

**Российский государственный аграрный университет –  
МСХА имени К.А. Тимирязева  
Факультет агрономии и биотехнологии  
Кафедра генетики, биотехнологии, селекции и семеноводства**

**ВТОРИЧНЫЙ  
МЕТАБОЛИЗМ  
ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ  
Алкалоиды. Часть 1**

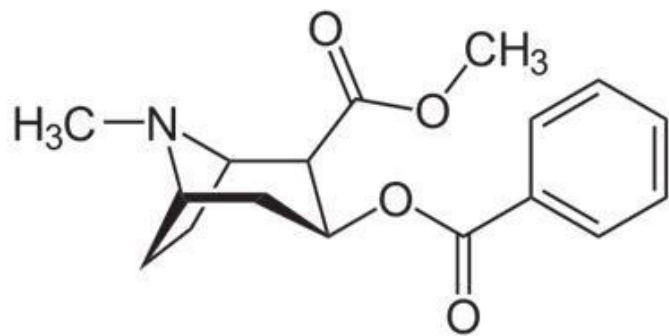
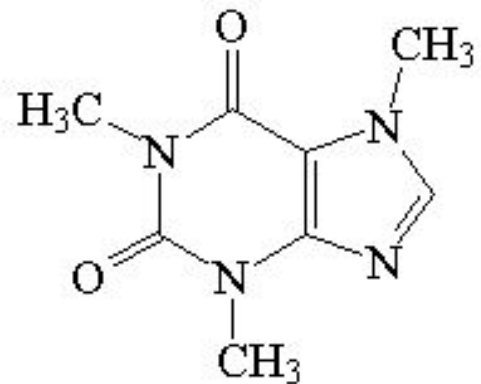
**к.б.н., доцент  
Михаил Юрьевич Чередниченко**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Название этой группы веществ происходит от арабского *alkali* – щелочь и греческого *eidos* – подобный.

Термин «алкалоид» был предложен в 1819 г. фармацевтом В. Мейснером.

Первое определение дано в 1910 г. Э. Винтерштейном и Г. Триером, которые описывали алкалоиды как азотсодержащие вещества основного характера.

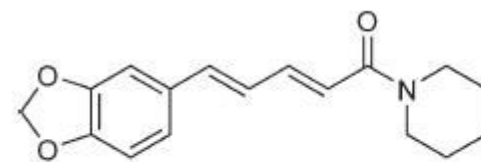


При этом истинный алкалоид должен соответствовать четырем требованиям:

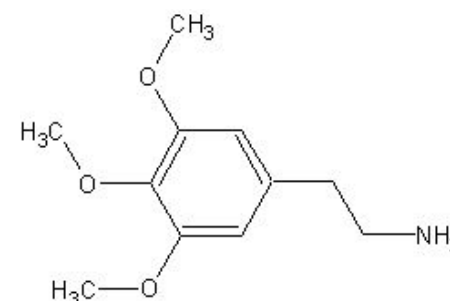
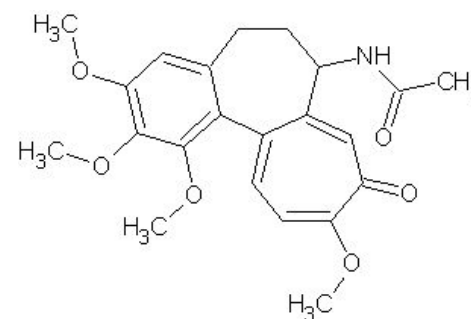
- атом азота является частью гетероциклической системы;
- сложная молекулярная структура соединения;
- значительная фармакологическая активность;
- растительное происхождение.

В связи с открытием большого количества разнообразных по структуре веществ оказалось, что некоторые соединения, рассматриваемые большинством исследователей как алкалоиды, не отвечают всем требованиям.

Например, пиперин не имеет основного характера, а колхицин и мескалин не являются гетероциклами.



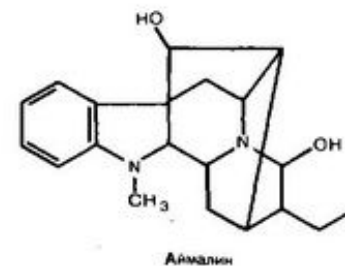
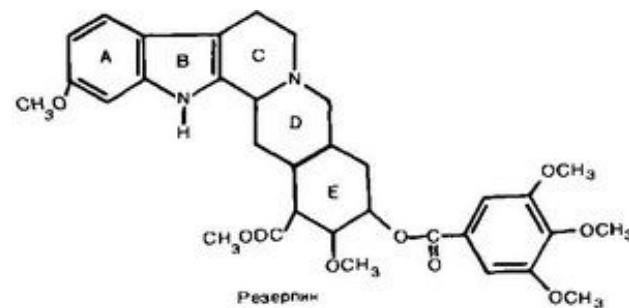
Piperine



Ряд веществ со структурой классических алкалоидов получены из материалов не растительного происхождения.

Относительно фармакологической активности многие из алкалоидов наглядно демонстрируют правильность утверждения, приписываемого Парацельсу: «Одно и то же вещество одновременно может являться и лекарством, и ядом, все дело только в дозе».

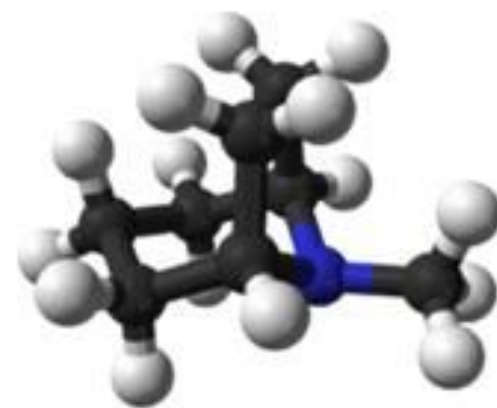
Определение алкалоидов неоднократно корректировалось.



По мнению А.П. Орехова (1938 г.), алкалоиды – это особая группа азотсодержащих органических соединений основного характера, имеющих обычно довольно сложный состав, встречающиеся в готовом виде в растительных (реже животных) организмах, и часто обладающие сильным фармакологическим действием.



Приводится и другое определение: алкалоид – это циклическое органическое соединение, содержащее азот в отрицательной степени окисления и имеющее ограниченное распространение среди живых организмов.



*мандрагорин*

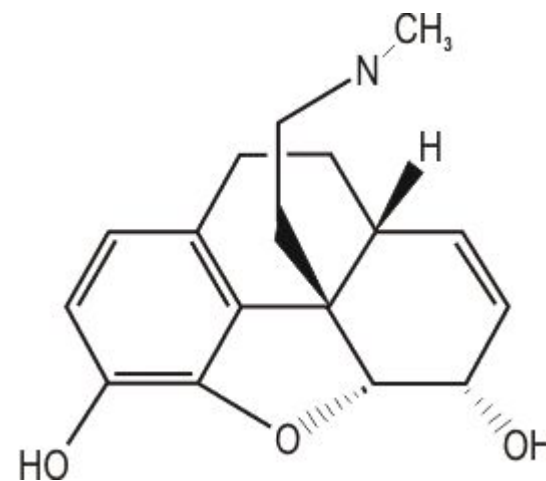
## ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ АЛКАЛОИДОВ

В конце XVIII в. ряд ученых (А.Ф. Фуркруа, А. Бомэ и др.) предпринимали попытки извлечения алкалоидов из растений.

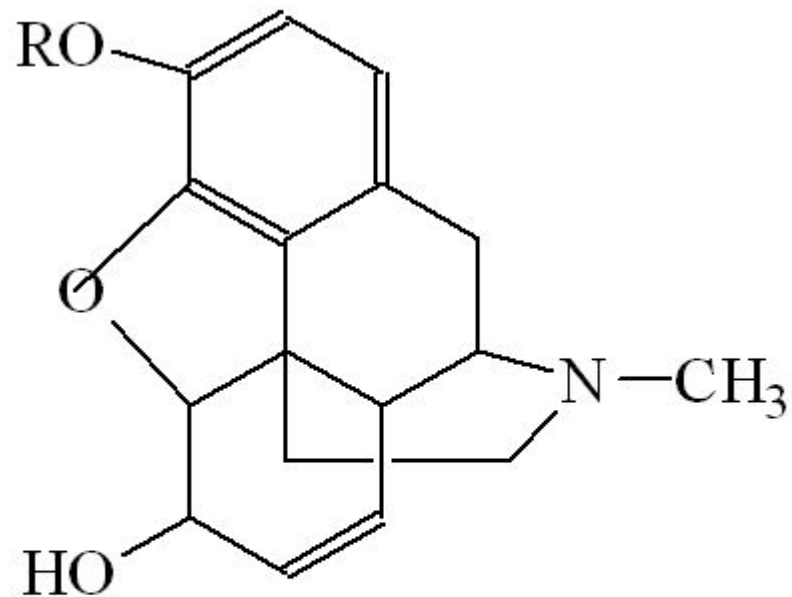
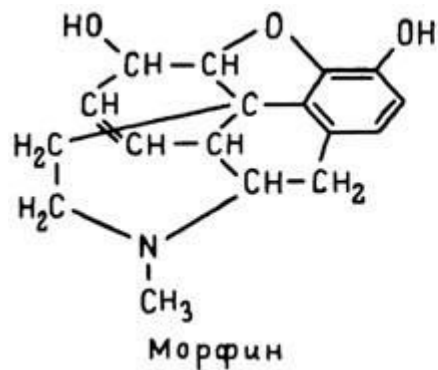
Начало химии алкалоидов обычно относят к 1803 г., когда Л.-Ш. Дерон выделил из опиума – высохшего на воздухе млечного сока снотворного, или опийного, мака (*Papaver somniferum*), смесь алкалоидов, которую он назвал наркотином.

