

Jak vznikají alkaloidy v přírodě

RUDOLF LUKES

(Prednesené na doškolovacom kurze ROH pre vyššie kádre technické v Banskej Štiavnici.

Bádání v organické chemii, pokud jest jeho cílem poznání přírody, má dva směry: jeden snaží se poznati hranice slučivých sil a snaží se nalézati stále nové typy organických sloučenin a studovati jejich vlastnosti, kdežto druhý snaží se poznati pokud možná zevrubně látky v přírodě se vyskytující a z nich usuzovati na děje, které se v živé přírodě odehrávají. Jest to cesta nesnadná, tím nesnadnější, ježto chemie dovede usuzovati pouze z čistých látek, jaké se v živé přírodě vyskytují jen velmi vzácně. A abychom získali čistou látku, jest nutno s přirozeným materiálem provésti řadu operací, které ne každá látka, zvláště ne látka reaktivní, bez úhony snese. Jest to tak, jako kdyby vzdálený pozorovatel naší planety na Saňáře uviděl v určitých místech se vyskytující kostry lidí i zvířat a usuzoval z toho, že těmito místy vede karavanní cesta. Takové kostry, neproměnné již v obvyklých procesech isolačních, jsou čisté látky, jichž má organická chemie již velmi pěknou sbírku. V této sbírce jest nutno míti určitý systém a tento systém můžeme vytvořiti, přihlízejíce buď k jednomu, nebo několika znakům a tak dojdeme k systémům umělým, anebo přihlízejíce k vzájemné příbuznosti jednotlivých sloučenin a tak dojdeme k systému přirozenému. Bohužel, takovýto systém všech látek v přírodě se vyskytujících prozatím sestaviti nemůžeme, jelikož u většiny látek nám není dosud známo, jak vznikají. Ze všech skupin organických sloučenin dnes nejvíce víme o jejich vzájemné příbuznosti u alkaloidů a proto se jimi budeme zabývati blíže.

Výzkumy v oboru alkaloidů jsou jedny z nejkrásnějších v oboru organické chemie a také mají časově nejdelsí dějiny. Od objevení morfinu S e r t ü r n e r e m r. 1806 uplynulo více než 120 let neutuchající práce do konečného potvrzení jeho strukturní formule C. S c h ö p f e m v r. 1927. Podobně u strychninu od jeho objevení Pelletierem a Caventou v roce 1818 do zjištění konstituce R. R o b i n s o n e m v r. 1949 uplynulo 131 roků. Dnešní stav našich znalostí je téměř u každého jednotlivého alkaloidu různý. U některých známe sotva složení, u jiných známe konstituční formulí, jiné dovedeme připravití syntheticky. V tomto oboru, v synthese alkaloidů, jsou naše znalosti opět různé. Některé umíme připravití metodami obvyklými v organické chemii, používjíce bezvodých rozpustědel, koncentrovaných kyselin a louhů, halogenidů fosforu, alkalických kovů, alkoholátů a pod., kdežto některé, dík pracem R. R o b i n s o n a a C. S c h ö p f a, dovedeme synthetisovati za fyziologických podmínek, to jest ve vodních roztocích, při téměř neutrální reakci a za obyčejné teploty. A tam, kde se takováto synthesa dosud nepodařila, můžeme dosti přesně říci, jakým způsobem se jednou podaří.

Ukazuje se, že alkaloidy jsou produkty přeměn aminokyselin, a my můžeme srovnati si alkaloidy do skupin vždy okolo určité aminokyselí-

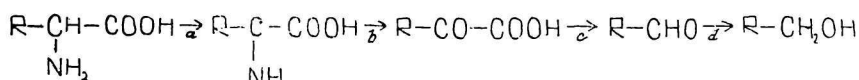
ny nebo okolo několika aminokyselin a tak získáme jednak přirozený systém alkaloidů, a jednak se nám velmi často ukáže souvislost jednotlivých alkaloidů, přicházejících v téže rostlině, nebo v druzích příbuzných. Chemické reakce, kterými se děje přeměna aminokyselin v alkaloidy, jsou vesměs raket v organické chemii obvyklé, které téměř všechny dovedeme reprodukovat in vitro. Jsou to jednak reakce oxidačně odbourávací, a jednak redukčně syntetisující. Jako hlavní z nich uvádím:

1. Dekarboxylaci aminokyselin za vzniku aminů:



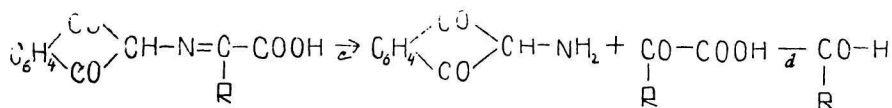
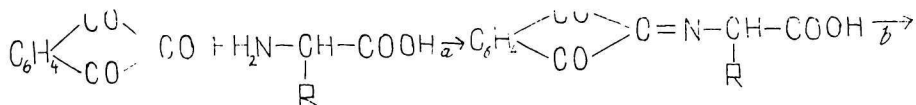
In vitro můžeme reakci tuto napodobiti zahřetím na vysokou teplotu; při četných jednoduchých přírodních procesech se s ní rovněž setkáváme: tak při hnití bílkovin tvoří se z ornithinu a lysinu tetramethylen-diamin a pentamethylendiamin (viz níže).

2. Odbourání aminokyselin na aldehydy, eventuálně i na alkoholy:



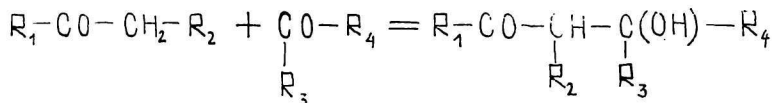
a — oxydace, b — hydrolysa, c — dekarboxylace, d — redukce.

Tento sled reakcí není ničím jiným, nežli vznik přiboudliny při alkoholickém kvašení. In vitro blíží se mu nejvíce odbourávání aminokyselin na aldehydy ninhydrinem (triketohydrindenhydrátem):

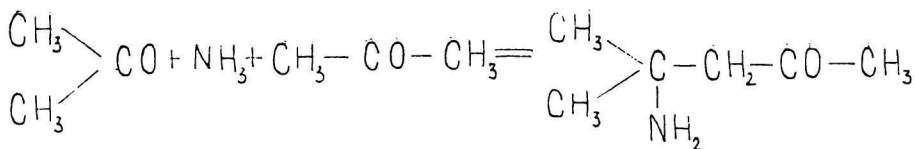


a — kondensace za výstupu vody, b — přesmyknutí, c — hydrolysa, d — dekarboxylace.

