**Биосинтез алкалоидов.**

Алкалоиды в отличие от терпеноидов и полифенолов, объединены в одну общую группу вторичных метаболитов не по биогенетическому, а по чисто формальному признаку – к ним относят разнообразные природные соединения, содержащие в своей молекуле азот и обладающие по этой причине основными свойствами. По биогенетическому же происхождению класс алкалоидов весьма неоднороден, и поэтому невозможно изложить механизм биосинтеза в виде всеобъемлющей схемы.

Тем не менее, и для образования алкалоидов характерны некоторые универсальные принципы. Обусловлено это тем, что при всем обилии форм общим для подавляющего большинства алкалоидов является наличие в их молекуле либо одного из простых пяти- или шестичленных гетероциклов типа, например, пирролидина, пиперидина или пиридина, либо этих же простейших N-гетероциклов, но уже сконденсированных с другими карбо- и гетероциклами с образованием на этой базе более сложных, часто полициклических структур.

Первичными предшественниками алкалоидов почти всегда являются аминокислоты, причем в этой роли чаще всего выступают орнитин, аргинин, лизин, аспарагиновая кислота, тирозин и триптофан. В процессе биосинтеза алкалоидов много раз происходят три важнейшие общие реакции. Это 1) окислительное сочетание фенолов, 2) реакции по типу реакции Манниха и 3) образование шиффовых оснований. Поскольку эти реакции происходят в нескольких биосинтетических путях, мы их здесь рассмотрим.

***1. Окислительное сочетание фенолов.***







Водород гидроксильной группы фенолов легко отщепляется за счет переноса одного их электронов на окисляющий агент с образованием высокореакционноспособного свободного радикала мезомерного фенолята, который быстро исчезает, главным образом в результате сочетания (димеризации); сочетание этихфенолятных радикалов может осуществляться путем орто-орто, орто-пара или пара-пара. В живых тканях фенолятные радикалы (ионы) образуются в результате каталитической деятельности ферментов, таких, как лакказа, участвующая в образовании лигнина и фенолазы, ответственные за полимеризацию флавоноидов.

***2. Реакция Манниха***

А

 Б



В реакцию Манниха вовлекается три компоненты: первичный или вторичный амин, карбонильное соединении (альдегид или тиоэфир типа K-S-CoA), а также соединение, генерирующее карбоанион отщеплением протона от С-Н кислот (ацетоуксусный или малоновый эфир в классическом варианте).

***3. Образование шиффовых оснований***



Образование оснований Шиффа (называемых также азометинами) легко проходит, часто при обычных условиях и без привлечения какого-либо катализа, при взаимодействиипервичных аминов с альдегидами и кетонами. В случае биосинтеза алкалоидов эта реакция реализуется как внутримолекулярно, формируя азотистый гетероцикл, так и межмолекулярно, увеличивая углерод-азотистую цепочку.

Важнейшей стадией в биосинтезе любых алкалоидов несомненно является первичная циклизация их алифатических предшественников, ведущая к образованию тех простейших азотсодержащих гетероциклов, их которых в разных комбинациях построено основное циклическое ядро этих соединений.

***1. Биосинтез алкалоидов из орнитина.***

*а) Формирование пирролидинового кольца*



Аминокислота орнитин на первой стадии биосинтеза подвергается декарбоксилированию с образованием соответствующего ему симметрического диамина – путресциана. Далее следует метилирование одной из аминогрупп путресцина, а после этого – окислительное дезамиринованиеметилпутресцина, в результате чего образуется N-метиламинобутаналь. При циклизации этого альдегида возникает катион N-метилпирролиния, который и является непосредственным предшественником пирролидинового кольца у всех алкалоидов, имеющих в своем составе этот пятичленный азотсодержащий гетероцикл.



Биосинтез бициклического ядра тропановых алкалоидов можно рассматривать как продолжение биосинтеза пирролидинового кольца. Образовавшийся на этом пути катион N-метилпирролинияконденсируется с кислотой ацетоуксусной, в результате чего образуется кислота гигрин-α-карбоновая. После декарбоксилирования этой кислоты возникает гигрин, который через одну-две промежуточную стадии превращается в тропин – соединение характерной бициклической структуры, скелет соединения представляет собой конденсат пирролидинового и пиперидинового ядер с общим для обоих колец атомом азота. Образуя сложный эфир с троповой кислотойтропин дает начало семейству тропановых алкалоидов.

*б) Формирование пирролизидинового кольца*

Пирролизидиновое ядро алкалоидов, представляющее собой циклическую структуру, составленную из двух пирролидиновых колец с общим атомом азота, образуется также из орнитина через стадию промежуточного продукта – путресцина.