В 1804 г. французский фармацевт А. Сеген выделил из опия неочищенный **морфин**.

В 1806 г. немецкий химик и фармацевт Ф.В. Сертюрнер получил **морфин** в чистом виде, изучил его свойства и показал, что физиологическое действие опиума обуславливается именно морфином.



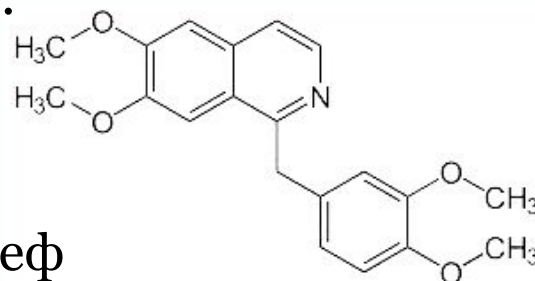
Впоследствии П. Робике (1832 г.) выделил из опиума **кодеин**.



R=H - морфин

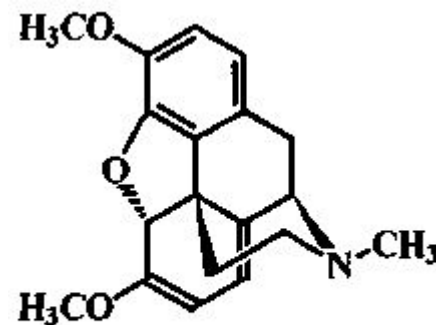
R=CH<sub>3</sub> - кодеин

**Папаверин** был открыт В. Мерком (1848 г.), а **тебаин** – Тибумери (1835 г.) в лаборатории П. Пельтье.



Французский химик, профессор Высшей фармацевтической школы в Париже Пьер Жозеф Пельтье (1788-1842) одновременно заведовал аптекой и управлял фабрикой в Клиши.

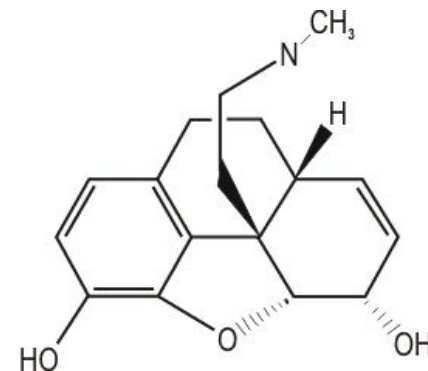
Основные научные работы в области фармацевтической химии проводил совместно с Ж. Кавенту.



Осуществил анализ продуктов сжигания алкалоидов, выделил ряд алкалоидов, в т.ч. эметин, колхицин, стрихнин, бруцин, цинхонин, хинин, пиперин, нарцеин и др., а также зеленый пигмент растений, которому дал название хлорофилл.

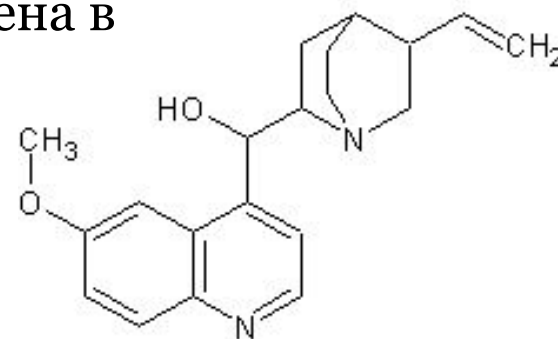


**Морфин** является первым алкалоидом, в котором был обнаружен азот (Бюсси, 1822). До этого из-за несовершенства методик при проведении элементного анализа азот либо не находили, либо его присутствие приписывали примесям.



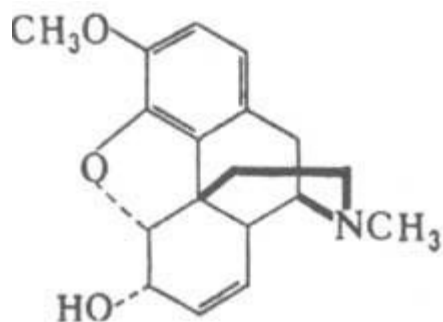
Строение морфина было установлено будущим лауреатом Нобелевской премии английским ученым Р. Робинсоном в 1925-1927 гг., синтез осуществлен в 1952 г. М. Гейтсом, а полная стереохимия морфина на основе рентгеноструктурного анализа установлена в 1955 г. Д. Ходжкином.

Таким образом, понадобилось почти 150 лет, чтобы выяснить строение этого алкалоида.

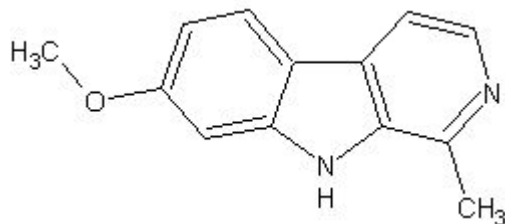


Одним из первых русских исследователей алкалоидов был профессор Харьковского университета Ф.И. Гизе, который в 1814-1815 гг. выделил **хинин** из коры хинного дерева.

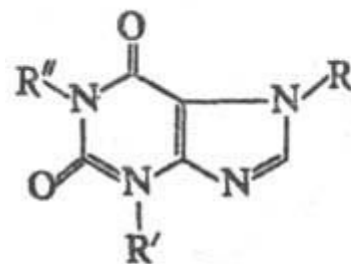
В последующие годы были проведены широкие исследования в области алкалоидов, в результате которых выделены: **кофеин** – из кофе (Ф. Рунге, 1820 г.), **никотин** – из табака (Боссельт и Рейман, 1828 г.), **coniin** – из болиголова (Гизекке, 1826 г.), **атропин** – из белладонны (Мейн, 1831 г.), **кодеин** и **теобромин** – из какао (А.А. Воскресенский, 1842 г.), **гармин** – из пассифлоры (Ю.Ф. Фритче, 1847 г.).



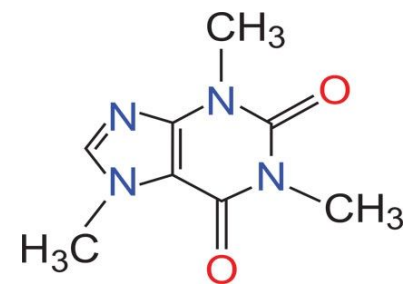
**кодеин**



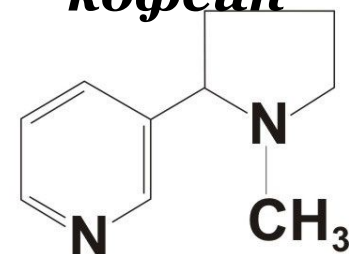
**гармин**



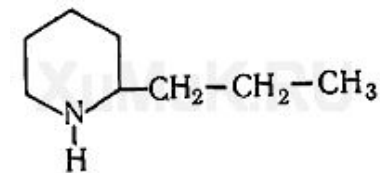
**теобромин**



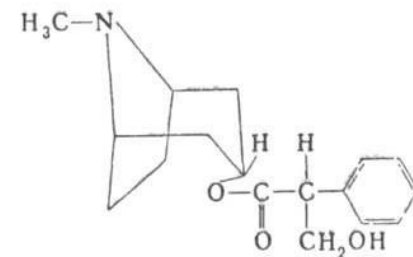
**кофеин**



**никотин**



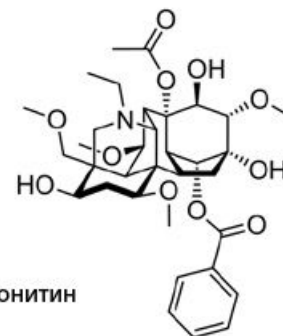
**coniin**



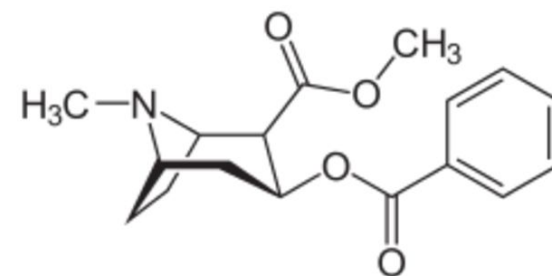
**атропин**

В этот период (1820-1850 гг.) был выделен и описан ряд алкалоидов новых разнообразных типов, в т.ч. из растений рода аконит – аконитин, из безвременника осеннего – колхицин, из черного перца – пиперин, из корней барбариса обыкновенного – берберин, из корней ипекакуаны – эметин, из листьев кокаинового куста – кокаин.

