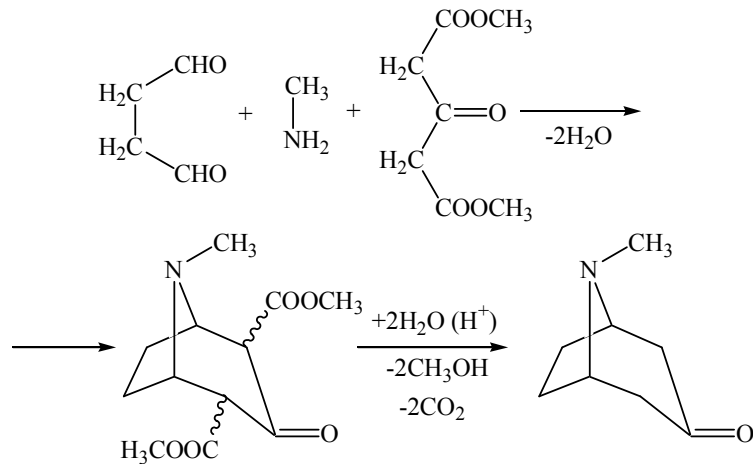
VI Алкалоїди з конденсованими пірролідиновими і піперидиновими кільцями

1. *Атропін* – алкалоїд, що міститься у красавці (*Atropa belladonna*). Він кристалізується у вигляді призм при температурі $t_{\text{пл}} = 115^{\circ}\text{C}$.

Атропін представляє собою складний ефір, який при гідролізі дає тропін та (RS)-тропову кислоту:



При підкисленні тропіну утворюється тропінон. Синтез тропініну здійснили Робінзон і Шеф у 1935 р. за реакцією Манніха з бурштиновим альдегідом та диметилним ефіром ацетондикарбонової кислоти:



Атропін існує в рацемічній формі. Лівообертаючий енантіомер містить (S)-тропову кислоту. Ця форма міститься в білені (*Hyoscyamus niger*) та відома під назвою гіосциамін. При отриманні із рослин гіосциамін піддається рацемізації нагріванням до $t = 114-116^{\circ}\text{C}$. В цих умовах лівообертаючий гіосциамін перетворюється у рацемат, тобто атропін.

Біологічна роль. Атропін розширює зіниці, тобто діє міндріатично. На цьому засноване його використання в офтальмології. Він паралізує усі нервові закінчення, які збуджує мускарин і тому слугує протиотрутою при отруєнні мухомором.

Особливістю атропіну є те, що він може у малих дозах пригнічувати діяльність залоз; він скорочує чи зовсім призупиняє виділення слини, поту, мокроти.

2. Тропеїни – під цією назвою (за Ладенбургом) об'єднують ефіри тропіну із різноманітними кислотами; алкалоїди гіосциамін та атропін також можуть бути розглянуті як тропеїни. Крім того, до цієї групи відносять виділені з *Duboisia myoporoides* алкалоїди пороїдії (ізовалер'яновий ефір нортропіну) та ізопороїдин (2-метилмасляний ефір нортропіну).

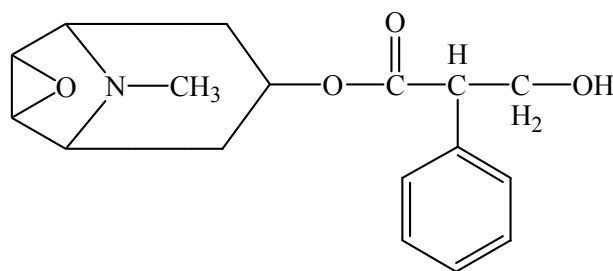
l-Гіосциамін був відкритий Гейгером та Гессен (1833 р.); у значній кількості ця сполука міститься у різноманітних видах сім. пасльонових.

За своїми властивостями він близький до атропіну і відрізняється від нього лише тим, що є ефіром нерацемічної, а оптично здатної *l*-тропової кислоти. Під дією гарячої води гіосциамін розпадається на тропін і лівообертаючу тропову кислоту, із яких можна синтезувати знов вихідний алкалоїд.

Конволамін, знайдений у в'юнці *Convolvulus pseudocaniabriticus* вченим Ореховим А.П., під дією лугів розпадається на тропін і вератрову кислоту. Окрім того, у рослині міститься друга основа, конвольвін – нортропіновий ефір тієї ж кислоти.

3. Скополамін ($C_{17}H_{21}NO_4$, скопіновий ефір тропової кислоти) – цей важливий алкалоїд також доволі широко розповсюджений у рослинах сім. пасльонових.

Уперше його було виділено Шмідтом у 1888 р. з деяких видів скополії.



скополамін

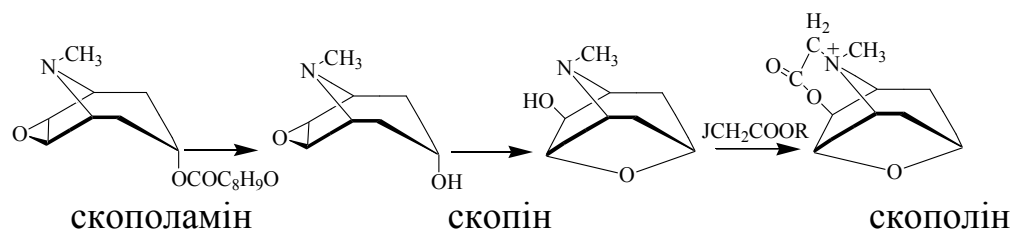
При лужному чи кислотному гідролізі скополамін розпадається на тропову кислоту та скополін ($C_8H_{13}NO_2$). Отже, він є аналогом атропіну і відрізняється від нього лише природою аміноспирту.

Однак сам скополін в скополаміні не міститься, він є вторинним продуктом, що утворюється в результаті перегрупування. При гідролізі алкалоїду в більш м'яких умовах, наприклад ензиматично (ліпазою) або за допомоги амоніаку і хлористого амонію, отримують первинний продукт розщеплення молекули скополаміну – скопін, який досить легко перегрупується у скополін.

Перетворення скополаміну і скопіну в скополін починається з

розщеплення *цис*-епоксидної групи.

Кисневий мостик, що знов утворюється в скополіні, за просторовими причинами може розташовуватись тільки в *транс*-положенні до нітрогенного мостика. З цього витікає, що ОН група при С₃ повинна знаходитись у *транс*-положенні до ефірного кільця; тому під дією на скополамін ефіру йодоцтової кислоти утворюється лактон І, який може утворюватись лише при *цис*-розташуванні гідроксилу при С₇ по відношенню до атому нітрогену.



Біологічна роль. Скополамін входить до складу препарату, що змушує людину у без свідомому стані говорити правду, він створює гальмівну дію на ЦНС; використовується для лікування паркінсонізму та запобігання паралічу. В медицині скополамін застосовується у вигляді бром-водневої солі.

4. Група кокаїну

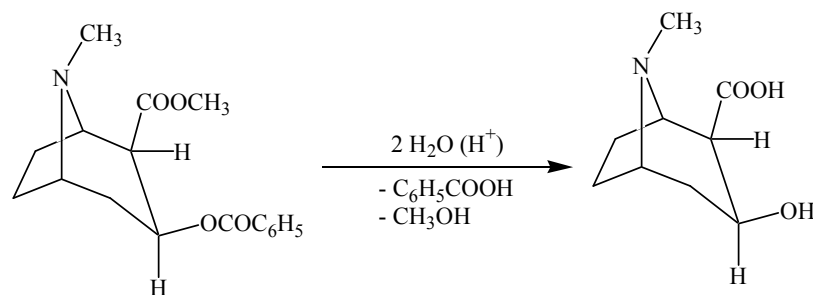
В листі чагарнику *Erythroxylon coca* міститься декілька дуже близьких за будовою алкалоїдів: коніїн, цінамілкокаїн, бензоілекгонін, тропаккокаїн. В листі південноамериканської рослини *coca* міститься також гігрин і кускгірин.

Кокаїн (C₁₇H₂₁NO₄). Цей важливий алкалоїд було виділено з листя *Coca* вченим Німаном (1860 р.):

- в південноамериканському листі міститься відносно багато кокаїну (до 1,3%) і мало алкалоїдів, що супутні йому;
- в ясьському листі знаходяться пара-супутники кокаїну (до 75% усієї кількості основ).

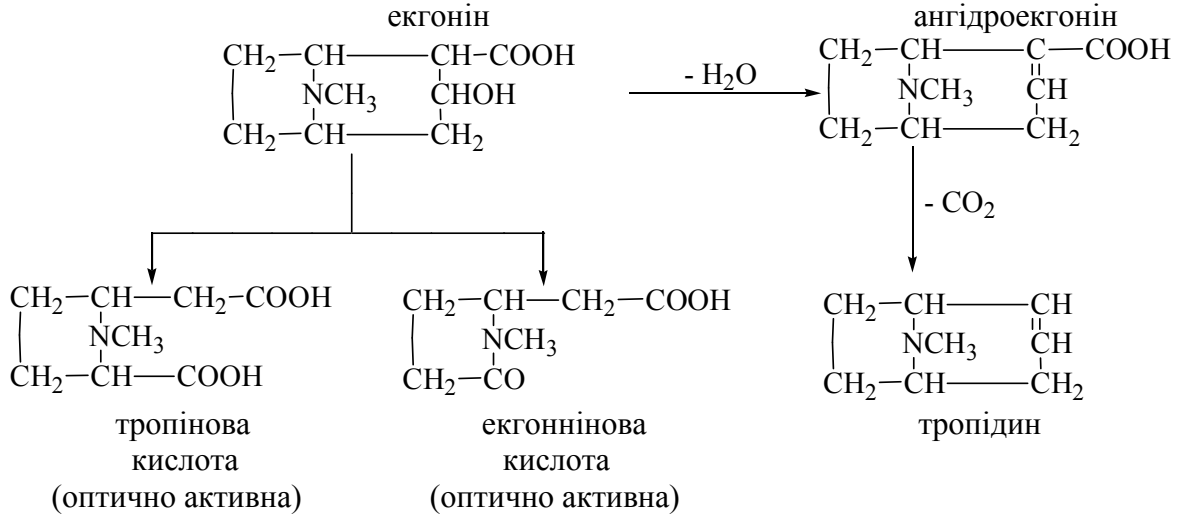
Встановлення будови кокаїну тісно пов'язане з встановленням будови тропіну, так як обидві основи дуже близькі між собою.

При кислотному або лужному гідролізі кокаїн розпадається на бензойну кислоту, метиловий спирт і екгонін (C₉H₁₅NO₃):

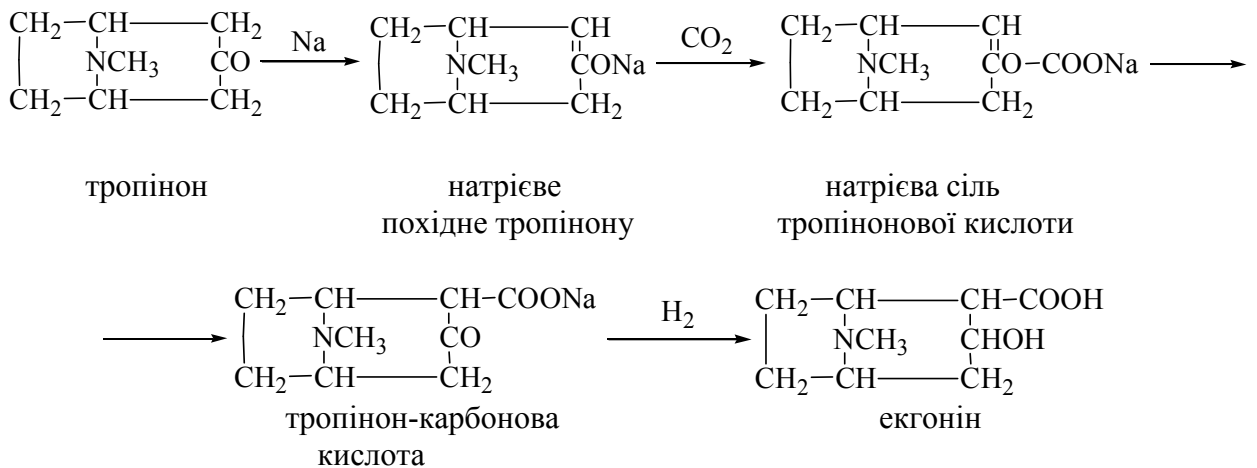


При відщепленні молекули води екгонін перетворюється в ангідроекгонін, останній при нагріванні з соляною кислотою до температури

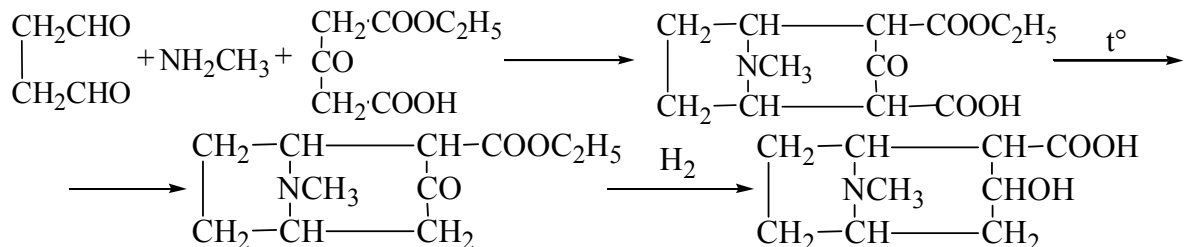
$t = 280^{\circ}\text{C}$ розпадається на вуглекислий газ та тропідин:



Будову екгоніну було підтверджено двома синтезами цієї основи (Вільштеттер). В першому з них було використано приєднання вуглекислого газу до натрієвого похідного тропінону; отримана тропінокарбонова кислота відновлювалась у екгонін:



Другий синтез полягає в конденсації бурштинового альдегіду з метиламіном і кислим ефіром ацетондикарбонової кислоти:



Біологічна роль. Кокаїн є ефективним стимулятором і навіть одноразове, а тим більше хронічне вживання викликає в організмі різноманітні, часто серйозні порушення. Кокаїн діє безпосередньо на мозок, особливо на лімбічну

систему, що містить центри, які відповідають за стан інстинктивної насолоди.

Кокаїн продукує ефект ейфорії, блокуючи реабсорбцію дофаміна, і вживання кокаїну, що повторюється, може вичерпати запас дофаміну, що і стає причиною так званої «ломки», яка відчувається під кінець дії наркотику. Це також пояснює розвиток фізичного потягу та толерантності до кокаїну.

Впливає кокаїн на серцево-судинну систему, систему дихання та ЦНС, що проявляється у відхиленнях поведінки, тяжкій депресії, параноїдальних розладах, психозах, галюцинаціях, мозкових інсультах та кровотечах.

Тропококаїн ($C_{15}H_{19}NO_2$). Ця основа зустрічається серед кокаїнових алкалоїдів листів *Coca* з острова Ява, але за своєю будовою належить до групи атропіну, тому що є бензойнокислим ефіром псевдотропіну.

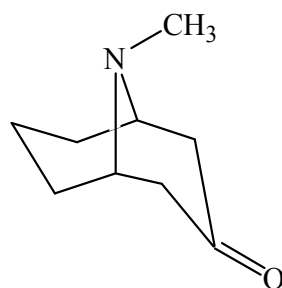
Біологічна роль. Алкалоїд тропококаїн володіє сильними анестезуючими властивостями, що є характерним і для стереоізомерного бензоїлтропіну.

5. Алкалоїди гранатового дерева.

У корі гранатника (*Punica granatum L.*) міститься ряд різноманітних алкалоїдів, одним з яких є псевдопельт'єрин.

Псевдопельт'єрин (N-метилгранатонін, $C_9H_{15}NO$). Він є вищим кільцевим гомологом тропінону і містить два піперидинових кільця.

Псевдопельт'єрин представляє собою кристалічну речовину основного характеру із температурою $t_{пл} = 48^{\circ}C$.

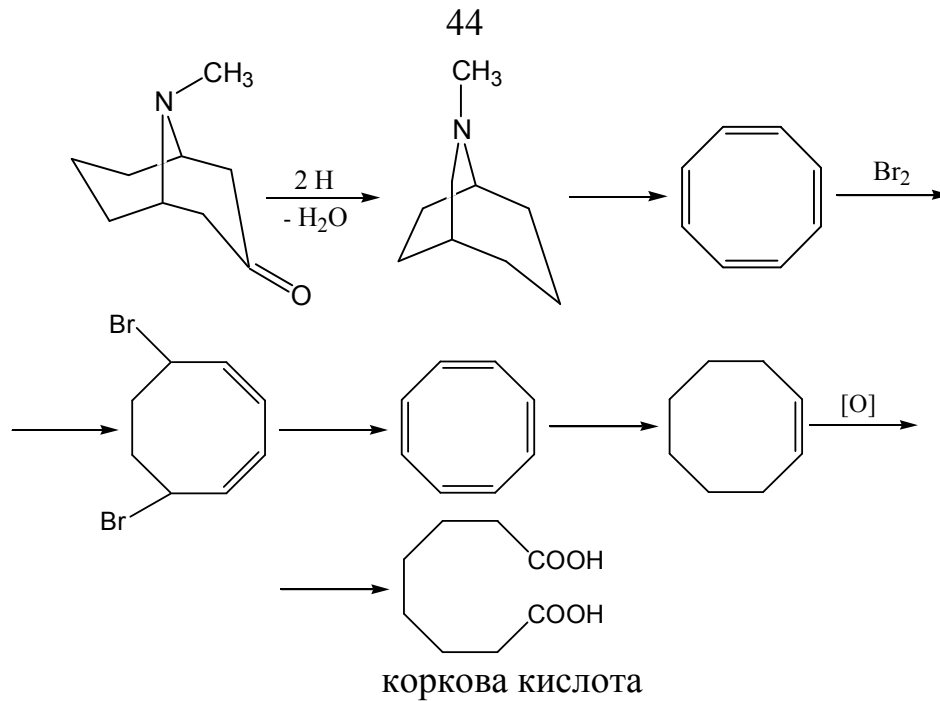


псевдопельт'єрин

Біологічна роль. Псевдопельт'єрин використовують в медицині як антигельмінтний засіб.

З псевдопельт'єрину відновленням, наступною дегідратацією, двократною деструкцією (за Гофманом) та, на останок, бромованням і дегідробромованням Вільштеттер у 1911 р. отримав вуглеводень циклооктатетраєн-1,3,5,7.

Із виходом біля 3% золотисто-жовтий вуглеводень мав чотири спряжених подвійних зв'язка. Структура його була доведена частковим гідруванням з наступним окисненням до коркової кислоти:



Питання для самоконтролю:

1. В якій формі існує атропін?
2. Яку біологічну дію виявляє атропін?
3. Які алкалоїди відносять до тропеїнів?
4. На які сполуки розпадається конволамін під дією лугів?
5. В яких рослинах містяться алкалоїди групи кокаїну?
6. Опишіть фізіологічну дію кокаїну.
7. Де знаходиться псевдопелть'єрин?
8. **Атропін представляє собою складний ефір, який при гідролізі**

дає...

- А) тропін;
 - Б) атропін;
 - В) (RS)-тропову кислоту;
 - Г) (SR)-тропову кислоту.
- 9. На чому засноване застосування атропіну в медицині?**
- А) діє міндріатично, тобто розширює зіниці;
 - Б) пригнічувати діяльність залоз (виділення слини, поту та мокротиння);
 - В) збуджує нервову систему;
 - Г) паралізує кінцівки.
- 10. Тропеїни – це алкалоїди...**
- А) галогенпохідні тропанової кислоти;
 - Б) ефіри тропіну із різноманітними кислотами;
 - В) дегідратовані похідні нікотину;
 - Г) гіосциамін та атропін.
- 11. З чого було виділено алкалоїд кокаїн?**
- А) листя *Coca*;

- Б) насінні ракітнику *Cytisus laburnum* L.;
 В) листя хінного дерева;
 Г) колумбійського тютюну.

12. Що утворюється при гідролізі кокаїну?

- А) бензойна кислота;
 Б) етиловий спирт;
 В) метиловий спирт;
 Г) екгонін.

13. Що є причиною так званої «ломки» при постійному вживанні кокаїну?

- А) вичерпання запасу адреналіну;
 Б) вичерпання запасу дофаміну;
 В) вичерпання запасу вітаміну В₁₃;
 Г) вичерпання запасу ретинолу.

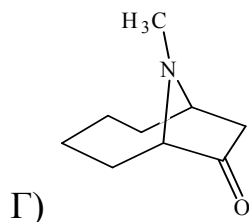
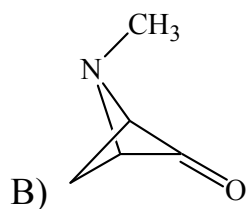
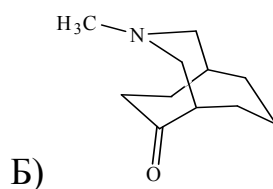
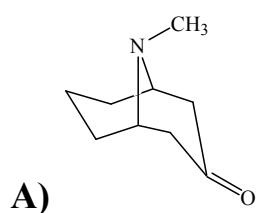
14. Алкалоїд псевдопельт'єрин міститься у...

- А) листі *Coca*;
 Б) насінні ракітнику *Cytisus laburnum* L.;
 В) листя хінного дерева;
 Г) гранатовому дереві.

15. Де зустрічається алкалоїд тропококаїн?

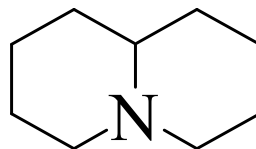
- А) листі *Coca* з острова Ява;
 Б) насінні ракітнику *Cytisus laburnum* L.;
 В) листя хінного дерева з островів Тихого океану;
 Г) гранатовому дереві.

