

Растительные алкалоиды — производные полиметиленаминов

Л.Н.Рогоза, Н.Ф.Салахутдинов, Г.А.Толстикова

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук

630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9, факс (3832)30–4980

Рассмотрены и систематизированы данные о строении и биологической активности растительных алкалоидов — производных биогенных полиметиленаминов: путресцина (1,4-диаминобутана), спермидина (1,8-диамино-4-азаоктана) и спермина (1,12-диамино-4,9-диазадодекана). Приведены также данные о структуре и биологической активности их синтетических аналогов.

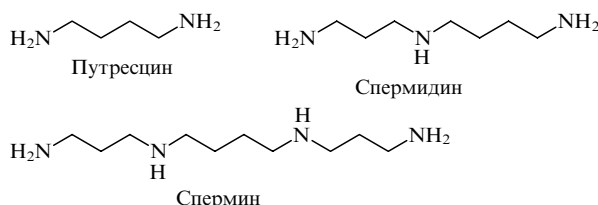
Библиография — 84 ссылки.

Оглавление

I. Введение	411
II. Линейные полиметиленаминные алкалоиды	412
III. Циклические полиметиленаминные алкалоиды	416

I. Введение

Биогенные полиметиленамины — путресцин, спермидин и спермин — найдены в заметных количествах во всех живых клетках.



Они являются естественными продуктами аминокислотного метаболизма растений и животных.^{1,2} Полиамины участвуют во многих биологических процессах.^{1,3} Биогенные полиметиленамины обладают ценной биологической активностью, что стимулирует развитие методов синтеза как их самих, так и их синтетических аналогов.[†]

Л.Н.Рогоза. Кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории лесохимии и природных биологически активных соединений НИОХ СО РАН. Телефон: (3832)30–9733, e-mail: rogoza@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: химия природных соединений.

Н.Ф.Салахутдинов. Доктор химических наук, заведующий отделом химии природных и биологически активных соединений того же института. Телефон: (3832)30–9733, e-mail: anvar@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: химия природных соединений, каталитические превращения терпеноидов.

Г.А.Толстикова. Академик, советник РАН, профессор.

Телефон: (3832)30–4980, e-mail: gtolstik@nioch.nsc.ru

Область научных интересов: синтетическая органическая химия, металлокомплексный катализ, химия природных соединений.

Дата поступления 7 апреля 2004 г.

Формы природных полиаминов очень разнообразны. Они встречаются либо в виде свободных алифатических оснований, либо входят в состав алкалоидов, которые принято относить к вторичным метаболитам, в виде структурных единиц.

Настоящий обзор посвящен алкалоидам растительного происхождения, содержащим в составе молекул фрагменты путресцина, спермидина и спермина. Эти алкалоиды играют важную роль во многих стадиях развития растений — в цветении, созревании плодов, старении, а также во взаимодействии растений с окружающей средой.^{4,5} В зависимости от типа образующего их полиамина они могут быть разделены на три группы — путресциновые, спермидиновые и сперминовые. Каждая из этих групп представлена как циклическими, так и линейными соединениями. Особую группу алкалоидов составляют лактамы.

В настоящем обзоре рассматриваются работы, опубликованные в период 1992–2003 гг., в которых описаны методы выделения этой группы алкалоидов из растений, определение их структуры и биологической активности, а также работы, посвященные модифицированию структуры природных соединений с целью создания медицинских препаратов направленного действия. При необходимости приводятся ссылки и на более ранние работы.

Как правило, для природных соединений используют тривиальные названия, образованные от названий растений-продуцентов. У некоторых линейных производных полиметиленаминов такие названия отсутствуют. Для них использовали заместительную номенклатуру. В этом случае за основу брали путресциновый, спермидиновый или сперминовый фрагмент, а атомам азота присваивали номера, указывающие их место в соответствующей цепи.

[†] Синтетические производные полиметиленаминов в последнее время рассматриваются как весьма перспективные противоопухолевые и противомикробные агенты.¹

II. Линейные полиметиленаминовые алкалоиды

Алкалоиды линейного строения, содержащие фрагменты спермина, спермидина, путресцина или гуанидинопутресцина, представлены амидами различных карбоновых кислот (*N*-ацилполиамины). Как правило, в структуре этих производных имеется один фрагмент полиамина. Исключением является алкалоид тенулобин, найденный в растениях рода *Oncinotis* (сем. Аросупасеае), в состав которого входят как сперминовый, так и спермидиновый фрагменты.

Среди карбоновых кислот, наиболее часто входящих в состав линейных производных спермина и спермидина, необходимо отметить коричную кислоту и ее производные — *n*-кумаровую (*n*-гидроксикоричную), кофейную (3,4-дигидроксикоричную), феруловую (4-гидрокси-3-метоксикоричную), 3,4-диметоксикоричную, реже дигидроксикоричные кислоты.

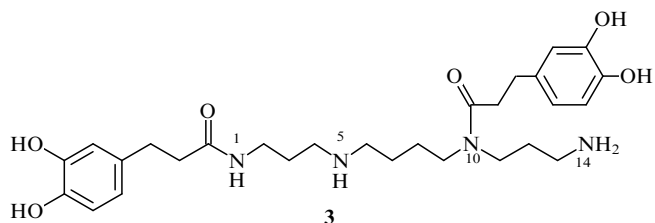
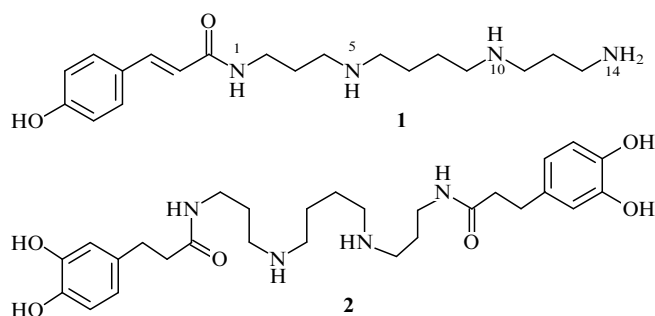


В ряде случаев в качестве карбоновых кислот выступают бензойная и гексадекан-1,16-диовая кислоты. В линейных производных путресцина, помимо названных карбоновых кислот, встречаются также алифатические кислоты и карбоксипроизводные флаваглинов⁶ — циклопента[*bc*]бензопиранов (аглаинов, аглафорбезинов) и бензо[*b*]оксепинов (форбаглинов).

Амиды коричных кислот содержатся во многих высших растениях.^{7,8} Они найдены в репродуктивных органах (пыльниках) в качестве главного компонента пыльцы, а также в других частях растений. Присутствие этих соединений связывают с реакцией растений на патогенное воздействие — вирусную или грибковую инфекцию.⁹

1. Линейные производные спермина

Линейных производных спермина известно немного. Простейшим природным амидом спермина является 1-(*N*-кумароил)спермин (1).¹⁰ К линейным производным спермина относятся также кукоамины А (2) и В (3), выделенные из коры корней *Lucium chinense*. Эти соединения содержат фрагменты дигидрокофейной кислоты.¹¹



2. Линейные производные спермидина

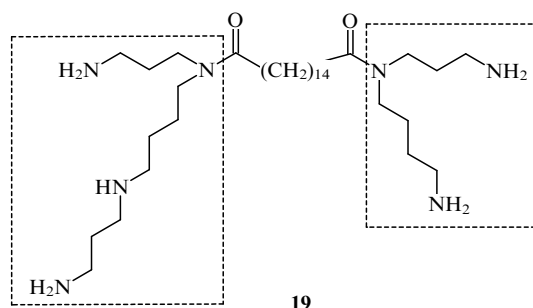
Для спермидина известны моно- (4–6), ди- (7–10) и триацильные (11–18) производные коричных кислот.^{7,9,10,12–15} В табл. 1 приведены известные амиды спермидина, выделенные из растений. Моноамид 4 и его синтетический изомер 5, различающиеся только положением среднего атома азота в полиаминовой цепи, образуются в результате ацилирования первичной аминогруппы. Среди диамидов известны соединения, замещенные во всех возможных попарных сочетаниях — N¹ и N⁵; N¹ и N¹⁰; N⁵ и N¹⁰. Заместителями могут служить как фрагменты одной и той же кислоты (соединения 7–9), так и фрагменты разных кислот (соединение 10). Тризамещенные

Таблица 1. Алкалоиды — линейные производные спермидина.

Алкалоид	R ¹	R ²	R ³	Продуцент	Ссылки
<i>Монозамещенные производные</i>					
4	<i>n</i> -Кумароил	H	H	—	10
5	H	H	<i>n</i> -Кумароил	Синтетический	10
6	H	Бензоил	H	<i>Oncinotis tenuiloba</i> Stapf	12
<i>Дизамещенные производные</i>					
7	<i>n</i> -Кумароил	<i>n</i> -Кумароил	H	<i>Pterocarya fraxinifolia</i> , <i>Aphelandra tetragona</i> , <i>A. chamissoniana</i>	13, 14
8	<i>n</i> -Кумароил	H	<i>n</i> -Кумароил	<i>A. tetragona</i> , <i>A. chamissoniana</i>	14
9	Ферулоил	Ферулоил	H	<i>Betula verrucosa</i>	13
10	Кофеил	H	Ферулоил	<i>Corylus avellana</i>	13
<i>Тризамещенные производные</i>					
11	<i>n</i> -Кумароил	<i>n</i> -Кумароил	<i>n</i> -Кумароил	<i>Quercus dentata</i> , <i>Q. alba</i> , <i>A. tetragona</i> , <i>A. chamissoniana</i>	7, 9, 14
12	Кофеил	Кофеил	Кофеил	<i>Q. dentata</i> , <i>Q. alba</i>	7, 9
13	Ферулоил	Ферулоил	Ферулоил	<i>Hippeastrum hortorum</i>	15
14	<i>n</i> -Кумароил	<i>n</i> -Кумароил	Кофеил	<i>Q. dentata</i>	7, 13
15	<i>n</i> -Кумароил	Кофеил	<i>n</i> -Кумароил	<i>Q. alba</i>	9
16	<i>n</i> -Кумароил	Кофеил	Кофеил	<i>Q. dentata</i>	7
17	Ферулоил	Кофеил	Кофеил	<i>Q. dentata</i>	13
18	<i>n</i> -Кумароил	Кофеил	Ферулоил	<i>Q. dentata</i>	13

производные спермидина наиболее многочисленны, причем заместителями могут быть как фрагменты одной кислоты (соединения **11–13**), так и двух разных кислот (соединения **14–17**). Алкалоид **18** — единственный известный алкалоид спермидина, содержащий три разных ацильных заместителя (фрагменты кумаровой, кофейной и феруловой кислот).