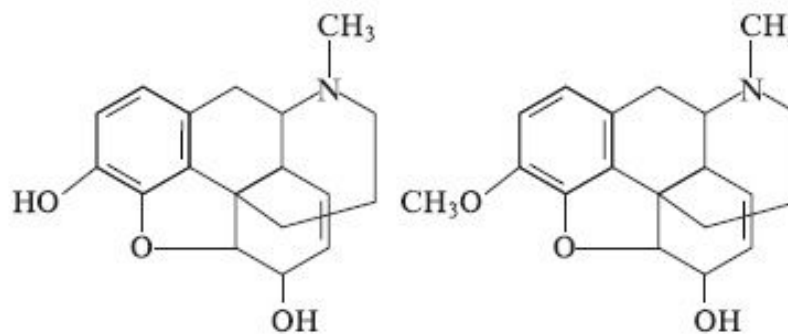
Позднее профессором А.Е. Чичибабиным с сотрудниками (Н.А. Преображенский, В.М. Родионов и др.) был разработан метод получения кодеина и апоморфина из морфина.



Аконитин



**кокаин**



*Морфин*

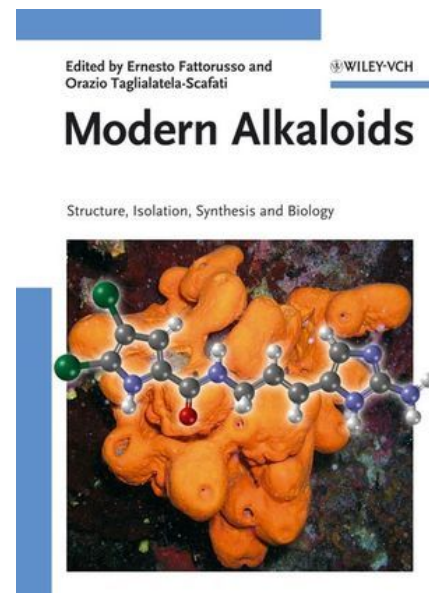
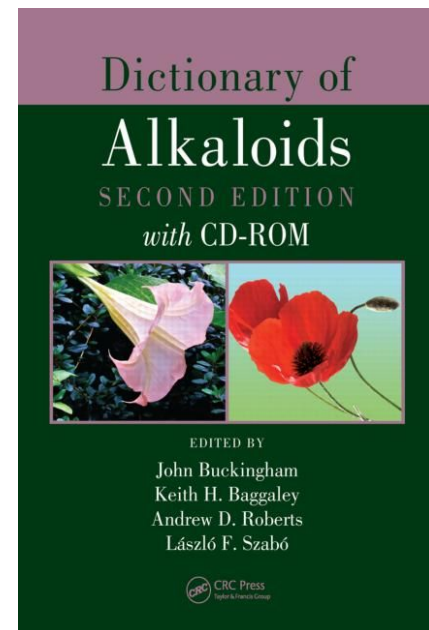
*Кодеин*

Большой вклад в исследование строения алкалоидов внес ученик А.М. Бутлерова А.Н. Вышнеградский.

Одной из первых фундаментальных работ, в которой обобщались сведения об алкалоидах, была изданная магистром фармации Казанского университета Е.А. Шацким в 1889 г. монография «Учение о растительных алкалоидах».

Вскоре после этого вышла в свет книга К. Рябинина «Алкалоиды».

Плодотворная научно-исследовательская работа в области химии алкалоидов началась в XX в.



В России эту работу возглавил академик А.П. Орехов (1881-1932) – основоположник химии алкалоидов, создатель научной школы (П.П. Меншиков, Р.А. Коновалова, П.Ф. Проскурнина, С.Ю. Юнусов, А. С. Садыков и др.).



По его инициативе началось систематическое обследование растений на содержание алкалоидов.

Только за 3 года (1930-1933) было организовано 9 экспедиций в Среднюю Азию, на Кавказ, в Сибирь (П.С. Массагедов, М.Н. Варлаков, Л.А. Уткин).

В одной из экспедиций Л.А. Уткин открыл на Кавказе эндемичное растение крестовник плосколистный (*Senecio platyphyllus*).



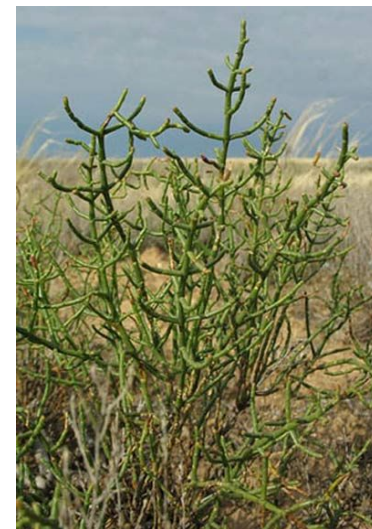
Первый алкалоид был выделен А.П. Ореховым в 1929 г. из среднеазиатского растения ежовника безлистного (*Anabasis aphylla*).

За одно десятилетие сотрудниками школы А.П. Орехова было обследовано на содержание алкалоидов более 900 растений, из них 152 оказались алкалоидоносными.

Об успехах российской школы свидетельствуют и такие цифры: за период с 1930 по 1950 гг. в мире было открыто более 400 алкалоидов, в т.ч. около 120 – в России.

В 1928 г. в Москве во Всесоюзном научно-исследовательском институте им. С. Орджоникидзе (ВНИХФИ) был создан отдел химии алкалоидов.

Во Всесоюзном институте лекарственных растений алкалоиды плодотворно исследовали А.И. Баньковский и М.М. Молодожников, в БИНе АН – В.С. Соколов.



Вплоть до настоящего времени продолжается активный поиск сильнодействующих препаратов растительного происхождения.

Например, в середине 60-х годах XX в. была осуществлена мировая программа поиска в растениях эффективных противоопухолевых соединений.

Было обследовано несколько тысяч видов растений и среди них обнаружено несколько десятков видов, обладающих противоопухолевой активностью.

Из этих видов были выделены индивидуальные соединения с искомыми свойствами, и некоторые из них после длительных испытаний действительно стали противоопухолевыми препаратами.

АКАДЕМИЯ НАУК УЗБЕКСКОЙ ССР И СРЕДНЕАЗИАТСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. В. И. ЛЕНИНА

Автор: Академик Ибрагим Убайдуллаев

А. С. САДЫКОВ

ХИМИЯ  
АЛКАЛОИДОВ  
*Anabasis arhylla*



ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК УЗБЕКСКОЙ ССР  
ТАШКЕНТ-1988

АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ НАУК

АКАДЕМИК

А. П. ОРЕХОВ

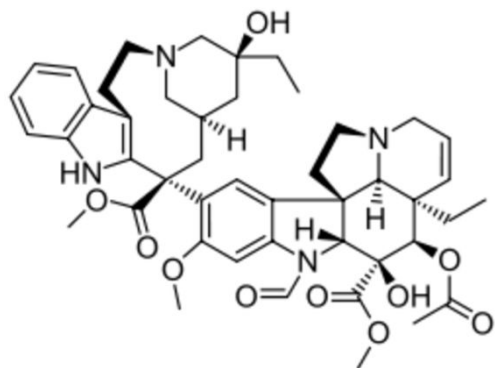
ХИМИЯ  
АЛКАЛОИДОВ

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ,  
ИСПРАВЛЕННОЕ И ДОПОЛНЕННОЕ  
Доктор химических наук  
Г. А. БОКОВАЛОВА  
и кандидат химических наук  
А. А. БОКОВАЛОВА

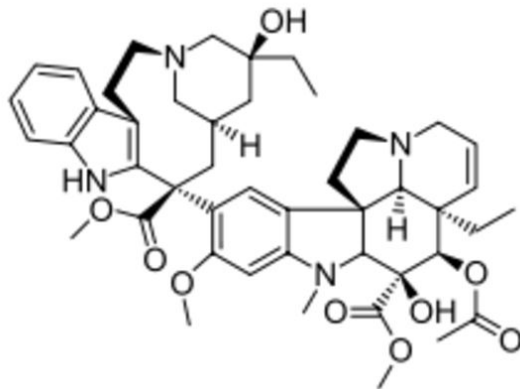


ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК СССР  
Москва—1988

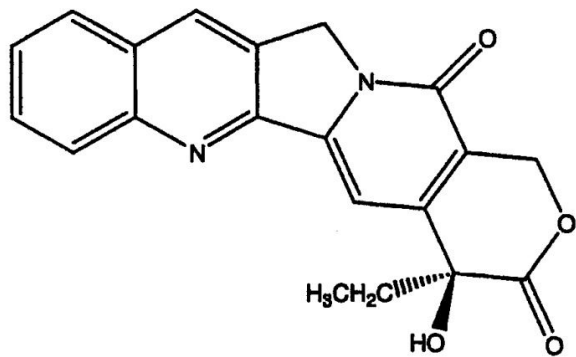
Это алкалоиды винкристин и винбластин, выделенные из барвинка розового (*Catharanthus roseus*), алкалоид камптотецин и дитерпеноид таксол из различных видов тисса (*Taxus*), в т.ч. тисса ягодного (*T. baccata*) и тисса остроконечного (*T. cuspidata*).