16. Яка будова молекули відповідає алкалоїду псевдопельт'єрину?



VII Хінолізидинові алкалоїди (алкалоїди лупіну)

Свою назвою ця група зобов'язана наявністю в них так званого хінолізидинового кільця:

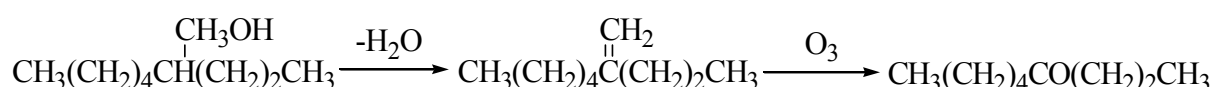


хінолізидин

(октагідропиридоколин, норлупінан, або 1-азабіцикло-[4,4,0]-декан)

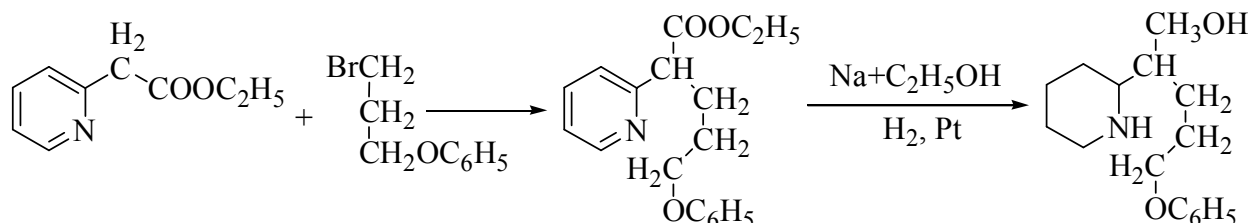
1. *Лупінін* (C₁₀H₁₉NO) – це алкалоїд, який добре кристалізується. Він містить один атом нітрогену, що належить двом кільцям, і, крім того, одну первинну спиртову групу, так як може бути окислений до карбонової кислоти – лупінінової кислоти, що містить ту ж саму кількість атомів карбону, що й сама основа.

Вичерпне метилування лупініну з одночасним відновленням ненасичених проміжних продуктів призводить до утворення насиченого спирту, будову якого було доведено його розщепленням до *n*-аміл-*n*-пропілкетону:

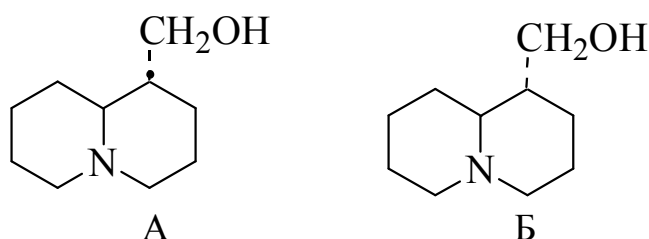


На основі цих даних для лупініну було запропоновано формулу 1-оксиметилхінолізидину, яку потім вдалося довести іншими реакціями розщеплення, а також синтезом лупініну і його похідних. Спочатку Вінтерфельд синтезував «β-лупінан», що відрізняється від лупініну наявністю Н замість ОН.

Клемо здійснив синтез і самого рацемічного лупініну за наступною схемою:

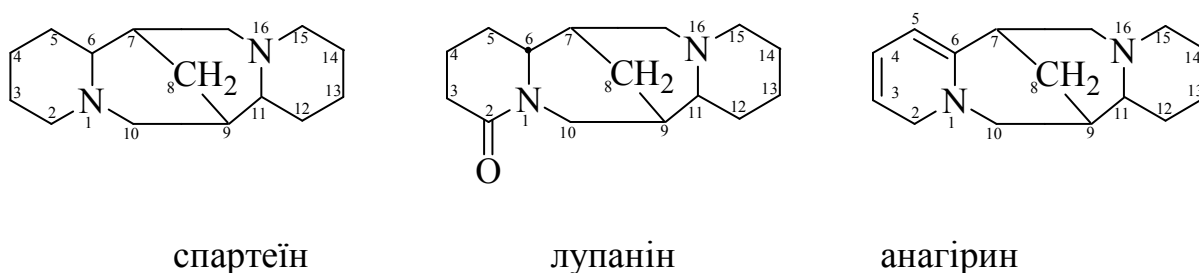


Лупінін має два асиметричних атоми карбону, внаслідок чого можливим є існування двох рацематів: лупініну (А) і епілупініну(Б):

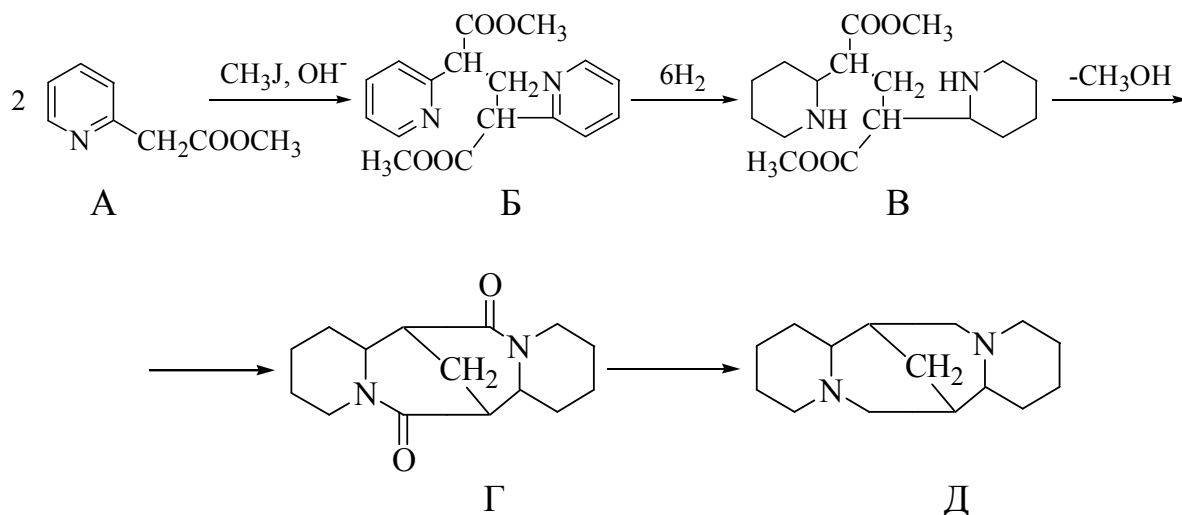


2. *Спартеїн* ($C_{15}H_{26}N_2$), *лупанін* ($C_{15}H_{24}N_2O$) і *анагірін* ($C_{15}H_{20}N_2O$). Ці алкалоїди, що зустрічаються у багатьох рослинах видів *Cytisus* і *Lupinus*, за своєю структурою подібні.

Анагірін містить піридонове кільце; повним відновленням (електролітичним методом) його можна перетворити у спартеїн, а частковим відновленням – у лупанін. Ці три алкалоїди мають наступні формули:



Синтез спартеїну було здійснено виходячи з піридилоцтового ефіру (А), який при конденсації з йодистим метиленом і лугом дає сполуку (Б). Після відновлення в ньому обох піридинових кілець до піперидинових продуктів гідратування (В) відщепленням двох молекул метанолу його було перетворено в дикетоспартеїн (Г), який при електролітичному відновленні утворює спартеїн (Д):

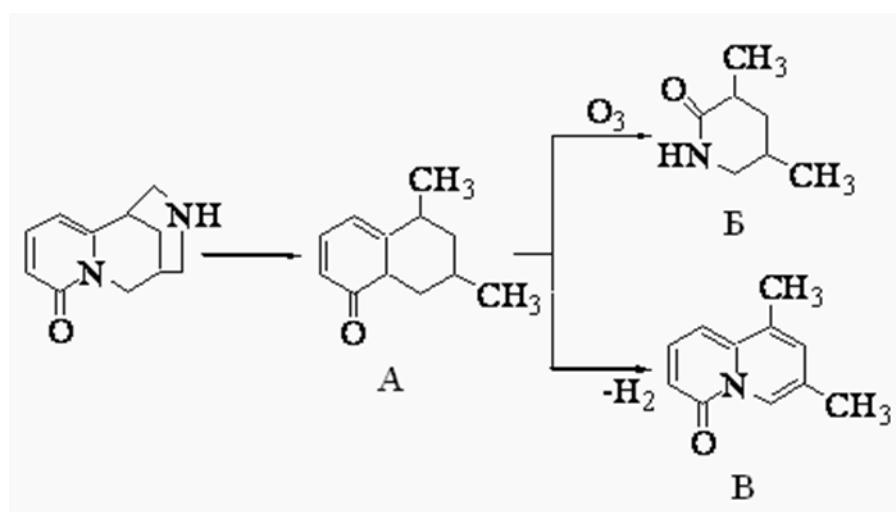


Молекула спартеїну містить чотири асиметричних атома карбону (C_6 , C_7 , C_9 і C_{11}), але у зв'язку з тим, що атоми C_7 і C_9 можуть бути зв'язані метиловим містком тільки у *цис*-положенні, то є можливими лише 6 оптично активних форм та 3 діастереомерних рацемата. У цих трьох діастереомерів Н-атоми при обох асиметричних центрах C_6 і C_{11} можуть знаходитись у наступних положеннях: *цис-цис*, *цис-транс* і *транс-транс*. Вдалося показати, що спартеїн (а також лупанін) має конфігурацію C_6 : Н_{цис}, C_{11} : Н_{транс}, тоді як α -ізоспартеїн представляє собою *цис-цис*, а β -ізоспартеїн – *транс-транс*-форму.

3. Цитизин ($C_{11}H_{14}N_2O_2$) міститься у різних рослинах, особливо у насінні ракітнику (*Cytisus laburnum L.*).

Будову цього алкалоїду було встановлено Нігом і Шпетом в результаті вивчення реакцій його розпаду.

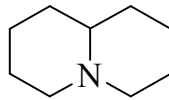
Гофмановське розщеплення цитизину з наступним гідруванням подвійних зв'язків, що утворились, призводить до тетрагідрогеміцитизилу (А), який при розщепленні озonom дає 3,5-диметилпіперидон (Б), а при дегідруванні утворює 1,3-диметил-6-оксохінолізин (В), на основі чого можна вивести будову молекули цитизину:



Біологічна роль. Цитизин дуже отруйний. Він, подібно до нікотину, діє на ЦНС спочатку збуджуючим чином, а потім викликає параліч.

Питання для самоконтролю:

1. Що собою представляє група хінолізидинових алкалоїдів?
2. Який цикл лежить в основі хінолізидинових алкалоїдів?
3. Дайте характеристику алкалоїду лупініну. Скільки асиметричних атомів має молекула лупініну? Скільки рацематів існує для лупініну?
4. Чим відрізняються алкалоїди: спартеїн, лупанін та анагірін?
5. Яка біологічна роль цитизину?
6. **Скільки атомів нітрогену має молекула хінолізидину?**
 А) один;
 Б) два;
 В) жодного.
7. **Дайте назву сполуці:**



- А) хінолізидин;
 Б) хінолін;
 В) октагідропиридоколін.
8. **При окисненні лупініну утворюється...**
 А) бензойна кислота;
 Б) ацетилсаліцилова кислота;
 В) бурштинова кислота;
 Г) лупінінова кислота.
9. **Скільки асиметричних атомів має лупанін?**
 А) 3;
 Б) 4;
 В) 2;
 Г) 5.
10. **«β-лупінан» відрізняється від лупініну наявністю:**
 А) Н замість ОН;
 Б) ОН замість СООН;
 В) NH₂ замість ОН;
 Г) Н замість СООН;
11. **Яка сполука утворюється при повному відновленні анагірину?**
 А) лупанін;
 Б) спартеїн;
 В) реакція не відбувається.
12. **Яка сполука утворюється при частковому відновленні анагірину?**
 А) лупанін;
 Б) спартеїн;
 В) реакція не відбувається.
13. **Алкалоїд цитизин міститься у...**

- А) листі *Coca*;
- Б) насінні ракітнику *Cytisus laburnum L.*;
- В) листя хінного дерева;
- Г) гранатовому дереві.

14. Цитизін діє на:

- А) центральну нервову систему;
- Б) серцево-судинну систему;
- В) ендокринні залози;
- Г) дихальну систему.

VIII Хінні алкалоїди (алкалоїди з хіноліновим кільцем)

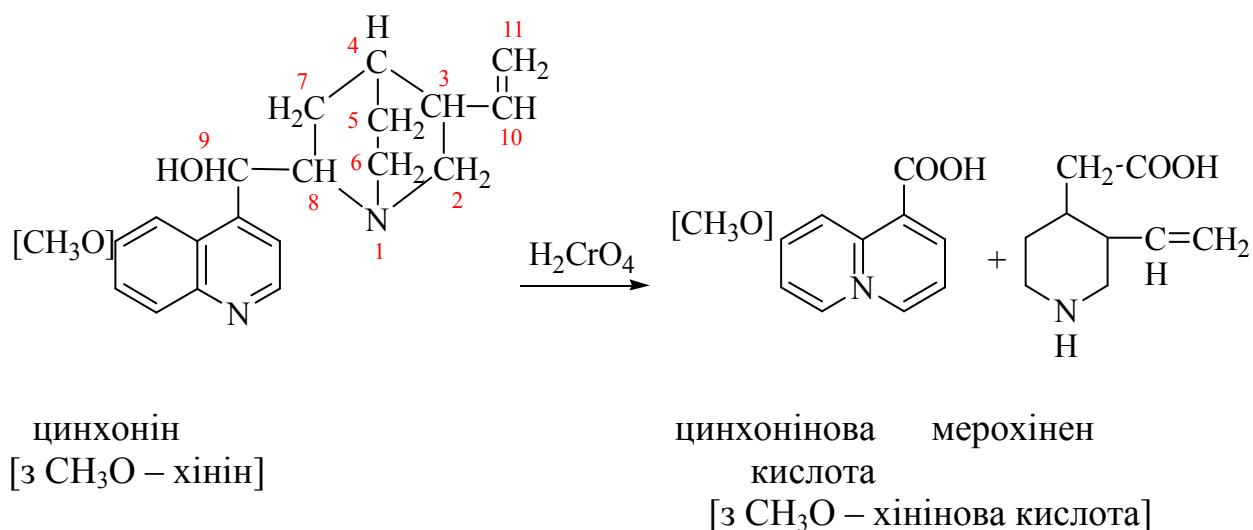
В корі стовбурів, гілок і корінні різноманітних рослин, що належать до сім. *Cinchona* і *Remijia* (хінні дерева), міститься велика кількість різних алкалоїдів (понад 25 сполук). Найважливішими з хінних алкалоїдів вважають хінін і цинхонін.

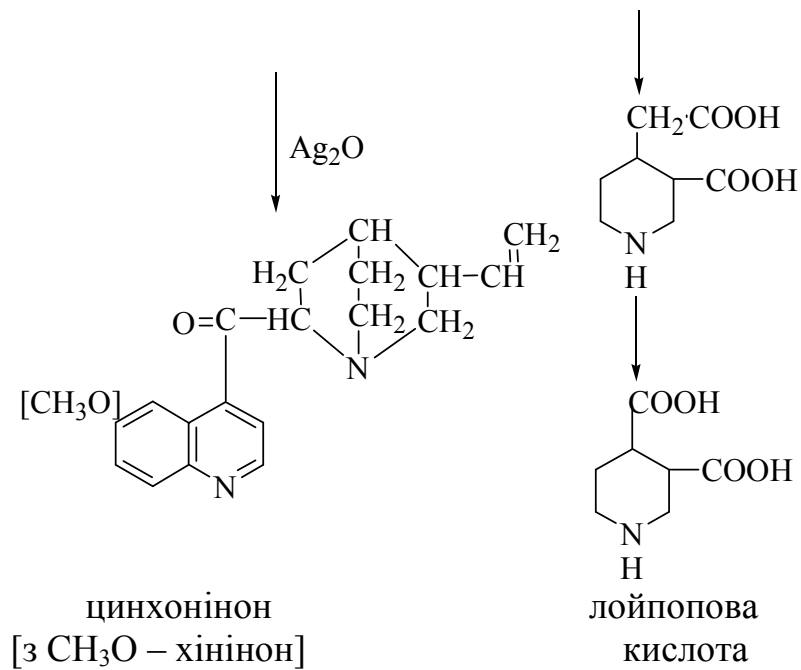
Біологічна роль. Хінна кора використовується у Європі як засіб проти лихорадки; у XVII ст., а саме у 1638 р., велике значення хінна кора отримала в якості специфічного препарату для лікування малярії.

1. *Хінін і хінідин*, а також *цинхонін і цинхонідин* попарно є стереоізомерами. Усі чотири речовини представляють собою двукислотні основи, які містять два третинних N-атоми і одну вторинну ОН групу.

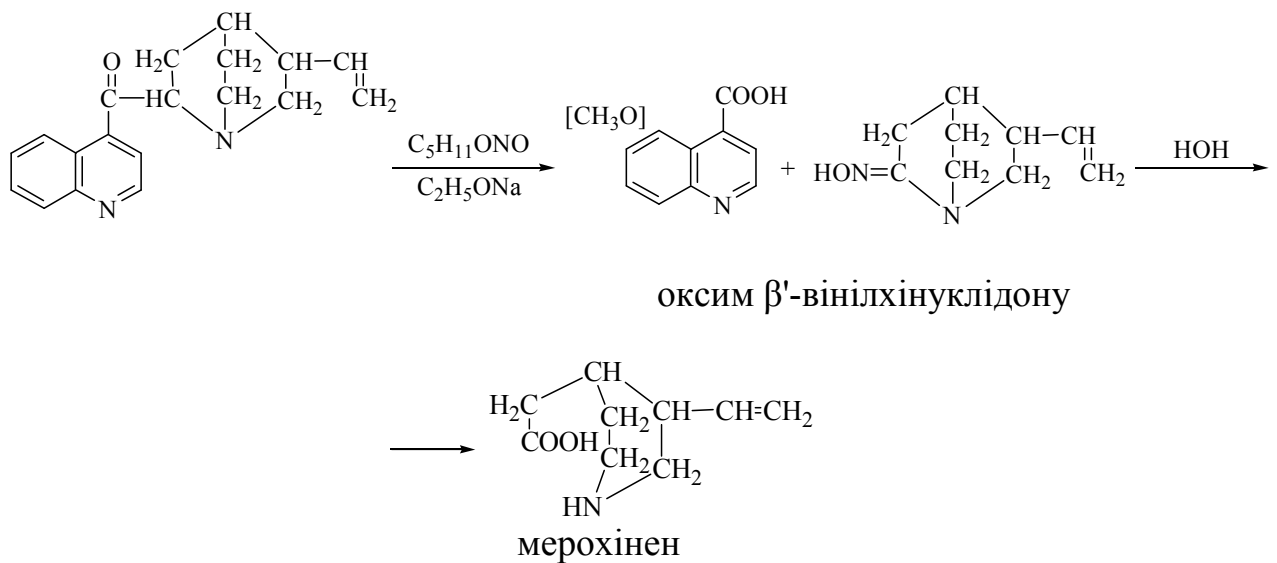
При м'якому окисленні цинхонін і цинхонідин утворюють один й той самий кетон – цинхонінон, а хінін і хінідин – хінінон. Хінін і хінідин містить одну метоксильну групу та є метоксипохідними цинхонідину. Усі чотири алкалоїди мають вінільний боковий ланцюг.

Під дією хромової кислоти цинхонін розщеплюється на дві характерні частини – цинхонінову кислоту і мерохінен, останній піддають подальшому окисленню до цинхолойпонової і, нарешті, лойпонової кислоти; з хініну і хінідину у тих самих умовах наряду з мерохіненом утворюється хінінова (6-метоксіцинхонінова) кислота.

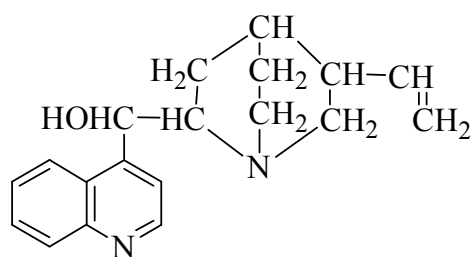




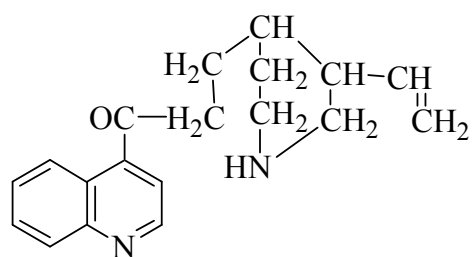
Біциклічна гідрована частина молекули цинхоніну носить назву хінуклідинового залишку. У вигляді ізонітропохідного її можна виділити при розщепленні цинхоніну нітратною кислотою, при чому одночасно утворюється майже 90% цинхонінової кислоти; вихід оксиміно-β'-вінілхінуклідину складає близько 75%:



Цікаве перегрупування відбувається з цинхоніном при довготривалому нагріванні з оцтовою або фосфорною кислотою. Продуктом реакції є кетон (цинхотоксин, або цинхоніцин), що утворюється в результаті так званого «гідраміного розщеплення», яке часто спостерігається у аміноспиртів, що мають гідроксил і нітроген у сусідніх атомів карбону:



ЦИНХОНІН

ЦИНХОТОКСИН
(ЦИНХОНІДИН)

Цинхонін плавиться при $t_{\text{пл}} = 264^{\circ}\text{C}$, він дуже погано розчиняється у воді та лугах, легко розчинний у кислотах, спирті та хлороформі.

Цинхонідин плавиться при $t_{\text{пл}} = 204,5^{\circ}\text{C}$, він важкорозчинний у воді і холодному спирті, легше у хлороформі.