Линейные производные спермидина помимо фрагментов коричных кислот могут содержать и фрагменты других кислот. Так, из листьев растения *Oncinotis tenuiloba* Stapf (Аросупасеае) были выделены 5-*N*-бензоилспермидин (**6**)¹² (моноамид) и тениюлобин (**19**) (диамид).¹⁶ Последний является диамином гексадекан-1,16-диовой кислоты, содержащим сперминовый и спермидиновый фрагменты. Соединение **19** было выделено также из среднеазиатского растения *Salsola subaphylla*¹⁷ и описано под названием субафиллин.



3. Линейные производные путресцина

Моно- и диацильные производные путресцина характеризуются большим разнообразием заместителей. В табл. 2 приведены выделенные из растений моно- и диамины путресцина.^{5, 6, 18–27}

Так, аминоксиды **20**, **21** и диамины **22–25** содержат стандартные фрагменты коричной, феруловой, кумаровой и бензойной кислот. Алкалоид **24** известен под двумя назва-

ниями — пирамидатин (выделен из растения *Aglaia pyramidata* Hance (синоним *Aglaia silvestris*)^{6, 21} и хапламидин (выделен из растения *Haplophyllum latifolium*).²⁰ Характерно, что из этого же растения выделен дибензоат путресцина — хапламид (**25**).²²

В растениях рода *Aglaia* (Meliaceae), состоящего из 130 видов двудомных деревьев и кустарников, которые распространены главным образом в тропических и субтропических регионах мира, найдены диамины путресцина, содержащие различные ароматические и алифатические кислоты. В зависимости от строения заместителей R¹ и R² эти диамины можно разделить на два типа — простые и сложные. К простым диаминам относятся соединения (**26–30**),^{21, 23–25} содержащие в качестве заместителя R¹ коричную кислоту или ее производные, а также два серосодержащих диамина метилтиоакриловой кислоты^{21, 26} — аглаитиодулин (**31**) и аглаидитиодулин (**32**) — и эдулимид (**33**),^{21, 26} содержащий третий заместитель (ацетильную группу) при атоме азота и являющийся единственным среди представленных соединений имидом дигидрокориновой кислоты. К сложным диаминам относятся соединения, содержащие аглаиновые (**34, 35**), аглафорбезиновые (**36**) и форбаглиновые (**37, 38**) структурные фрагменты.^{21, 23, 24} Простые диамины аккумулируются преимущественно в листьях растений, а амины более сложного строения — как правило, в коре.

Чаще всего из одного и того же растения выделяют сразу несколько аминов различных типов, что может означать наличие близких биогенетических связей между этими соединениями. Так, дасикламид **27** в реакции циклоприсоединения с флавоноидом может превратиться в диамины **35–38**, поэтому он предположительно рассматривается как биосинтетический предшественник этих соединений.²⁴

4. Линейные производные гуанидинопутресцина

Гуанидинопутресцин, образующийся, вероятнее всего, в результате ферментативного декарбоксилирования арги-

Таблица 2. Алкалоиды — линейные производные путресцина.

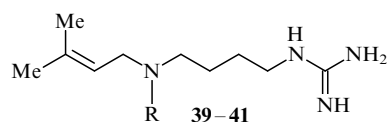
Алкалоид	Тривиальное название	R ¹	R ²	Продуцент	Ссылки
20	—	<i>n</i> -Кумароил	H	<i>Hordeum vulgare</i>	5
21	—	Ферулоил	H	<i>H. vulgare</i>	5
22	—	Ферулоил	Ферулоил	Хлебные злаки, кукуруза	18, 19
23	—	<i>n</i> -Кумароил	Ферулоил	Хлебные злаки, кукуруза	18, 19
24	Хапламидин (пирамидатин)	Циннамоил	Бензоил	<i>Haplophyllum latifolium</i>	20
25	Хапламид	Бензоил	Бензоил	<i>(Aglaia pyramidata</i> Hance) <i>H. latifolium</i>	6, 21 22
26	Грандиамид В	Циннамоил		<i>Aggl. grandis</i> Korth.	21, 23
27	Дасикламид	Циннамоил		<i>Aggl. dasyclada</i>	24
28	Грандиамид С	Циннамоил		<i>Aggl. grandis</i> Korth.	21, 23
29	Секопириферин	Циннамоил		<i>Aggl. gracilis</i> A.C.Smith	21, 25

Таблица 2 (окончание).

Алка- лоид	Тривиальное название	R ¹	R ²	Продуцент	Ссыл- ки
30	(+)-Сеоодорин	Циннамоил		<i>Agl. gracilis</i> A.C.Smith	21, 25
31	Аглаитиодулин			<i>Agl. edulis</i> A.Gray, <i>Agl. leptantha</i> Miq.	21, 26, 27
32	Аглаидитиодулин			<i>Agl. edulis</i> A.Gray, <i>Agl. leptantha</i> Miq.	21, 26, 27
33	Эдулимид ^a	Циннамоил		<i>Agl. edulis</i> (синоним <i>Agl. pirifera</i> Hance)	6
34	Грандиамид А			<i>Agl. grandis</i> Korth.	21, 23
35	Бисамид аглаинового типа ^b			<i>Agl. dasyclada</i>	24
36	Бисамид аглафор- безинового типа ^b			<i>Agl. dasyclada</i>	24
37, 38	Бисамиды форб- аглинового типа ^b			<i>Agl. dasyclada</i>	24
		37: R ³ = R ⁴ = R ⁵ = H; 38: R ³ = R ⁴ = Me; R ⁵ = глюкозил.			

^a Эдулимид является триамидом; он содержит дополнительный заместитель Ac при атоме N⁶. ^b Приведены названия структурного типа.

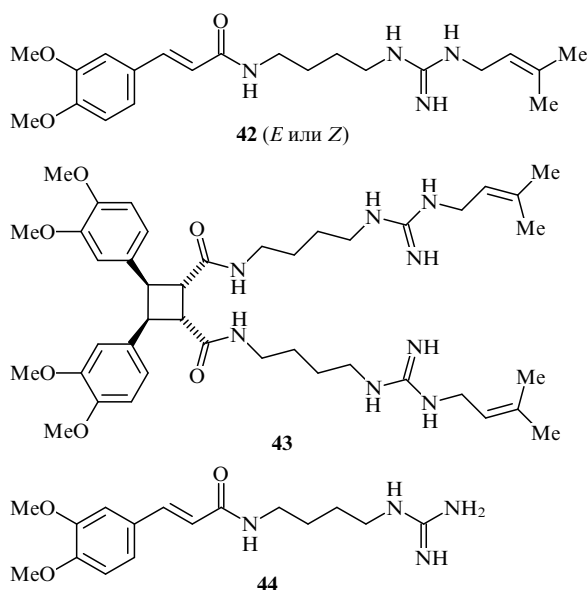
нина, далее может претерпевать превращения различной степени сложности. Первое простое производное гуанидинопутресцина — сферофизин (39) — было выделено из среднеазиатских растений *Sphaerophysa salsula* и *Smirnovia turkestanica*.²⁸ Ацетат и малонат сферофизина, получившие названия смирновин (40) и смирновинин (41),²⁹ также выделены из *Smirnovia turkestanica*.



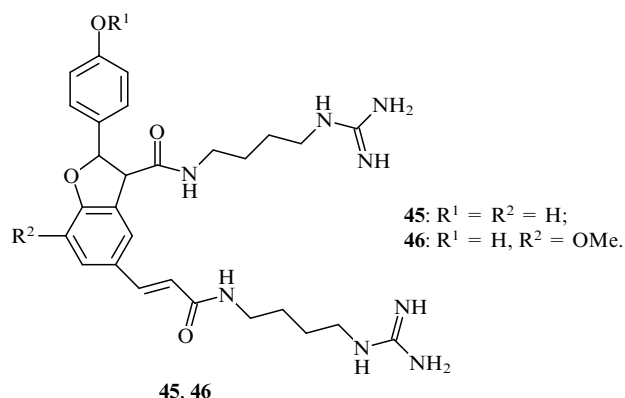
R = H (39), C(O)Me (40), C(O)CH₂CO₂H (41).

Более сложные производные гуанидинопутресцина с 3,4-диметоксикоричным фрагментом были найдены в венесуэльском растении *Verbesina caracasana* Fries. Одно из них,

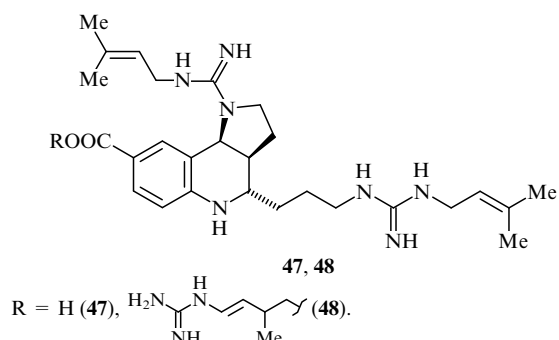
названное каракасанамидом (**42**), было выделено в виде смеси *E*- и *Z*-форм.^{30, 31} Второе — караксандиамид (**43**) — является циклобутановым димером каракасанамида **42**,^{31, 32} и третье — 1-(3,4-диметоксициннамоиламино)-4-гуанидинобутан (**44**).³³



Бензофурановые производные, содержащие в качестве заместителей два остатка гуанидинопутресцина, — алкалоиды (+)-хордатины **A** (**45**) и **B** (**46**) — были выделены из проростков семян овса (*Hordeum vulgare* L.).³⁴



Еще более сложно построены молекулы мартинеллиновой кислоты (**47**) и ее эфира — мартинеллина (**48**), выделенные из корней тропической лианы *Martinella iquitosensis*.³⁵ Молекулы этих соединений содержат пирролохинолиновый скелет и несколько гуанидиновых групп, в том числе гуанидинопутресциновую группу.