В данном случае этот диамин сначала подвергается окислительному дезаминированию или переаминированию с образованием 4-аминобутаналя, две молекулы которого затем соединяются, давая шиффово основание. Последнее циклизуется, после чего следует отщепление аминогруппы, полное восстановление циклического ядра и во многих случаях еще и гидроксилирование. В результате образуются специфические специфические бициклические производные типа пирролизидиновых спиртов или так называемые нециновые основания, которые и являются основным структурным элементом всех пирролизидиновых алкалоидов.

***2. Биосинтез алкалоидов из лизина.***

*а) Формирование пиперидинового кольца*

Лизин может превращаться в пиперидин тремя путями. По первому из них из лизина путем окислительного дезаминирования отщепляется α-аминогруппа. В результате этого образуется кислота ε-амино-α-кетокапроновая, которая затем спонтанно циклизуется в кислоту пиперидин-2-карбоновую. Из последней при декарбоксилировании возникает пиперидеин – непосредственный предшественник пиперидинового кольца алкалоидов. 

По другому механизму путь к образованию того же предшественника начинается с отщепления от лизина концевой аминогруппы. В таком случае промежуточными продуктами являются полуальдегид кислоты α-аминодиадипиновой и кислота пиперидеин-6-карбоновая.



Наконец, возможен и путь через декарбоксилирование лизина в симметричный амин – кадаверин. Далее по этому механизму следует дезаминирование кадаверина в 5-аминопентаналь с последующим замыканием алифатической цепи аминоальдегида и образованием пиперидина.



*б) Формирование хинолизидинового кольца*

На более отдаленных стадиях биосинтеза пиперидиновых алкалоидов пиперидеин может вступать в реакцию с различными другими метаболитами, после чего обычно следуют дополнительные реакции конденсации, циклизации, окисления и т.д. В результате образуется вся разнообразная гамма пиперидиновых алкалоидов, большинство которых имеют сложную би-, три- или тетрациклическую структуру. Среди них наиболее харакатерными являются алкалоиды, основной структурный элемент которых представлен одно- или двукратным хинолизидиновым ядром – циклической структурой из двух конденсированных колец пиперидина, имеющих общий атом азота.

Биосинтез лупинина происходит через межмолекулярную конденсацию типа альдольной. Продукт альдольной конденсации, будучи имином (основанием Шиффа), гидролизуется и после окислительного дезаминирования превращается в диальдегид. Последний в результате реакции нуклеофильного присоединения-отщепления и последующего восстановления образует хинолизидиновую гетероциклическую систему.



***3. Биосинтез алкалоидов из тирозина.***

В случае биосинтеза изохинолинового ядра, являющегося основным структурным элементом, являющегося основным структурным элементом разнообразных изохинолиновых алкалоидов, предшественником служит ароматическая аминокислота тирозин. В этом процессе тирозин сперва окисляется в 3,4-дигидроксифенилтирозин (ДОФА), после чего следует декарбоксилирование с образованием дофамина. Далее образовавшийся дофамин вступает в реакцию с карбонильным соединением, что и приводит к замыканию гетероциклического кольца и образованию изохинолинового кольца. В большинстве случаев дофамин реагирует с карбонильным производным тирозина – кислотой 3,4-дигидроксифенилпировиноградной. В результате получаются трехкольцевые изохинолиновые алкалоиды типа бензилизохинолинов, из которых путем различных модификаций структуры далее образуются все остальные изохинолиновые алкалоиды более сложного строения.



***4. Биосинтез алкалоидов из триптофана.***

Индольное ядро широко распространенных происходит от триптофана, который на первой стадии биосинтеза обычно подвергается дикарбоксилированию с образованием триптамина. Далее могут следовать разные типы конденсации триптамина (или его N-метильного производного) с разнообразными метаболитами, причем этот процесс, как правило, сопровождается циклизацией с образованием другого шести- или пятичленного N-гетероцикла, а часто также некоторых циклических структур. Так при конденсации триптамина с активированным ацетатом образуются индольные алкалоиды типа гармана.



***5. Биосинтез пуриновых алкалоидов.***

Важная группа пуриновых алкалоидов отличается от других алкалоидов, тем, что их предшественниками являются не аминокислоты, а промежуточные продукты биосинтеза нуклеиновых кислот. Исходным соединением является ксантозин, который через промежуточные стадии N-метилксантозина, N-метилксантина и теобромина превращается в кофеин. Теофиллин образуется из кофеина путем деметилирования пятичленного гетероцикла последнего.