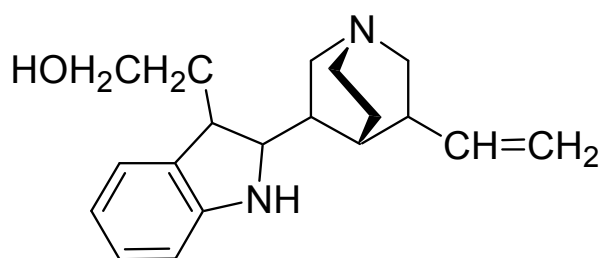
Хінін плавиться при температур $t_{\text{пл}} = 175^{\circ}\text{C}$, малорозчинний у воді, краще в ефірі, ще більш легко у спирті і хлороформі.

Біологічна роль. Хінін швидко вбиває малярійних плазмодіїв, попереджує і виліковує малярію, володіє жарознижувальними властивостями.

Невеликі дози хініну збуджують поперечносмугасту мускулатуру і тимчасово збільшують працездатність організму.

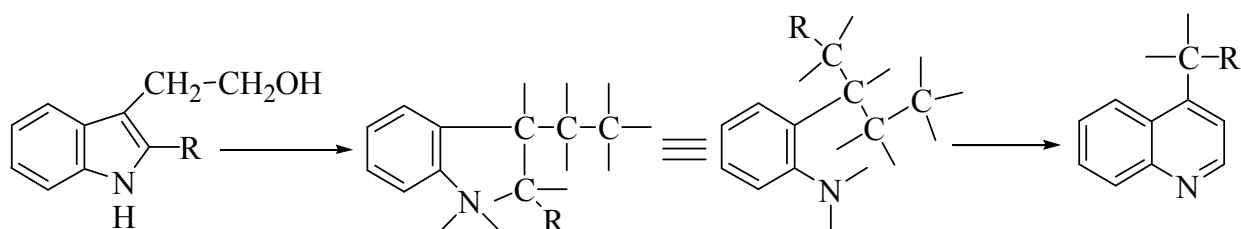
2. Цинхонамін ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$) – це алкалоїд, який знаходиться у *Remijia purdieana*; плавиться при $t_{\text{пл}} = 194^{\circ}\text{C}$.

Цинхонамін є похідним індолу, що містить нуклеїновий залишок:



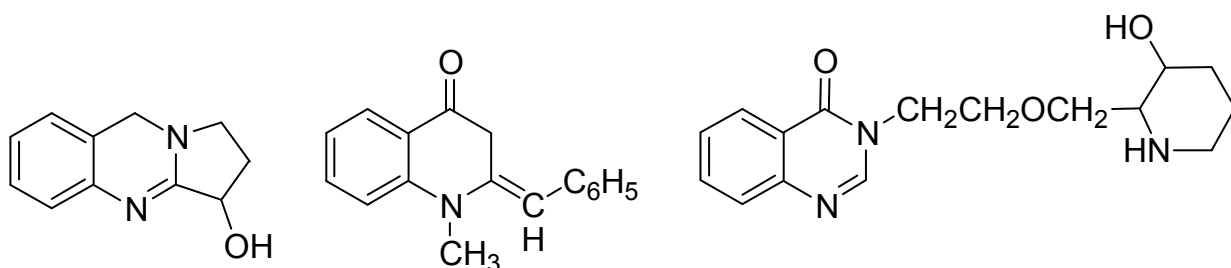
ЦИНХОНАМІН

Можливо, що цинхонамін утворюється у рослинах з триофану. У всякому разі, він близький до хінних алкалоїдів хінолінового типу, так як останні можуть бути утворені з нього наступним чином:



де R – хінуклідиновий залишок

3. *Хіназолінові алкалоїди*. Невелика група рослинних основ відноситься до похідних хіназоліну. До них належать вазіцин, чи пеганін, який міститься, наприклад, у насінні *Peganum harmala*, арборін (з *Glycosmis arborea*) та фебрифугін (з коріння *Dichroa febrifuga* та інших рослин).

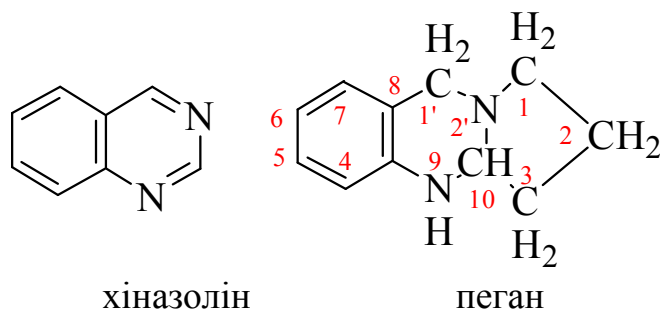


вазіц

арборін

фебрифугін

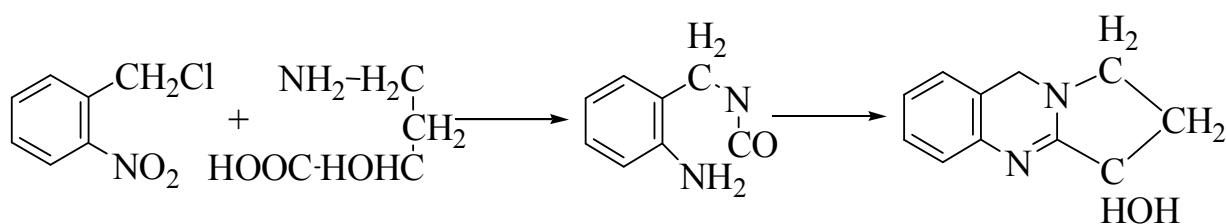
Алкалоїд вазіцин з *Adhatoda vasica* Nees ідентичний пеганіну з *Peganum harmala*; вазіцин – це похідне хіназоліну. Трициклічна кільцева система, що лежить в основі вазіцину, називається пеганом (1',2',3,2-пірролідино-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін):



хіназолін

пеган

Будову пеганіну доведено його синтезом з окси-аміномасляної кислоти і *o*-нітробензилу:

пеганін або вазіцин
(3-оксипеген-9)

Питання для самоконтролю:

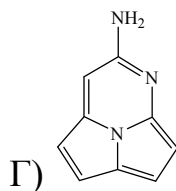
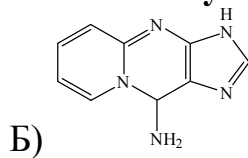
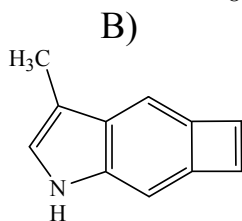
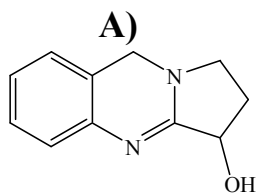
1. Де містяться алкалоїди хініну? Що є основою структури цих алкалоїдів?
2. Як використовували кору хінного дерева у XVII – XVIII ст.? З чим пов'язане практичне використання хініну в медицині?
3. Чим між собою виступають хінін і хінідин, цинхонін і цинхонідин?
4. Які сполуки об'єднано під назвою хіназолінові алкалоїди? Коротко охарактеризуйте ці сполуки.
5. Яку біологічну роль виконує хінін?
6. **Які хінні алкалоїди вважаються найважливішими?**
 - А) цитизін;
 - Б) хінін;
 - В) лупінін;
 - Г) цинхонін.
7. **Яке застосування має кора хінного дерева?**
 - А) засіб проти лихорадки;
 - Б) засіб проти туберкульозу;
 - В) засіб проти лейкемії;
 - Г) засіб проти малярії.
8. **Хінін і хінідин – це...**
 - А) енантіомери;
 - Б) стереоізомери;
 - В) одна й та сама сполука;
 - Г) гомологи.
9. **Для лікування якої хвороби знайшов застосування хінін?**
 - А) лихорадка;
 - Б) чорна віспа;
 - В) малярія;
 - Г) туберкульоз.
10. **До хіназолінових алкалоїдів належать рослинні основи, похідні хіназоліну:**
 - А) вазіцин;
 - Б) пеганін;
 - В) арборін;
 - Г) фебріфугін.
11. **Цинхонамін є похідним:**
 - А) індолу;
 - Б) пурину;
 - В) піримідину;
 - Г) хіназоліну.
12. **За допомогою яких сполук можна синтезувати вазіцин?**

- А) бурштинова кислота;
- Б) оксиаміномасляна кислота;
- В) *o*-нітробензол;
- Г) *o*-нітробензилу.

13. Вазіцин має іншу назву...

- А) арбонін;
- Б) пеганін;
- В) вазіц;
- Г) фебрифугін.

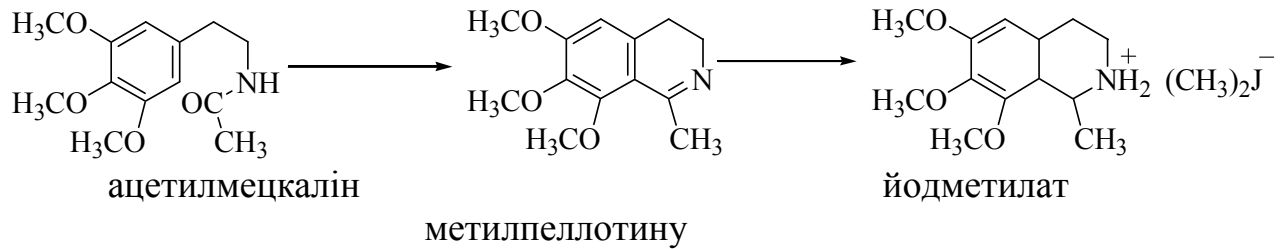
14. Яка з приведених нижче сполук є вазіцином?



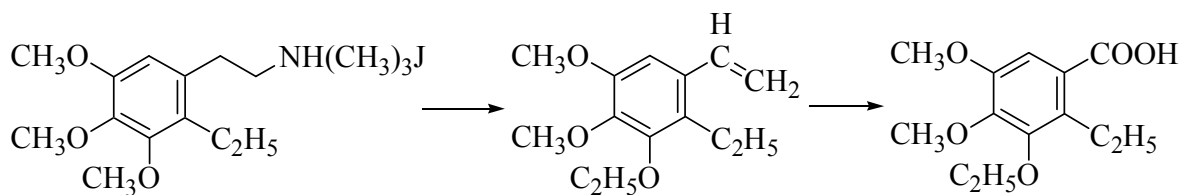
ІХ Ізохінолінові алкалоїди

1. Тетрагідроізохінолінові алкалоїди

Пеллотин ($C_{13}H_{19}NO_3$). Ця основа містить дві метоксильні групи, фенольний гідроксил і CH_3N -групу. Будову його повністю з'ясовано. Ацетилмецкалін під дією P_2O_5 перетворюється у ізохінолінове похідне, яке при відновленні і метилуванні утворює йодметилат, ідентичний йодметилату метилпеллотину:



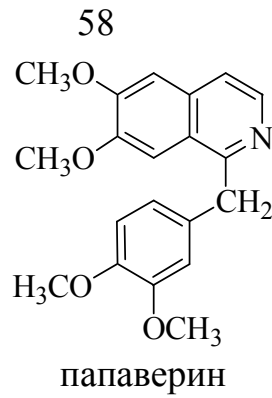
Це визначає усі елементи будови пеллотину, за виключенням положення вільної фенольної групи. Остання повинна знаходитись у 8 положенні, так як *o*-етилпеллотин при розщепленні утворює сполуки, що приведені нижче, будову яких доведено:



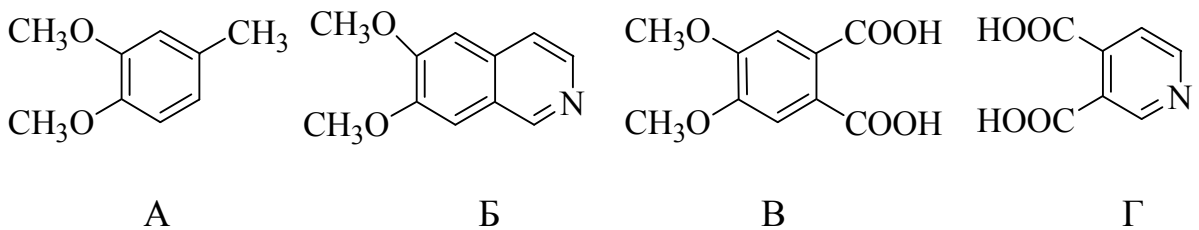
Ангалонідин ($C_{12}H_{17}NO_3$), у протилежність пеллотину, є вторинною основою; він також містить дві метоксильні групи. Продукт вичерпуючого метилування ангалонідина – ідентичний йодметилату метилпеллотину. Отже, цей алкалоїд відрізняється від пеллотину лише відсутністю метильної групи у нітрогену.

2. Група папаверину.

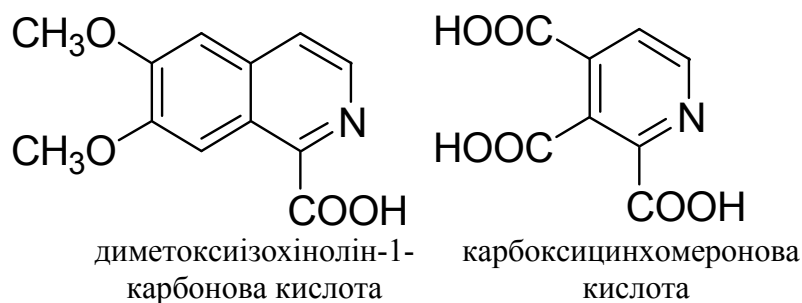
До цієї групи алкалоїдів відноситься ряд близьких за будовою ізохінолінових основ, багато з яких, наприклад, папаверин, лауданозин, лауданін, лауданідин, наркотин, нарцеїн та інші, знайдені в опії, а інші, у першу чергу гідрастин, у різноманітних видах *Hydrastis*. Усі вони побудовані за аналогічним принципом і є похідними бензилизохіноліну.



Найважливіші дані про будову папаверину були отримані з лужного плавлення. За цією реакцією алкалоїд розпадається на гомовератрол (А) і диметоксиізохінолін (Б); будова останнього однозначно витікає з окислювального розщеплення, яке приводить до метагемпінової (В) і цинхомеронової (Г) кислот:

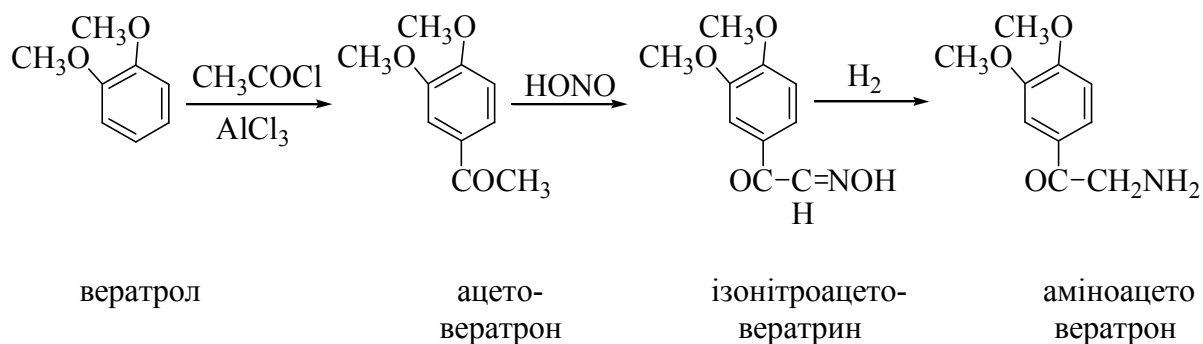


Обидва продукти розщеплення алкалоїду – це гомовератрол і диметоксиізохінолін, а також емпірична формула характеризує папаверин як диметоксибензилдиметоксиізохінолін. Окислювальне розщеплення алкалоїду перманганатом вказує на місце з'єднання обох частин молекули. Наряду з іншими продуктами при цьому окисненні утворюються 6,7-іметоксиізохінолін-1-карбонова і карбоксицинхомеронова кислоти:

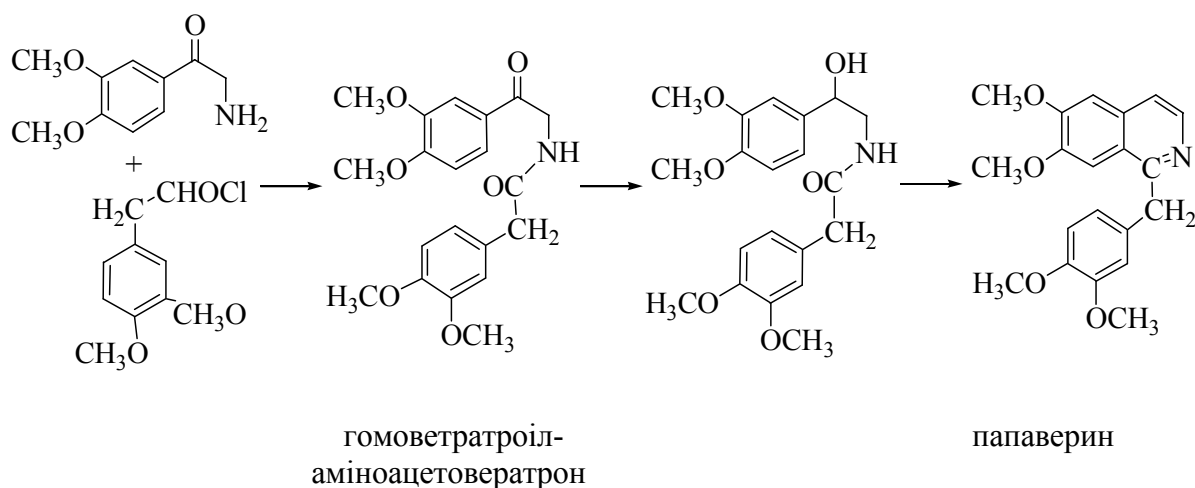


Це свідчить, що в папаверині диметоксибензильний залишок зв'язаний з ізохіноліновою частиною молекули в положенні 1, й алкалоїд є 1-(3',4'-диметоксибензил)-6,7-диметоксиізохіноліном. Ця структурна формула була запропонована Гольдшмідтом та підтверджена наступними дослідженнями.

Для цього синтезу знадобились аміоацетоватрон і хлорангідрид гомовератрової кислоти. Перший отримують, наприклад, наступним чином:



Під дією хлорангідриду гомовератрової кислоти з аміноацетовератрону утворюється гомовератроіламіноацетовератрон, який відновлюється амальгамою натрію до відповідного спирту; останній при кип'ятінні у ксилольному розчині з P_2O_5 зазнає дегідратацію і циклізацію з утворенням папаверину:



Папаверин плавиться при температурі $t_{пл.} = 147^{\circ}C$, оптично неактивний, у воді нерозчинний, але добре розчинний у хлороформі. За своїми фізіологічними властивостями схожий з морфіном і кодеїном.

Його було виділено з опію Мерком у 1848р.

Папаверин слабкий наркотик відносно до морфіну, він створює тетанізуючу дію, що нагадує кодеїн; володіє спазмолітичною дією.

Лауданозин ($C_{21}H_{27}NO_4$). Ця основа міститься в опії у незначних кількостях. За будовою він близький до папаверину і є його N-метилтетрагідропохідним. Тому його можна отримати відновленням хлорметилату папаверину у вигляді рацемату.

За допомогою хінної кислоти рацемічний лауданозін вдалося розділити на оптично активні форми, в яких правообертаюча – подібна до природного лауданозіну.

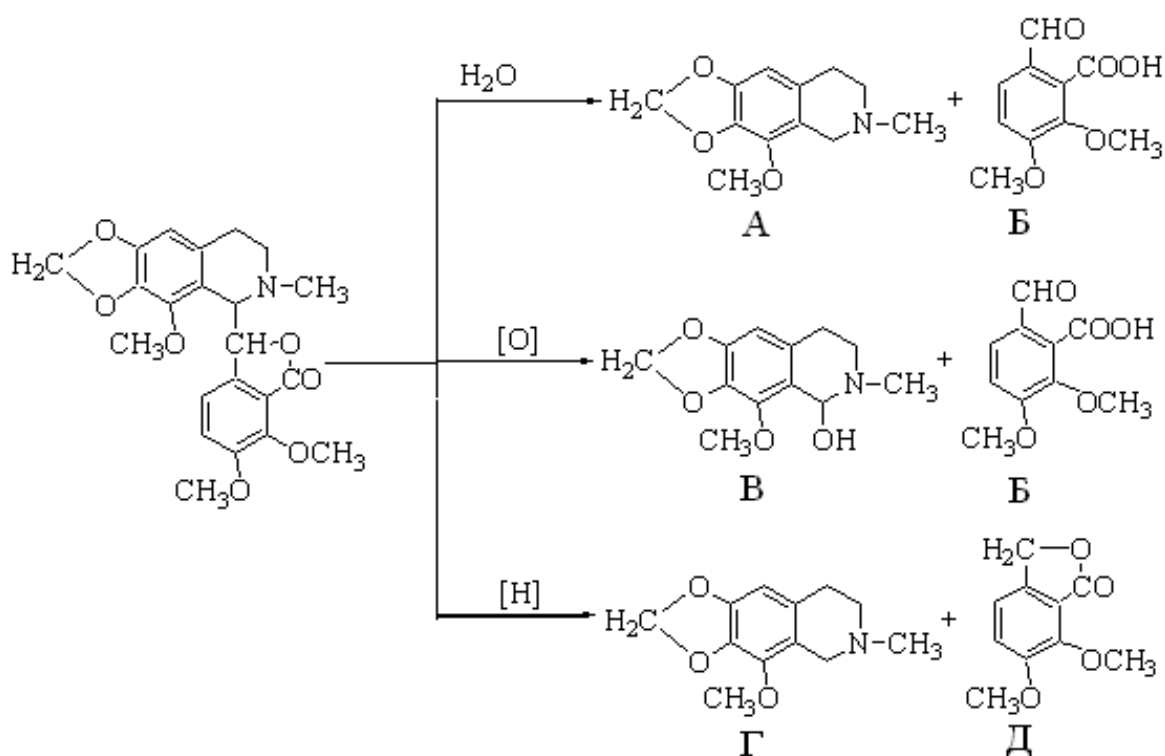
Біологічна роль. Лауданозин викликає стовбняк і більш токсичний за папаверин.