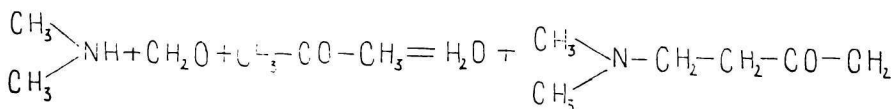
3. Ze syntetických reakcí v prvé řadě uvádím aldolisaci, kterou můžeme psati obecně takto:



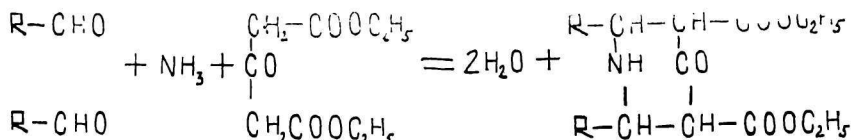
Zvláště častá je aldolisace za přikondensování amoniaku a aminů. Dávno známým příkladem této reakce in vitro jest tvorba diacetonami nu z acetonu a amoniaku:



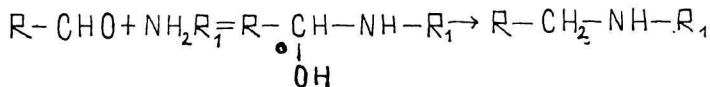
Sem náleží i synthesy **Mannichovy** z formaldehydu, aminu a ketonu, např.:



Zvláštní význam má reakce **Petrenko-Kričenkova**, kde z acetondikarbonanu ethylna.ého, aldehydů a amoniaku získali tito ruští autoři hydroderiváty pyridinové, neboť prvá, skutečně provedená syntéza alkaloidů za fyziologických podmínek a to **R. Robinsonova** syntéza tropanonu, jest vlastně zvláštním případem této synthesy:



4. Redukce aldehydamoniaků, obecně psaná:

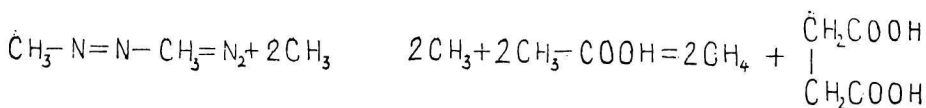


Tato reakce dá se uskutečniti in vitro elektrolyticky nebo působením kyseliny mravenčí, tak jak ji známe pode jménem redukce dle **W a l l a c h - L e u k a r t a**. Sem patří i methylace formaldehydem, jak učili nás připravovati methylaminy **Brochet a Cambier**, po případě methylovati komplikovanější aminy **Eschweiler**, např.:



Formaldehyd, předpokládaný první produkt rostlinné assimilace, jest také pravděpodobně alkylačním činidlem jak na dusíku, tak i na kyslíku. Proto jsou skupiny methoxylové tak běžné v přirozených látkách, a naopak všechny podobně vázané vyšší alkyly tak vzácné.

5. Abychom vysvětlili vznik aromatických jader, velmi často musíme předpokládati **d e h y d r o g e n a c i**. Dehydrogenace v laboratorii vyžaduje zpravidla katalysátorů a vysokých teplot. Výjimku tvoří působení volných radikálů na organické sloučeniny, kde radikál odštěpí vodík ze stabilní jinak sloučeniny. Například azomethan, štěpící se na methyl a dusík, dovede vytrhnouti vodík z molekuly kyseliny octové za vzniku methanu a kyseliny jantarové:

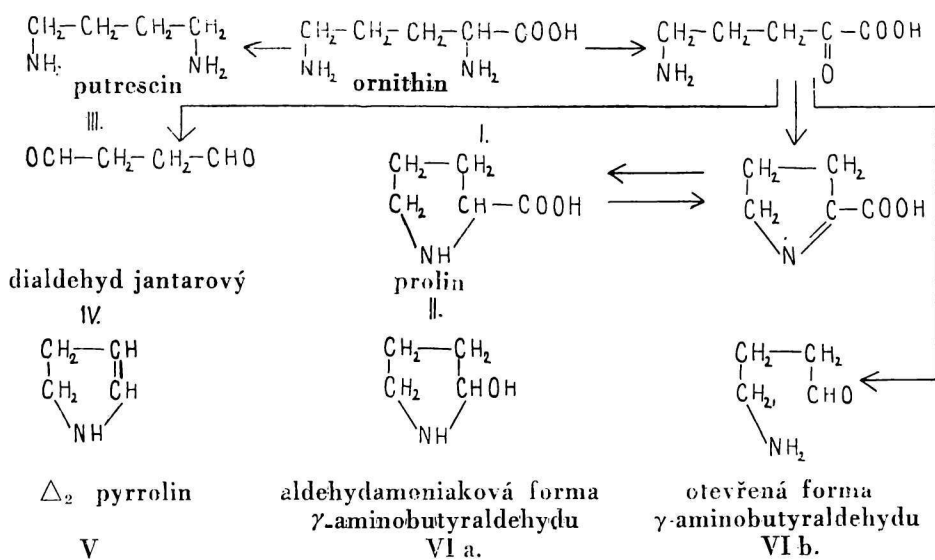


Jelikož volné radikály vznikají působením světla, jest možné, že alespoň v některých případech při dehydrogenaci spolupůsobí sluneční světlo.

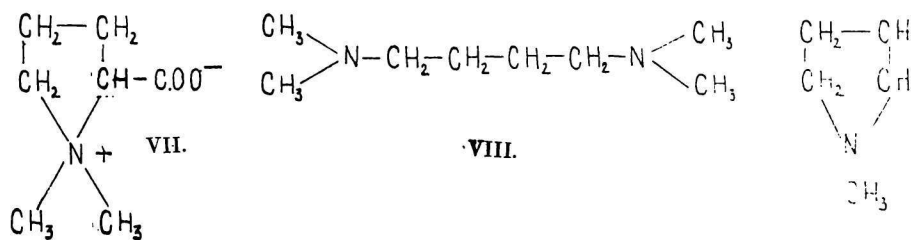
Po tomto úvodu probereme přeměny jednotlivých aminokyselin na alkaloidy, bez ohledu na to, jsou-li experimentálně provedeny či nikoliv

I. Alkaloidy, geneticky seskupené kolem ornithinu.

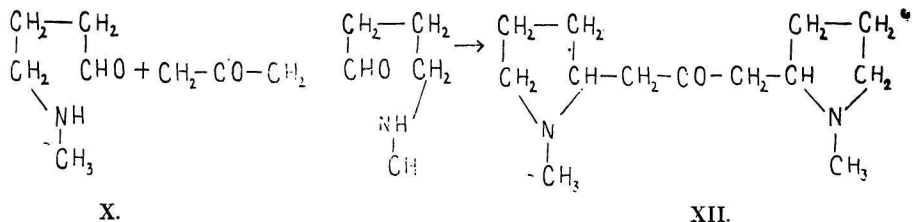
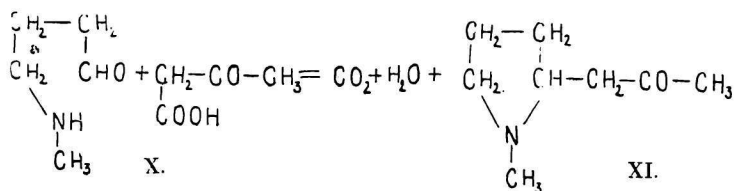
Dle toho, co jsme v úvodě uvedli, může ornithin podléhati těmto přeměnám:



V tomto schématu přicházejí již látky, které methylovací poskytnou sloučeniny, které obvykle řadíme mezi alkaloidy. Tak prolin (II.) methylován poskytne betain, známý pod jménem stachydrin (VII.), alkaloid z číste hlíznatého (Stachys tuberosa):

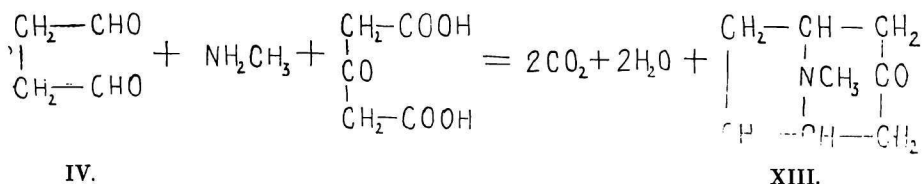


Putrescin, methylován na biterciární zásadu, poskytne vedlejší alkaloid izolovaný z *Hyoscyamus muticus* (VIII.) a konečně Δ_2 -pyrrolin ná dusíku methylováný jest vedlejším alkaloidem tabáku (IX.) γ -Aminobutyraldehyd (VI.), jeho aldehydamoniaková forma čili α -hydroxypyrrolidin a Δ_2 -pyrrolin, jsou ve vodním roztoku v neustálé rovnováze. Kondensuje-li se methylaminobutyraldehyd (X) s acetonem buď v poměru 1 1, nebo v poměru 2 1, nebo, pro usnadnění této reakce, kondensuje-li jednu molekulu methylaminobutyraldehydu s kyselinou acetoctovou, nebo dvě molekuly methylaminobutyraldehydu s jednou molekulou kyseliny acetondikarbonové, vzniknou alkaloidy, doprovázející kokain a sicce hygrin (XI.) a kuskyhygrin (XII.):



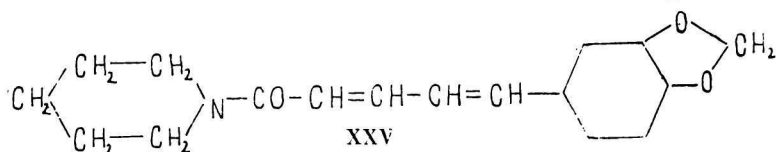
Tato syntéza, která za fyziologických podmínek byla provedena v roce 1949, byla dlouho očekávána; tvrdým oříškem bylo získati dostatečné množství methylaminobutyraldehydu.

Dialdehyd jantarový (IV.), kondensován s methylaminem a kyselinou acetondikarbonovou, poskytne bicyklickou zásadu tropanon (XIII.), matečnou látku hyoscyaminu a atropinu, kteréžto jsou estery redukčního produktu tropanonu tropanolu s kyselinou l-tropovou, po případě, d, l-tropovou (XIV.):

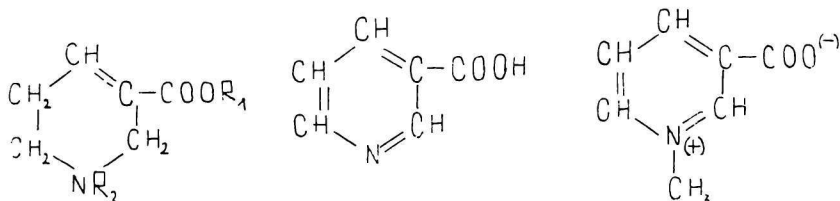
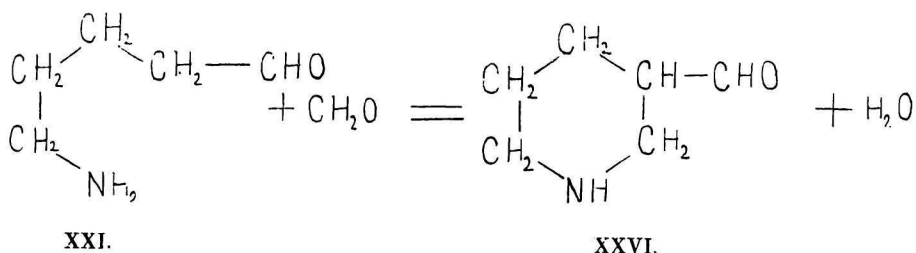


Tato syntéza byla první syntéza, provedená za fyziologických podmínek Robertem Robinsonem v roce 1916; znamenala veliký pokrok oproti prvé syntéze tropanonu provedené Willstätterem asi dvě desetiletí dřívě a která šla ze suberonu asi přes dvacet stupňů:

Ze sloučenin uvedených v tomto schématu pouze piperidin XXIV jest komponentou alkaloidu piperinu XXV, obsaženého v pepři:



Kondensace δ -aminovaleraldehydu (XXI.) s formaldehydem poskytne piperidinaldehyd (XXVI.), který oxidací a dehydrogenací vede k alkaloidům betelové palmy a sice guvacinu (XXVII.), guvakolinu (XXVIII.), arekaidinu (XXIX.), arekolinu (XXX.) a posléze ke kyselině nikotinové (XXXI.), jejíž betain jest velmi rozšířený alkaloid trigonellin, (XXXI a.) objevený v řeckém senu (*Trigonellum foenum graecum*):



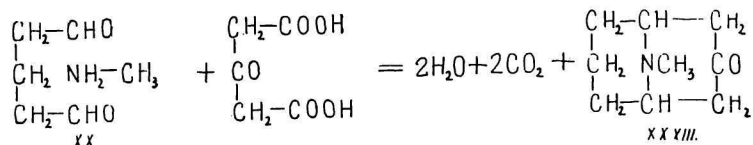
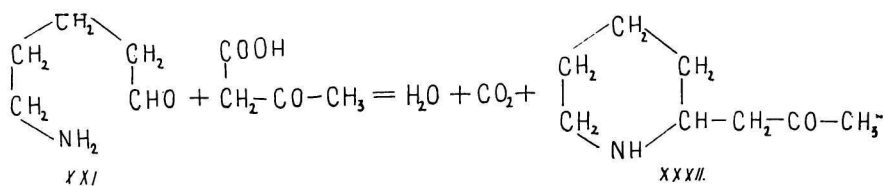
XXVII $R_1 = R_2 = \text{H}$

XXVIII. $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3$

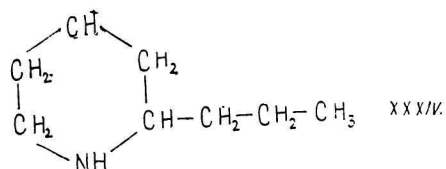
XXIX. $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$