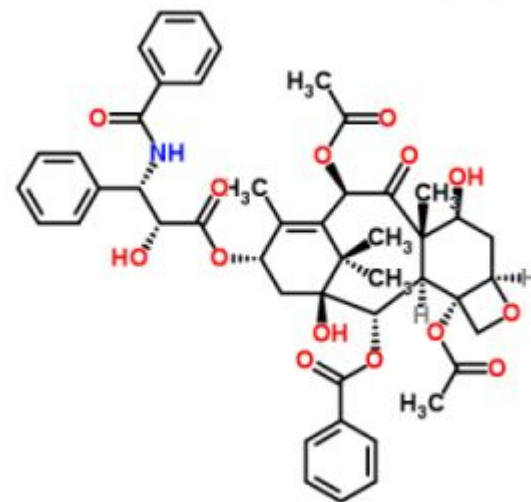
**винкристин**



**винбластин**



**камптотецин**



**таксол**



## *Распространение и содержание алкалоидов*

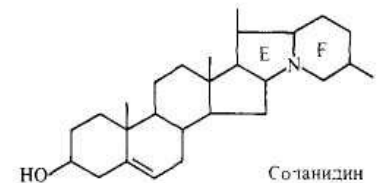
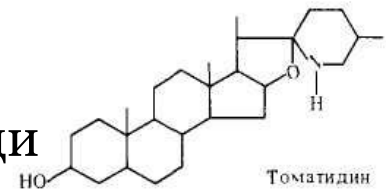
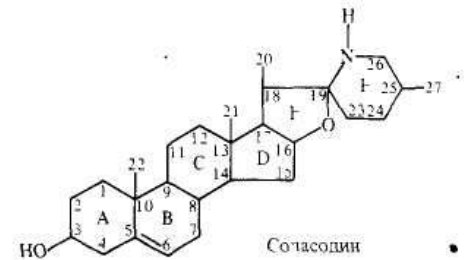
Распространение алкалоидов ограничено определенными семействами и родами растительного царства.

В мхах, папоротниках и голосеменных алкалоиды встречаются относительно редко.

Наиболее широко алкалоиды распространены среди покрытосеменных растений класса Двудольные.

Особенно ими богаты представители семейств Бобовые, Маковые, Пасленовые, Лютиковые, Мареновые, Кутровые, Сложноцветные, Логаниевые и др.

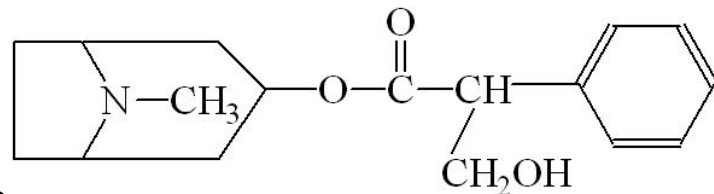
У однодольных покрытосеменных растений только отдельные семейства, например, Амариллисовые и Лилейные, включают алкалоидные виды.



Редки случаи, когда все виды содержат алкалоиды, как, например, у представителей семейства Маковые.

Обычно род или близкие роды содержат одни и те же или структурно родственные алкалоиды.

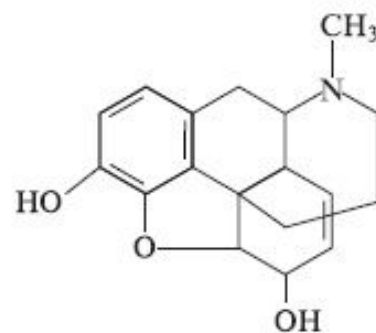
Так, гиосциамин обнаружен у растений 7 различных родов семейства Пасленовые.



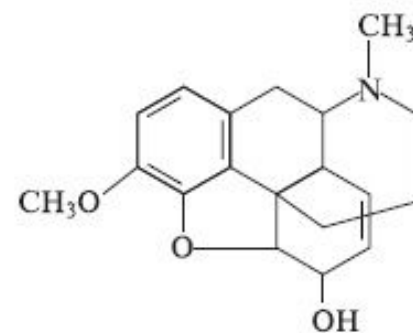
гиосциамин

Представители семейства Маковые содержат ряд сходных алкалоидов (морфин, тебаин, кодеин и др.), отсутствующие в растениях других семейств.

Один и тот же алкалоид может встречаться в нескольких видах, принадлежащих к разным семействам.



Морфин

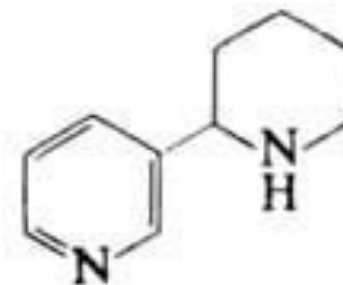


Кодеин

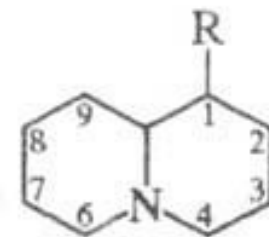
Например, алкалоид анабазин найден в ежовнике безлистном и в табаке; алкалоид лупинин – в люпине и в ежовнике.

Алкалоиды эфедрин и берберин обнаружены в растениях, относящихся к пяти различным семействам.

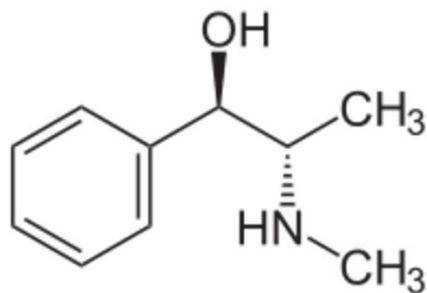
Вместе с тем распространение сложных алкалоидов (колхицин, хинин и др.) обычно ограничено одним видом или родом растений. Содержание и состав алкалоидов в растении используется в качестве таксономического признака.



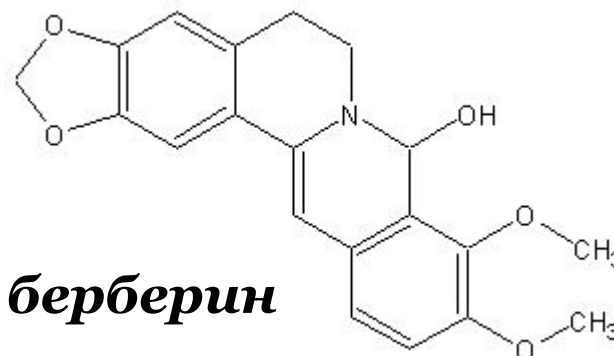
**анабазин**



**лупинин**



**эфедрин**



**берберин**

Алкалоиды сосредоточены в определенных тканях растений.

У одних видов наибольшее количество алкалоидов накапливается в листьях (табак, чай, дурман, белена), у других – в плодах и семенах (чилибуха, мордовник, мак снотворный), у третьих – в корневищах и корнях (ипекакуана, раувольфия, красавка, чемерица).

Хинин содержится в коре хинного дерева.

Часто алкалоиды синтезируются в одних тканях, а затем транспортируются и накапливаются в других.

Например, никотин образуется в корнях табака, а аккумулируется в листьях.

Чаще всего в растении присутствует целая группа алкалоидов, среди которых один или несколько главных содержатся в большем количестве, а остальные часто являются их модификацией.



Кокаиновый куст содержит 10, а катарантус розовый – более 60 алкалоидов.

В коробочках снотворного мака обнаружен ряд алкалоидов, в том числе морфин, тебаин, кодеин, папаверин и др., синтез которых закономерно изменяется в процессе онтогенеза.

Так, в семенах и всходах мака алкалоиды отсутствуют.

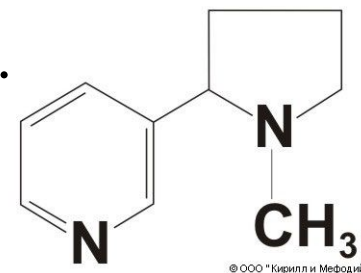
Через две недели появляется наркотин, при достижении проростками длины 5-7 см – кодеин, морфин, папаверин, сангвинарин, а к моменту цветения появляются тебаин и нарцеин.