Лауданін ($C_{20}H_{25}NO$). Цей алкалоїд за будовою дуже схожий на лауданозин, але, на відміну від останнього містить в положенні 3' бензильного

залишку вільний фенольний гідроксил. Тому під дією діазометану він легко перетворюється у *d,l*-лауданозин.

Наркотин ($C_{22}H_{23}NO_7$). Алкалоїд наркотин належить до головних алкалоїдів опію, в якому його вміст доходить до 10%. Наркотин відкрив Робіке у 1817р.

Для встановлення будови наркотину важливою є та обставина, що ця сполука легко розщеплюється різними шляхами на дві сполуки: вода при високій температурі (близько $140^{\circ}C$) розщеплює його на опіанову кислоту (яка потім може відновлюватись до меконіну) і гідрокотарнін, окислювачі (нітроген на, хромова кислоти) – на опіанову кислоту і котарнін, а під дією відновників (цинка і соляної кислоти, амальгами натрію) утворюється меконін і гідрокотарнін:



наркотин

- де А – гідрокотарнін;
 Б – опіанова кислота;
 В – котарнін;
 Г – гідрокотарнін;
 Д – меконін.

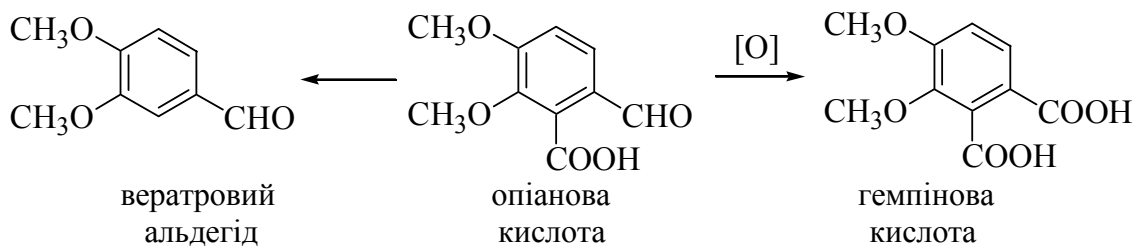
З'ясування будови наркотину пов'язано в першу чергу із встановленням будови котарніну та опіанової кислоти.

Котарнін ($C_{12}H_{15}NO_4$). При окислювальному розщепленні котарніну можна отримати, в залежності від окислювача, що використовується, апофілленову кислоту – метилбетаїн цинхомеронової кислоти або котарнову кислоту – похідне фталевої кислоти.

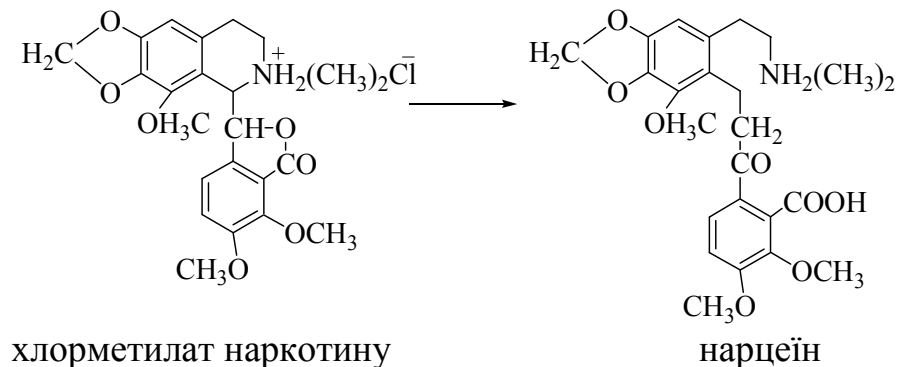
Ця сполука плавиться при $t_{пл.} = 133^{\circ}\text{C}$, легко розчинний у спирті та ефірі, дуже мало розчинний у воді.

Біологічна роль. Котарнін володіє крововідновлюючими властивостями і стимулює родові схватки; тому використовується в медицині, особливо в гінекології. На ЦНС впливає паралізуюче.

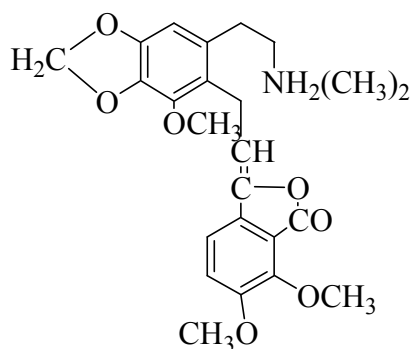
Опіанова кислота ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_5$). Другий, що не містить нітрогену, продукт розщеплення наркотину – опіанова кислота – має дві метоксильні, одну альдегідну і одну карбоксильну групи. При нагріванні вона декарбоксилюється і дає вератровий альдегід, при окисленні перетворюється в гемпінову кислоту. Цим і визначається її будова:



Алкалоїд нарцеїн ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_8 + 3\text{H}_2\text{O}$) це опійний алкалоїд, який пов'язаний з наркотиком дуже просто: він утворюється з хлорметилату останнього при кип'ятінні його з лугом. Ця реакція є окремим випадком гідрамінного розщеплення:



Наявність в нарцеїні вільної карбоксильної групи підтверджується утворенням ефірів і амідів, кетогрупи – утворенням оксиму нарцеїну. При нагріванні з хлорокислю фосфору нарцеїн втрачає воду і утворює лактон, апонарцеїн.

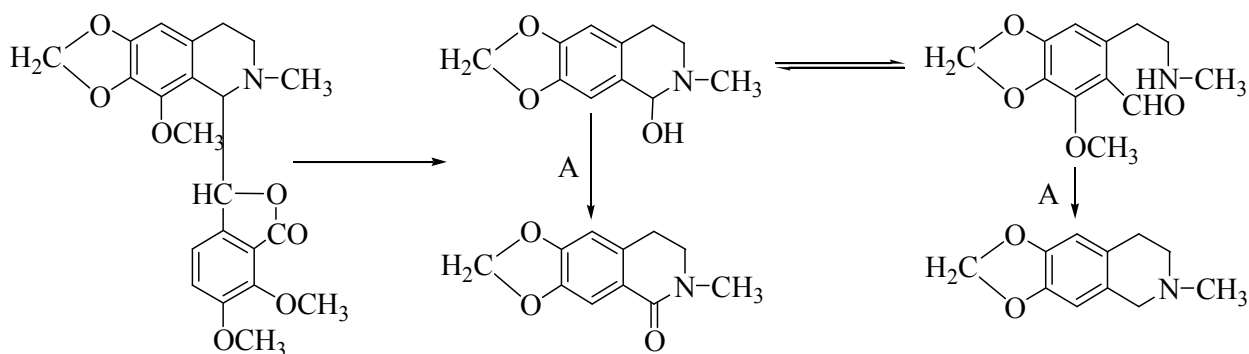


апонарцеїн

В нетоксичних дозах цей алкалоїд не дає помітної фізіологічної дії.

Гідрастин (C₂₁H₂₁NO₆). За будовою гідрастин дуже близький до наркотину. Однак, на відміну від останнього, він зустрічається не в опії, а в кореневищах канадського жовтокорія (*Hydrastis Canadensis*).

При окисленні перманганатом калію чи нітрогенною кислотою він розпадається на опіанову кислоту і гідрастинін. Будова опіанової кислот нам вже відома. Гідрастин близький до котарніну і відрізняється від нього лише відсутністю метоксильної групи:



гідрастин

оксигідрастинін

гідрогідрастинін

де А – гідрастинін.

Подібно до котарніну, гідрастин утворює солі з відщепленням води і реагує таутомерно – в циклічній ізохіноліновій і відкритій альдегідній формах. Крім того, він, як і котарнін, має здібність до конденсації з речовинами, що мають реакційноздатні метиленові і метильні групи, з утворенням ангідридів.

Наявність альдегідної групи в гідрастиніні підтверджується і тим, що при нагріванні з лугом він вступає в реакцію Канніцаро і утворює в рівних кількостях продукти вищої і нижчої ступенів окислення – оксигідрастинін і гідрогідрастинін.

Гідрастинін оптично неактивний.

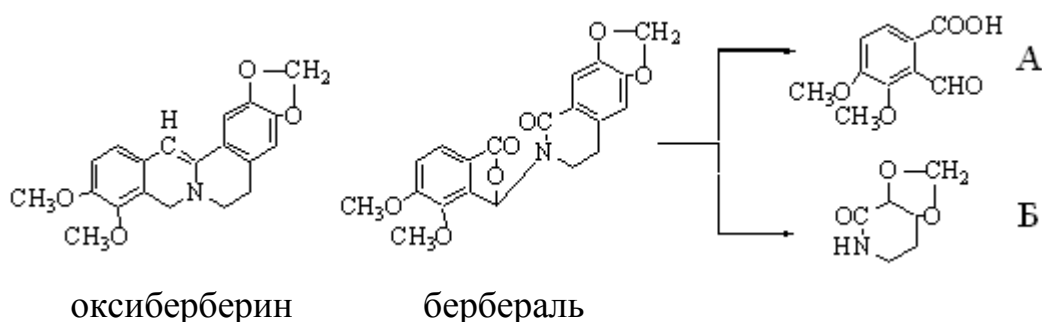
Біологічна роль. Гідрастин не володіє наркотичними властивостями, він діє паралізуюче і тетанізуюче, викликає збільшення кров'яного тиску. Гідрастинін викликає звуження кров'яних судин, у зв'язку з чим збільшує кров'яний тиск.

3. Група берберину

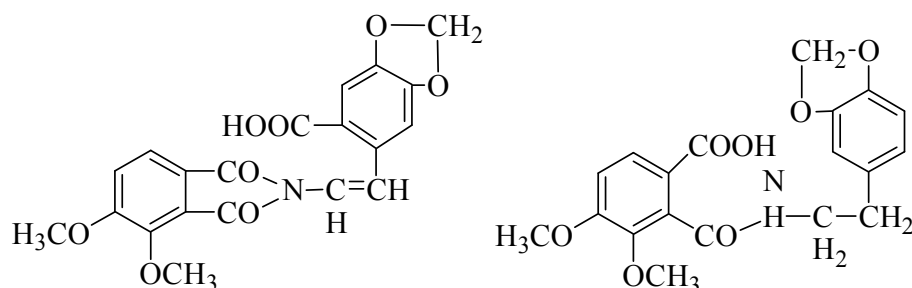
Берберин ($C_{20}H_{19}NO_5$). Цей забарвлений у жовтий колір алкалоїд доволі часто зустрічається у рослинному світі; у корінні барбарису звичайного (*Berberis vulgaris*), канадського жовтокореня (*Hydrastis Canadensis*), в корі *Xanthoxylum clava Herculis*.

Будову берберину було встановлено на основі даних окислювального розщеплення.

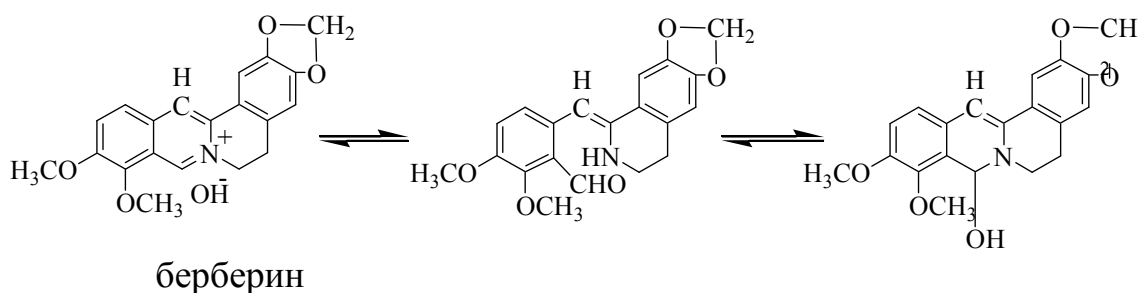
При помірному окисленні берберину перманганатом калію утворюється ряд продуктів: оксиберберин, бербераль, берилова і берберилова кислоти. Бербераль при нагріванні з розведеною сірчаною кислотою розпадається на псевдоопіанову кислоту (ізомер опіанової кислоти) та нороксигідрастинін, останній при метилуванні перетворюється в оксигідрастинін:



де А – псевдоопіанова кислота;
Б – нороксигідрастинін.



З обох продуктів розщеплення (псевдоопіанової кислоти і нороксигідрастиніну) вдалося знову синтезувати бербераль.



Глибоке окислення берберину перманганатом калію в лужному розчині призводить до утворення гемпінової і гідрасової кислот, окислення нітратною

кислотою – до берберової (піридинтрикарбонової) кислоти. Ці продукти розщеплення не залишають сумнівів про природу трициклічної системи берберину.

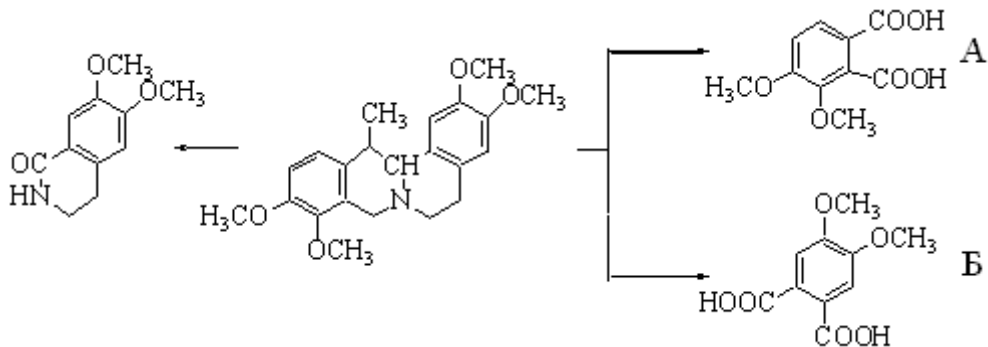
Алкалоїд є слабкою, оптично неактивною основою; він розчиняється тільки у воді і спирті добре лише при нагріванні. Солі його мають жовтий колір.

Біологічна роль. За фізіологічною дією берберин близький до гідрастину; застосовується у терапії при кровотечах, а також в якості шлункового і тонізуючого засобу.

Коридалін ($C_{22}H_{27}NO_4$). В *Corydalis cava* і у інших видах рясту міститься ряд алкалоїдів, які за будовою близькі до берберину і є ізохіноліновими похідними, що мають в молекулі тетрациклінову систему.

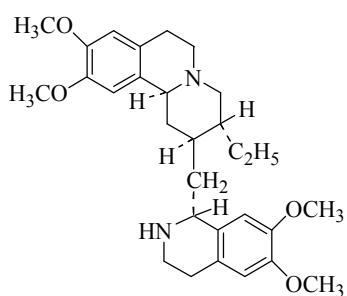
М'які окислювачі, наприклад йод, дегідрують коридалін до дегідрокоридаліну, який також зустрічається у природі.

Для з'ясування будови коридаліну велике значення має виділення продуктів глибокого окислювального розщеплення – геміпінової і метатегімінової кислот, а також коридальдіну, що за усіма своїми властивостями подібний до нороксигідрастиніну, що утворюється при окисленні берберину:

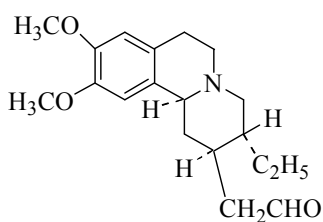


4. Алкалоїди іпекуани були виділені із рослин родів психотрія (в тому числі з іпекуани – *Psychotria ipecacuanha*) і погонопус (*Pogonopus*) сім. маренових, а також із рослин роду алангіум (*Alangium*) сім. алангієвих і роду кассинопис (*Cassinopsis*) сім. ікацинових. Включають близько 20 представників. Містять в молекулі залишок тетрагідроізохіноліну, з яким зв'язаний інший гетероцикл. Найбільш досліджені еметин і протоеметин. Відомі також алкалоїди типу туболізину, глікоалкалоїди, наприклад алангізид і хінолізидинові основи типу алангімарину.

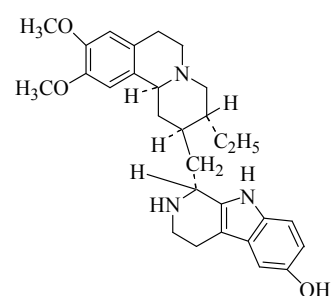
У природі алкалоїди іпекуани утворюються з гераніолу, логаніну та гліцину.



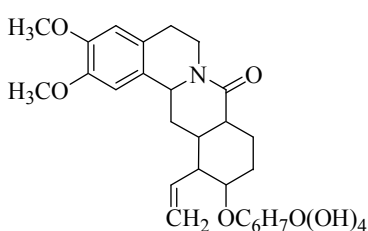
еметин



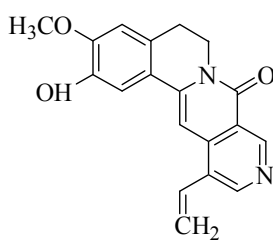
протоемітин



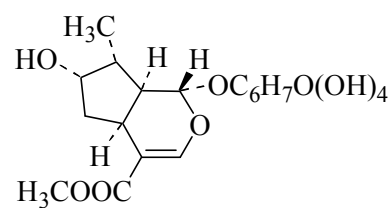
туболізін



алангізид



алангімарин



логанін

Питання для самоконтролю:

1. Які основні групи входять до ізохінолінових алкалоїдів?
2. Дайте коротку характеристику алкалоїдам групи тетрагідроізохіноліну.
3. Що собою являють алкалоїди групи папаверину? Похідними якої сполуки вони є?
4. Які продукти утворюються при розщепленні наркотину? Дайте характеристику тим продуктам, що не містять атом нітрогену.
5. Опишіть фізіологічну дію алкалоїдів папаверину та наведіть приклади їхнього використання в медицині.
6. Яку біологічну роль має котарнін?
7. Назвіть особливості будови та властивостей опіанової кислоти?
8. Які сполуки можна віднести до алкалоїдів берберину? Визначте особливості даної групи алкалоїдів.
9. **Які структурні елементи входять до складу пеллотину?**
 - А) одна гідроксигрупа;
 - Б) дві метоксигрупи;
 - В) фенольний гідроксил;
 - Г) гідроване пірльне кільце.
10. **До групи папаверину відносять наступні алкалоїди:**
 - А) нікотин;
 - Б) антрацен;
 - В) папаверин;
 - Г) наркотин.
11. Емпірична формула диметоксибензилдиметоксиізохінолін характеризує...

- А) ацетилмецкалін;
 Б) ангалонідин;
 В) лауданозин;
 Г) папаверин.

12. Який алкалоїд викликає стовбняк:

- А) лауданозин;
 Б) папаверин;
 В) лауданін;
 Г) наркотин.

13. За своєю фізіологічною дією наркотин схожий на...

- А) атропін;
 Б) кислоту ацетилсаліцилову;
 В) морфін;
 Г) нікотинову кислоту.

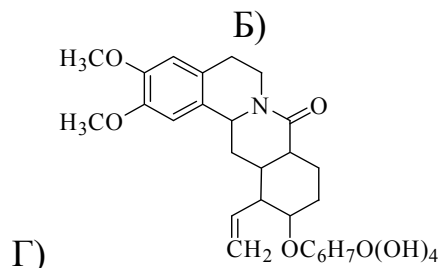
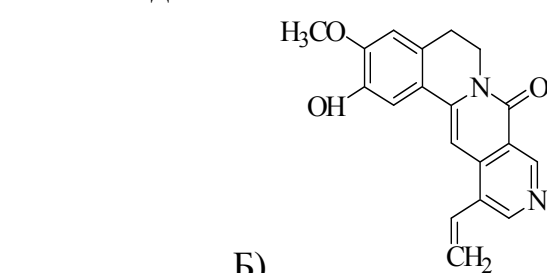
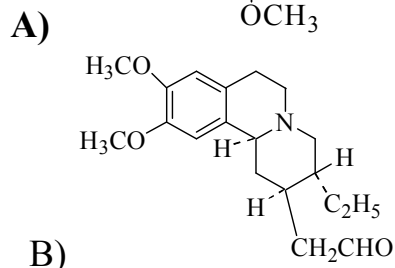
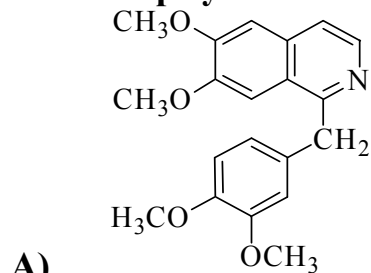
14. Який з наступних алкалоїдів не володіє наркотичними властивостями?

- А) гідрастин;
 Б) морфін;
 В) нікотинова кислота;
 Г) наркотин.

15. Опіанова кислота продукт розщеплення:

- А) морфіну;
 Б) котарніну;
 В) нікотину;
 Г) наркотину.

16. Формула папаверину має вигляд:



17. Який алкалоїд, забарвлений у жовтий колір, можна зустріти у корені барбарису звичайного?

- А) берберин;
 Б) антрацен;
 В) хінін;
 Г) нікотин.

18. Берберин – є ...

- А) сильною основою;
- Б) слабкою основою;
- В) сильною кислотою;
- Г) слабкою кислотою.