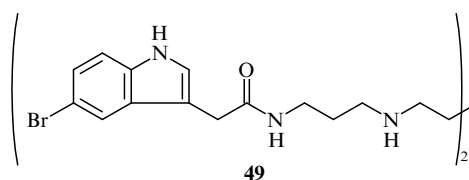


Следует отметить, что ранее такой скелет у природных соединений не встречался.

5. Биологическая активность линейных алкалоидов

Линейные алкалоиды проявляют различные виды биологической активности. Так, кукоамин **A** (**2**) обладает гипотензивной активностью, что послужило основанием для синтеза и биологического изучения всех его региоизомеров в качестве потенциальных гипотензивных средств.³⁶ Кроме того, он является смешанным ингибитором трипанотионредуктазы ($K_i = 1.8$ мкмоль $\cdot$ л⁻¹ и $K_{ii} = 13$ мкмоль $\cdot$ л⁻¹) — уникального фермента паразитических простейших трипаносом и лейшманий. Важной особенностью кукоамин **A** является то, что он не воздействует на фермент человека с похожей защитной функцией.

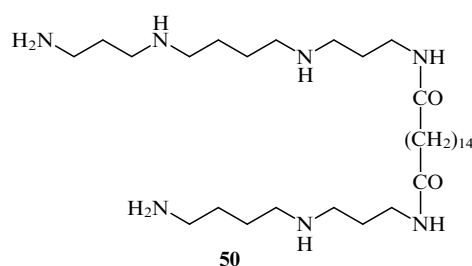
Синтетические моно- и диацильные аналоги кукоамин **A** на основе спермина и спермидина также ингибируют трипанотионредуктазу, однако они менее эффективны ($K_i = 11 - 607$ мкмоль $\cdot$ л⁻¹).³⁷ При изучении серии ингибиторов на основе кукоамин **A**, полученных с использованием методов твердофазной комбинаторной химии, было найдено соединение **49** — сперминовое производное 5-броминдол-3-илуксусной кислоты,³⁸ обладающее наибольшей ингибирующей активностью ($K_i = 0.076$ мкмоль $\cdot$ л⁻¹).

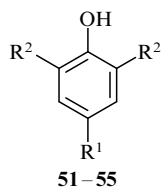


Монозамещенные 1-(*N*-кумарил)спермин (**1**) и 1-(*N*-кумарил)спермидин (**4**) обратимо и дозозависимо ингибируют нейромышечные синапсы у насекомых ($IC_{50} = 70$ и $60 - 200$ мкмоль $\cdot$ л⁻¹ соответственно), что открывает путь к пониманию их роли в растениях в качестве средства химической самозащиты растений от насекомых-вредителей. Структурно близкие к этим соединениям полиаминные токсины пауков обладают необратимым блокирующим эффектом ($IC_{50} = 0.1$ мкмоль $\cdot$ л⁻¹).¹⁰

Триамиды **11**, **12** и **15** обнаружили фунгицидную активность. Они воздействуют на рост мицелия патогенного гриба *Pyrenophora avenae*, уничтожающего листья овса, и значительно снижают инфицирование семян ячменя пылевидной ложномучистой росой.⁹

Среди синтетических аналогов тениюлобина **19** следует отметить изотениюлобин (**50**)³⁹ и ароматические производные **51 - 55**.³⁹ Структурное сходство тениюлобина **19** с токсинами пауков и ос, являющимися ингибиторами глутаматных рецепторов центральной нервной системы, послужило основанием для проводимого в настоящее время биологического тестирования этих соединений на ингибирование ионотропных глутаматных рецепторов.⁴⁰





- 51: $R^1 = \text{Bu}^t$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2](\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$;
 52: $R^1 = \text{Bu}^t$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2](\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$;
 53: $R^1 = \text{Bu}^t$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$;
 54: $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2](\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$;
 55: $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2](\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$.

Предполагается, что симметричные и несимметричные аналоги тениюлобина на основе гексадекан-1,16-диовой кислоты и спермидина, спермина и их укороченных аналогов могут быть потенциальными ингибиторами транспорта полиаминов. В настоящее время разработана методология получения этих соединений, а их способность воздействовать на метаболизм полиаминов находится в стадии изучения.⁴¹

Биологическая активность свойственна и некоторым дизамещенным путресцинам. Так, соединения **22** и **23** обратимо ингибируют α -глюкозидазу[‡] — фермент, участвующий в катаболизме углеводов. Проведенные исследования взаимосвязи структура–активность показали, что ингибирующая активность этих соединений обусловлена наличием гидроксильной группы в ароматическом кольце.²⁵

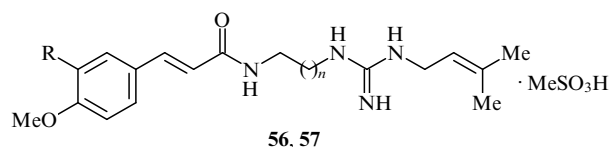
Серосодержащие бисамиды — аглаитиодулин (**31**) и аглаидитиодулин (**32**) — обладают слабой активностью против вируса герпеса типов 1 и 2 (в нецитотоксичной концентрации),²⁶ а пирамидатин (**24**) проявляет антилейкемические свойства *in vivo*.⁴²

Выделение сферофизина (**39**) и обнаружение у него гипотензивной активности стало важным событием в терапии гипертонической болезни. Впервые была показана перспективность производных гуанидинопутресцина в качестве эффективных гипотензивных агентов. Бензоат сферофизина[§] используется для лечения гипертонии и как родовспомогательное средство в акушерско-гинекологической практике.⁴³ Гипотензивное действие проявляет и смирновин (**40**).⁴⁵

Среди других производных гуанидинопутресцина заслуживают внимания водорастворимый каракасанамид (**42**, *Z*-форма) и каракасандиамид (**43**), обладающие гипотензивным фармакологическим действием. Каракасанамид (**42**) может быть использован для лечения артериальной гипертонии средней степени (по активности он сравним с резерпином и папаверином). Каракасандиамид (**43**) — более перспективное гипотензивное и антигипертензивное средство, чем соединение **42**, так как он не имеет таких побочных эффектов как рефлексная тахикардия и пониженный сердечный инотропизм, свойственных большинству антигипертензивных и сосудорасширяющих лекарственных средств.³¹

Среди синтетических аналогов соединения **44** с модифицированными диаминоалкановой цепью или ацильным фрагментом найдены перспективные гипотензивные агенты.³³ Установлено, что производное **56** с остатком (*E*)-*n*-метоксикоричной кислоты обладает более высоким гипотензивным эффектом, чем соединение **44**. Варьирование числа метиленовых групп в диаминоалкильной цепи (соединения типа **57**)

не привело к изменению показателей активности. В фармакологических дозах все изученные соединения показали гипотензивный и легкий позитивный инотропный эффекты без существенного хронотропного и респираторного действия.



- 56: $R = \text{H}$, $n = 3$; 57: $R = \text{OMe}$, $n = 1 - 5$.

Хордатины А (**45**) и В (**46**) обладают противогрибковой активностью.³⁴

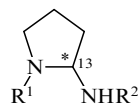
Имеются сведения об использовании тринадцатую различными этнолингвистическими группами из девяти стран Южной Америки тропических лиан рода *Martinella* (Bignoniaceae) — *M. iquitensis* A.Sampaio и *M. obovata* (HBK) Bureau et K.Schum — в качестве народного средства против глазных болезней. Так, племена амазонских индейцев Перу используют сок очищенной коры корней лианы *M. obovata*. Одна-две капли такого сока незамедлительно снижают воспаление в глазу, инфицированном одним или группой микроорганизмов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии. Установлено, что за этот эффект ответственны мартинеллиновая кислота (**47**) и мартинеллин (**48**). Интересно, что они оказались единственными природными непептидными антагонистами брадикининовых (ВК) V_1 - и V_2 -рецепторов, причем мартинеллин (**48**) более активен. Таким образом, сок коры корней лианы *M. obovata* обладает одновременно и противовоспалительным, и обезболивающим действием. У мартинеллина (**48**) обнаружены также свойства антагониста гистаминергических, α -адренергических, мускариновых рецепторов и умеренная антибиотическая активность, при этом он характеризуется низкими показателями цитотоксичности и литической активности (в отношении эритроцитов). Очевидно, что такое сочетание противовоспалительных, анальгетических и противомикробных свойств является эффективным при лечении конъюнктивитов.³⁵

III. Циклические полиметиленаминовые алкалоиды

Еще одним важным классом полиаминовых алкалоидов являются циклические соединения, содержащие полиаминовый скелет. Их можно разделить на два основных подтипа — производные циклопутресцина (в виде 2-аминопирролидинов) и макроциклические лактамы (8–22-членные), содержащие биогенные основания, главным образом спермин и спермидин. Путресцин, спермидин и спермин могут входить в состав циклов либо полностью, либо частично.

1. Производные циклопутресцина

Производные циклопутресцина представлены редко встречающимися в природе алкалоидами с 2-аминопирролидиновым фрагментом (пирролидиновые бисамиды), которые обнаружены только в растениях рода *Aglaia* (Meliaceae). Выделенные из растений этого рода аминопирролидиновые бисамиды приведены в табл. 3.



[‡] Ингибиторы α -глюкозидаз — пероральные сахароснижающие препараты — широко применяются для лечения диабета последние 8–10 лет, но поиск новых более безопасных ингибиторов остается актуальным.

[§] В настоящее время бензоат сферофизина широкого применения не имеет.⁴⁴

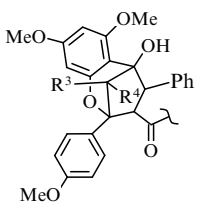
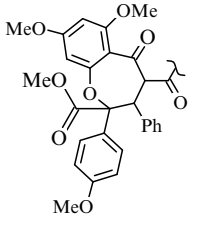
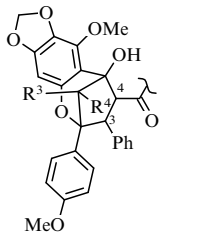
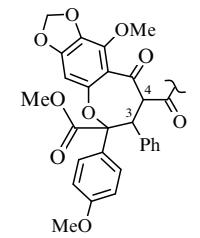
В зависимости от строения заместителей R^1 и R^2 все аминопирролидиновые бисамиды можно разделить на два типа — простые и сложные. Бисамиды простого строения (соединения 58–65) содержат в качестве заместителей R^1 и R^2 остатки различных карбоновых кислот. Бисамиды сложного строения в качестве заместителя R^2 содержат остаток карбоновой кислоты, а в качестве заместителя R^1 — аглаиновые (66–69), аглафорбезиновые (70, 71), форбаглиновые (72, 73), тапсакиновые (74) и тапоксепиновые (75) структурные фрагменты. Такие сложные бисамиды являются характерными вторичными метаболитами 30 изученных видов рода *Aglaia* и относятся к флаваглинам.⁶ Предполагается, что в состав флаваглинов входит флавоноид и фрагмент коричной кислоты. Различают три структурных типа флаваглинов — циклопента[*b*]бензофураны (рокагламиды,⁴⁹ аглароксин А, паннеллин), циклопента[*bc*]бензопираны (аглаины, аглафорбезины, тапсакины) и бензо[*b*]оксепины (форбаглины, тапоксепины). К полиаминосодержащим соединениям относятся два последних типа флаваглинов. Вероятные биогенетические связи между тремя типами флаваглинов и возможные механизмы их образования рассмотрены в работе⁴⁸.