В млечном соке коробочек мака присутствует уже до 25 алкалоидов.



Другие алкалоиды, напротив, в значительных количествах содержатся в молодых растениях, аккумулируясь в листьях, а далее постепенно исчезают.

Никотин начинает образовываться на первых этапах прорастания семян и отсутствует в семенах.



Алкалоиды содержатся в растениях в относительно малых количествах (сотые и десятые доли процента).

Растение, содержащее 1-3 % алкалоидов, считается высокоалкалоидоносным.

Очень редко, например в коре хинного дерева и барбарисе количество алкалоидов достигает 10-15 %.



Увеличение общего содержания алкалоидов и изменение их качественного состава у культивируемых видов алкалоидоносных растений является задачей селекции и агрономии.

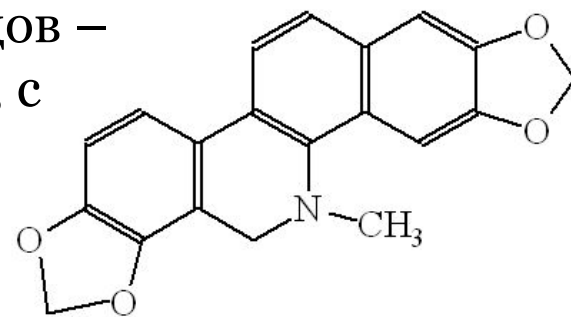
## Свойства алкалоидов

Большинство кислородосодержащих алкалоидов – твердые кристаллические вещества без запаха, с горьким вкусом, бесцветные, лишь некоторые из них окрашены.

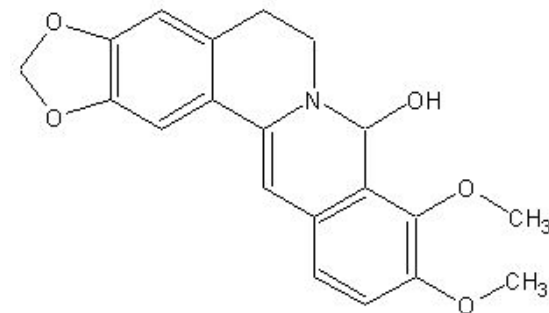
Примером является алкалоид оранжевого цвета сангвинарин, который содержится в чистотеле большом (*Chelidonium majus*) и алкалоид желтого цвета берберин из барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris*).

Алкалоиды, не содержащие кислорода, являются летучими жидкостями с неприятным запахом (кониин, пахикарпин, никотин, анабазин).

Алкалоиды, имеющие ассиметрический атом углерода, как правило, оптически активны.

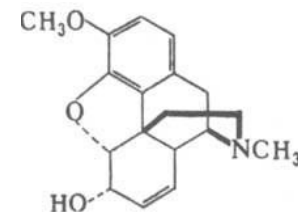


сангвинарин

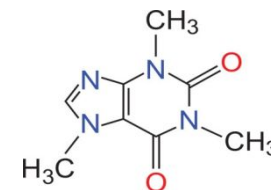


Алкалоиды – довольно слабые органические основания.

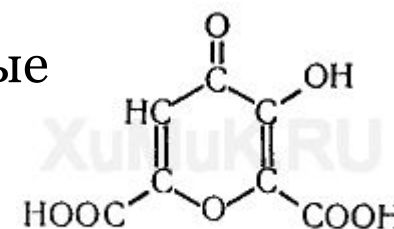
Наиболее сильные основные свойства проявляет кодеин ( $K=9 \times 10^{-7}$ ), наиболее слабые – кофеин ( $K=4 \times 10^{-14}$ ).



Алкалоиды хорошо растворимы в неполярных органических растворителях (спирт, эфир, бензол и др.), в редких случаях – в воде (кофеин, эфедрин и эргометрин).

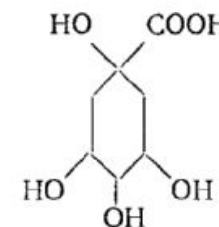


Алкалоиды связаны в растениях в соли, образованные широко распространены в растительном мире органическими кислотами (яблочной, винной, лимонной, щавелевой и т.п.).



Меконовая кислота

В некоторых случаях в образовании солей участвуют специфические кислоты, например, в опийном маке – меконовая кислота, в хинном дереве – хинная кислота.



Хинная кислота

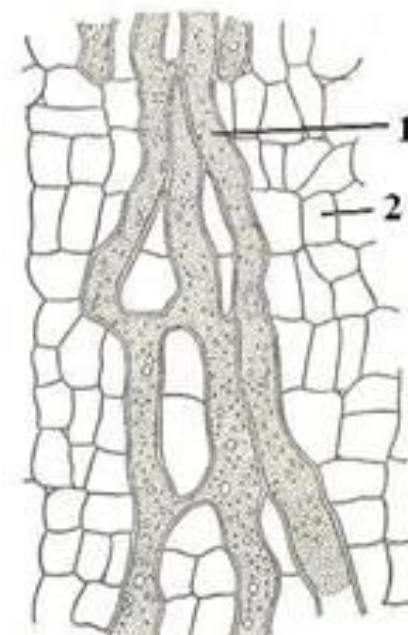


Соли алкалоидов – белые кристаллические вещества, растворимые в воде и, как правило, нерастворимые или малорастворимые в органических растворителях.

Есть и исключения. Так, например, папаверина гидрохлорид растворим в хлороформе и спирте.

В растениях соли алкалоидов содержатся в клеточном соке.

Поэтому в растениях алкалоиды, как правило, накапливаются в вакуолях обычно в активно растущих тканях, в обкладках сосудисто-волокнистых пучков, в млечниках.



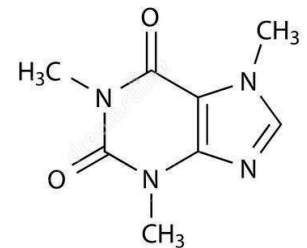
## ***Функции алкалоидов в растениях***

Биологические функции алкалоидов еще окончательно не выяснены.

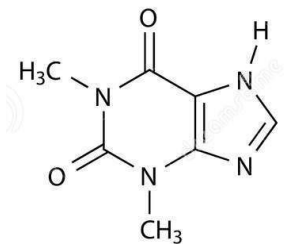
Как и при обсуждении роли вторичных метаболитов, в целом существовало мнение, что алкалоиды растений являются конечными продуктами детоксикации, ненужными веществами, накопление которых может повредить растению.

Экскретная гипотеза не может считаться универсальной, поскольку содержание алкалоидов подвергается значительным колебаниям в онтогенезе растений как в сторону увеличения, так и снижения.

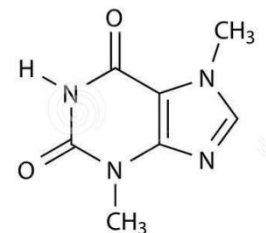
Как азотсодержащие вещества алкалоиды участвуют в азотном обмене растений, выполняя роль запасной формы азота, и накапливаясь при усиленном азотном питании.



Caffeine



Theophylline



Theobromine

Алкалоиды являются транспортной формой азота и резервом аминокислот, которые образуются при их распаде.

Синтез алкалоидов в корнях может служить одним из механизмов обезвреживания аммиака.

О взаимосвязи между биосинтезом алкалоидов и содержанием свободных кислот свидетельствуют данные об увеличении содержания алкалоидов в два раза при добавлении в среду барвинка розового (*Catharanthus roseus*) больших количеств триптофана.

Однако не все исследователи разделяют мнение, что алкалоиды являются резервом азота при синтезе белков. Так, в опытах А.П. Орехова при подкормке алкалоидных растений дополнительным количеством «своих» же алкалоидов, увеличение количества белка не обнаружено.



Несомненно защитная роль алкалоидов, которые являются важной составной частью токсической системы защиты.



Показано, что виды люпина с высоким содержанием алкалоидов более устойчивы к фузариозу и мучнистой росе, чем виды, не содержащие алкалоиды.

Ряд исследователей считают, что большинство алкалоидов необходимо для защиты от травоядных животных.



Описываются примеры гибели домашнего скота при поедании алкалоидсодержащих растений, например, видов крестовника (*Senecio*) и живокости (*Delphinium*).

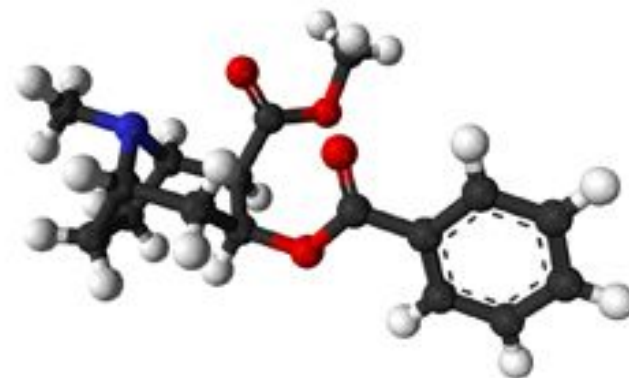
В последнее время все больше предпочтения отдается активной роли алкалоидов в обмене веществ как стимуляторов и регуляторов биохимических процессов.