19. Звідки були виділені алкалоїди іпекуани?

- А) із рослин роду психотрія;
- Б) із коріння барбарису;
- В) із рослин роду дафінілум;
- Г) із табаку.

X Алкалоїди групи морфіну. Колхіцин

Опійні основи – алкалоїди групи морфіну, також до цієї групи відносяться: папаверин, лауданозін, наркотин та ін., які було розглянуто раніше.

Опій – молочний сік насінних коробочок різноманітних видів маку (*Papaver somniferum*), широко використовується в азіатських країнах у якості смакової речовини – містить велику кількість алкалоїдів, з яких близько 25 вже виділено.

1. Алкалоїди групи морфіну.

Морфін і кодеїн – обидві ці сполуки доцільно розглядати разом, оскільки за будовою вони дуже близькі, і дослідження одного з них завжди допомагало вивченню іншого.

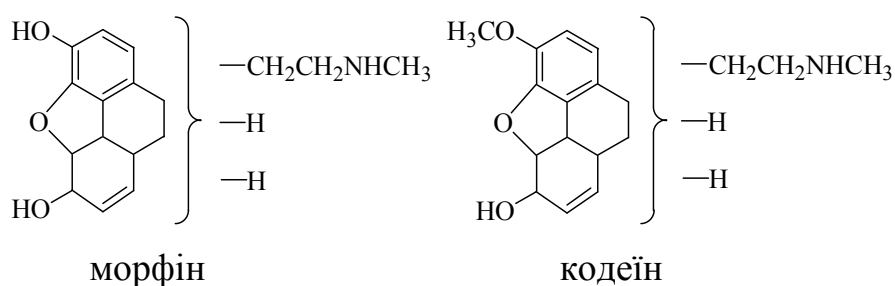
Морфін було виділено з опію в 1806р. вченим Сертюрієром, кодеїн – в 1832р. науковцем Робіке.

Морфін ($C_{17}H_{19}NO_3$) є третинним аміном з метильною групою в нітрогену. Він має одну вторинну спиртову групу і один фенольний гідроксил; останній обумовлює його розчинність в лугах.

Кодеїн ($C_{18}H_{21}NO_3$) є монOMETИЛОВИМ ефіром морфіну, причому в ньому метильована фенольна група; нерозчинний в лугах, здатний окислюватися до кетону – кодеїнону, що одночасно доводить вторинний характер спиртової групи.

За відповідних умов морфін можна прометилувати до кодеїну.

На підставі даних, отриманих при розщепленні морфіну і кодеїну, для цих алкалоїдів можна вивести наступні формули:



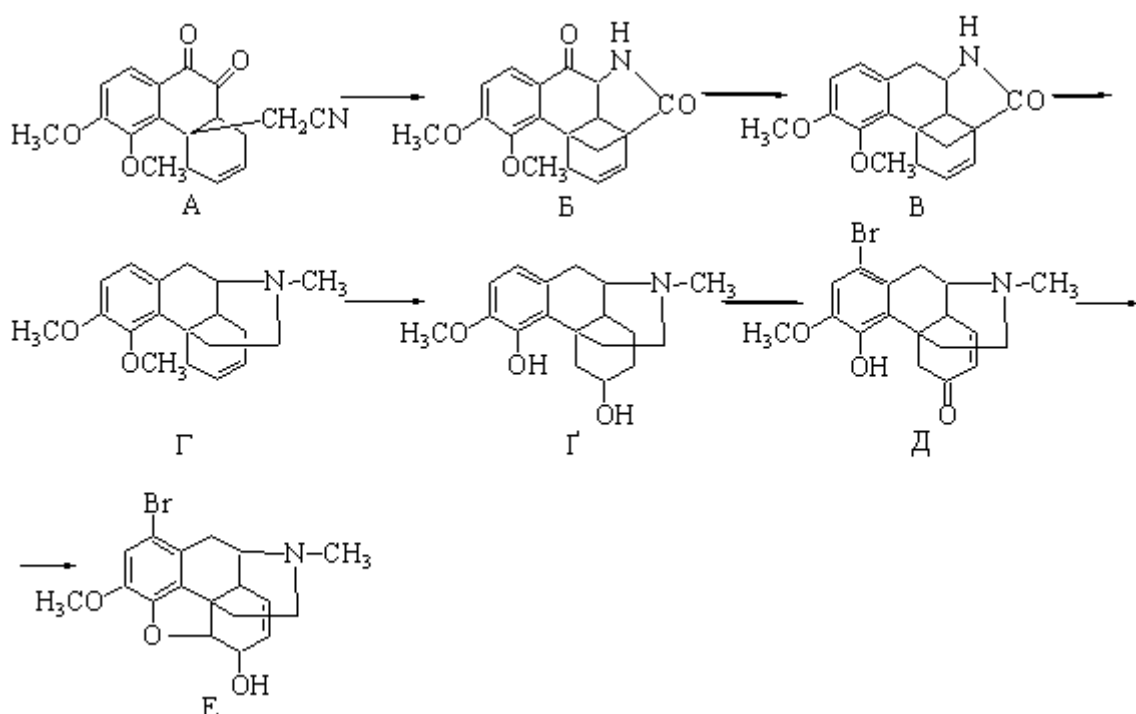
Повний синтез морфіну був здійснений Гейтсом та Чуді з 3,4-диметокси-9,10-диоксо-13-ціанметил-5,8,9,10,13,14 – гексагідрофенантрена (А) шляхом гідрування у присутності мідно-хромового каталізатору, був приготований кетолактам (Б), який був відновлений за Кижнером-Вольфом і знов прометильований до лактама (В). Цю сполуку шляхом відновлення за допомогою каталізатору ($LiAlH_4$) з подальшим метилуванням було перетворено в метиловий ефір β - Δ^6 -дигідродезоксикодеїна (Г).

Після розділення цієї основи дибензілвинною кислотою оптичні антиподи для подальшого синтезу використовувалася лише (+)-форма. Приєднання води до ізольованого подвійного зв'язку і лужне розщеплювання метоксигрупи привели до сполуки (Г).

Після окислення його до кетона і бромовання двома молекулами Br_2 був виділений бромід у вигляді динітрофенілгідрозона; при цьому здійснилося обертання конфігурації С-атому 14 (з *транс*- в *цис*-). Розкладання динітрофенілгідрозона цього броміду призвело до утворення 1-бромтебаїнону (Д), з якого в результаті відновлення отримали дигідротебаїнонгідрат.

Шляхом обробки трьома молекулами Br_2 2,4-динітрофенілгідрозином він був перетворений в динітрофенілгідрозон 1-бромкодеїнона (Е).

Відновлюючи дебромовання останнього і відновлення CO - групи привели до кодеїну, який можливо перетворити на морфін.



Морфін – кристалізується з розбавленого спирту, що містить одну молекулу H_2O , яку він втрачає при температурі 100°C . Морфін важкорозчинний у звичайних органічних розчинниках. Для його кристалізації рекомендують аміловий і метиловий спирти. Розчинність морфіну сильно залежить від його агрегатного стану: у аморфному, свіжоосадженому вигляді він набагато краще розчиняється, ніж в кристалічному вигляді. Морфін легко розчиняється в їдких лугах, трохи розчиняється в амоніаку і лугах.

Кодеїн – кристалізується з бензолу або сухого ефіру в дрібних безводних призмах. З води або розбавленого спирту він виділяється в крупних прозорих призмах, що містять одну молекулу H_2O . Кодеїн малорозчинний у воді; нерозчинний в їдких лугах; його розчинність в органічних розчинниках значно більше, ніж для морфіну.

Біологічна роль. Морфін діє на ЦНС людини; заспокійливий засіб, а у великих кількостях – наркотик, перешкоджає діяльності периферичних нервів відчуття і тому має велике практичне значення в якості болезаспокійливого засобу.

Тривала дія морфіну викликає тяжкі наслідки (схуднення, слабкість, отупіння). До цього призводить і куріння опіуму.

Морфін здатний заспокоювати та зменшувати перистальтику кишечника. На цьому засноване успішне вживання його при розладах травлення.

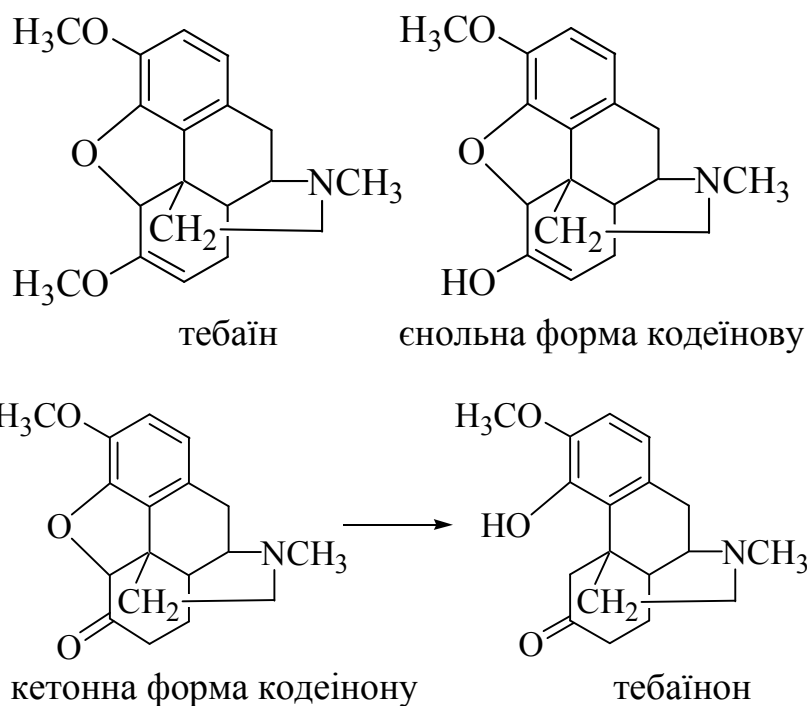
Біологічна роль. Кодеїн майже повністю позбавлений наркотичних властивостей, але надає сильнішу тетанізуючу дію, ніж морфін. Він застосовується як засіб проти кашлю. Таке ж вживання знаходять етиловий ефір морфіну – діонін та дигідрокодеїн – паракодин.

Біологічна роль. Апоморфін збуджує центральну нервову систему (ЦНС); впливає на блювотний центр; у малих дозах застосовується як відхаркувальний засіб.

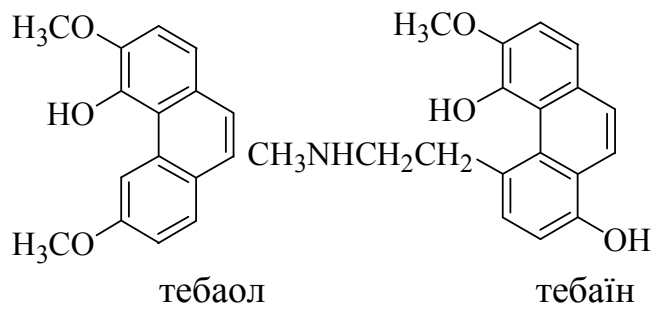
Тебаїн ($C_{19}H_{21}NO_3$). Цей алкалоїд, що міститься в опії лише в невеликій кількості, був виділений Пельтьє в 1835р.

Його відношення до морфіну, і особливо до кодеїну, дуже просте: при гідролізі розбавленою сульфатною кислотою він розпадається на метиловий спирт і кодеїнон і, отже, є метиловим ефіром єнольної форми кодеїнону.

При відновленні кодеїнону хлористим оловом його кисневий місток розривається і утворюється тебаїнон:



За допомогою різноманітних методів розщеплення з тебаїну можна отримати характерні продукти розпаду. Оцтовий ангідрид при нагріванні розщеплює алкалоїд на оксиетилметиламін і тебаол, 3,6диметокси-4-оксифенантрен; розбавлена соляна кислота перетворює його на тебенін, похідне 3,4,8-триоксифенантрена. Остання реакція супроводжується переміщенням гідроксилу з положення 6 в положення 8 і ще раз показує велику схильність основної групи морфіну до внутрішньо-молекулярних перегрупувань:



По відношенню до концентрованої хлоридної кислоти при нагріванні тебаїн поводить подібно до морфіну; продуктом реакції є морфотебаїн, похідне апоморфіну:



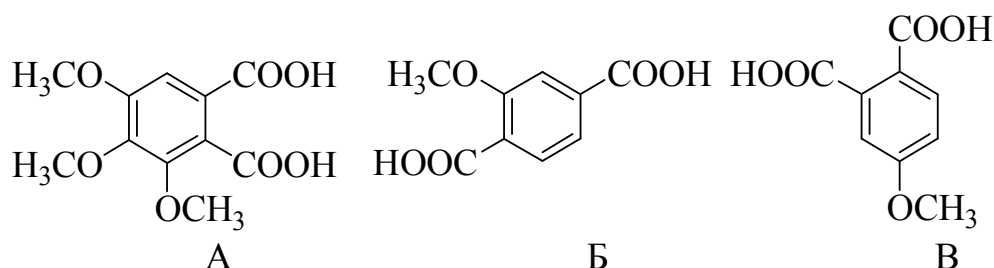
Біологічна роль. Тебаїн є дуже сильною отрутою, що викликає судороги, і є найтоксичнішим зі всіх опійних алкалоїдів; наркотичними властивостями майже не володіє, в терапії не застосовується.

Колхіцин (C₂₂H₂₅NO₆), алкалоїд безвреміннику (*Colchicum autumnale*), був вперше виділений з цієї рослини Пельт'є і Кавенту в 1819р.; пізніше він був повторно відкритий Гейгером і Гессе. Будова його з'ясована в результаті успішних досліджень Віндауса, а потім Кука.

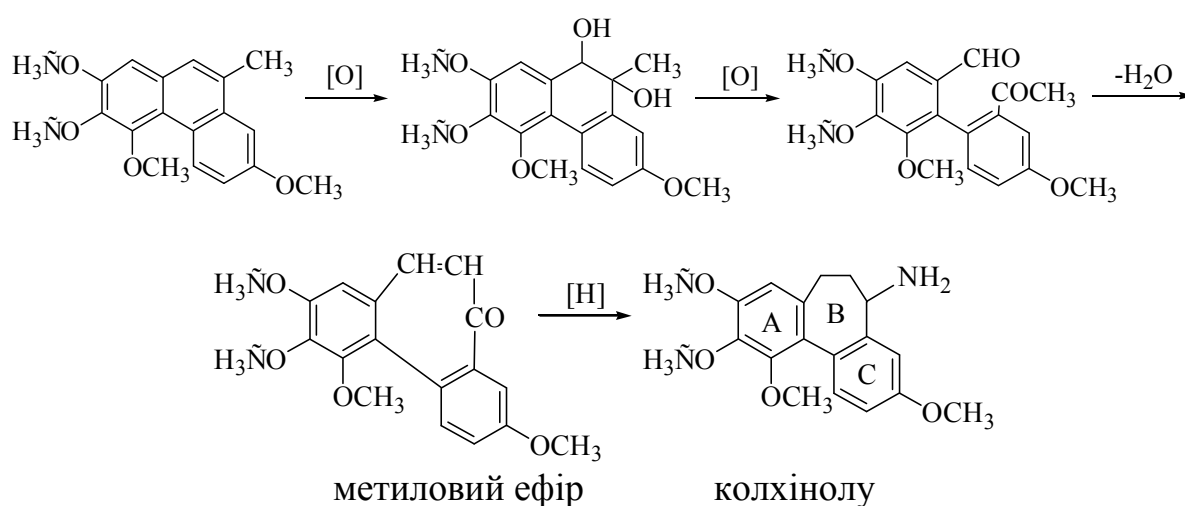
При перегонці однієї з похідних колхіцину був отриманий 9-метилфенантрен, внаслідок чого вважали, цей алкалоїд є сполукою фенантренового ряду.

Розбавлені мінеральні кислоти надзвичайно легко розщеплюють колхіцин на метиловий спирт і колхіцеїн C₂₁H₂₃NO₆. При дії більш концентрованих кислот, крім того, відбувається дезацетилювання аміногрупи колхіцину і утворюється первинний амін, «триметилколхіцинова кислота».

При різноманітних реакціях окислювального розщеплювання колхіцину були виділені 3,4,5-триметоксифталева (А), тримеллитова (Б) (і терефталева), а також 4-метоксифталева (В) кислоти:



Синтез, в якому вихідними сполуками є 2,3,4,7-тетраметокси-9-метилфенантрин, протікає наступним чином:



Таким чином, кільце В метилового ефіру колхінола і колхінола (останній має в кільці С гідроксильну групу замість метоксильної) є семичленним.

Колхіцин – це нейтральна кристалічна сполука, яка плавиться при $t_{пл} = 154 - 156^{\circ}C$; розчинний в холодній воді.

Біологічна роль. Колхіцин дуже отруйний; застосовується при лікуванні подагри.

Питання для самоконтролю:

1. Що являють собою опійні основи?
2. В якості чого знайшов широке використання опій в азіатських країнах?
3. Перелічіть алкалоїди групи морфіну. У яких рослинах можна зустріти ці алкалоїди?
4. Похідними якої сполуки є алкалоїди морфін і кодеїн? Чому ці алкалоїди розглядають разом?
5. Назвіть риси схожості та від'ємності морфіну, кодеїну і тебїїну?
6. Опишіть біологічну роль алкалоїдів групи морфіну.
7. Опишіть фізіологічну дію алкалоїдів опію.
8. Дайте характеристику алкалоїду колхіцину? Що є основою цієї сполуки? Приведіть приклади похідних колхіцину.

9. З яких рослин виділяють алкалоїди групи морфіну?

- А) різних видів маку;
 Б) листя *Соса*;
 В) листя хінного дерева;
 Г) гранатовому дереві.

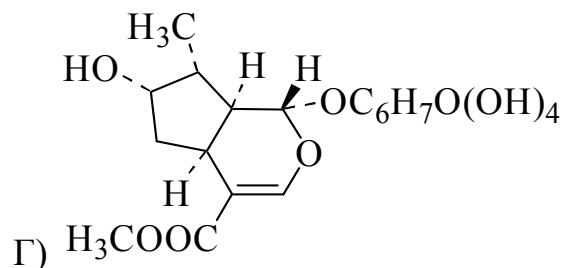
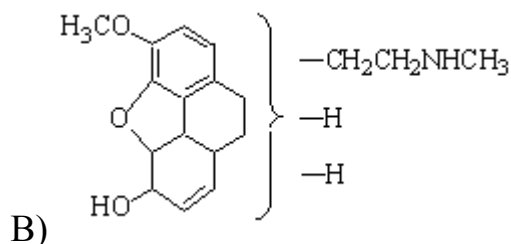
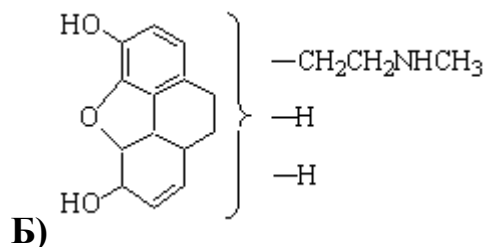
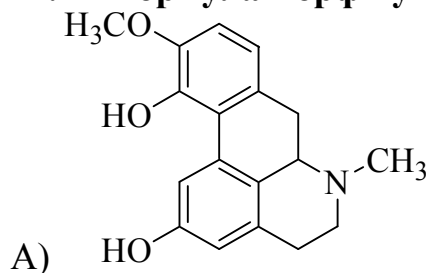
10. Молекула морфіну містять...

- А) одну гідроксильну групу;
 Б) дві гідроксильні групи;
 В) три гідроксильні групи;
 Г) чотири гідроксильні групи.

11. Морфін – є ...

- А) первинним аміном;
 Б) вторинним аміном;
 В) третинним аміном;
 Г) біогеним аміном.

12. Формула морфіну має вигляд:



13. Кодеїн та тебаїн – ...

- А) *C*-нітрозопохідне морфіну;
- Б) *N*-нітропохідне морфіне;
- В) *C*-метилпохідне морфіну;
- Г) *N*-метилпохідне морфіну.

14. На що в першу чергу впливає морфін?

- А) серцево-судинну систему;
- Б) центральну нервову систему;
- В) залози внутрішньої секреції;
- Г) залози зовнішньої секреції.

15. Яке застосування має кодеїн?

- А) засіб проти блювоти;
- Б) заспокійливе;
- В) засіб проти кашлю;
- Г) снодійливе.

16. Молекула колхіцину містять...

- А) одну метокси-групу;
- Б) дві метокси-групи;
- В) три метокси-групи;
- Г) чотири метокси-групи.

17. Розбавлені мінеральні кислоти розщеплюють колхіцин на...

- А) метиловий спирт і колхіцеїн;
- Б) етиловий спирт і колхіцеїн;
- В) пропіловий спирт і колхіцеїн;
- Г) бутиловий спирт і колхіцеїн.

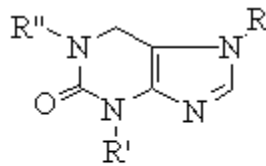
18. Колхіцин застосовується при лікуванні...

- А) подагри;
- Б) малярії;
- В) пелагри;
- Г) псоріазу.

XI Пуринові алкалоїди

Пуринові алкалоїди містять в молекулі залишку пурину. Широко розповсюджені у рослинному і тваринному світі. Основним джерелом є чай (*Thea sinensis*) сім. чайних, кава (*Coffea*) сім. маренових і какао (*Cacao*) сім. стеркулієвих.

Пуринові алкалоїди включають більше 30 представників. Найбільш важливими є кофеїн, теобромін (3,7-диметилксантин (А)) і теофілін (1,3-диметилксантин (Б)).