Как правило, одно и то же растение продуцирует несколько типов бисамидов. Различный состав линейных и циклических бисамидов в растении одного вида интерпретируют как «стратегию выживания» с целью предотвращения адаптации травоядных животных и микроорганизмов к единообразному химическому профилю растения.²⁷ Наличие различных типов бисамидов в одном растении может означать близкие биогенетические связи между этими соединениями. Пирролидиновый бисамид — одорин (58) — в реакции циклоприсоединения с флавоноидом биогенетически может давать аглаины А, В, С (66–68) и аглафорбезины А и В (70 и 71).⁴⁷ Совместное выделение пирролидиновых бисамидов и соответствующих линейных бисамидов (например, одорина (58) и секоодорина (30),²⁵ пириферина (61) и секопириферина (29),²⁵ аглептина (63), изоаглептина (64), лептантина (65) и аглаитиодулина (31) или аглаидитиодулина (32))²⁷ приводит к мысли, что все алкалоиды с 2-аминопирролидиновым фрагментом имеют линейный путресцинбисамидный биогенетический предшественник,²⁵ который циклизуется при помощи индивидуальной ферментной системы.²¹

Таблица 3. Аминопирролидиновые бисамиды растений рода *Aglaia* (Meliaceae).

Алкалоид	Название	R^1	R^2	Продуцент	Ссылки
58	Одорин		$C(O)Bu^s$	<i>Aglaia odorata</i> Lour, <i>Aglaia elaeagnoidea</i> , <i>Aglaia argentea</i> Blume, <i>Aglaia forbesii</i> King, <i>Aglaia elliptica</i> Blume (син. <i>Aglaia harmsiana</i> Perkins)	6
59	Одоринол		$C(O)C(Me)(Et)OH$	<i>Aglaia odorata</i> Lour, <i>Aglaia elaeagnoidea</i>	6
60	Дегидроодорин			<i>Aglaia tomentosa</i> , <i>Aglaia formosana</i>	6, 46
61	Пириферин		$C(O)CMe_2OH$	<i>Aglaia edulis</i> (син. <i>Aglaia pirifera</i> Hance), <i>Aglaia elaeagnoidea</i>	6
62	Пириферинол		$C(O)Pr^i$	<i>Aglaia elaeagnoidea</i>	6
63	Аглептин		$C(O)Bn$	<i>Aglaia leptantha</i> Miq.	27
64	Изоаглептин	$BnC(O)$		<i>Aglaia leptantha</i> Miq.	27
65	Лептантин			<i>Aglaia leptantha</i> Miq.	27
66 67 68	Аглаины А В С		$C(O)Bu^s$	<i>Aglaia argentea</i> Blume	47
69	Дезацетилаглаин А	А: $R^3 = OAc$, $R^4 = H$; H-3 β , H-4 α , 13S В: $R^3 = H$, $R^4 = OH$; H-3 β , H-4 α , 13S С: $R^3 = H$, $R^4 = OH$; H-3 α , H-4 β , 13S $R^3 = OH$, $R^4 = H$; H-3 β , H-4 α , 13S		<i>Aglaia gracilis</i>	25

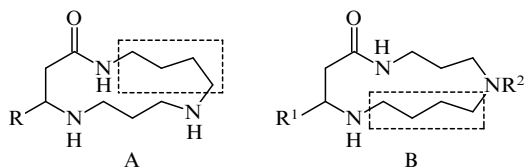
Таблица 3 (окончание).

Алка- лоид	Название	R ¹	R ²	Продуцент	Ссыл- ки
70 71	Аглафорбезины А В	 A: R³ = OH, R⁴ = H; 13R; B: R³ = H, R⁴ = OH; 13R	C(O)Bu ^s	<i>Agl. forbesii</i>	47
72 73	Форбаглины А В	 13R (A), 13S (B)	C(O)Bu ^s	<i>Agl. forbesii</i>	47
74	Тапсакины	 R³ = H, R⁴ = OH, R⁵ = Me; H-3β, H-4α, 13S (A); 13R (B); R³ = OH, R⁴ = H, R⁵ = Me; H-3β, H-4α, 13S; R³ = H, R⁴ = OH, R⁵ = Et; H-3α, H-4β, 13S; R³ = H, R⁴ = OCOMe, R⁵ = Me; H-3α, H-4β, 13S; R³-R⁴ = O, R⁵ = Me; H-3α, H-4β, 13S; R³-R⁴ = O, R⁵ = Me; H-3β, H-4α, 13S		<i>Agl. edulis</i>	48
75	Тапоксепины	 R³ = Me; H-3α, H-4β; 13S (A); 13R (B); R³ = Et; H-3α, H-4β, 13S; R³ = Me; H-3β, H-4α; 13S (A); 13R (B)		<i>Agl. edulis</i>	48

2. Циклические спермидиновые алкалоиды

а. Спермидиновые 13-членные циклические алкалоиды

Впервые алкалоид такого типа — палустрин (76) — был выделен в 1936 г. из одного из видов болотного хвоща *Equisetum palustre* L.⁵⁰ Из-за несимметричности структуры спермидина возможно образование двух типов циклических алкалоидов — А (соединения 76–84) и В (соединения 85–98).⁵¹



Оба типа были найдены в растениях (табл. 4). Среди алкалоидов, относящихся к типу В, следует отметить маифолин (98), содержащий гидроксильный заместитель у вторичного атома азота спермидиновой цепи, что впервые обнаружено у соединений данного типа. Растения, содержа-

Таблица 4. Спермидиновые 13-членные макроциклические лактамные алкалоиды.

Алкалоид	Название	Структура	Продуцент	Ссылки
<i>Tun A</i>				
76	Палустрин		<i>Equisetum palustre</i> L.	50
77	Дигидропалустрин		<i>E. palustre</i> L.	52
78	Каннабисативин		<i>Cannabis sativa</i> L. (корни, листья)	53
79	Ангидроканна- бисативин		<i>C. sativa</i> L. (корни, листья)	53
80	(-)-(4 <i>R</i>)-Дигидроизо- мирикоидин		Синтетический	51
81	Перифиллин (<i>транс</i> -циннамоил)		<i>Periptygia marginata</i> (Baill.) Loes.	54
82	Изоперифиллин (<i>цис</i> -циннамоил)		<i>P. marginata</i> (Baill.) Loes.	54
83	(+)-(S)-Дигидропери- филлин (<i>транс</i> -циннамоил)		<i>P. marginata</i> (Baill.) Loes.	54
84	Неоперифиллин (<i>транс</i> -циннамоил)		<i>P. marginata</i> (Baill.) Loes.	54
<i>Tun B</i>				
85	(+)-(2 <i>S</i>)-Мирикоидин		<i>Clerodendrum myricoides</i> Vatke (Verbenaceae)	55
86	(+)-(2 <i>S</i>)-Дигидро- мирикоидин		<i>C. myricoides</i> Vatke, <i>Maytenus loeseneri</i> Urb. (Celastraceae)	51, 55

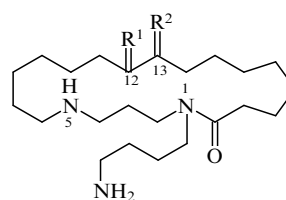
Таблица 4 (окончание).

Алкалоид	Название	Структура	Продуцент	Ссылки
			<i>Tun B</i>	
87	(+)-(2 <i>R</i>)-Лоезенерин		<i>M. loeseneri</i> Urb.	55
88	(+)-(2 <i>R</i>)-17,18-Дегидролоезенерин		<i>M. loeseneri</i> Urb.	55
89	(+)-(2 <i>R</i>)-16,17-Дегидролоезенерин-18-ол		<i>M. loeseneri</i> Urb.	55
90	Целациннин (<i>транс</i> -циннамоил)		<i>M. arbutifolia</i> (<i>M. serrata</i>) (Hochst., ex A.Rich) R.Wilczek (Celastraceae) (ветви); <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook (Celastraceae) (корни); <i>M. heterophylla</i> (кора), <i>Pleurostulia africana</i> (листва)	8, 56
91	Целаллоциннин (<i>цис</i> -циннамоил)		<i>M. arbutifolia</i> (Hochst., ex A.Rich) R.Wilczek (Celastraceae) (ветви)	56
92	Целафурин		<i>T. wilfordii</i> Hook (Celastraceae) (корни)	56
93	Целабензин		<i>M. mossambicensis</i> (Klotzsch) Blakelock var. <i>mossambicensis</i> ; <i>T. wilfordii</i> Hook (Celastraceae) (корни)	56, 57
94	(+)-(18 <i>S</i> ,13 <i>R</i>)-Цикло-целабензин		<i>M. mossambicensis</i> (Klotzsch) Blakelock var. <i>mossambicensis</i>	57
95	(+)-Изоциклоцела-бензин		<i>M. mossambicensis</i> (Klotzsch) Blakelock var. <i>mossambicensis</i>	57
96	(+)-Гидроксизо-циклоцелабензин		<i>M. mossambicensis</i> (Klotzsch) Blakelock var. <i>mossambicensis</i>	57
97	Плеуростилин		<i>P. africana</i> (листва)	8
98	Маифолин		<i>M. buxifolia</i> (надземные части)	8

щие алкалоид этого вида, могут содержать также его аналог с *N*-ацетильной группой вместо *N*-гидроксильной.⁸

6. Спермидиновые алкалоиды различных видов растений *Oncinotis*, *Lunaria* и *Codonocarpus*

Полиаминные алкалоиды растений рода *Oncinotis* (Аросупасеае) подразделяют на линейные и макроциклические. Все макроциклические кетолактамы содержат 16-членную углеводородную цепь, присоединенную к соседним атомам азота спермидина. В зависимости от способа присоединения этой цепи к спермидину различают моноциклические инанденины (соединения **99–102**, табл. 5),^{58, 59} бициклические онцинотины (соединения **103–107**, табл. 5)⁵⁹ и линейный тетулобин (**19**).