Алкалоиды регулируют значение рН клеточного сока путем связывания органических кислот с образованием солей, участвуют в поддержании ионного баланса, являясь хелатообразователями.

Обнаружено влияние алкалоидов на процессы дифференцировки и органогенеза.

По-видимому, алкалоиды в разных органах растения в зависимости от периода вегетации выполняют разнообразные функции.

Именно поэтому для растений характерным является наличие суммы алкалоидов и различия между органами по их составу.



## *Применение алкалоидов*

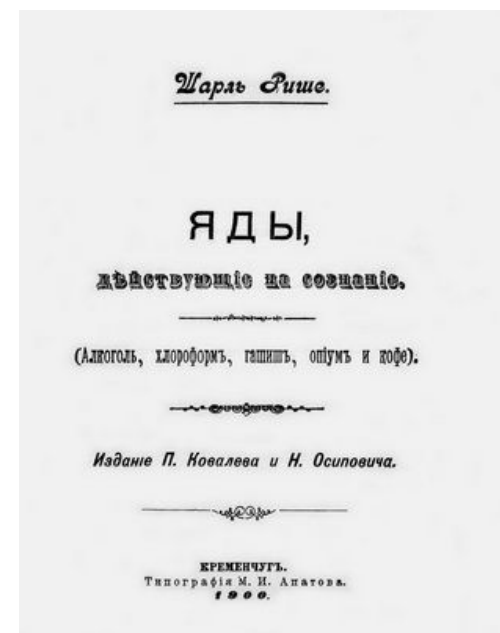
В настоящее время известно около 12 000 индивидуальных алкалоидов, однако на алкалоидность исследовано всего лишь около 5 % всех видов растений.

Растения, содержащие алкалоиды, издавна использовались как яды и колдовские зелья.

Широко применялись алкалоиды в обрядах.

Шаманы ели мухоморы, чтобы общаться с духами, варяжские воины – для возбуждения боевого духа.

Индейцы Южной Америки употребляли кактусы, в Азии курили гашиш и опиум.



Галлюциногенные свойства растений были известны еще в Средневековье, поэтому ведьмы и колдуны использовали для приготовления зелий такие растения, как дурман, белена и беладонна.

Тысячелетия насчитывает применение алкалоидов в качестве лекарств. Около 170 лет назад, когда были открыты первые алкалоиды, в медицине началась эра алкалоидов.

Ученый В.С. Соколов, подчеркивая значение алкалоидов для медицины, отметил, что «открытие алкалоидов для медицины означало то же, что и открытие железа для мировой культуры».



У алкалоидов много лечебных свойств.

1. У них слабее, чем у других лекарственных препаратов, выражено побочное действие.

2. Действие алкалоидов проявляется быстро, что очень важно при ряде заболеваний.

3. У алкалоидов отсутствует кумулятивный эффект.

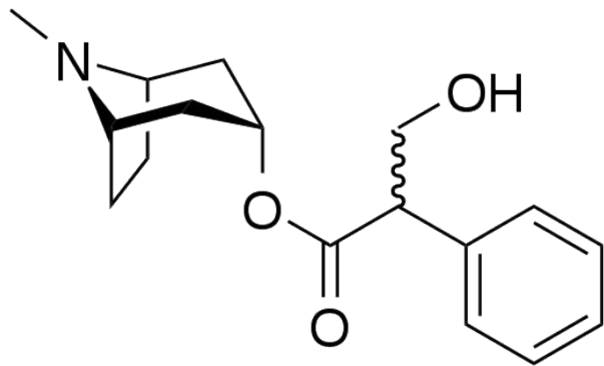


Отмеченные свойства объясняют повышенный интерес химиков, криминалистов, фармакологов, врачей, физиологов и биохимиков к физиологической активности алкалоидов.

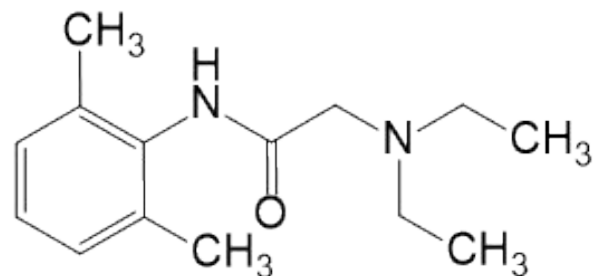
В XX в. алкалоидные растения – источники этих веществ, стали выращивать в специальных хозяйствах, а перед селекционерами была поставлена задачи создания новых сортов мака, белены, паслена, беладонны.



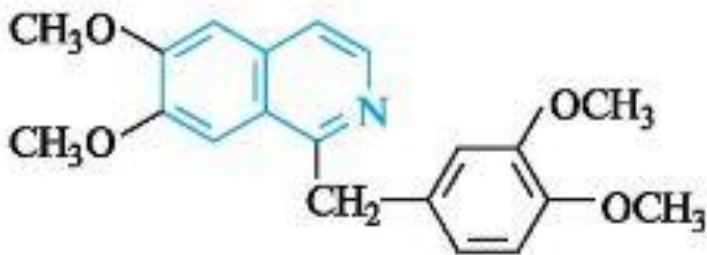
К алкалоидным лекарственным препаратам относятся **атропин**, морфин, кодеин, кофеин, хинин, папаверин, резерпин, эфедрин, платифиллин, раунатин и др. и их синтетические аналоги: дибазол, **но-шпа**, новокаин, **лидокаин**, промедол и др.



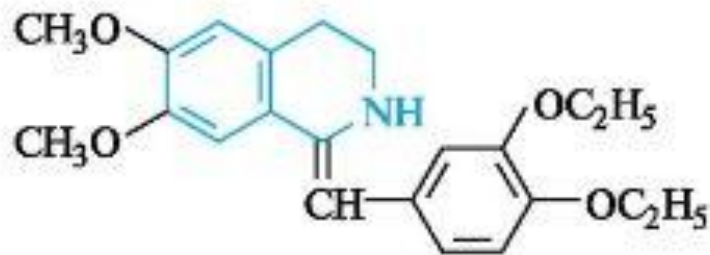
*атропин*



*лидокаин*

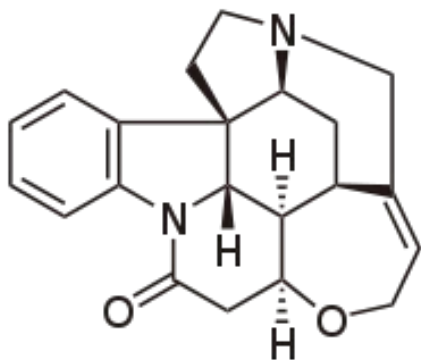


папаверин

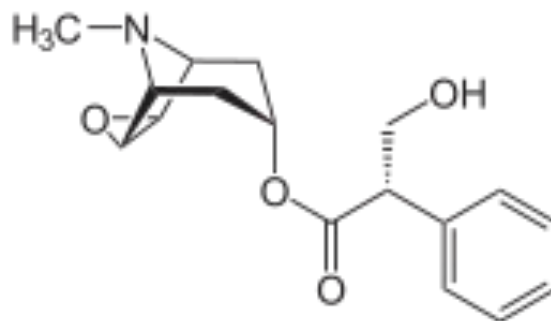


но-шпа

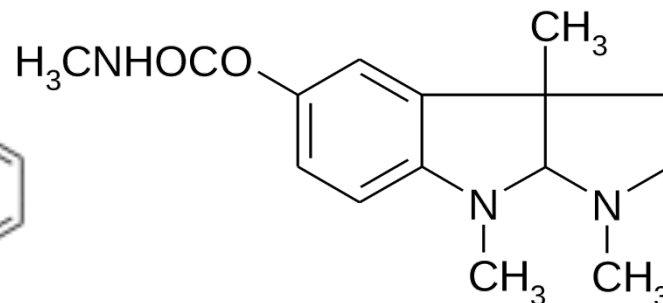
Среди них имеются обезболивающие (морфин, кодеин), противоопухолевые (винбластин, винкристин) средства, расширяющие (атропин, гиосциамин) и суживающие зрачок (**физостигмин**, пилокарпин), стимуляторы центральной нервной системы (**стрихнин**, бруцин) и седативные препараты (**скополамин**).