А: $R=R'=\text{CH}_3$, $R''=\text{H}$

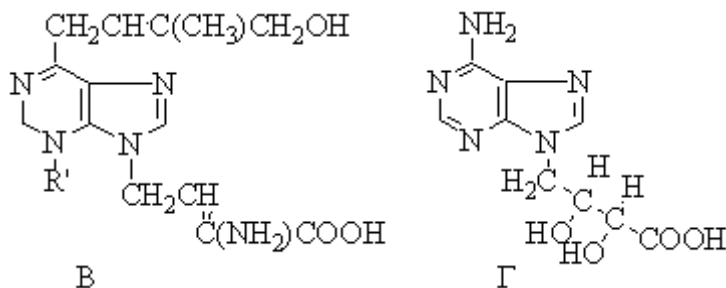
Б: $R=\text{H}$, $R'=R''=\text{CH}_3$

Теобромін представляє собою безбарвні кристали з температурою плавлення $t_{\text{пл}} = 351^\circ\text{C}$, погано розчинні у воді (1:700), етанолі, діетиловому ефірі, розчинний у водних розчинах лугів, і кислот. Міститься, головним чином, в какао (у кількості 1,5-2%) і парагвайському чаї сім. падубових.

Теобромін стимулює вплив на серцеву діяльність, розширює судини серця і мускулатуру бронхів, посилює сечовідділення. Використовуються при спазмах судин мозку, рідше – при набряках серцевої і ниркової етіології.

Теофілін – безбарвні кристали, $t_{\text{пл}} = 268^\circ\text{C}$, добре розчинні в гарячій воді (1:85), погано – у холодній воді (1:180) і етанолі, розчинний у водних розчинах кислот. Міститься в основному у чаї, парагвайському чаї каві і рослинах сім. сапіндових.

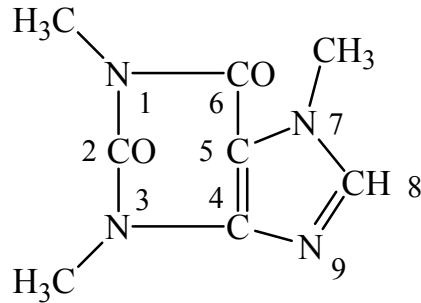
Пуринові алкалоїди можуть мати в якості замісників амінокислотні і моноцукридні фрагменти, наприклад лупінова кислота (В) і еритиденін (Г).



Пуринові алкалоїди отримують головним чином синтетично, наприклад теофілін з сечової кислоти.

Питання для самоконтролю:

1. Які алкалоїди відносять до пуринових?
2. Що собою представляє пурин? Дайте визначення пуриновим алкалоїдам.
3. Які сполуки є представниками алкалоїдів пурину?
4. Які основні способи отримання пуринових алкалоїдів?
5. У яких рослинах можна зустріти алкалоїди похідні пурину?
6. Яку назву має наведена нижче сполука?



- А) морфін;
 Б) кофеїн;
 В) 1,3,7-триметилксантин;
 Г) 1,3,7-триметил-2,6-диоксипурин.

7. Теобромін міститься, головним чином, в...

- А) помідорах;
 Б) малині;
 В) какао;
 Г) citrusових.

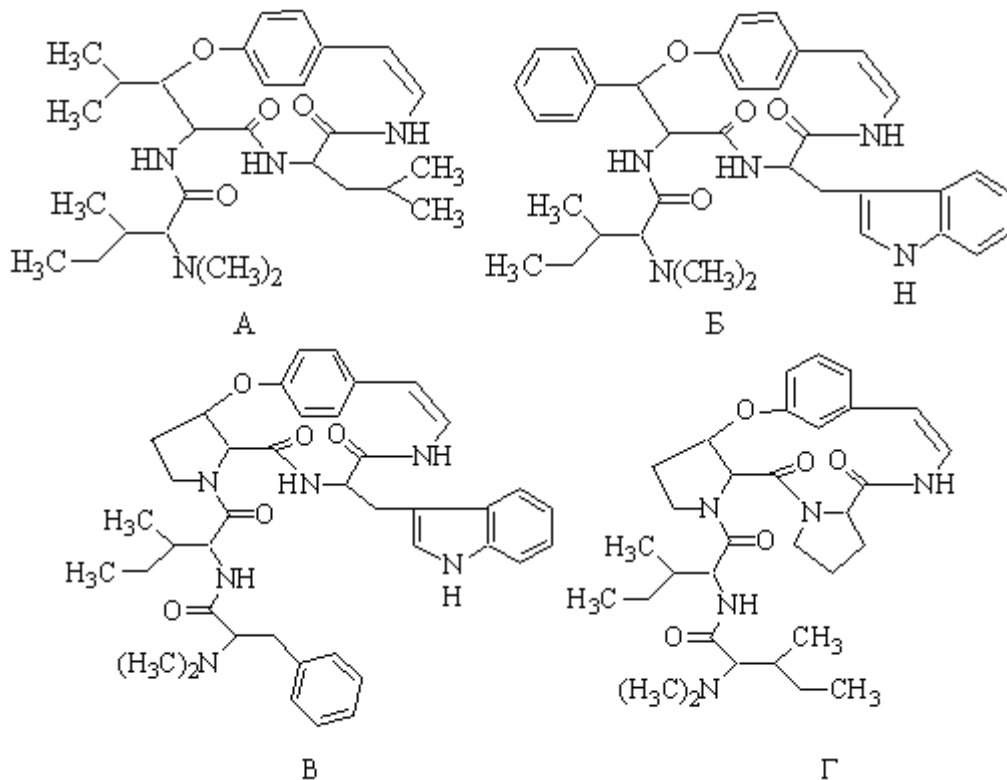
8. Теобромін впливає на ...

- А) серцеву діяльність;
 Б) м'язове скорочення;
 В) роботу шлунково-кишкового тракту;
 Г) опорно-руховий апарат.

ХІІ Пептидні алкалоїди

Пептидні алкалоїди містять в молекулі залишку циклічного пептиду (циклопептидні алкалоїди). До складу молекули цих сполук може входити гідрокси-стириламіновий фрагмент. Пептидні алкалоїди найбільше розповсюджені в рослинах сім. крушинових (*Rhamnaceae*). Міститься у листі, корі, корінні та інших частинах рослин у кількості від 0,02% до 1%.

Ця група включає понад 70 представників. Пептидні алкалоїди, як правило, кристалічні речовини; більшість з них лівообертаючі ізомери.



Розрізняють пептидні алкалоїди, що містять 13-, 14-, і 15-членні кільця. Найбільш багаточисельну групу алкалоїдів з 14-членним кільцем розділяють на типи:

- 1) франгуланіну (А);
- 2) інтегеррину (Б);
- 3) амфібіну-Б (В).

Для алкалоїдів 1-го типу характерною є наявність угруповання простого ефіру, утвореного α -гідроксистиріламіном і β -гідроксилейцином.

Амінокислоти, що входять у їх склад, мають, як правило, ліпофільний характер, наприклад, лейцин, ізолейцин, фенілаланін.

Характерною ознакою алкалоїдів 2-го типу є наявність в їх кільці залишку фрагменту транс-3-гідроксипроліну.

Пептидні алкалоїди з 13-членою кільцевою системою містять окрім фрагменту транс-3-гідроксипроліній залишок б-(2-метокси-5-гідрокси)стириламину.

У випадку пептидних алкалоїдів з 15-членою кільцевою системою, замикання кільця проходить шляхом утворення зв'язку між β-вуглецевим атомом амінокислоти і ароматичним ядром.

Характерна особливість алкалоїдів цієї групи – наявність 2-метокси-5-(3-аміновініл) фенілаланінового угруповання, яке має додаткову групу ОСН₃ в ароматичному кільці і залишок ізoleyцину.

Біологічна роль. Пептидні алкалоїди використовуються для лікування діареї і дизентерії; проявляють активність проти нижчих грибків і бактерій.

Питання для самоконтролю:

1. Дайте коротку характеристику пептидним алкалоїдам.
2. В яких рослинах найбільше розповсюджені пептидні алкалоїди?
3. Який фрагмент може входити до складу їх молекули?
4. Які пептидні алкалоїди розрізняють?
5. Яку біологічну роль проявляють пептидні алкалоїди?
6. **Пептидні алкалоїди, як правило:**
 - А) кристалічні;
 - Б) рідкі;
 - В) емульсії;
 - Г) піни.
7. **Розрізняють пептидні алкалоїди, що містять:**
 - А) 13-, 14-, 15-членні кільці;
 - Б) 12-, 13-, 16-членні кільця;
 - В) 13-, 17-, 10-членні кільця;
 - Г) 10-, 11-, 12-членні кільця.
8. **Біологічна роль пептидних алкалоїдів проявляється у лікуванні:**
 - А) діареї;
 - Б) гаймориту;
 - В) геморою;
 - Г) гастриту.

ПИТАННЯ ТА ЗАВДАННЯ

1. Що собою представляють сполуки групи алкалоїди?
2. Який з запропонованих термінів про алкалоїди є найбільш придатним для використання? Чому?
3. Які суфікси мають назви алкалоїдів?
4. Які класифікації застосовують для алкалоїдів?
5. Які прості речовини є попередниками при біосинтезі алкалоїдів?
6. Які реакції застосовують для визначення алкалоїдів?
7. На чому ґрунтуються групові реакції алкалоїдів?
8. На чому засновані методи виділення алкалоїдів?
9. Як здійснюють ідентифікацію конкретних алкалоїдів?
10. Які алкалоїди відносяться до індольного ряду?
11. Яку дію виконує іохімбін?
12. Що собою представляють алкалоїди групи піперидину і піридину?
13. Як можна розділити піридинові алкалоїди?
14. Охарактеризуйте кожен з груп алкалоїдів піперидину і піридину.
15. Назвіть алкалоїд, що є основним носієм гострого смаку перцю.
16. Який алкалоїд групи конїїну є досить токсичним?
17. Яка біологічна роль лобеліну?
18. Яке застосування в медицині знайшов анабазин?
19. Що собою представляє ефедрин і псевдоефедрин?
20. На чому засноване застосування ефедрину в медицині?
21. Як утворюється тирамін природним та синтетичним шляхом.
22. Який фізіологічний вплив на організм має тирамін, горденін, мецкалін?
23. Який алкалоїд утворюється при нагріванні і при бактеріальному розкладанні тирозину?
24. Якими синтезами була доведена будова горденіну?
25. З чого були виділені алкалоїди дорніфілуму?
26. Що собою представляють алкалоїди роду дафніфілуму?
27. Назвіть 6 основних типів алкалоїдів дафніфілуму та напишіть їхні формули.
28. Які функціональні групи та цикли входять до складу основних типів алкалоїдів дафніфілуму?
29. Яку дію на організми мають алкалоїди дафніфілуму? Наведіть конкретні приклади.
30. Охарактеризуйте алкалоїди гігрин та кускгігрин.
31. Які речовини відносять до алкалоїдів хрестовика? Які сполуки утворюються при гідролізі цих алкалоїдів?
32. З чого вперше був отриманий нікотин?
33. Що собою представляє нікотин? Яку дію викликає нікотин на організм? Як окислюється нікотин до нікотинової кислоти?
34. З яких окремих сполук у природі утворюється нікотин? Яким чином? Приведіть рівняння реакцій.
35. Яким чином проявляється оптична активність нікотину? Чим

відрізняються ліво- та правообертаюча форми?

36. До якої сполуки легко окислюється нікотин?
37. В якій формі існує атропін?
38. Яку біологічну дію виявляє атропін?
39. Які алкалоїди відносять до тропеїнів?
40. На які сполуки розпадається конволамін під дією лугів?
41. В яких рослинах містяться алкалоїди групи кокаїну?
42. Опишіть фізіологічну дію кокаїну.
43. Де знаходиться псевдопелть'єрин?
44. Що собою представляє група хінолізидинових алкалоїдів?
45. Який цикл лежить в основі хінолізидинових алкалоїдів?
46. Дайте характеристику алкалоїду лупініну. Скільки асиметричних атомів має молекула лупініну? Скільки рацематів існує для лупініну?
47. Чим відрізняються алкалоїди: спартеїн, лупанін та анагірін?
48. Яка біологічна роль цитизину?
49. Де містяться алкалоїди хініну? Що є основою структури цих алкалоїдів?
50. Як використовували кору хінного дерева у XVII – XVIII ст.? З чим пов'язане практичне використання хініну в медицині?
51. Чим між собою виступають хінін і хінідин, цинхонін і цинхонідин?
52. Які сполуки об'єднано під назвою хіназолінові алкалоїди? Коротко охарактеризуйте ці сполуки.
53. Яку біологічну роль виконує хінін?
54. Які основні групи входять до ізохінолінових алкалоїдів?
55. Дайте коротку характеристику алкалоїдам групи тетрагідроізохіноліну.
56. Що собою являють алкалоїди групи папаверину? Похідними якої сполуки вони є?
57. Які продукти утворюються при розщепленні наркотину? Дайте характеристику тим продуктам, що не містять атом нітрогену.
58. Опишіть фізіологічну дію алкалоїдів папаверину та наведіть приклади їхнього використання в медицині.
59. Яку біологічну роль має котарнін?
60. Назвіть особливості будови та властивостей опіанової кислоти?
61. Які сполуки можна віднести до алкалоїдів берберину? Визначте особливості даної групи алкалоїдів.
62. Що являють собою опійні основи?
63. В якості чого знайшов широке використання опій в азіатських країнах?
64. Перелічіть алкалоїди групи морфіну. У яких рослинах можна зустріти ці алкалоїди?
65. Похідними якої сполуки є алкалоїди морфін і кодеїн? Чому ці алкалоїди розглядають разом?
66. Назвіть риси схожості та від'ємності морфіну, кодеїну і тебїїну?
67. Опишіть біологічну роль алкалоїдів групи морфіну.
68. Опишіть фізіологічну дію алкалоїдів опію.
69. Дайте характеристику алкалоїду колхіцину? Що є основою цієї сполуки?

Приведіть приклади похідних колхіцину.

70. Які алкалоїди відносять до пуринових?
71. Що собою представляє пурин? Дайте визначення пуриновим алкалоїдам.
72. Які сполуки є представниками алкалоїдів пурину?
73. Які основні способи отримання пуринових алкалоїдів?
74. У яких рослинах можна зустріти алкалоїди похідні пурину?
75. Дайте коротку характеристику пептидним алкалоїдам.
76. В яких рослинах найбільше розповсюджені пептидні алкалоїди?
77. Який фрагмент може входити до складу їх молекули?
78. Які пептидні алкалоїди розрізняють?
79. Яку біологічну роль проявляють пептидні алкалоїди?

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ:**1. Алкалоїди – це...**

- А) органічні кислоти, що частіше за все зустрічаються в рослинах та виявляють фізіологічну активність;
 Б) циклічні органічні основи, що містить нітроген в негативному ступені окислення, а також має обмежене розповсюдження серед живих організмів;
 В) вуглеводні, що входять до складу ефірних олій та смол хвойних рослин;
 Г) біологічно активні речовини, що продукуються залозами внутрішньої секреції в дуже малих кількостях.

2. Наявність атому нітрогену в молекулі алкалоїдів обумовлює:

- А) кислотні властивості;
 Б) основні властивості;
 В) амфотерні властивості;
 Г) не обумовлює ніяких властивостей.

3. Хімічна класифікація алкалоїдів заснована:

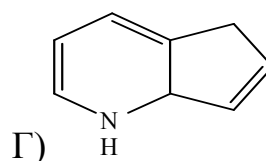
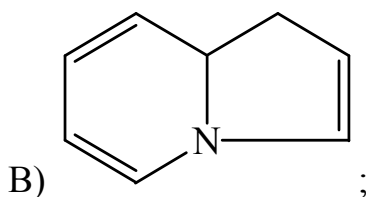
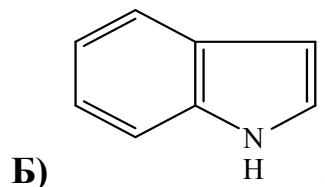
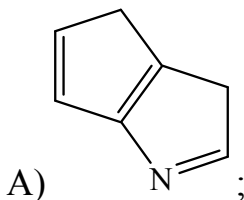
- А) на наявності атому фтору в циклічній структурі;
 Б) на відсутності гетероциклу;
 В) на особливостях нітроген но-вуглецевого скелету, загальних членів даної групи алкалоїдів;
 Г) на наявності атому хлору в циклічній структурі.

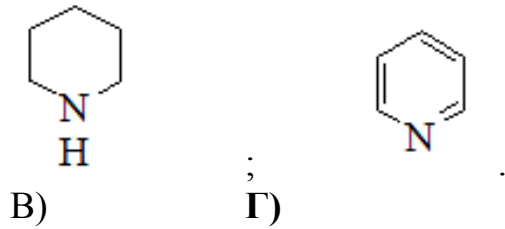
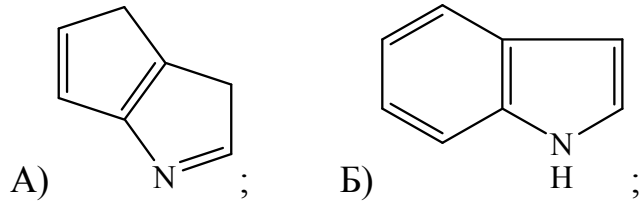
4. Які реакції використовують для виявлення алкалоїдів?

- А) специфічні реакції забарвлення, неспецифічні реакції осадження;
 Б) неспецифічні реакції осадження, реакції-нейтралізації;
 В) реакції-нейтралізації, специфічні реакції забарвлення;
 Г) свій варіант.

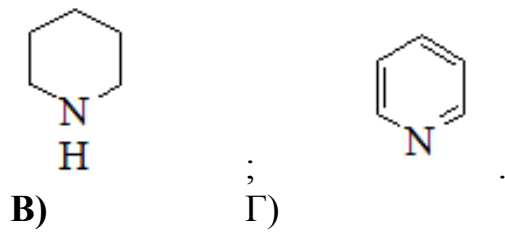
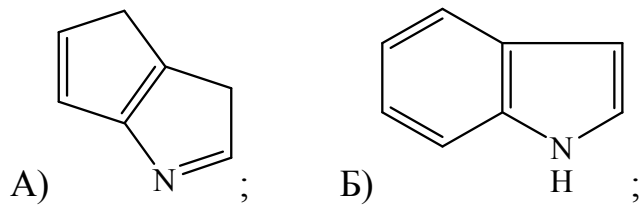
5. Основні методи виділення алкалоїдів:

- А) екстракція у вигляді солей, перегонка у вигляді основ;
 Б) перекристалізація у вигляді нерозчинних солей, екстракція у вигляді солей;
 В) перегонка у вигляді основ, екстракція у вигляді основ;
 Г) екстракція у вигляді основ, екстракція у вигляді солей.

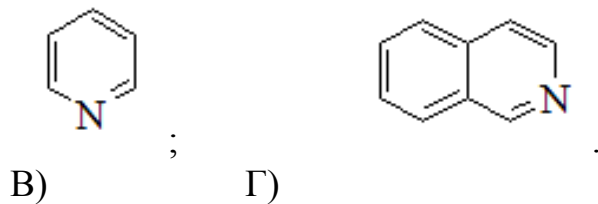
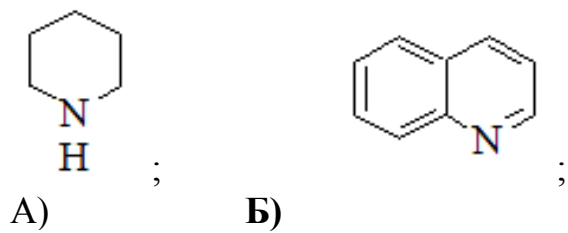
6. Який вигляд має молекула індолу (бензопіролу)?**7. Молекула піридину має вигляд:**



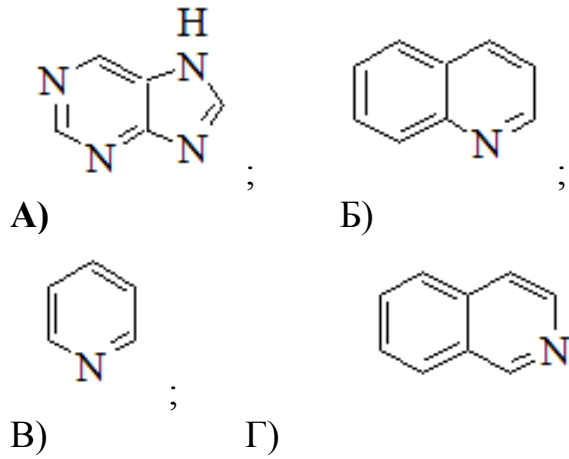
8. Який вигляд має молекула піперидину?