Инанденины, инандениолы

$R^1 = \text{O или OH, H; } R^2 = \text{H}_2$;

$R^1 = \text{H}_2; R^2 = \text{O или OH, H.}$

Таблица 5. Спермидиновые алкалоиды растений рода *Oncinotis* (сем. Аросупасеае).

Алкалоид	Название	Структура	Продуцент	Ссылки
99	Инанденин-12-он		<i>Oncinotis tenuiloba</i> Stapf <i>O. inandensis</i> Wood et Evans, <i>O. nitida</i> Benth.	58 59
100	Инанденин-13-он		<i>O. inandensis</i> Wood et Evans, <i>O. nitida</i> Benth. <i>O. tenuiloba</i> Stapf	59 58
101	Инанденин-12-ол		<i>O. tenuiloba</i> Stapf <i>O. nigra</i> Pich.	58 59
102	Инанденин-13-ол		<i>O. tenuiloba</i> Stapf <i>O. nigra</i> Pich.	58 59
103	(–)-Онцинотин		<i>O. nitida</i> Benth.	59
104	(–)-Неоонцинотин		<i>O. nitida</i> Benth.	59
105	(–)-Изоонцинотин		<i>O. nitida</i> Benth.	59
106	Онцинотин-11-он		<i>O. tenuiloba</i> Stapf	59
107	Онцинотин-12-он		<i>O. tenuiloba</i> Stapf	59

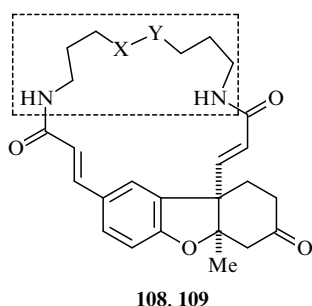


Онцинотины

$R^1 = O, R^2 = H_2; R^1 = H_2, R^2 = O;$
 $x = 1, y = 4; x = 2, y = 3.$

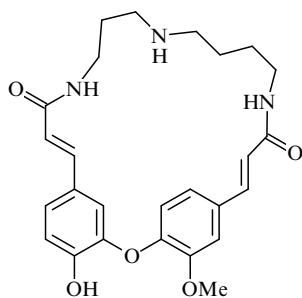
Типовое содержание алкалоидов в растении определяется его видом и органом растения, из которого они были выделены. Так, стволовая кора нигерийского вида *O. nitida* Benth. содержит главным образом онцинотин (103) и его изомеры — неоонцинотин (104) и изоонцинотин (105). Инанденины были выделены из этого растения лишь в минорных количествах в виде неразделимой смеси изомеров. Виды *O. inandensis* Wood et Evans и *O. tenuiloba* (листва), напротив, богаты инанденинами. Соответствующие вторичные спирты — инанденинолы, образовавшиеся при восстановлении кетогруппы инанденинов, представлены в этих видах растений незначительно. В то же время в листьях *O. nigra* Pich. они содержатся в качестве основных компонентов.^{58, 59}

Лунарин (108), выделенный из *Lunaria annua*,⁶⁰ и лунаридин (109), найденный вместе с лунарином в *L. biennis* и *L. rediviva*,⁸ различаются способом присоединения спермидина. Кодонокарпин (110) выделен из коры *Codonocarpus attenuatus* (Phytolaccaceae).⁸



108, 109

108: X = NH, Y = CH₂;
 109: X = CH₂, Y = NH.



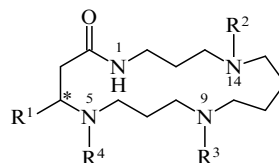
110

3. Циклические сперминовые алкалоиды

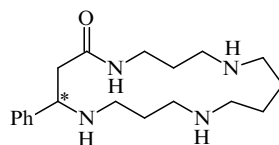
а. Сперминовые 17-членные циклические алкалоиды

Большую группу циклических полиаминных алкалоидов составляют соединения, образованные спермином и карбоновыми кислотами. Среди них следует выделить сперминовые 17-членные циклические алкалоиды. В зависимости от типа карбоновой кислоты и заместителей у атомов азота 17-членного макроцикла их можно разделить на две группы — алкалоиды растений рода *Verbascum* (сем. Scrophulariaceae), *Incarvillea sinensis*, *Clerodendrum buchneri* (Verbenaceae) (группа А, соединения 111–128, табл. 6)^{61–67} и

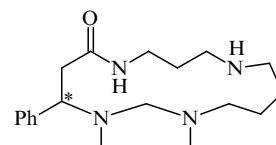
будмунхиамины растений рода *Albizia* (группа В, соединения 129–148, табл. 7).^{68–72}



17-Членный цикл алкалоидов группы А построен из фрагментов гидрокоричной кислоты или ее 4-метоксипроизводного и спермина ($R^3 = R^4 = H$, соединения 111–121) или его циклического аналога ($R^3 - R^4 = -CH_2-$, соединения 122–128). В качестве базовых структур можно привести структуры (–)-протовербина (111) и (+)-протометина (122).



111



122

Алкалоиды 111 и 122 рассматриваются как возможные биогенетические предшественники целого класса сперминовых алкалоидов: протовербин (111) — предшественник вербацина (112) и вербаллоцина (113), а (+)-протометин (122) — (+)-вербаметина (123) и (+)-изовербаметина (124).⁶¹ В свою очередь вербацин (112) и вербаллоцин (113) упоминаются как вероятные биогенетические предшественники своих N-ацетилированных аналогов — вербасценина (118) и вербаллосценина (119). Основанием для такого вывода послужило совместное выделение всех четырех соединений.⁶⁶

Типичными заместителями у атомов азота макроцикла в алкалоидах типа А являются фрагменты коричных (коричной, 4-метоксикоричной, 3,4-диметоксикоричной (*E*- или *Z*-формы)), уксусной и муравьиной кислот. Алкалоиды, содержащие в качестве заместителя R^2 фрагменты коричной и 3,4-диметоксикоричной кислот, как правило, образуют *E/Z*-изомерные пары: пары соединений 112/113, 114/115, 116/117, 118/119, 123/124, 125/126, 127/128 (см. табл. 6). Пары (*E*)-вербамедин/(*Z*)-изовербамедин и (*E*)-вербацин/(*Z*)-вербаллоцин являются основными алкалоидами растения *Verbascum pseudonobile* Stoj. et Stef. (Scrophulariaceae), а пара (*E*)-вербаситрин/(*Z*)-изовербаситрин выделена из этого растения в минорных количествах.⁶⁵ Инказины В и В', выделенные из *Incarvillea sinensis*, были найдены также в *V. pseudonobile*. Пара (*E*)-вербамедин/(*Z*)-изовербамедин оказалась идентичной инказинам А и А', хотя, по мнению авторов⁶⁵, структура последних была установлена недостаточно точно.

Отношение *E:Z* в изомерных парах алкалоидов с фрагментом коричной кислоты (112:113 и 123:124) составляет 5:4, а в изомерных парах алкалоидов с 3,4-диметоксикоричным заместителем (114:115 и 125:126) — 1:9. Подобные соотношения наблюдаются и после облучения этих соединений видимым или УФ-светом с $\lambda = 365$ нм. Авторы делают вывод, что *Z*-изомеры являются продуктами фотоизомеризации соответствующих *E*-изомеров, проходящей под действием солнечного света в неповрежденных тканях растений.⁶⁴

У алкалоидов группы В — будмунхиаминов растений рода *Albizia* — 17-членный цикл построен из фрагментов спермина и различных жирных кислот R^1CH_2COOH ($R^1 = C_nH_{2n+1}$, где $n \geq 9$, или $R^1 = C_mH_{2m}C(O)C_pH_{2p+1}$, где $m + p = 13$), причем основная часть алкильной цепи кислот (заместитель R^1) не включена в макроцикл. Для будмунхи-

Таблица 6. Спермидиновые алкалоиды растений родов *Verbascum* (Scrophulariaceae), *Incarvillea sinensis*, *Clerodendrum buchneri* (Verbenaceae).

Алкалоид	Название	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Продуцент	Ссылки
111	(–)-Протовербин	Ph	H	H	H	<i>Verbascum pseudonobile</i> Stoj. et Stef.	61
112	(–)-Вербацин (<i>E</i>)	Ph		H	H	<i>V. pseudonobile</i> Stoj. et Stef.	61, 62
113	(–)-Вербаллоцин (<i>Z</i>)	Ph		H	H	<i>Incarvillea sinensis</i>	63
114	(–)-(<i>S</i>)-Вербаситрин (<i>E</i>)	Ph		H	H	<i>V. pseudonobile</i> Stoj. et Stef.	64
115	(–)-(<i>S</i>)-Изовербаситрин (<i>Z</i>)	Ph		H	H	<i>V. pseudonobile</i> Stoj. et Stef.	64
116	Вербамедин (<i>E</i>)	Ph		CHO	H	<i>V. pseudonobile</i> Stoj. et Stef.	65
117	Изовербамедин (<i>Z</i>)	Ph		CHO	H	<i>V. pseudonobile</i> Stoj. et Stef.	65
118	Вербасценин (<i>E</i>)	Ph		Ac	H	<i>V. phoeniceum</i> L., <i>V. nigrum</i> L., <i>V. pseudonobile</i> Stoj. et Stef.	62
119	Вербаллосценин (<i>Z</i>)	Ph		Ac	H	<i>V. phoeniceum</i> L.	66
120	Бухнерин	4-МеОС ₆ Н ₄	H	H	H	<i>Clerodendrum buchneri</i>	67
121	<i>N</i> -(<i>Z</i>)- <i>n</i> -Метоксицинна- моилбухнерин	4-МеОС ₆ Н ₄		H	H	<i>C. buchneri</i>	67
122	(+)-Протометин	Ph	H	–CH ₂ –		<i>V. pseudonobile</i> Stoj. et Stef.	61
123	(+)-Вербаметин (<i>E</i>)	Ph		–CH ₂ –		<i>V. pseudonobile</i> Stoj. et Stef.	61
124	(+)-Изовербаметин (инказин С) (<i>Z</i>)	Ph		–CH ₂ –		<i>V. pseudonobile</i> Stoj. et Stef., <i>I. sinensis</i>	65
125	(+)-(<i>S</i>)-Вербаметрин (<i>E</i>)	Ph		–CH ₂ –		<i>V. pseudonobile</i> Stoj. et Stef.	64
126	(+)-(<i>S</i>)-Изовербаметрин (<i>Z</i>)	Ph		–CH ₂ –		<i>V. pseudonobile</i> Stoj. et Stef.	64
127	Инказин В' (или вердолин) (<i>Z</i>) (см. ^а)	Ph		–CH ₃ ⁺ –		<i>V. pseudonobile</i> Stoj. et Stef.	65
128	Инказин В (или изовердолин) (<i>E</i>)	Ph		–CH ₃ ⁺ –		<i>I. sinensis</i>	63

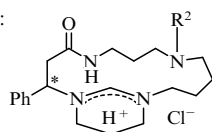
^а Структура соединений 127 и 128:

Таблица 7. Сперминовые алкалоиды растений рода *Albizia*.