*стрихнин*

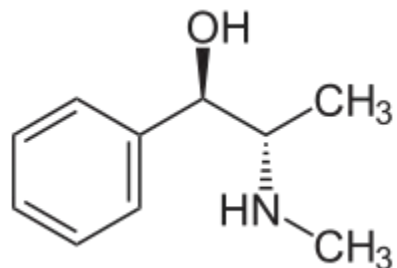


*скополамин*

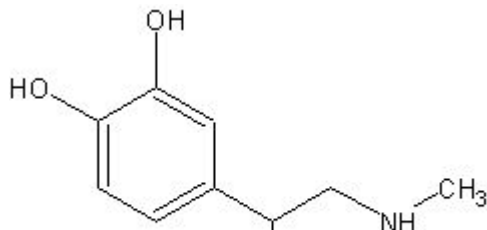


*физостигмин*

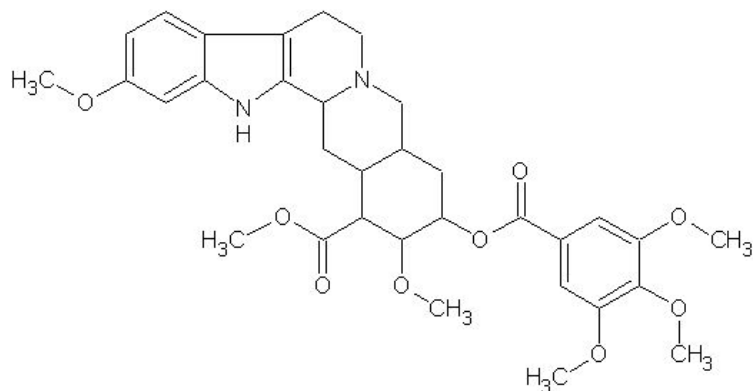
Некоторые алкалоиды стимулируют сердечную деятельность и повышают кровяное давление (**эфедрин, эпинефрин**), а другие – снижают кровяное давление (**резерпин, протовератрин А**).



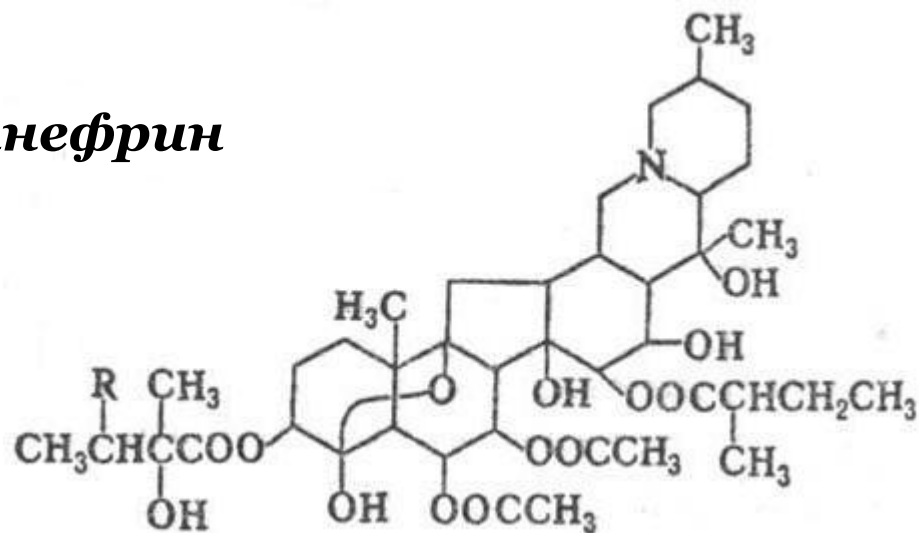
**эфедрин**



**эпинефрин**



**резерпин**



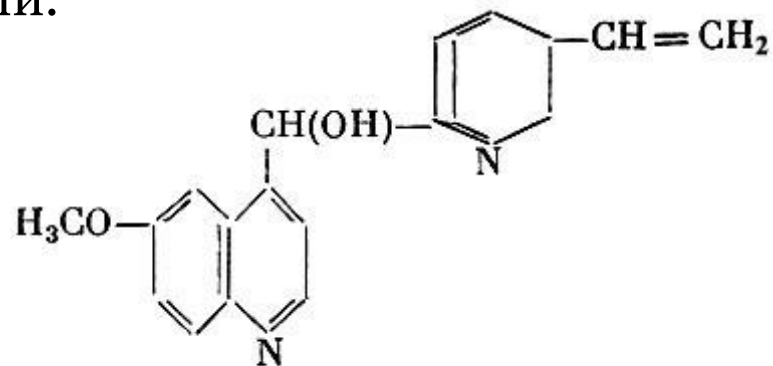
**протовератрин А**

Алкалоиды служат противоядиями, например, при отравлениях морфием и фосфорорганическими инсектицидами используется атропин.

Выдающуюся роль сыграли препараты алкалоидов в борьбе с паразитическими организмами.

Известным антигельминтным препаратом является пельтьерин.

Хинин стал оружием против малярийного плазмодия.



Хинин

Еще одно направление использования алкалоидов – приготовление стимулирующих напитков.

Алкалоидные растения являются сырьем, из которого изготавливают кофе, чай, какао, тонизирующие напитки (кока-кола, пепси-кола и др.).

Производство сигарет, папирос, сигар основано на использовании сырья, содержащего алкалоид **НИКОТИН**.

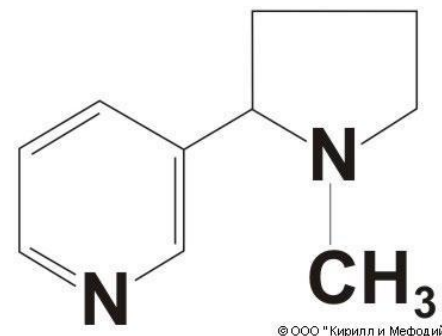
Годовое производство листьев табака превышает 5 000 000 т.

В сельском хозяйстве такие алкалоиды как никотин, анабазин и др. используют для борьбы с вредителями различных культур.

Алкалоиды имеют ряд отрицательных свойств.

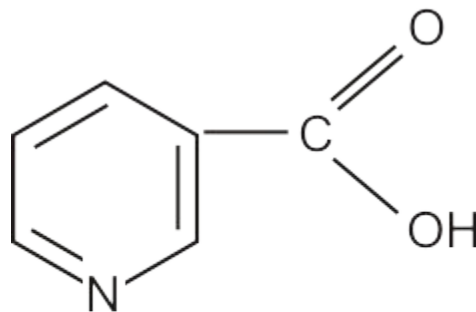
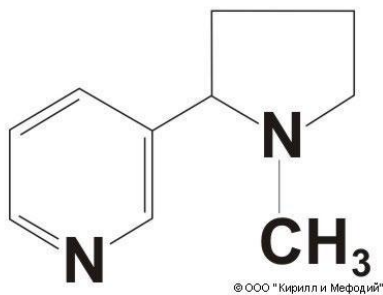
Многие алкалоиды – сильные яды, способные вызывать отравления с летальным исходом.

При применении некоторых алкалоидов развивается пристрастие, лекарственная зависимость (наркомания). Впервые это было обнаружено при использовании морфина, а потом и на других алкалоидах (кодеин и др.).

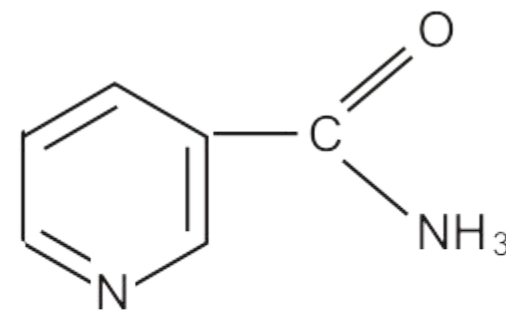


Спектр биологического действия алкалоидов связан с их структурой. Незначительные изменения в химическом строении приводят к резкому различию физиологических свойств.

Например, алкалоид табака (*Nicotiana tabacum*) **НИКОТИН** является ядовитым веществом, сульфат никотина используется в сельском хозяйстве как инсектицид, **НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА** широко распространена в природе и способствует росту растений, а **АМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ** является незаменимым веществом для человека, отсутствие его в пище приводит к пеллагре.



Никотиновая кислота



Никотинамид

## *Факторы, влияющие на накопление алкалоидов*

Наиболее богаты алкалоидами растения влажного тропического климата.

Теплая погода способствует повышению содержания алкалоидов в растениях.

При заморозках алкалоиды в растениях не накапливаются.

Например, после заморозков животные не отравляются, поедая на Кавказе надземную часть **чемерицы**, а в Средней Азии – анабазис.

Содержание алкалоидов меняется в течение суток.



Так, у **лобелии** количество лобелина в ночное время на 40 % выше, чем в полдень.

В вечерние часы у опийного мака увеличивается как выход опия, так и содержание в нем алкалоидов.

Высота произрастания и почвенные условия также влияют на содержание алкалоидов в растительном сырье.