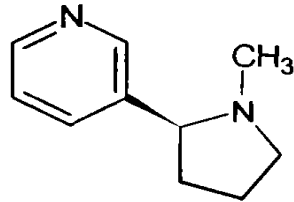
9. Хінолін має формулу:



10. Молекула пурину має формулу:



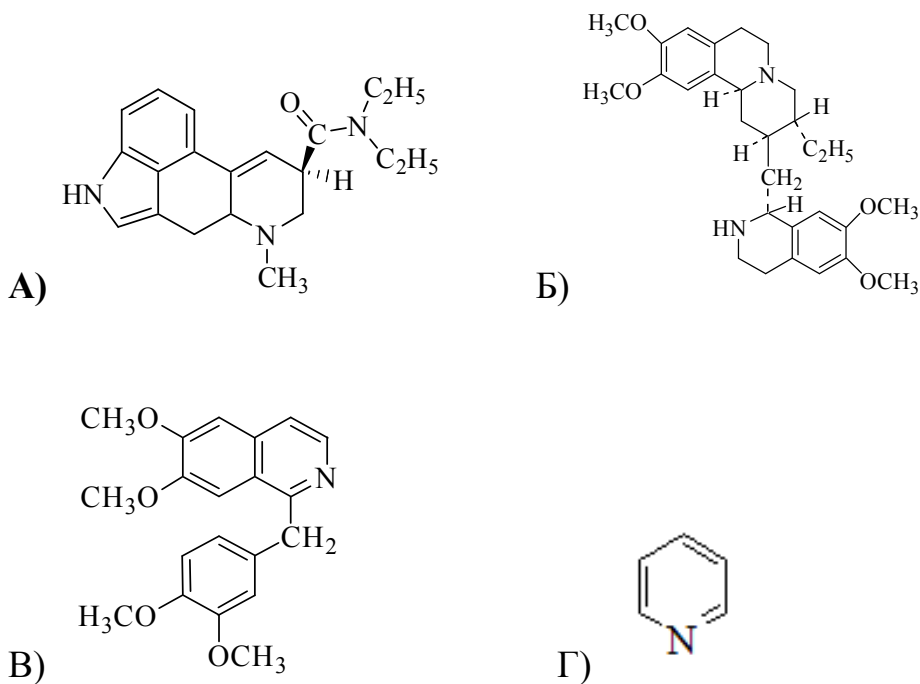
11. Дати визначення сполуці:



- А) хінін
- Б) нікотин
- В) резерпін
- Г) анабазин

12. Іохімбін діє як:

- А) судинозвужуючий препарат;
- Б) судинорозширюючий препарат;
- В) в залежності від концентрації може діяти як судинозвужуючий так і судинорозширюючий препарат;
- Г) свій варіант.

13. Молекула ДЛК (LSD) має вигляд:**14. Природний конїїн є:**

- А) правообрненим ізомером;
- Б) лівообрненим ізомером;
- В) право- та лівообрненим ізомером;
- Г) свій варіант.

15. Тригонелін є похідним:

- А) антрацену;
- Б) бензолу;
- В) нікотинової кислоти;
- Г) піридин-β-карбонової кислоти

16. Алкалоїд тригонелін може бути знайдений у:

- А) гороху;
- Б) злаках;
- В) томатах;
- Г) сечі людини.

17. Арекалін є алкалоїдом:

- А) злаків;
- Б) плодів арикової пальми;
- В) плодів хінного дерева;
- Г) свій варіант.

18. Гувацин відрізняється від арекандіну:

- А) наявністю метильної групи нітрогену;
- Б) наявністю атому нітрогену;
- В) відсутністю метильної групи нітрогену;

Г) свій варіант.

19. З яких циклів складається молекула анабазину?

А) з піридинового і фуранового;

Б) з піперидинового і пірольного;

В) піридинового і пиперидинового;

Г) фуранового і піперидинового;

Д) пірольного і фуранового.

20. Який вітамін отримують з анабазину?

А) В1;

Б) В6;

В) А;

Г) РР;

21. Рицинін – алкалоїд:

А) піридинового ряду;

Б) піперидинового ряду;

В) біциклічне похідне;

Г) групи нікотину.

22. Ефедрин – це ...

А) первинна основа, що містить N-метильну групу;

Б) вторинна основа, що містить N-метильну групу;

В) третинна основа, що містить N-метильну групу;

Г) четвертинна основа, що містить N-метильну групу.

23. Ефедрин і псевдоэфедрин...

А) стереоізомерні, але не енантіоморфні;

Б) стеріоізомерні та енантіоморфні;

В) енантіоморфні, але не стереоізомерні;

Г) не стереоізомерні і не енантіоморфні.

24. Завдяки яким властивостям використовують ефедрин?

А) він звужує зіниці;

Б) він збільшує тиск;

В) він розширює зіниці;

Г) він зменшує тиск.

25. Яку дію викликає тирамін?

А) сильне скорочення матки;

Б) звужує периферійні кров'яні суди;

В) зменшує кров'яний тиск;

Г) розширює зіниці.

26. Горденін було відкрито в...

А) солодових паростках;

Б) паростках кукурудзи;

В) паростках зерна;

Г) паростках пшона.

27. Що викликає мецкалін, у людини?

А) почуття втоми;

- Б) бадьорість організму;
 В) світлові галюцинації;
 Г) підвищення артеріального тиску.

28. Ефедрин і псевдо ефедрин:

- А) стереоізомерні;
 Б) енантіоморфні;
 В) оптичні ізомери
 Г) свій варіант.

29. Тирамін знаходиться у близькому зв'язку з:

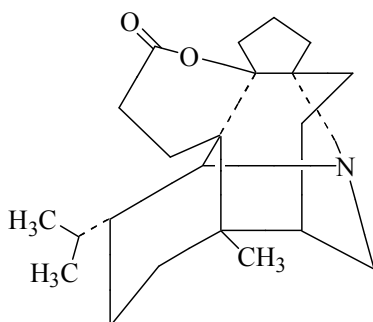
- А) валіном;
 Б) лізином;
 В) триптофонм;
 Г) тирозином.

30. Який алкалоїд викликає у людини світлові галюцинації?

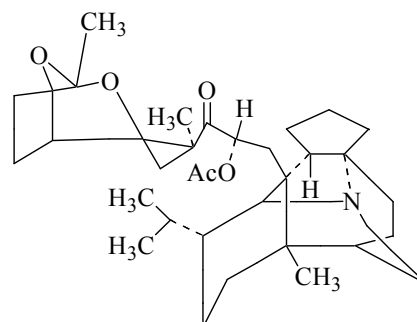
- А) ефедрин;
 Б) мецкалін;
 В) горденін;
 Г) тирамін.

31. Структурна формула секодафніліну має вигляд:

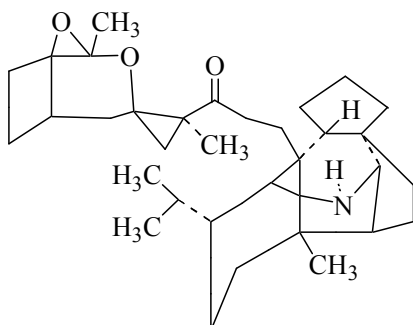
А)



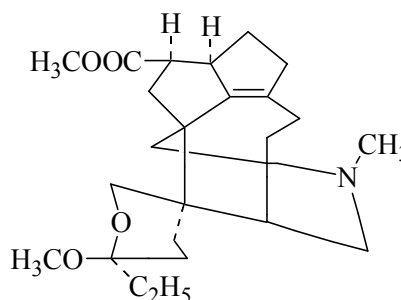
Б)



В)



Г)



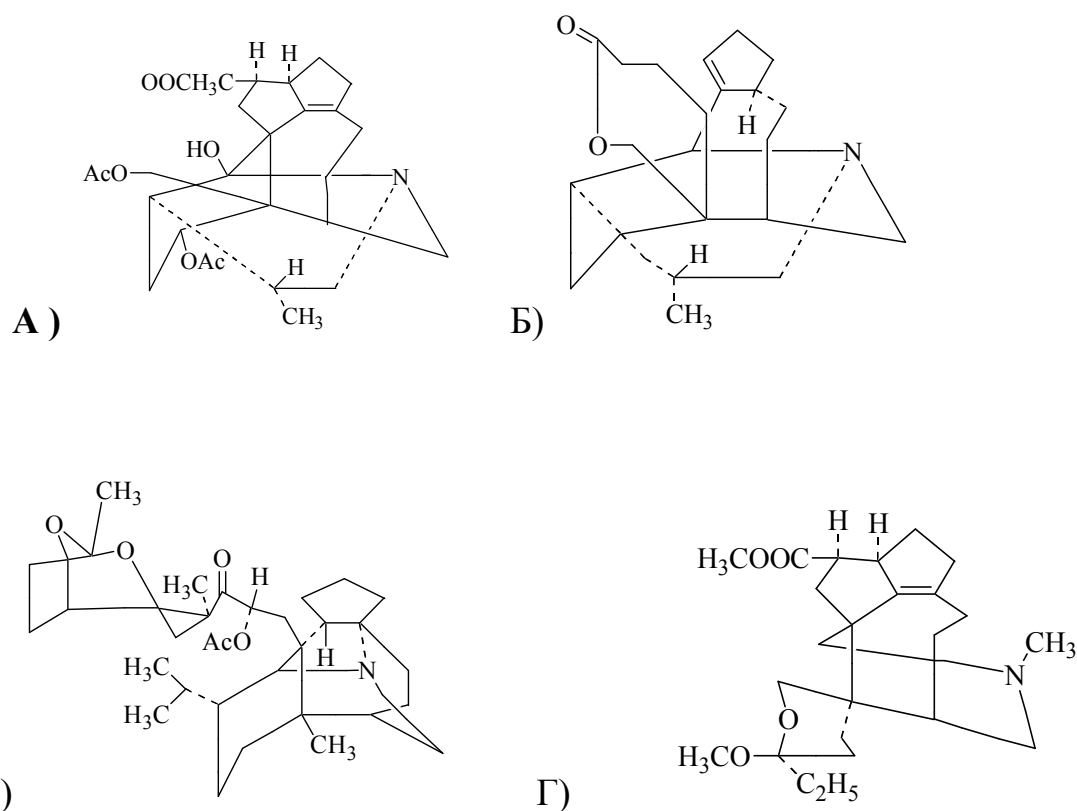
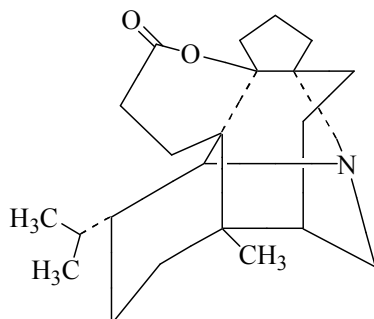
32. Основних типів алкалоїдів дорніфілуму:

- А) 2;
 Б) 8;
 В) 6;

Г) 4.

33. Алкалоїди дорніфілуму:

- А) токсичні;
 Б) розширюють зіниці;
 В) зменшують кров'яний тиск;
 Г) звужують кров'яні судини.

34. Структурна формула юзуриміну:**35. Дати назву сполуці:**

- А) дафнілактон-А ;
 Б) дафнілактон-В;
 В) юзуримін ;

Г) юзурин;

36. Гідроліз алкалоїдів групи хрестовика призводить до утворення..

А) аліфатичних моно- та дикарбонових кислот;

Б) ароматичних моно- та дикарбонових кислот;

В) ароматичних монокарбонових кислот;

Г) аліфатичних дикарбонових кислот.

37. Стахідрин, бетоніцин та туріцин є:

А) простими пірролідиновими алкалоїдами;

Б) складними пірролідиновими алкалоїдами;

В) простими піридиновими алкалоїдами;

Г) складними піридиновими алкалоїдами.

38. Гігрин представляє собою...

А) оксикислоту;

Б) амінокислоту;

В) кетон;

Г) альдегід.

39. Алкалоїди хрестовика – це алкалоїди, що представляють собою...

А) оксикислоти;

Б) складні ефіри;

В) амінокислоти;

Г) прості ефіри.

40. Яка з оптично активних нікотину форм є більш токсичною?

А) лівообертаюча;

Б) право обертаюча;

В) не є оптично активною.

41. На що впливають в-першу чергу алкалоїди хрестовика?

А) нервову систему;

Б) печінку;

В) нирки;

Г) мозок.

42. У яких рослинах міститься нікотин?

А) тютюні;

Б) томаті;

В) зеленому болгарському перці;

Г) спаржі.

43. Нікотин, що знаходиться в листі тютюну, має вигляд...

А) лимонної кислот;

Б) бурштинової кислоти;

В) яблуневої кислот;

Г) свій варіант.

44. Атропін представляє собою складний ефір, який при гідролізі дає...

А) тропін;

- Б) атропін;
- В) (RS)-тропову кислоту;
- Г) (SR)-тропову кислоту.

45. На чому засноване застосування атропіну в медицині?

- А) діє міндріатично, тобто розширює зіниці;
- Б) пригнічувати діяльність залоз (виділення слини, поту та мокротиння);
- В) збуджує нервову систему;
- Г) паралізує кінцівки.

46. Тропеїни – це алкалоїди...

- А) галогенпохідні тропанової кислоти;
- Б) ефіри тропіну із різноманітними кислотами;
- В) дегідратовані похідні нікотину;
- Г) гіосциамін та атропін.

47. З чого було виділено алкалоїд кокаїн?

- А) листя *Coca*;
- Б) насінні ракітнику *Cytisus laburnum L.*;
- В) листя хінного дерева;
- Г) колумбійського тютюну.

48. Що утворюється при гідролізі кокаїну?

- А) бензойна кислота;
- Б) етиловий спирт;
- В) метиловий спирт;
- Г) екгонін.

49. Що є причиною так званої «ломки» при постійному вживанні кокаїну?

- А) вичерпання запасу адреналіну;
- Б) вичерпання запасу дофаміну;
- В) вичерпання запасу вітаміну В₁₃;
- Г) вичерпання запасу ретинолу.

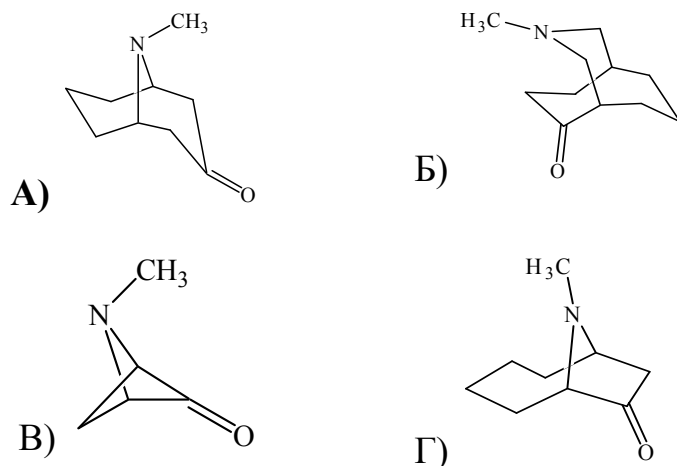
50. Алкалоїд псевдопельт'єрин міститься у...

- А) листі *Coca*;
- Б) насінні ракітнику *Cytisus laburnum L.*;
- В) листя хінного дерева;
- Г) гранатовому дереві.

51. Де зустрічається алкалоїд тропококаїн?

- А) листі *Coca* з острова Ява;
- Б) насінні ракітнику *Cytisus laburnum L.*;
- В) листя хінного дерева з островів Тихого океану;
- Г) гранатовому дереві.

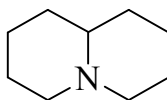
52. Яка будова молекули відповідає алкалоїду псевдопельт'єрину?



53. Скільки атомів нітрогену має молекула хінолізидину?

- А) один;
 Б) два;
 В) жодного.

54. Дайте назву сполуці:



- А) хінолізидин;
 Б) хінолін;
 В) октагідропиридоколін.

55. При окисненні лупініну утворюється...

- А) бензойна кислота;
 Б) ацетилсаліцилова кислота;
 В) бурштинова кислота;
 Г) лупінінова кислота.

56. Скільки асиметричних атомів має лупінін?

- А) 3;
 Б) 4;
 В) 2;
 Г) 5.

57. «β-лупінан» відрізняється від лупініну наявністю:

- А) Н замість ОН;
 Б) ОН замість СООН;
 В) NH₂ замість ОН;
 Г) Н замість СООН;

58. Яка сполука утворюється при повному відновленні анагірину?

- А) лупанін;
 Б) спартеїн;
 В) реакція не відбувається.

59. Яка сполука утворюється при частковому відновленні анагірину?

- А) лупанін;
- Б) спартеїн;
- В) реакція не відбувається.

60. Алкалоїд цитизін міститься у...

- А) листі *Coca*;
- Б) насінні ракітнику *Cytisus laburnum L.*;
- В) листя хінного дерева;
- Г) гранатовому дереві.

61. Цитизін діє на:

- А) центральну нервову систему;
- Б) серцево-судинну систему;
- В) ендокринні залози;
- Г) дихальну систему.

62. Які хінні алкалоїди вважаються найважливішими?

- А) цитизін;
- Б) хінін;
- В) лупінін;
- Г) цинхонін.

63. Яке застосування має кора хінного дерева?

- А) засіб проти лихорадки;
- Б) засіб проти туберкульозу;
- В) засіб проти лейкемії;
- Г) засіб проти малярії.

64. Хінін і хінідин – це...

- А) енантіомери;
- Б) стереоізомери;
- В) одна й та сама сполука;
- Г) гомологи.

65. Для лікування якої хвороби знайшов застосування хінін?

- А) лихорадка;
- Б) чорна віспа;
- В) малярія;
- Г) туберкульоз.

66. До хіназолінових алкалоїдів належать рослинні основи, похідні хіназоліну:

- А) вазіцин;
- Б) пеганін;
- В) арборін;
- Г) фебрифугін.

67. Цинхонамін є похідним:

- А) індолу;
- Б) пурину;
- В) піримідину;
- Г) хіназоліну.

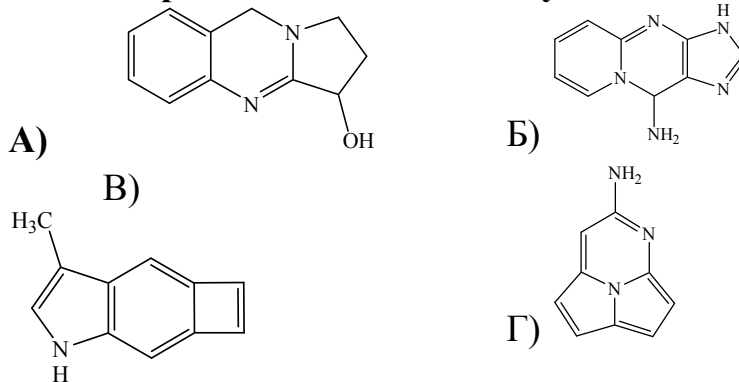
68. За допомогою яких сполук можна синтезувати вазіцин?

- А) бурштинова кислота;
- Б) оксиаміномасляна кислота;
- В) *o*-нітробензол;
- Г) *o*-нітробензилу.

69. Вазіцин має іншу назву...

- А) арбонін;
- Б) пеганін;
- В) вазіц;
- Г) фебріфугін.

70. Яка з приведених нижче сполук є вазіцином?



71. Які структурні елементи входять до складу пеллотину?

- А) одна гідроксигрупа;
- Б) дві метоксигрупи;
- В) фенольний гідроксил;
- Г) гідроване пірльне кільце.

72. До групи папаверину відносять наступні алкалоїди:

- А) нікотин;
- Б) антрацен;
- В) папаверин;
- Г) наркотин.

73. Емпірична формула диметоксибензилдиметоксиізохінолін характеризує...

- А) ацетилмецкалін;
- Б) ангалонідин;
- В) лауданозин;
- Г) папаверин.

74. Який алкалоїд викликає стовбняк:

- А) лауданозин;
- Б) папаверин;
- В) лауданін;
- Г) наркотин.

75. За своєю фізіологічною дією наркотин схожий на...

- А) атропін;
 Б) кислоту ацетилсаліцилову;
 В) морфін;
 Г) нікотинову кислоту.

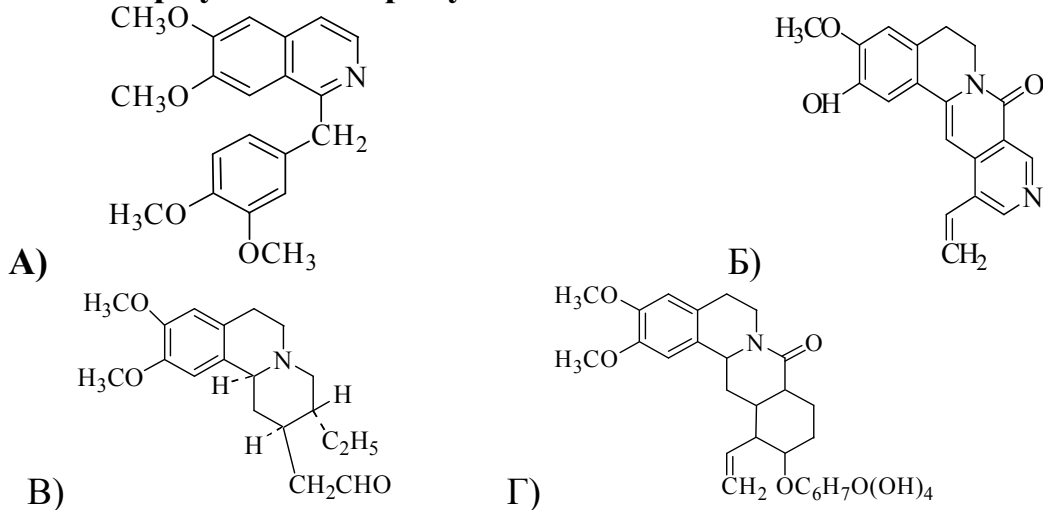
76. Який з наступних алкалоїдів не володіє наркотичними властивостями?

- А) гідрастин;
 Б) морфін;
 В) нікотинова кислота;
 Г) наркотин.

77. Опіанова кислота продукт розщеплення:

- А) морфіну;
 Б) котарніну;
 В) нікотину;
 Г) наркотину.

78. Формула папаверину має вигляд:



79. Який алкалоїд, забарвлений у жовтий колір, можна зустріти у корені барбарису звичайного?

- А) берберин;
 Б) антрацен;
 В) хінін;
 Г) нікотин.

80. Берберин – є ...

- А) сильною основою;
 Б) слабкою основою;
 В) сильною кислотою;
 Г) слабкою кислотою.

81. Звідки були виділені алкалоїди іпекуани?

- А) із рослин роду психотрія;
 Б) із коріння барбарису;
 В) із рослин роду дафінілум;
 Г) із табаку.

82. З яких рослин виділяють алкалоїди групи морфіну?