XXX. $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{CH}_3$

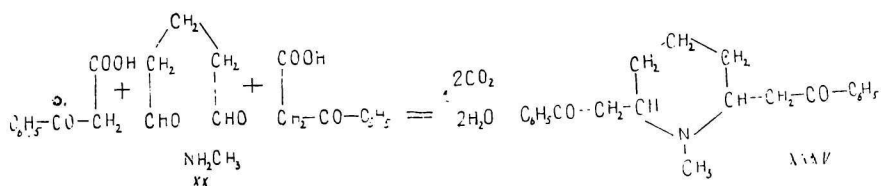
Tak, jako jsme měli v řadě ornithinové hydrin (XI.) a tropanon (XIII.), máme v řadě lysinové isopelletierin (XXXII.) a pseudopelletierin (XXXIII.) jako produkty kondensace δ -aminovaleraldehydu (XXI.) s kyselinou acetocetovou, případně dialdehydu glutarového (XX.) s kyselinou acetondikarbonovou:



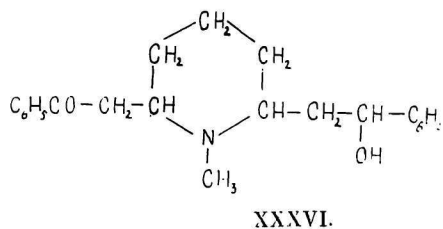
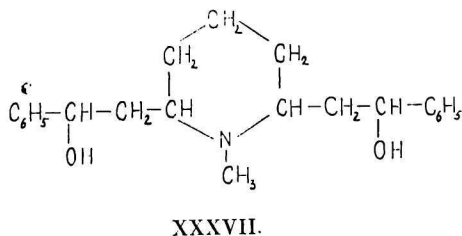
Za redukční produkt isopelletierinu můžeme pokládati koniin (XXXIV.):



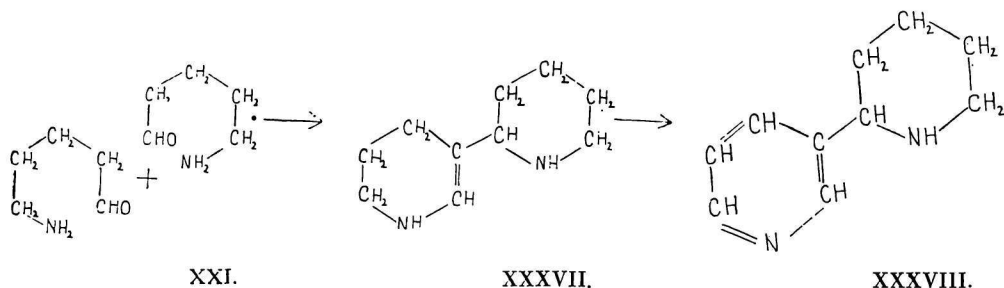
Dialdehyd glutarový kondensuje se s acetofenonem nebo lépe s kyselinou benzoyloctovou a tato reakce vede k lobelaninu (XXXV.), jak provedl poprvé C. Schöpf



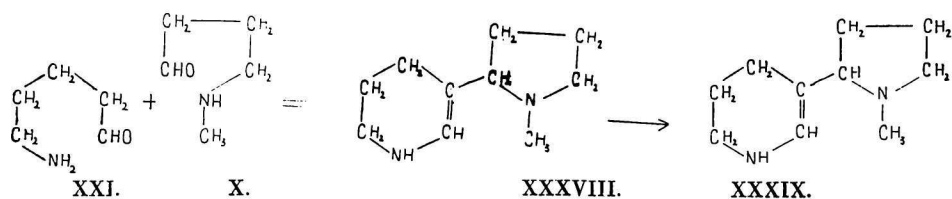
Lobelin a lobelanidin (XXXVI. a XXXVII.) jsou zřejmě redukční produkty lobelaninu (XXXV.).



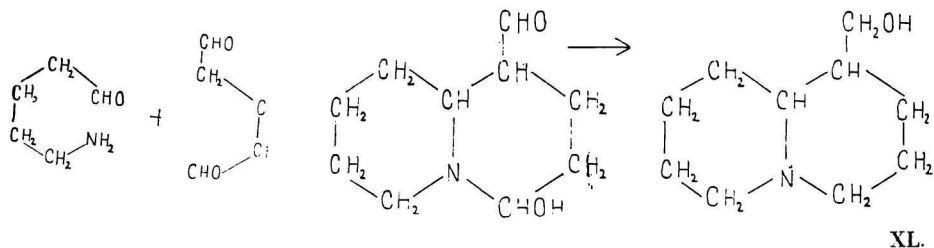
δ -Aminovaleraldehyd (XXI.) se snadno kondensuje sám se sebou; produkt takto vzniklý (XXXVII.) dehydrogenací může přejíti v anabasin (XXXVIII.), alkaloid, který isoloval O re ch o v ze sibiřské rostliny *Anabasis aphylla*:



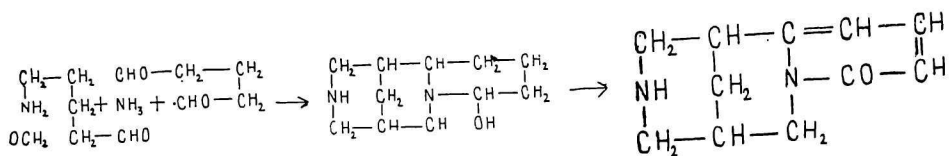
Podobná bude pravděpodobně genese nikotinu (XXXIX.), na jehož výstavbě se současně δ -aminovaleraldehyd (XXI.) a γ -methyaminobutyraldehyd (X.):



Dalšími produkty z δ -aminovaleraldehydu jsou alkaloidy rostlin motýlokvětých, z nichž nejjednodušší lupinin (XL.) vznikne kondensací a redukcí z aminovaleraldehydu a glutardialdehydu:

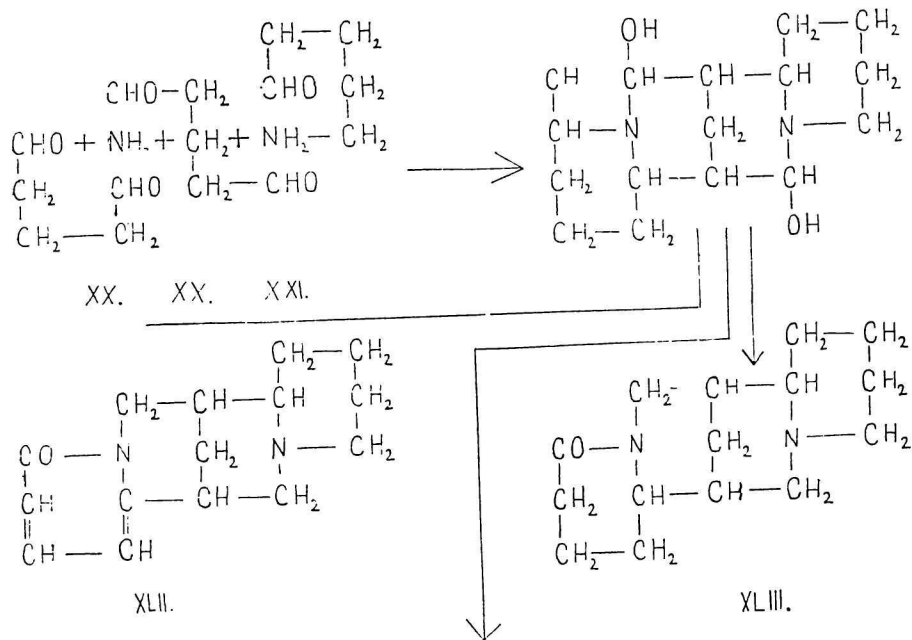


Súčasně-li se kondensace kromě δ -aminovaleraldehydu a dialdehydu glutarového, ještě jedna molekula formaldehydu a amoniaku, pak produkt redukováán a dehydrogenován přejde v cytisin (XLI.), alkaloid, obsažený v čilimníku (*Cytisus laburnum*):

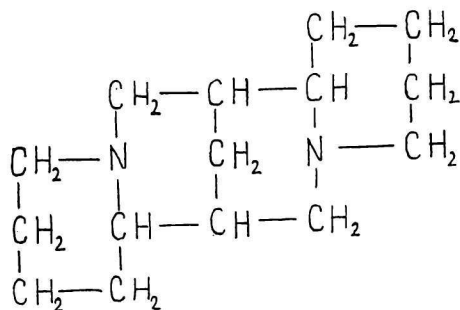


XLI.

Podobně ze tří jednotek původně lysinových dojdeme k složitějším alkaloidům rostlin motýlokvěťých, anagyriu (XLII.), lupaninu (XLIII.), a sparteinu (XLIV.):



XLIII.

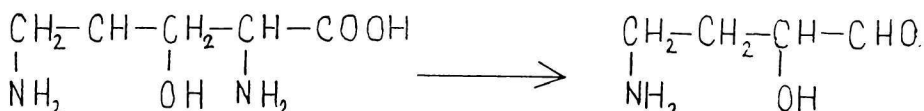


Pro dialdehyd jablečný (L.) vystačíme s γ -hydroxyornithinem (XLV.) jako generátorem:



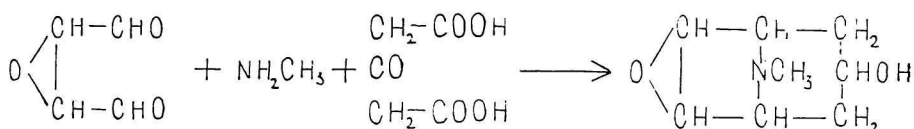
XLV.

kdežto pro α -hydroxy- γ -aminobutyraldehyd bylo by výhodnější hledati matečnou látku v β -hydroxyornithinu (LII):

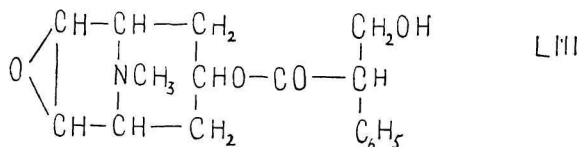


LII.

Konečně pro skopin (LIII.), zásaditou komponentu skopolaminu (LIV.), potřebovali bychom oxid maleinového dialdehydu LV, ze kterého by skopin vznikl ve smyslu synthesy Robinsonovy:



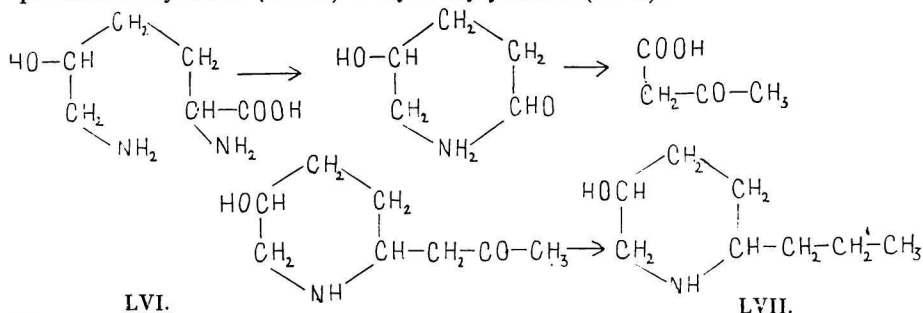
LV.



LIV

Bylo by však velmi odvážné hledati matečnou látku tohoto aldehydu mezi aminokyselinami; tato sloučenina má mnohem blíže k cukrům. Ostatně není vyloučeno, že skopolamin jest přímo oxidačním produktem hyoscyaminu.

Ve skupině lysinové můžeme ještě poukázati na možnou souvislost pseudokonhydrinu (LVII.) s hydroxylysinem (LVI.):

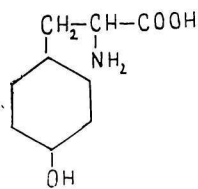


LVI.

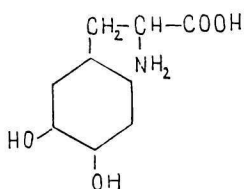
LVII.

IV. Alkaloidy geneticky související s hydroxyfenylalaniny.

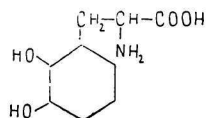
Do této skupiny patří alkaloidy, které mají zpravidla jádro isochinolinové a kromě tyrosinu (LIX.), který velmi zřídka vystupuje jako matečná látka alkaloidů, musíme počítati s dalšími aminokyselinami, které dosud v přírodě nalezeny nebyly, a to jsou β -(3,4-dihydroxyfenyl)- α -alanin, (LX.) β -(2,3-dihydroxyfenyl)- α -alanin (LXI.) a β -(3,4,5-trihydroxyfenyl)- α -alanin (LXII.):



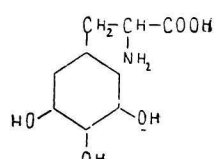
LIX.



LX.

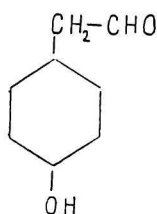


LXI.

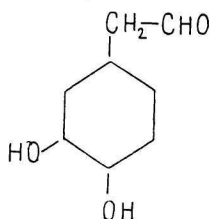


LXII.

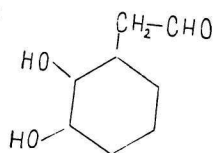
Tyto aminokyseliny reakcemi nám známými poskytnou jednak aldehydy (LXIII. až LXVI.):



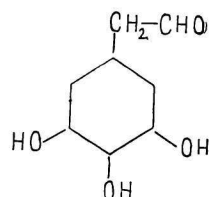
LXIII.