Алкалоид	Название	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Продуцент	Ссылки
129	Будмунхиамин А	C ₁₁ H ₂₃ -n	Me	Me	Me	<i>Albizia amara</i> , <i>Alb. gummifera</i>	68, 69
130	Будмунхиамин В	C ₉ H ₁₉ -n	Me	Me	Me	<i>Alb. amara</i>	68
131	Будмунхиамин С	C ₁₃ H ₂₇ -n	Me	Me	Me	<i>Alb. amara</i>	68
132	6'-ξ-Гидроксидбудмунхиамин С	n-C ₅ H ₁₀ CH(OH)C ₇ H ₁₅ -n	Me	Me	Me	<i>Alb. schimperana</i>	70
133	Будмунхиамин D	n-C ₉ H ₁₈ C(O)C ₃ H ₇ -n	Me	Me	Me	<i>Alb. amara</i>	68
134	Будмунхиамин E	n-C ₈ H ₁₆ C(O)C ₄ H ₉ -n	Me	Me	Me	<i>Alb. amara</i>	68
135	Будмунхиамин F	C ₁₁ H ₂₃ -n	Me	Me	H	<i>Alb. amara</i>	68
136	Будмунхиамин G	C ₁₃ H ₂₇ -n	Me	Me	H	<i>Alb. amara</i> , <i>Alb. gummifera</i>	68, 69
137	Будмунхиамин H	n-C ₉ H ₁₈ C(O)C ₃ H ₇ -n	Me	Me	H	<i>Alb. amara</i>	68
138	Будмунхиамин I	n-C ₈ H ₁₆ C(O)C ₄ H ₉ -n	Me	Me	H	<i>Alb. amara</i>	68
139	Будмунхиамин K	C ₁₅ H ₃₁ -n	Me	Me	Me	<i>Alb. gummifera</i>	69
140	5-Норметилбудмунхиамин K	C ₁₅ H ₃₁ -n	Me	Me	H	<i>Alb. schimperana</i>	70
141	9-Норметилбудмунхиамин K	C ₁₅ H ₃₁ -n	Me	H	Me	<i>Alb. gummifera</i>	69
142	14-Норметилбудмунхиамин K	C ₁₅ H ₃₁ -n	H	Me	Me	<i>Alb. schimperana</i>	70
143	6'-ξ-Гидроксидбудмунхиамин K	n-C ₅ H ₁₀ CH(OH)C ₉ H ₁₉ -n	Me	Me	Me	<i>Alb. gummifera</i>	60
144	6'-ξ-Гидрокси-5-нор-метилбудмунхиамин K	n-C ₅ H ₁₀ CH(OH)C ₉ H ₁₉ -n	Me	Me	H	<i>Alb. schimperana</i>	70
145	Будмунхиамин L1	C ₁₆ H ₃₃ -n	H	H	H	<i>Alb. lebbek</i>	71
146	Будмунхиамин L2	C ₁₄ H ₂₉ -n	H	H	H	<i>Alb. lebbek</i>	71
147	Будмунхиамин L4	C ₁₃ H ₂₇ -n	H	H	H	<i>Alb. adinocephala</i>	72
148	Будмунхиамин L5	C ₁₅ H ₃₁ -n	H	H	H	<i>Alb. adinocephala</i>	72

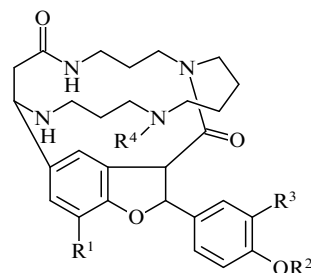
аминов принята серийная классификация соединений от А до L в зависимости от двух параметров — длины боковой алкильной цепи R¹ и степени метилирования атомов азота макроцикла.

Длина боковой алкильной цепи алкалоидов одной серии является неизменной, а внутрисерийные различия обуславливаются либо степенью метилирования атомов азота макроцикла, либо наличием гидроксигруппы в боковой цепи R (см. будмунхиамины серий С и К). Исключением являются соединения серии L. У алкалоидов этой серии все четыре атома азота макроцикла неметилированы, а различаются они длиной алкильной боковой цепи.

Основными источниками будмунхиаминов являются растения семейств бобовых (Leguminosae) и мимозовых (Mimosoidae) — семена вида *Albizia amara* Bolv. и индийского дерева *Alb. lebbek* Benth., кора ствола кенийских видов *Alb. gummifera* (J.F.Gmel.) C.A.Sm. и *Alb. schimperana* Oliv., а также кора стеблей (будмунхиамины L4 и L5) и листва (будмунхиамины L5) панамского типа *Alb. adinocephala* (J.D.Sm.) Britton et Rose ex Record.

6. Сперминовые бимacroциклические алкалоиды афеландринового типа

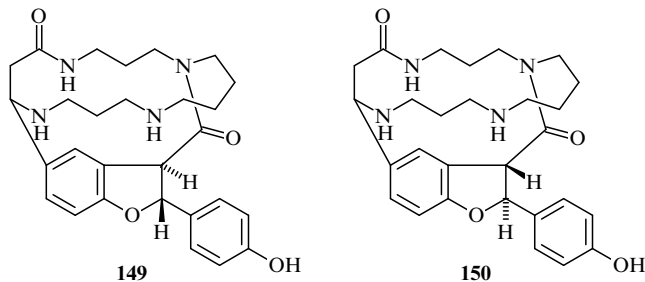
Из корней растений трех семейств — Acanthaceae, Scrophulariaceae и Ephedraceae — были выделены сперминовые алкалоиды афеландринового типа. Молекулы этих алкалоидов содержат два макроцикла, один из которых идентичен 17-членному лактамному кольцу описанных выше сперминовых алкалоидов группы А, а второй макроцикл (13-членный) включает фрагмент высокозамещенного дигидробензофуранового ядра. Афеландриновые алкалоиды можно рассматривать и иначе — как соединения, состоящие из спермина, ацилированного двумя фрагментами *n*-кумаровой кислоты.



Алкалоиды афеландринового типа

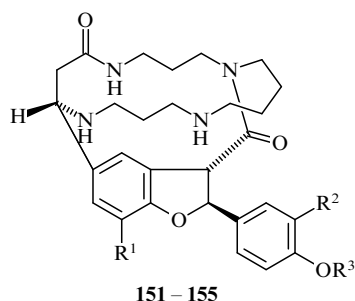
R¹ = H, OMe; R² = H, Me; R³ = H, OMe; R⁴ = H, OH, OAc.

Род растений *Aphelandra* (Acanthaceae) распространен от юга Мексики до севера Аргентины и насчитывает около 165 видов. Некоторые изученные виды растений этого рода — *A. tetragona*, *A. squarrosa*, *A. sinclairiana*, *A. peperardii*, *A. aurantiaca*, *A. chamissoniana*, *A. fuscopunctata* — содержат в корнях бициклический сперминовый алкалоид (+)-афеландрин (149) и его диастереоизомер (–)-орантин (150) (синоним — эфедрадин А).



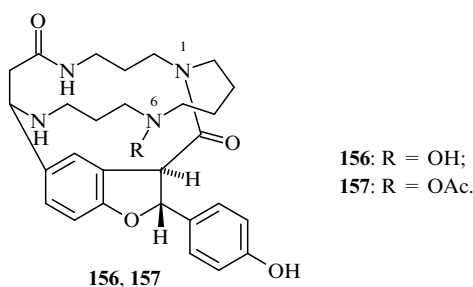
Афеландрин был выделен также из растения *Encephalophaera lasiandra* этого же семейства, а орантин — из *Chaeno-*

rhinum minus, *Schweinfurthia papilioacea* (Scrophulariaceae) и *Ephedra* (Ephedraceae). Алкалоид (–)-*O*-метилорантин (**151**) был обнаружен в растениях *C. minus* и *C. villosum* (Scrophulariaceae), а (–)-эпиорантин (**152**) — в растении *S. papilioacea* (Scrophulariaceae). Еще одна группа алкалоидов со структурой афеландринового типа — (–)-эфедрадины В, С и D (соединения **153**–**155**) — найдена в растениях *Ephedra* (Ephedraceae).^{73, 74}



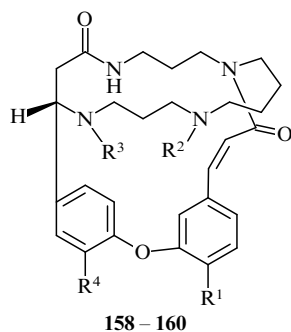
- 151:** R¹ = R² = H, R³ = Me;
152: R¹ = R² = R³ = H;
153: R¹ = R³ = H, R² = OMe;
154: R¹ = H, R² = OMe, R³ = Me;
155: R¹ = OMe, R² = R³ = H.

Из корней растения *A. fuscopunctata* были выделены (+)-*N*(6)-гидроксияфеландрин (**156**) и (+)-*N*(6)-ацетоксияфеландрин (**157**), что подтверждает типичность макроциклических сперминовых алкалоидов для рода *Aphelandra*.⁷³ Верхние (надземные) части растения и клеточные культуры *A. tetragona* и *A. sinclairiana* не содержат алкалоидов этого типа.⁷⁴



- 156:** R = OH;
157: R = OAc.