- А) різних видів маку;
- Б) листя *Coca*;
- В) листя хінного дерева;
- Г) гранатовому дереві.

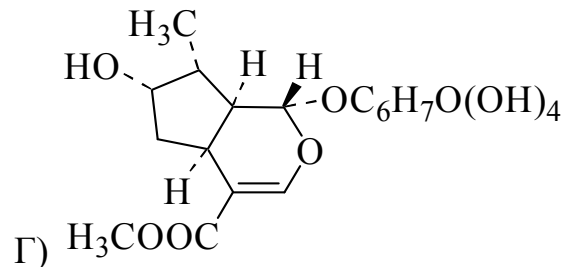
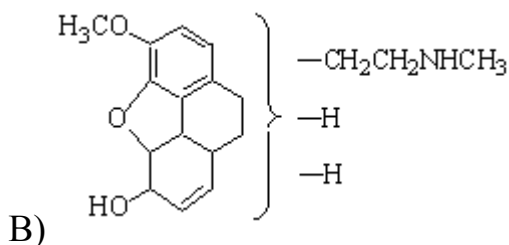
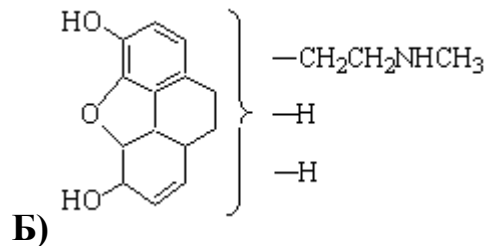
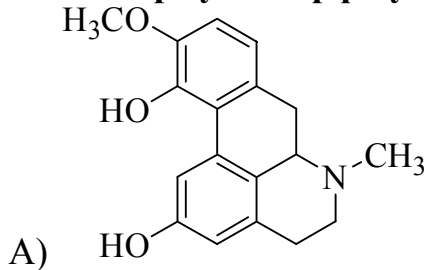
83. Молекула морфіну містять...

- А) одну гідроксильну групу;
- Б) дві гідроксильні групи;
- В) три гідроксильні групи;
- Г) чотири гідроксильні групи.

84. Морфін – є ...

- А) первинним аміном;
- Б) вторинним аміном;
- В) третинним аміном;
- Г) біогеним аміном.

85. Формула морфіну має вигляд:



86. Кодеїн та тебаїн – ...

- А) С-нітропохідне морфіну;
- Б) N-нітропохідне морфіне;
- В) С-метилпохідне морфіну;
- Г) N-метилпохідне морфіну.

87. На що в першу чергу впливає морфін?

- А) серцево-судинну систему;
- Б) центральну нервову систему;
- В) залози внутрішньої секреції;
- Г) залози зовнішньої секреції.

88. Яке застосування має кодеїн?

- А) засіб проти блювоти;
- Б) заспокійливе;
- В) засіб проти кашлю;
- Г) снодійливе.

89. Молекула колхіцину містять...

- А) одну метокси-групу;
- Б) дві метокси-групи;
- В) три метокси-групи;
- Г) чотири метокси-групи.

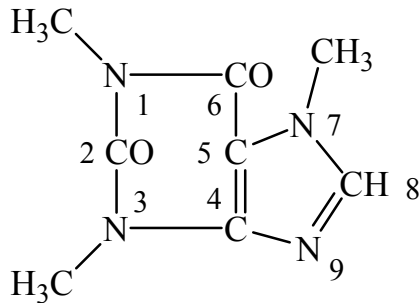
90. Розбавлені мінеральні кислоти розщеплюють колхіцин на...

- А) метиловий спирт і колхіцеїн;
- Б) етиловий спирт і колхіцеїн;
- В) пропіловий спирт і колхіцеїн;
- Г) бутиловий спирт і колхіцеїн.

91. Колхіцин застосовується при лікуванні...

- А) подагри;
- Б) малярії;
- В) пелагри;
- Г) псоріазу.

92. Яку назву має наведена нижче сполука?



- А) морфін;
- Б) кофеїн;
- В) 1,3,7-триметилксантин;
- Г) 1,3,7-триметил-2,6-диоксипурин.

92. Теобромін міститься, головним чином, в...

- А) помідорах;
- Б) малині;
- В) какао;
- Г) цитрусових.

94. Теобромін впливає на ...

- А) серцеву діяльність;
- Б) м'язове скорочення;
- В) роботу шлунково- кишкового тракту;
- Г) опорно-руховий апарат.

95. Пептидні алкалоїди, як правило:

- А) кристалічні;
- Б) рідкі;
- В) емульсії;
- Г) піни.

96. Розрізняють пептидні алкалоїди, що містять:

- А) 13-, 14-, 15-членні кільці;
- Б) 12-, 13-, 16-членні кільця;
- В) 13-, 17-, 10-членні кільця;
- Г) 10-, 11-, 12-членні кільця.

97. Біологічна роль пептидних алкалоїдів проявляється у лікуванні:

- А) діареї;
- Б) гаймориту;
- В) геморою;
- Г) гастриту.

ГЛОСАРІЙ

Алкалоїд – циклічна органічна сполука, що містить нітроген в негативному ступені окислення.

Алкалоїди – природні нітрогеновмісні органічні сполуки основного характеру, які мають природне походження (синтезуються переважно рослинами) та володіють сильною вираженою фізіологічною дією; більшість алкалоїдів відноситься до сполук із гетероциклічним атомом нітрогену в кільці, рідше нітроген знаходиться в бічному ланцюзі.

Алкалоїди дафніфілуму виділені із рослин роду дафніфілум (*Daphniphyllum*) сім. дафніфілових та нараховують близько 30 представників. Більшість містить залишок 2-азабіцикло[3,3,1]-нонану. Розрізняють 6 основних типів: дафніфілін, секодафніфілін, дафнілактон-А, дафнілактон-В, юзуримін, юзурин.

Алкалоїди опію, або **опіоїди**, – клас сполук, які викликають фізичну і психологічну залежність та знаходяться у соку опійного маку (*Papaver somniferum*). Найбільш відомий опійний алкалоїд – морфін.

Алкалоїди хінного дерева – алкалоїди, що містяться у паренхімі кори та є похідними хініну.

Анабазин [β -(α -піперидил)піридин)] – це алкалоїд, який міститься в ожині безлистій (*Anabasis aphylla*), що росте у Середній Азії. Молекула анабазину складається зі зв'язаних простим зв'язком піридинового та піперидинового циклів:

Анабазин – це сильна отрута, тому в медицині прямого призначення не має, але використовується як вихідний матеріал для отримання деяких лікарських препаратів. Так, наприклад, вітамін РР (нікотинова кислота), що отримують з анабазину, використовується для лікування подагри, спазмів судин, при лікуванні ран, що довго не загоюються, виразок і захворювань печінки.

Арекардин ($C_7H_{11}NO_2$, $C_8H_{13}NO_2$). Арекалін, що представляє собою сильно основну олію з температурою кипіння $t_{кип} = 209^\circ C$, є головним алкалоїдом плодів арикової пальми і відрізняється від супутніх йому основ більшою отруйністю (викликає звуження зіниці і відділення слини).

Атропін – алкалоїд, що міститься у красавці (*Atropa belladonna*). Він кристалізується у вигляді призм при температурі $t_{пл} = 115^\circ C$. Атропін представляє собою складний ефір, який при гідролізі дає тропін та (RS)-тропову кислоту.

Гігрин ($C_8H_{15}ON$) і **кускгігрин** ($C_{13}H_{24}ON_2$) – алкалоїди, які зустрічаються разом в листі рослини *Erythroxylon coca*.

І-Гіосциамін був відкритий Гейгером та Гессен (1833р.); у значній кількості ця сполука міститься у різноманітних видах сім. пасльонових. За своїми властивостями він близький до атропіну і відрізняється від нього лише

тим, що є ефіром нерацемічної, а оптично здатної *l*-тропової кислоти. Під дією гарячої води гіосциамін розпадається на тропін і лівообертаючу тропову кислоту, із яких можна синтезувати знов вихідний алкалоїд.

ДЛК (LSD-25) – диетиламід *d*-лізергінової кислоти, що є психотропною речовиною, яка не викликає фізичної залежності. Класифікується як наркотик.

Екстракція – метод вилучення речовини з розчину або сухої суміші за допомогою відповідного розчинника (екстрагентів).

Ефедрин плавиться за температури $t_{пл} = 40^{\circ}\text{C}$; в спирті алкалоїд обертається ліворуч, а у воді – праворуч. Ефедрин збільшує кров'яний тиск, як адреналін, але має перевагу, бо діє при простому прийомі всередину. Приймається, наприклад, при астмі.

Ізохінолінові алкалоїди – алкалоїди, які містять в молекулі залишки 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліна, значно рідше 3,4-дігідроізохіноліна або ізохіноліну.

Індольні алкалоїди – це найбільш велика група сполук цього роду, молекули яких міститься ядро індолу та речовини, які з неї виробляються; це алкалоїди таких рослин як: кутрові, маренові і логанієві. Індольні алкалоїди поділяються на дві форми: алкалоїди, що складаються тільки з одних видів ядер індолу, та такі, що мають молекули з двох складових: індолу та монотерпени.

Юхімбін – це біла кристалічна основа, яка міститься у рослині *Corynanthe yohimbe* сім. маренових; сполука плавиться при температурі 234°C .

Кодеїн ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$) є монометильовим ефіром морфіну, причому в ньому метильована фенольна група; нерозчинний в лугах, здатний окислюватися до кетону – кодеїнону, що одночасно доводить вторинний характер спиртової групи. Кодеїн майже повністю позбавлений наркотичних властивостей, але надає сильнішу тетанізуючу дію, ніж морфін. Він застосовується як засіб проти кашлю. Таке ж вживання знаходять етиловий ефір морфіну – діонін та дигідрокодеїн – паракодин.

Кокаїн ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$). Цей важливий алкалоїд було виділено з листя *Coca* вченим Німаном (1860р.): в південноамериканському листі міститься відносно багато кокаїну (до 1,3%) і мало алкалоїдів, що супутні йому; в ясьькому листі знаходяться пара-супутники кокаїну (до 75% усієї кількості основ). Кокаїн є ефективним стимулятором і навіть одноразове, а тим більше хронічне вживання викликає в організмі різноманітні, часто серйозні порушення. Кокаїн діє безпосередньо на мозок, особливо на лімбічну систему, що містить центри, які відповідають за стан інстинктивної насолоди.

Конволамін, знайдений у в'юнці *Convolvulus pseudocaniabriticus* вченим Ореховим А.П., під дією лугів розпадається на тропін і вератрову кислоту. Окрім того, у рослині міститься друга основа, конвольвін – нортропіновий ефір тієї ж кислоти.

Конгідрин ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}$) – це алкалоїд болиголови, є вторинною основою і містить одну спиртову групу, яка знаходиться у боковому ланцюгу. При окисленні його була отримана *l*-піпеколінова кислота. Конгідрин є

кристалічною речовиною, яка плавиться та кипить за температури: $t_{\text{пл}} = 120 - 121^{\circ}\text{C}$ та $t_{\text{кип}} = 225 - 226^{\circ}\text{C}$ відповідно.

Коніїн ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}$) – це *n*-пропілпіридин. Природний коніїн є правообертаючим ізомером і представляє собою олію ($t_{\text{кип}} = 166^{\circ}\text{C}$), малорозчинний у воді, але добре розчиняється у спирті. Дуже токсичний, викликає параліч центральної нервової системи, рухомих нервових закінчень і м'язів; при великих дозах смерть настає внаслідок зупинки дихання.

Коридалін ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$). В *Corydalis cava* і у інших видах рясту міститься ряд алкалоїдів, які за будовою близькі до берберину і є ізохіноліновими похідними, що мають в молекулі тетрациклінову систему.

Лобелін ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$) – основа, яка міститься у різних видах *Lobelia* (насамперед в *Lobelia inflata*), була встановлена Віландом. Лобелін володіє властивістю збуджувати дихальні центри та використовується в медицині для полегшення і посилення дихання. Рослини *Lobelia* містять, окрім того, ряд інших алкалоїдів родинного типу.

Лупінін ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$) – це алкалоїд, який добре кристалізується. Він містить один атом нітрогену, що належить двом кільцям, і, крім того, одну первинну спиртову групу, так як може бути окислений до карбонової кислоти – лупінінової кислоти, що містить ту ж саму кількість атомів карбону, що й сама основа.

Морфін ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$) є третинним аміном з метильною групою в нітрогену. Він має одну вторинну спиртову групу і один фенольний гідроксил; останній обумовлює його розчинність в лугах.

Морфін діє на ЦНС людини; заспокійливий засіб, а у великих кількостях – наркотик, перешкоджає діяльності периферичних нервів відчуття і тому має велике практичне значення в якості болезаспокійливого засобу.

Наркотин ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_7$). Алкалоїд наркотин належить до головних алкалоїдів опію, в якому його вміст доходить до 10%. Наркотин відкрив Робіке у 1817р.

Нікотин – алкалоїд, міститься у рослинах сім. пасльонових (*Solanaceae*), переважно у листі тютюну (у вигляді лимонної та яблуневої кислот) та в менших кількостях у томатах, картоплі, баклажанах, зелених болгарських перцях. Нікотин складає від 0,3 до 5% від маси тютюну у сухому вигляді. Біосинтез нікотину здійснюється у корінні, а його накопичення – у листі. Нікотин – сильнодіючий нейротоксин. У малих концентраціях речовина діє збуджуючи на ссавців і є одним із основних факторів, відповідаючи за формування залежності паління тютюну.

Опій – молочний сік насінних коробочок різноманітних видів маку (*Papaver somniferum*), широко використовується в азіатських країнах у якості смакової речовини – містить велику кількість алкалоїдів, з яких близько 25 вже виділено.

Опійні основи – алкалоїди групи морфіну, також до цієї групи відносяться: папаверин, лауданозін, наркотин та ін., які було розглянуто

раніше.

Папаверин - плавиться при температурі $t_{\text{пл}} = 147^{\circ}\text{C}$, оптично неактивний, у воді нерозчинний, але добре розчинний у хлороформі. За своїми фізіологічними властивостями схожий з морфіном і кодеїном. Його було виділено з опію Мерком у 1848р. Папаверин слабкий наркотик відносно до морфіну, він створює тетанізуючу дію, що нагадує кодеїн; володіє спазмолітичною дією.

Пептидні алкалоїди – алкалоїди, що містять в молекулі залишок пептиду, зазвичай циклічний; розрізняють пептидні алкалоїди, що містять 13-, 14- та 15-членні кільця.

Піперин ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$). Наряду зі слідами простіших основ (метилпірролін), плоди різноманітних видів перцю (*Piper nigrum*, *Piper longum* тощо) містять головним чином алкалоїд піперин. Алкалоїд представляє собою нейтральну сполуку, яка плавиться при температурі $t_{\text{пл}} = 128 - 129^{\circ}\text{C}$; він добре кристалізується, важко розчиняється у воді і є головним носієм гострого смаку перцю.

Піридинові алкалоїди – моноциклічні основи чи більш складні сполуки, заключні в одне чи декілька конденсованих (чи неконденсованих) ядер; є похідними як самого піридину, так гексагідропіридину (піперидину).

Псевдоефедрин плавиться за температури $t_{\text{пл}} = 118^{\circ}\text{C}$, він є право-обертаючим ізомером. Псевдоефедрин викликають розширення зіниці.

Псевдопельт'єрин (N-метилгранатонін, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$). Він є вищим кільцевим гомологом тропінону і містить два піперидинових кільця. Псевдопельт'єрин представляє собою кристалічну речовину основного характеру із температурою $t_{\text{пл}} = 48^{\circ}\text{C}$. Псевдопельт'єрин використовують в медицині як антигельмінтний засіб.

Склеротіума – сполука білого кольору, яка відноситься до групи алкалоїдів спориньї та є діючим началом спориньї (*Secale cornutum*) –, що паразитує на ржі гриба *Claviceps purpurea*.

Вони викликають скорочення матки. В хімічному відношенні їх можна розглядати як заміщені амідні лізергінової кислоти.

Спартеїн ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2$), **лупанін** ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$) і **анагірин** ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$). Ці алкалоїди, що зустрічаються у багатьох рослинах видів *Cytisus* і *Lupinus*, за своєю структурою подібні.

Стрихнін – це біла кристалічна сполука, яка утворює голки при плавленні за температури 326°C ; зустрічається у насінні чилибухи (*Strychnos nux vomica*). Алкалоїд є дуже отруйною речовиною та використовується для боротьби із гризунами.

Теобромін представляє собою безбарвні кристали з температурою плавлення $t_{\text{пл}} = 351^{\circ}\text{C}$, погано розчинні у воді (1:700), етанолі, діетиловому ефірі, розчинний у водних розчинах лугів, і кислот. Міститься, головним чином, в какао (у кількості 1,5-2%) і парагвайському чаї сім. падубових. Теобромін стимулює вплив на серцеву діяльність, розширює судини серця і мускулатуру бронхів, посилює сечовідділення. Використовуються при

спазмах судин мозку, рідше – при набряках серцевої і ниркової етіології.

Тирамін (*n*-оксіфенілетил) знаходиться в близькому зв'язку з амінокислотою білків, тирозином, і утворюється із нього при нагріванні і при бактеріальному розкладанні. Тирамін знайдено також в споринї, омелі і в дроке *Sarothamnus scoparius* наряду з окситираміном та N-метилокситираміном. Клітини тканин, що відмирають можуть, у фізіологічних умовах, утворювати тирамін з тирозину. Як і два наступних алкалоїди (диптерин і горденін), він належить до протеїногенних амінів. Тирамін викликає сильне скорочення матки, звужує периферійні кров'яні судини збільшуючи кров'яний тиск.

Тригонелін, який можна зустріти, наприклад, у *Trigonella foenum graecum L.*, в гороху, злаках, а також в сечі людини, є бетаїном N-метилнікотинової кислоти, тобто похідним широко розповсюдженої у рослинному і тваринному світі нікотинової кислоти (піридин- β -карбонової кислоти).

Тропеїни – під цією назвою (за Ладенбургом) об'єднують ефіри тропіну із різноманітними кислотами; алкалоїди гіосциамін та атропін також можуть бути розглянуті як тропеїни. Крім того, до цієї групи відносять виділені з *Duboisia myoporoides* алкалоїди пороїдії (ізовалер'яновий ефір нортропіну) та ізопороїдин (2-метилмасляний ефір нортропіну).

Хіназолінові алкалоїди. Невелика група рослинних основ відноситься до похідних хіназоліну. До них належать вазіцин, чи пеганін, який міститься, наприклад, у насінні *Peganum harmala*, арборін (з *Glycosmis arborea*) та фебрифугін (з коріння *Dichroa febrifuga* та інших рослин).

Хінін плавиться при температурі $t_{пл} = 175^{\circ}\text{C}$, малорозчинний у воді, краще в ефірі, ще більш легко у спирті і хлороформі. Хінін швидко вбиває малярійних плазмодіїв, попереджує і виліковує малярію, володіє жарознижувальними властивостями.

Хінолізідинові алкалоїди – алкалоїди, які діють на організм людини і тварин збудливо або паралітично. Найбільш відомими речовинами цієї групи є: цитизин та пахікарпін.

ЛІТЕРАТУРА

1. А. П. Орехов. Химия алкалоидов: 2-е., изд., испр. и доп., М.: Изд-во академии наук СССР, 1955. – 860 с.
2. Гауптман З., Гефе Ю., Органическая химия: Учебное пособие, М.: Химия, 1979. – 832 с.
3. Ким А. М. Органическая химия: Учебное пособие.– 3-е изд., испр. и доп.– Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2002. – 971 с.
4. П. Каррер. Курс органической химии/Под ред. М. Н. Колосова. Ленинград.: Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1960. – 1216 с.
5. Терней А. Л. Современная органическая химия т.2, М.:1981. – 681 с.
6. Черных В. П. и др. Органическая химия: Учебник для фарм. вузов и фак. У 3 кн./В. П. Черных, Б. С. Зименковский, И. С. Гриценко. Кн. 3.
7. Гетероциклические и природные соединения. – Х.: Основа, 1997. – 248 с.
8. В.Г. Беликов. Учебное пособие по фармацевтической химии. М.: «Медицина», 1979. – 552 с.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Издание 12-е Медицина, 1993.
10. А.С. Садыков. Химия алкалоидов. Ташкент: Изд-во Академия наук Узбекской ССР, 1956. – 225с.
11. Н.И. Гринкевич, И.А.Баландина, В.А. Ермакова и др. Лекарственные растения. М.: «Высшая школа», 1991.
12. М.А. Кузнецова. Лекарственное растительное сырье. М.: Высш. шк., 1984. – 207с.
13. И.И. Грандберг. «Органическая химия». М.: Изд-во «Высшая школа», 3-е изд. 1987.
14. Ю.С. Залькинд. «Химия циклических соединений». Л.: Научное Химико-Техническое изд-во НТУ ВСХН СССР, 2-е изд. 1930.
15. Начала органической химии. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. М.: Изд-во: Химия, Кн. 2. 1970. – 824 с.
16. Д. Бартон, У.Д. Оллис. Общая органическая химия. Том 7-12. М.: Изд-во: Химия, 1981 – 1988.

НАВЧАЛЬНЕ ВИДАННЯ
(українською мовою)

Бражко Олександр Анатолійович
Генчева Вікторія Іванівна

БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ. АЛКАЛОЇДИ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для студентів IV курсу біологічного факультету
денної форми навчання
(Напрямок підготовки: 6.040101 «Хімія»;
Галузь знань: 0401 «Природничі науки»)

Рецензент: *В.Д. Бовт*

Коректор: *В.І. Генчева*

Відповідальний за випуск: *Л.О. Омелянчик*