LXIV.

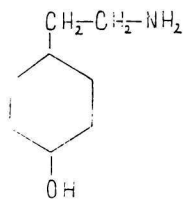


LXV.

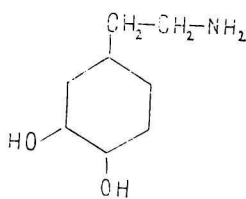


LXVI.

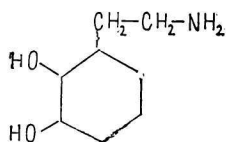
a jednak pouhou dekarboxylací aminy (LXVII. až LXX.):



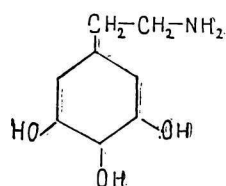
LXVII.



LXVIII.

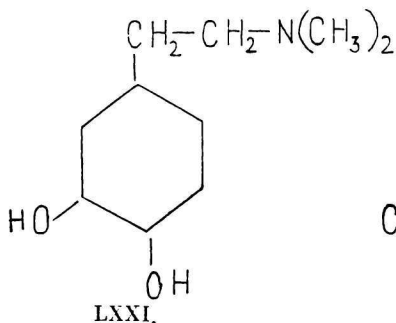


LXIX.

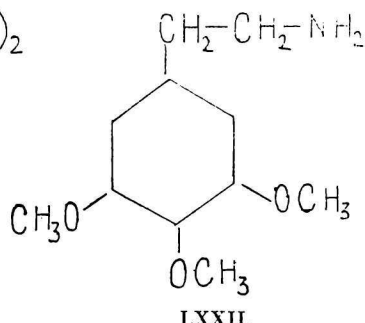


LXX.

Prvá z těchto zásad (LXVII.) vyskytuje se jako vedlejší alkaloid námele (*Secale cornutum*); je-li na dusíku dvakrát methylovaná, pak ji známe jako alkaloid hordenin, izolovaný z klíčků ječmene, nebo jako alkaloid anhalin (LXXI.) z kaktusu *Anhalonium fissuratum*:



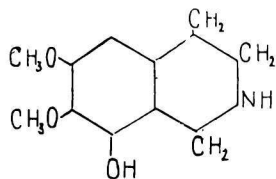
LXXI.



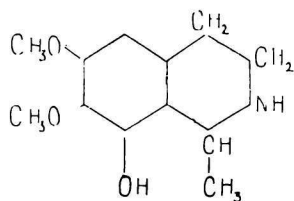
LXXII.

Trimethylether zásady LXX. jest alkaloid mezkalin (LXXII.) z kaktusovité rostliny Anhalonium Lewisii.

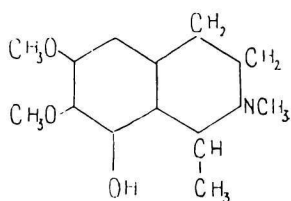
Jednoduché isochinolinové zásady vznikají kondensací těchto ethylaminů s aldehydy, zvláště s formaldehydem a acetaldehydem. Jako příklady uvádím anhalamin (LXXIII.), anhalonidin (LXXIV.), a pelotin (LXXV.):



LXXIII.

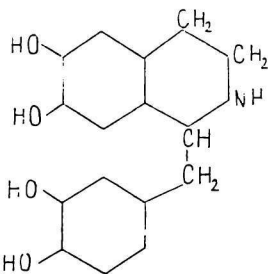
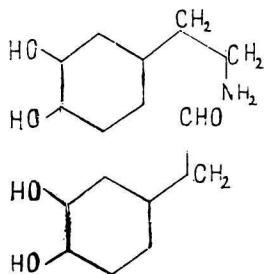


LXXIV.

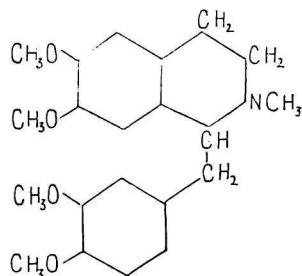


LXXV.

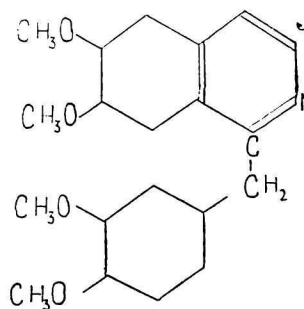
Alkaloidy benzylisochinolinové odvodíme kondensací hydroxyfenylethylaminů s hydroxyfenylacetaldehydy. Jeden z nejjednodušších příkladů, kondensace dihydroxyfenylethylaminu a dihydroxyfenylacetaldehydu, poskytne nám základní skelet (LXXVI.) laudanosinu (LXXVII.), laudaninu (LXXVIII.) i papaverinu (LXXIX.):



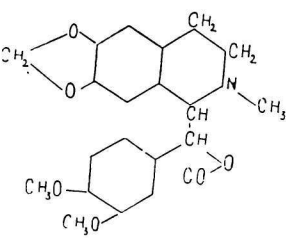
LXXVI.



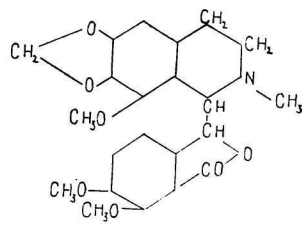
LXXVII.



LXXIX.



LXXX.

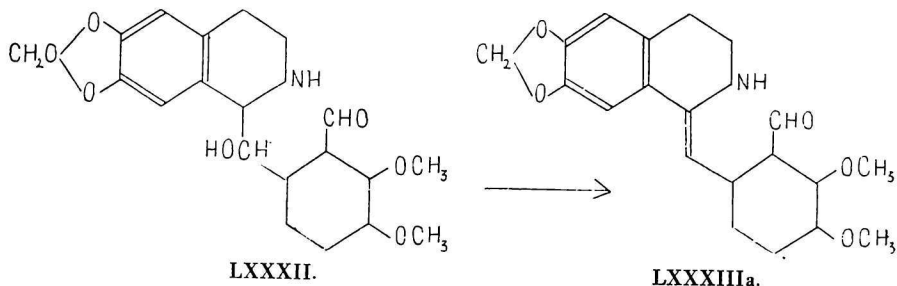


LXXXI.