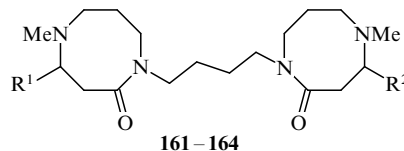
Корни некоторых растений семейства Scrophulariaceae совместно с орантином и эфедрадинами В и С содержат и другие макроциклические сперминовые алкалоиды. Так, из растения *C. minus* были выделены хаенорин (**158**) и хаенорпин (**159**), а из растения *A. tetragona* — 18-*O*-метилхаенорпин (**160**). Для алкалоидов **158**–**160** характерно структурное сходство с алкалоидами **149**–**157** афеландринового типа.^{75, 76}



- 158:** R¹ = H, R² = Ac, R³ = H, R⁴ = OMe;
159: R¹ = OH, R² = R³ = R⁴ = H;
160: R¹ = OMe, R² = R³ = R⁴ = H.

в. Сперминовые алкалоиды растений рода *Homalium*

К хомалиновым алкалоидам относятся четыре спермин-содержащих соединения, выделенные из листьев растений рода *Homalium* и вида *Homalium pronyense* Guillaum (Flacourtiaceae) из лесов Новой Каледонии, — хомалин (**161**), хопромин (**162**), хопроминол (**163**) и хопромаинол (**164**).^{77, 78}



- 161:** R¹ = R² = (S)-Ph;
162: R¹ = n-C₅H₁₁, R² = n-C₇H₁₅;
163: R¹ = n-C₅H₁₁, R² = CH₂CH(OH)C₅H_{11-n};
164: R¹ = Ph, R² = CH₂CH(OH)C₅H_{11-n}.

4. Биологическая активность циклических алкалоидов

В последнее десятилетие растения рода *Aglaia* (Meliaceae) привлекли внимание в качестве нового источника уникальных природных продуктов с высокой инсектицидной активностью, проявляемой липофильными экстрактами частей этих растений. Инсектицидная и антипролиферативная активности присущи не содержащим азот флаваглинам с циклопента[*b*]бензофурановым скелетом,⁴⁹ вероятными промежуточными продуктами биосинтеза которых являются полиаминосодержащие инсектицидно-неактивные тапсакины.⁴⁸

Некоторые бисамидные алкалоиды растений рода *Aglaia* обладают цитотоксической активностью, например дегидродорин (**60**).⁴⁶ Спермидиновый алкалоид лунарин (**108**) способен времязависимо ингибировать фермент трипан-тионредуктазу путем ее модификации (предполагают, что происходит присоединение трипан-тионредуктазы к одной из двух двойных связей макроцикла лунарина).⁷⁹

Древесное растение *Alb. gummifera* (J.F.Gmel.) C.A.Sm. используется в народной медицине Кении. Кора ствола применяется как жаропонижающее средство при лечении простудных и кожных заболеваний, гонорей, малярии и желудочных болей (в виде отвара в воде), а также для обработки ран (в виде порошка).⁶⁹ Другое кенийское растение вида *Alb. schimpera* Oliv. используется при лечении бактериальных и паразитических инфекций (пневмонии, инфицированных ран и малярии), а также как жаропонижающее и обезболивательное средство.⁷⁰ Вид *Alb. julibrissin* входит в состав запатентованной композиции из трав, использующейся для регуляции баланса женских гормонов. Роль будмунхиаминов связывают с их физиологическим действием на нервную систему человека.⁸⁰

Широкое использование растений рода *Albizia* в народной медицине послужило стимулом для их детального изучения. Действительно, было обнаружено, что выделенные из этих растений будмунхиамины обладают несколькими типами биологической активности. Так, смесь будмунхиаминов А–С (соединения **129**–**131**) в соотношении 4:1:1 обладает неспецифическим цитотоксическим и антибактериальным (*Salmonella typhimurium* TM677) эффектами, ингибирует агрегацию тромбоцитов, трансформацию человеческих лимфоцитов и циклооксигеназу.⁸¹

Будмунхиамины L4 (**147**) и L5 (**148**) умеренно ингибируют фермент плазмепсин II[¶] малярийного возбудителя *Plasmo-*

[¶] Плазмепсин II, входящий в состав группы плазмепсинов, является одним из важнейших для выживания и размножения ферментов. Он хорошо изучен и доступен. Эти причины и обусловили его выбор в качестве привлекательной молекулярной мишени для скрининга целой библиотеки природных продуктов.

dium falciparum (IC_{50} составляют 14 и 15 мкмоль·л⁻¹ соответственно).⁷² В настоящее время возникла острая необходимость в разработке новых способов лечения малярии, основанных на новых механизмах действия лекарственных препаратов, поскольку недавно появились устойчивые ко многим лекарствам паразиты-возбудители малярии, а также устойчивые к инсектицидам москиты-переносчики, что привело к усилению степени заболевания и распространению малярии. Ситуация осложняется отсутствием эффективной вакцины и неопределенностью результатов клинических испытаний новых антималярийных препаратов.

Будмунхиамины **129**, **132**, **139** – **144**, выделенные из кенийских растений видов *Alb. gummifera* и *Alb. schimperana*, обладают антибактериальной и цитотоксической активностью.⁶⁹ Для тестирования антибактериального эффекта использовали две грамположительные (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) и две грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). В качестве стандарта применяли хлорамфеникол. Для тестирования цитотоксичности использовали личинки морских креветок. Найдено, что значительное влияние на биоактивность этих будмунхиаминов оказывают два фактора — наличие гидроксильных групп в боковой алкильной цепи R¹ и степень метилирования атомов азота макроцикла. При уменьшении степени метилирования атомов азота (с трех групп до двух) уровень антибактериальной активности сохраняется, а уровень цитотоксичности заметно снижается. Присутствие гидроксильных групп в боковой алкильной цепи R¹ существенно уменьшает как антибактериальную, так и цитотоксическую активности.⁶⁹ Эти выводы подтверждаются данными о снижении таких типов активности при наличии карбонильной группы в боковой цепи будмунхиаминов А – I (**129** – **138**).⁶⁸

Таблица 8. Биологическая активность растительных алкалоидов — производных полиметиленаминов.

Типы биологической активности	Алкалоиды	
	природные	синтетические аналоги
Антагонисты гистамин-ергических, α-адрен-ергических, мускариновых рецепторов	48	
Антибактериальная	129 – 132, 139 – 144	
Антигерпесная	31, 32	
Антилейкемическая	24	
Гипотензивная	2, 39, 40, 42, 43, 153 – 155	56
Ингибирующая		
α-глюкозидазу	22, 23	
активность кальциевого рецептора	129	
брадикининовые (ВК)	47, 48	
В ₁ - и В ₂ -рецепторы		
трипанотионредуктазу	108	49
плазмолепсин II	147, 148	
циклооксигеназу	129 – 131	
Нейротоксичная	1, 4, 19	
Родовспомогательная	39	
Фунгицидная	11, 12, 15	
Цитотоксическая	60, 129 – 132, 139 – 144	

Будмунхиамин А (**129**) был испытан на способность управлять активностью кальциевых рецепторов — белков, чувствительных к изменениям концентрации иона Ca²⁺. Он блокирует действие внеклеточного иона Ca²⁺ на клетку, имеющую кальциевый рецептор. По мнению авторов работы⁸², эти результаты свидетельствуют о реальной возможности исследований взаимосвязи структура – активность.

Эфедрадины, выделенные из корней растений, входят в состав снадобья восточной медицины «тао-кон», которое используют в качестве антиперспиранта. При фармакологическом изучении у этого средства были найдены противокашлевые и противоаллергические свойства.⁸³ Дигидрохлориды или дигидробромиды эфедрадинов вызывают гипотензивный эффект у мышей при внутривенном введении.⁸⁴

* * *

Представленный в настоящем обзоре материал свидетельствует о широком структурном разнообразии растительных полиметиленаминовых алкалоидов. Многие из этих соединений показали хорошие результаты при фармакологических исследованиях (табл. 8). Они являются великолепными моделями для всестороннего изучения взаимосвязей структура – активность. Имеющиеся литературные данные по биологической активности полиметиленаминовых алкалоидов, а также накопленный к настоящему времени опыт по их синтезу открывают перспективы для создания новых более эффективных лекарственных препаратов.

Литература

1. R.A.Casero Jr., P.M.Woster. *J. Med. Chem.*, **44**, 1 (2001)
2. V.Kuksa, R.Buchan, P.K.T.Lin. *Synthesis*, **9**, 1189 (2000)
3. G.Karigiannis, D.Papaioannou. *Eur. J. Org. Chem.*, 1841 (2000)
4. H.Geneste, M.Hesse. *Chem. Z.*, **32**, 206 (1998)
5. H.Peipp, W.Maier, J.Schmidt, V.Wray, D.Strack. *Phytochemistry*, **44**, 581 (1997)
6. G.Brader, S.Vajrodaya, H.Greger, M.Bacher, H.Kalchhauser, O.Hofer. *J. Nat. Prod.*, **61**, 1482 (1998)
7. M.Bokern, L.Witte, V.Wray, M.Nimtz, B.Meurer-Grimes. *Phytochemistry*, **39**, 1371 (1995)
8. T.A.Smith, J.Negrel, C.R.Bird. In *Advances in Polyamine Research. Vol. 4.* (Eds U.Bachrach, A.Kaye, R.Chayen). Raven Press, New York, 1983. C. 347
9. D.Walters, B.Meurer-Grimes, I.Rovira. *FEMS Microbiol. Lett.*, **201**, 255 (2001)
10. M.Klose, J.Atkinson, A.Mercier. *J. Comp. Physiol. A*, **187**, 945 (2002)
11. S.Funayama, G.-R.Zhang, S.Nozone. *Phytochemistry*, **38**, 1529 (1995)
12. M.K.-H.Doll, A.Guggisberg, M.Hesse. *Helv. Chim. Acta*, **77**, 1229 (1994)
13. M.Nimtz, M.Bokern, B.Meurer-Grimes. *Phytochemistry*, **43**, 487 (1996)
14. C.Werner, W.Q.Hu, A.Lorenzi-Riatsch, M.Hesse. *Phytochemistry*, **40**, 461 (1995)
15. N.Youhnovski, C.Werner, M.Hesse. *Z. Naturforsch. C: Biosci.*, **56**, 526 (2001)
16. M.K.-H.Doll, A.Guggisberg, M.Hesse. *Heterocycles*, **42**, 319 (1996)
17. A.A.Рябинин, Е.Н.Ильина. *Докл. АН СССР*, **76**, 689 (1951)
18. T.Niwa, U.Doi, T.Osawa. *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 90 (2003)
19. R.A.Moreau, A.Nunez, V.Singh. *Lipids*, **36**, 839 (2001)
20. Е.Ф.Несмеянова, И.А.Бессонова, С.Ю.Юнусов. *Химия природ. соединений*, 427 (1977)
21. R.Detterbeck, M.Hesse. *Tetrahedron*, **58**, 6887 (2002)
22. Е.Ф.Несмеянова, И.А.Бессонова, С.Ю.Юнусов. *Химия природ. соединений*, 289 (1977)
23. A.Inada, K.Shono, H.Murata, Y.Inatomi, D.Darnaedi, T.Nakanishi. *Phytochemistry*, **53**, 1091 (2000)