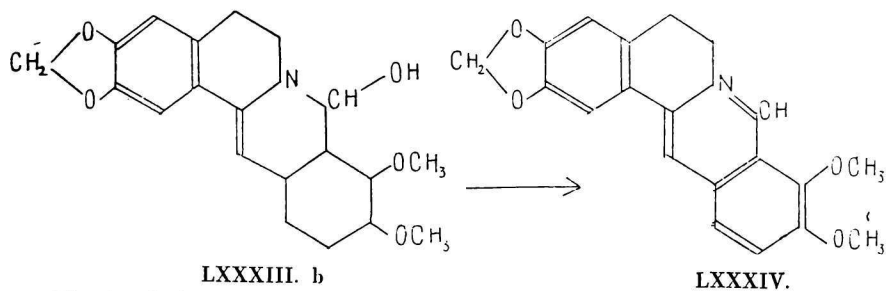
Pro hydrastinin LXXX, a narkotin LXXXI najdeme snadno aminové základní komponenty v aminech (LXIII. a LXX). Acetaldehydové komponenty mají o skupinu hydroxylovou v postraním řetězci a o kar-

boxyl v ortho poloze k hydroxyly více. Uvážíme-li, jak snadno se polyhydroxybenzeny karboxylují a jak snadno se hydroxyluje α -uhlík v postraním řetězci, nemusíme hledati komplikovanější aminokyseliny co generátory těchto látek.

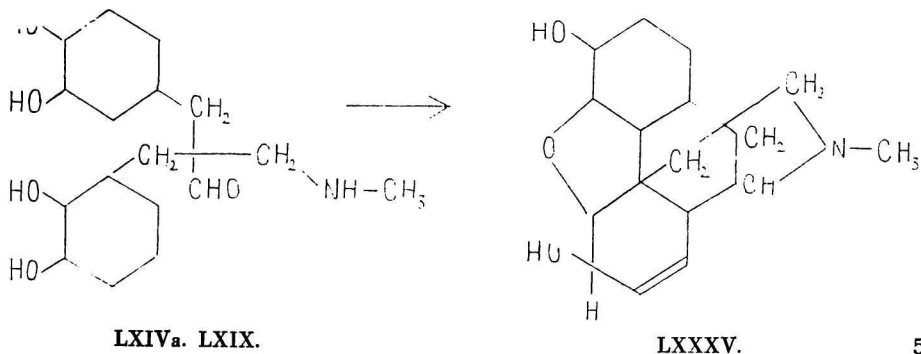
Alkaloidy skupiny berberinové mají z laktonového karboxylu, obsaženého v hydrastinu, vytvořené — vazbou tohoto na dusík, — druhé isochinolinové jádro. Myslíme-li si tento karboxyl zredukovaný na aldehyd a dusík nemethylovaný (LXXXII.), pak pouhým odštěpením vody z hydroxyskupiny, zbylé z laktonového kruhu, dojdeme k zásadě berberinové formulované otevřeně (LXXXIII a):



Soli berberinové (LXXXIV.) mají se k volnému berberinu (LXXXIII a) nebo b) jako Δ_2 -piperidein (XXIII.) k δ -aminovaleraldehydu (XXI.) přípádně XXII.):

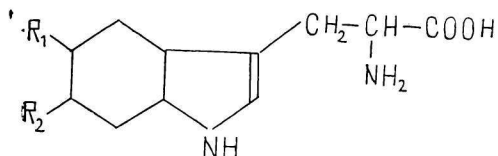


Morfin LXXXV jest produktem kondensace a redukce 3,4-dihydroxyfenylacetaldehydu (LXIV.) a methyl-2.3-(dihydroxyfenylethyl)-aminu (LXIX.):



V. Alkaloidy, geneticky seskupené kolem tryptofanu.

Kromě známého tryptofanu čili indolyalaninu (LXXXVI.) musíme i zde podobně jako ve skupině tyrosinové, předpokládati existenci dvou hydroxytryptofanů LXXXVII a LXXXVIII a jednoho dihydroxytryptofanu LXXXIX:

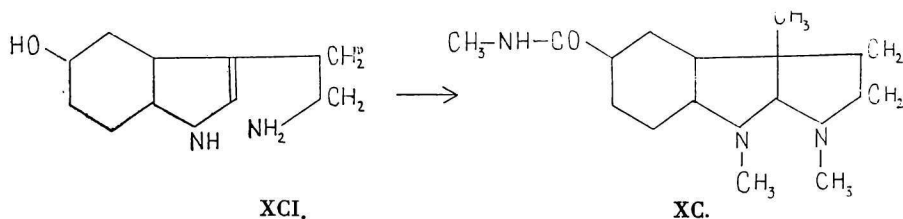


LXXXVI $R_1=R_2=H$,

LXXXVII $R_1=OH, R_2=H$,

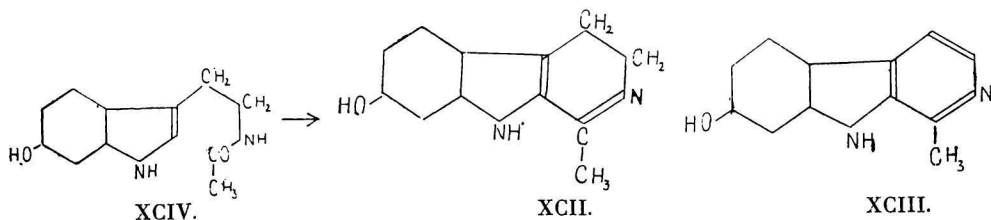
LXXXVIII. $R_1=H, R_2=OH$

Tyto tryptofany zase reakcemi nám známými mohou přejíti na příslušné indolylacetaldehydy (připomeňme si kyselinu indolylactovou, rozšířenou v rostlinstvu co růstový hormon, heteroauxin), nebo dekarboxylací na příslušné indolyethylaminy, čili tryptaminy. Nejjednodušším alkaloidem, sem náležejícím, jest eserin čili fysostigmin (XC.), jehož vznik představujeme si z hydroxytryptaminu (XCI.) cyklisací, methylací a přechodem na urethan:

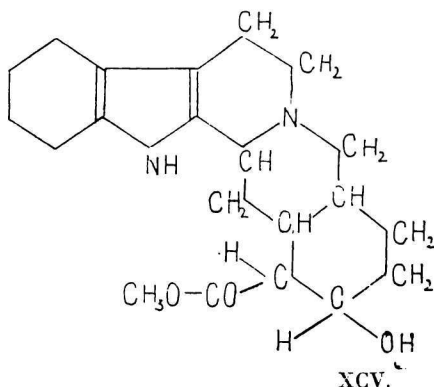
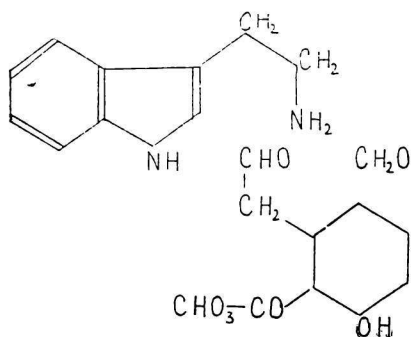


Kvarterní methyl na uhlíku, společném oběma pyrrolidinovým kruhům, pravděpodobně vznikne rovněž při této methylaci, neboť indoly dají se methylovati nejen na dusíku, ale i na uhlíku.

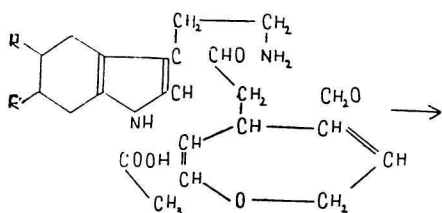
Alkaloidy harmalin (XCII.) a harmin (XCIII.) vznikají z acetylovaného hydroxyindolyethylaminu XCIV cyklisací a dehydrogenací:



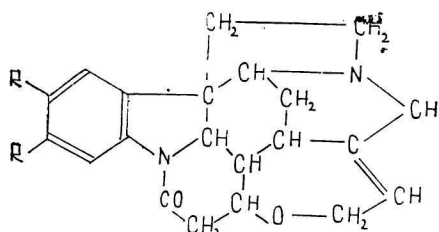
Alkaloid yohimbin odvodíme od tryptaminu kondensací s formaldehydem a 3-hydroxy-2-karbomethoxyfenylacetaldehydem podobně jako při berberinu za vytvoření jádra isochinolinového. Benzenové jádro jest pak hydrogenováno:



Komplikovanou kondensací tryptaminu, po případě dimethoxytryptaminu vznikají alkaloidy strychnin (XCVI.), po případě brucin (XCVII). Aldehydickými komponentami jsou při té kondensaci formaldehyd a fenylacetaldehyd, jehož kruh je podivným způsobem rozšířený na sedmičlenný, a konečně kyselina octová:

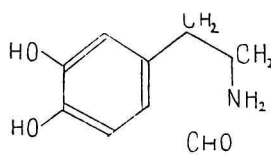


XCVI. R=H

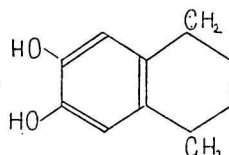


XCVII R=OCH₃

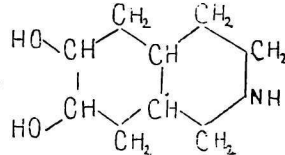
Alkaloidy kúry chinové odvodíme od dihydroxyfenylethylaminu (LXVIII. a od tryptofanu, po případě hydroxytryptofanu (LXXXVI příp. LXXXVII.). Při tom první polovina, dihydroxyfenylethylamin, skondensuje se nejdříve s formaldehydem na dihydroxytetrahydroisochinolin (XCVIII.), který se hydrogenuje na dihydroxydekahydroisochinolin (XCIX.) a tento se hydrolyticky otevře na alkoholaldehyd (C):



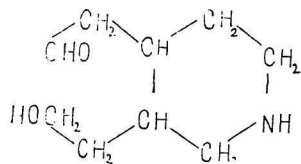
LXVIII.



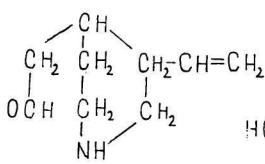
XCVIII.



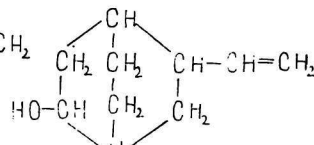
XCIX.



C.

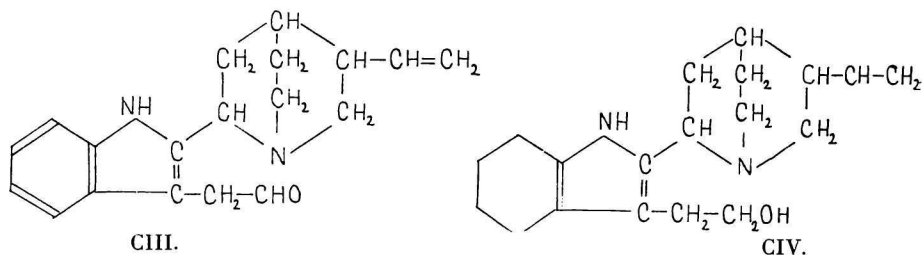
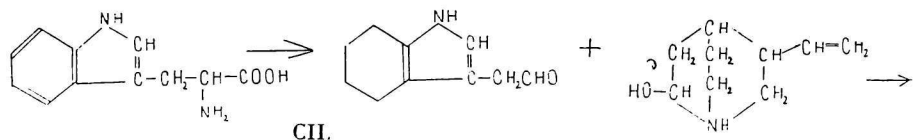


CI.

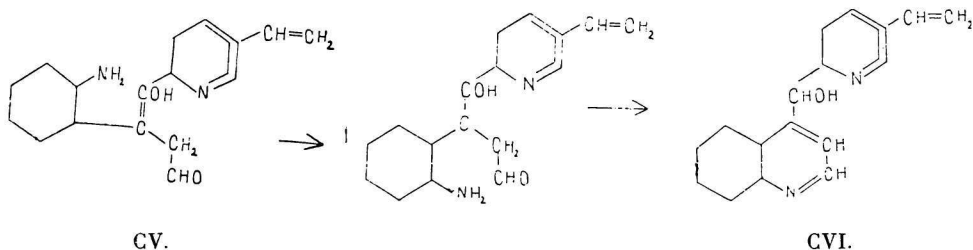


CII.

Hydrolysou vzniklý alkoholaldehyd C. odštěpí vodu za vzniku γ -(vinylpiperidyl)-acetaldehydu, (CI.) jenž jest tautomerní formou -vinyl- -hydroxychinuklidinu (CII.). Mateční látka druhé poloviny molekuly chinových alkaloidů není vždy stejná; nejlépe známe souvislost genetickou u c i n c h o n i n u, neboť tam známe v podobě alkaloidu c i n c h o n a m i n u meziprodukt. Tento vzniká, přikondensuje-li se aldehyd CI. k indolylacetaldehydu (CII.), vzniklému z tryptofanu a poskytne tak aldehyd CIII, který poskytne redukční cinchonamin (CIV):



Aldehyd CIII může však také se hydrolysovati za otevření pyrrolového kruhu CV a hned uzavřítí kruh šestičlenný, který pouhým přesunutím dvojných vazeb se aromatisuje za vzniku cinchoninu (CVI):



Končím svoji stať, již dal jsem nadpis v podobě otázky. Konstatuji, že jsem otázku tuto do značné míry rozvedl, avšak pramálo zodpověděl. Proto prosím, abyste moji stať posuzovali shovívavě, právě tak, jako musí býti shovívavý experimentátor, který tím, že koná experimenty, dává vlastně otázky přírodě. A nikdy nedostane se mu odpovědi takové, aby jí byla otázka plně zodpověděna; spíše se mu vynoří řada otázek nových. Jistě větší polovina vztahů mezi látkami, o nichž jsem mluvil, jsou stále ještě problémy a jestliže v tom, co jsem řekl, ony problémy uvidíte a vzplanete touhou je řešiti, pak moje přednáška splnila svůj účel.