24. Chaidir, W.H.Lin, R.Ebel, R.Edrada, V.Wray, M.Nimtz, W.Sumaryono, P.Proksch. *J. Nat. Prod.*, **64**, 1216 (2001)
25. H.Greger, T.Pacher, B.Brem, M.Bacher, O.Hofer. *Phytochemistry*, **57**, 57 (2001)
26. E.Saifah, R.Suttisri, S.Shamsub, Th.Pengsuparp, V.Lipipun. *Phytochemistry*, **52**, 1085 (1999)
27. H.Greger, T.Pacher, S.Vajrodaya, M.Bacher, O.Hofer. *J. Nat. Prod.*, **63**, 616 (2000)
28. М.М.Рубинштейн, Г.П.Меньшиков. *Журн. орг. химии*, **14**, 161 (1944)
29. А.А.Рябинин, Е.М.Ильина. *Докл. АН СССР*, **76**, 851 (1951)
30. G.Delle Monache, B.Botta, F.Delle Monache, R.Espinal, S.C.De Bonnevaux, C.De Luca, M.Botta, F.Corelli, M.Carmignani. *J. Med. Chem.*, **36**, 2956 (1993)
31. B.Botta, D.Misiti, G.Delle Monache, S.Persichilli, A.Vitali, M.Botta, F.Corelli, M.Carmignani. *Gazz. Chim. Ital.*, **127**, 305 (1997)
32. M.Carmignani, A.R.Volpe, F.Delle Monache, B.Botta, R.Espinal, S.C.De Bonnevaux, C.De Luca, M.Botta, F.Corelli, A.Tafi, G.Ripanti, G.Delle Monache. *J. Med. Chem.*, **42**, 3116 (1999)
33. M.Carmignani, A.R.Volpe, B.Botta, R.Espinal, S.C.De Bonnevaux, C.De Luca, M.Botta, F.Corelli, A.Tafi, R.Sacco, G.Delle Monache. *J. Med. Chem.*, **44**, 2950 (2001)
34. A.Stoessl. *Can. J. Chem.*, **45**, 1745 (1967)
35. K.M.Witherup, R.W.Ransom, A.C.Graham, A.M.Bernard, M.J.Salvatore, W.C.Lumma, P.S.Anderson, S.M.Pitzenberger, S.L.Varga. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6682 (1995)
36. G.Karigiannis, P.Mamos, G.Balayiannis, I.Katsoulis, D.Papaioannou. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5117 (1998)
37. J.A.Ponasik, C.Strickland, C.Faerman, S.Savvide, P.Karplus, B.Ganem. *Biochem. J.*, **311**, 371 (1995)
38. B.Chitkul, M.Bradley. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 2367 (2000)
39. M.K.-H.Doll, A.Guggisberg, M.Hesse. *Helv. Chim. Acta*, **79**, 541 (1996)
40. K.Popaj, A.Guggisberg, M.Hesse. *Helv. Chim. Acta*, **83**, 3021 (2000)
41. S.Vassil, L.Govaris, K.Voyagi, P.Mamos, D.Papaioannou. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2597 (2002)
42. G.A.Cordell, A.D.Kinghorn. *Tetrahedron*, **47**, 3521 (1991)
43. В.П.Захаров, Н.И.Либизов, Х.А.Асланов. В кн. *Лекарственные вещества из растений и способы их производства*. ФАН, Ташкент, 1980. С. 140
44. М.Д.Машковский. В кн. *Лекарственные средства. Т. I. Новая Волна*, Москва, 2001. С. 518
45. Ф.С.Садридидов. В кн. *Фармакология природных соединений*. ФАН, Ташкент, 1979. С.144
46. C.-Y.Duh, S.-K.Wang, R.S.Hou, Y.-C.Wu, Y.Wang, M.-C.Cheng, T.-T.Chang. *Phytochemistry*, **34**, 857 (1993)
47. V.Dumontet, O.Thoison, O.R.Omobuwajo, M.-T.Martin, G.Perromat, A.Chiaroni, C.Riche, M.Pais, T.Sevenet, A.Hamid, A.Hadi. *Tetrahedron*, **52**, 6931 (1996)
48. M.Bacher, O.Hofer, G.Brader, S.Vajrodaya, H.Greger. *Phytochemistry*, **52**, 253 (1999)
49. P.Proksch, R.Edrada, R.Ebel, F.I.Bohnenstengel, B.W.Nugroho. *Curr. Org. Chem.*, **5**, 923 (2001)
50. P.C.Walchli, C.H.Eugster. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **12**, 160 (1973)
51. A.Horni, A.Linden, M.Hesse. *Helv. Chim. Acta*, **81**, 1303 (1998)
52. H.D.Wasserman, M.R.Leadbetter, I.E.Kopka. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2391 (1984)
53. H.Wasserman, B.Pearce. *Tetrahedron*, **44**, 3365 (1988)
54. R.Hocquemiller, A.Cavé, H.-P.Husson. *Tetrahedron*, **33**, 645 (1977)
55. U.A.Hausermann, M.Hesse. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 257 (1998)
56. S.M.Kupchan, H.P.J.Hintz, R.M.Smith, A.Karim, M.W.Cass, W.A.Court, M.Yatagai. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 329 (1974)
57. K.Schultz, M.Hesse. *Helv. Chim. Acta*, **79**, 1295 (1996)
58. M.K.-H.Doll, A.Guggisberg, M.Hesse. *Phytochemistry*, **39**, 689 (1995)
59. M.K.-H.Doll, A.Guggisberg, M.Hesse. *Helv. Chim. Acta*, **79**, 973 (1996)
60. S.Sagner, Z.-W.Shen, B.Deus-Neumann, M.H.Zenk. *Phytochemistry*, **47**, 375 (1998)
61. K.Drandarov, A.Guggisberg, A.Linden, M.Hesse. *Helv. Chim. Acta*, **81**, 1773 (1998)
62. K.Drandarov. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 617 (1995)
63. Y.-M.Chi, F.Hashimoto, W.-M.Yan, T.Nohara. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2713 (1997)
64. K.Drandarov, A.Guggisberg, M.Hesse. *Helv. Chim. Acta*, **82**, 229 (1999)
65. K.Drandarov, M.Hesse. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5025 (2002)
66. K.Drandarov. *Phytochemistry*, **44**, 971 (1997)
67. S.Lumbu, C.Hootele. *J. Nat. Prod.*, **56**, 1418 (1993)
68. J.M.Pezzuto, W.Mar, L.-Z.Lin, G.A.Cordell, A.Neszmélyi, H.Wagner. *Phytochemistry*, **31**, 1795 (1992)
69. G.M.Rukunga, P.G.Waterman. *J. Nat. Prod.*, **59**, 850 (1996)
70. G.M.Rukunga, P.G.Waterman. *Phytochemistry*, **42**, 1211 (1996)
71. L.N.Misra, A.K.Dixit, H.Wagner. *Phytochemistry*, **39**, 247 (1995)
72. S.P.B.Ovenden, S.Cao, C.Leong, H.Flotow, M.P.Gupta, A.D.Buss, M.S.Butler. *Phytochemistry*, **60**, 175 (2002)
73. N.Youhnovski, S.Filipov, A.Linden, A.Guggisberg, C.Werner, M.Hesse. *Phytochemistry*, **52**, 1717 (1999)
74. L.Nezbedova, M.Hesse, K.Drandarov, L.Bigler, C.Werner. *Planta*, **213**, 411 (2001)
75. J.-p.Zhu, A.Guggisberg, M.Hesse. *Helv. Chim. Acta*, **71**, 218 (1988)
76. B.F.Tawil, J.-P.Zhu, U.Piantini, M.Hesse. *Helv. Chim. Acta*, **72**, 180 (1989)
77. L.Crombie, D.Haigh, R.C.F.Jones, Ab.R.Mat-Zin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2047 (1993)
78. L.Crombie, D.Haigh, R.C.F.Jones, Ab.R.Mat-Zin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2055 (1993)
79. C.J.Hamilton, A.H.Fairlamb, I.M.Eggleston. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1115 (2002)
80. Пат. 6 238 707 США (2001)
81. W.Mar, G.T.Tan, G.A.Cordell, J.M.Pezzuto, K.Jurcic, F.Offermann, K.Redl, B.Steinke, H.Wagner. *J. Nat. Prod.*, **54**, 1531 (1991)
82. Пат. 6 313 146 США (2001)
83. M.Tamada, K.Endo, H.Hikino, C.Kabuto. *Heterocycles*, **10**, 873 (1979)
84. M.Tamada, K.Endo, H.Hikino. *Heterocycles*, **12**, 783 (1979)

PLANT ALKALOIDS DERIVED FROM POLYMETHYLENEAMINES

L.N.Rogoza, N.F.Salakhutdinov, G.A.Tolstikov

N.N.Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

9, Prosp. Akad. Lavrent'eva, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(3832)30-4980

Data on the structures and biological activities of plant alkaloids, derivatives of biogenic polymethyleneamines, putrescine (1,4-diaminobutane), spermidine (1,8-diamino-4-azaoctane), and spermine (1,12-diamino-4,9-diazadodecane) are considered and described systematically. Data on the structures and biological activities of synthetic analogues of these alkaloids are presented.

Bibliography — 84 references.

Received 7th April 2004