Так, у крестовника наибольшее количество алкалоидов накапливается на высоте 1800-2000 м над уровнем моря.

**Солянка Рихтера**, растущая на песках, содержит около 1 % алкалоидов, а выросшая на глинистой почве – только следы.

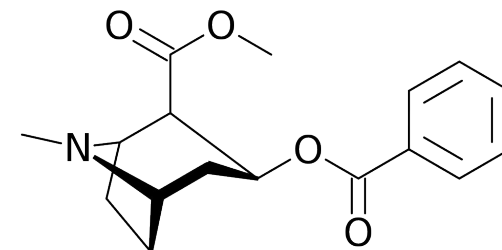
У культивируемых растений отмечается повышение содержания алкалоидов при внесении азотсодержащих удобрений.



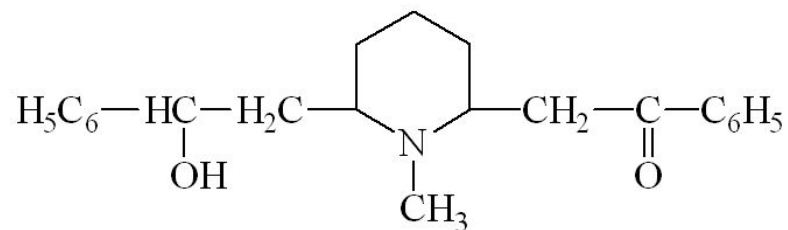


## Классификация алкалоидов

Названия алкалоидов формируются по-разному: от родовых названий (**лобелин** – от *Lobelia inflata*, атропин – от *Atropa belladonna*), от видовых названий растений (**кокаин** – от *Erythroxylon coca*, платифиллин – от *Senecio platyphyllus*), от выявленной физиологической активности (морфин от Морфея – древнегреческого бога сна), от личного имени (пельтьерин назван в честь химика Пьера Жозефа Пельтье).



Большое разнообразие алкалоидов затрудняет их классификацию.



лобелин

Поскольку в растениях присутствует несколько алкалоидов, иногда формируют классы алкалоидов, представители которых объединены по источнику выделения.

Это алкалоиды **аконита**, хинного дерева, спорыньи, эфедры, ибоги, **ипекакуаны**, люпина, опийного мака, **раувольфии**, крестовника, **чилибухи** и др.



Химическая классификация основана на особенностях строения молекул, общих для данной группы алкалоидов.

А.П. Орехов разделил их на группы, положив в основу строение азотсодержащих гетероциклов.

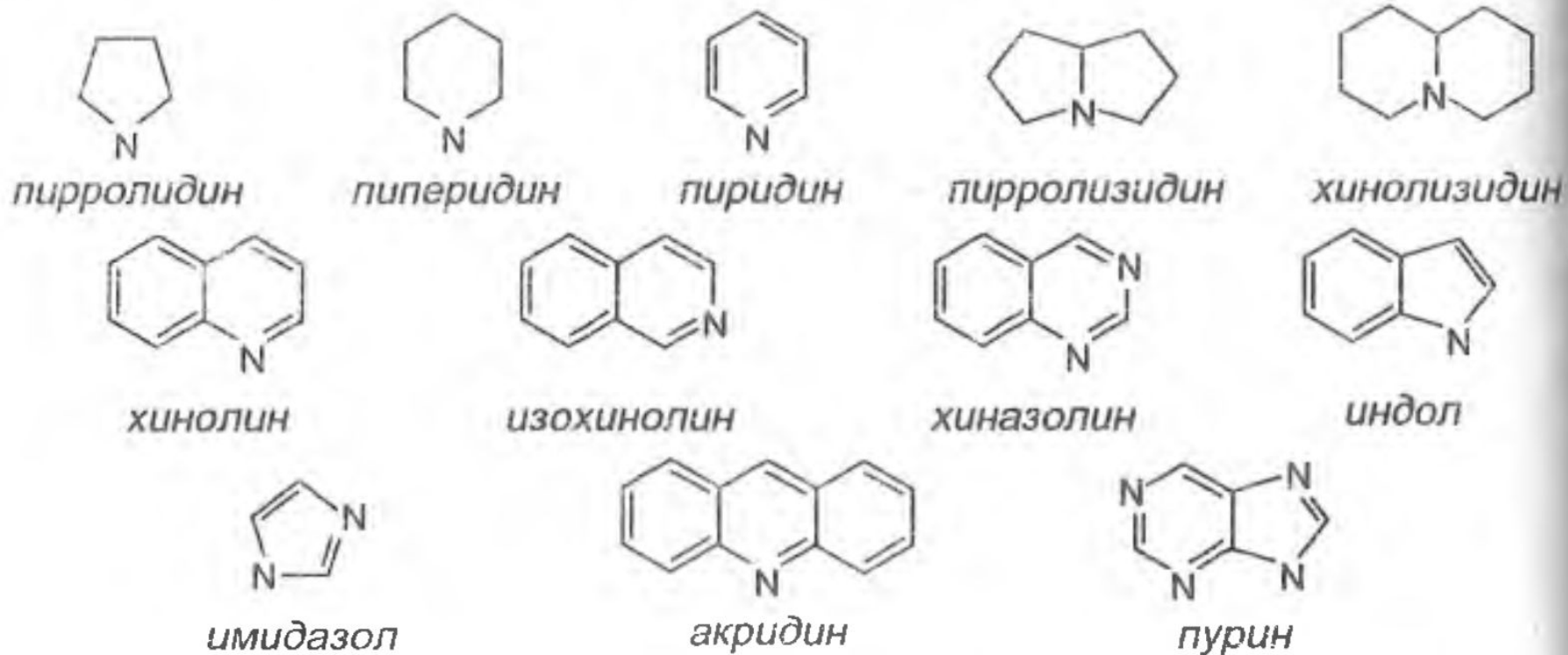
Эта классификация была уточнена и развита другими учеными, ею широко пользуются в химии и в фармакогнозии для классификации растительного сырья.

Выделяют следующие **основные группы алкалоидов**:

1. Группа пирролидина.
2. Группа пиперидина.
3. Группа пиридина.
4. Группа пирролизидина.
5. Группа хинолизидина.
6. Группа хинолина.
7. Группа изохинолина.
8. Группа хиназолина.
9. Группа индола.
10. Группа дигидроиндола, или беталаинов.
11. Группа имидазола.
12. Группа акридина.
13. Группа пурина.
14. Группа стероидных алкалоидов.
15. Группа терпеновых алкалоидов.
16. Группа алкалоидов без гетероциклов.

Ниже приведены структуры азотистых гетероциклов, ядра которых лежат в основе соответствующих групп алкалоидов.

Классификация алкалоидов по строению основного гетероцикла имеет ряд преимуществ, но не отражает биогенетических связей среди алкалоидов.



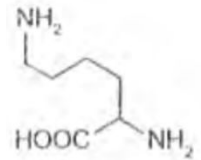
**Биосинтез алкалоидов** происходит преимущественно в пластидах или в цитозоле.

Образование алкалоидов тесно связано с общим азотным обменом клетки.

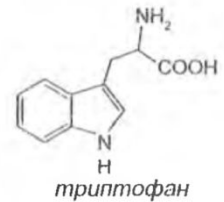
Предшественниками являются аминокислоты, молекулы которых в процессе биосинтеза практически полностью встраиваются в структуру алкалоида.

Схемы биосинтеза большинства алкалоидов унифицированы, имеют сходную последовательность реакций и включают одинаковые типы реакций: декарбоксилирование, окислительное дезаминирование, альдольная конденсация.

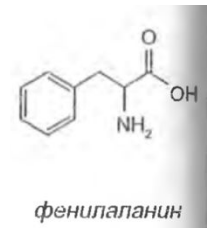
На первом этапе синтеза происходит декарбоксилирование аминокислоты при участии ферментов декарбоксилаз.



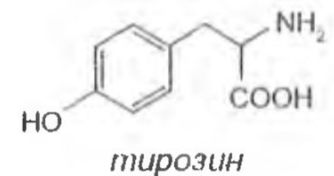
*лизин*



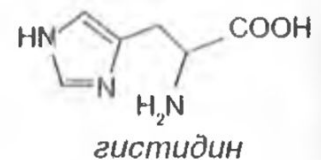
*триптофан*



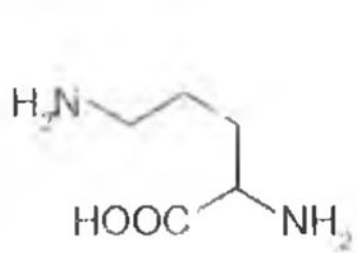
*фенилаланин*



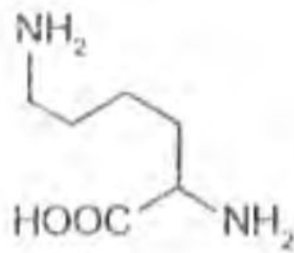
*тирозин*



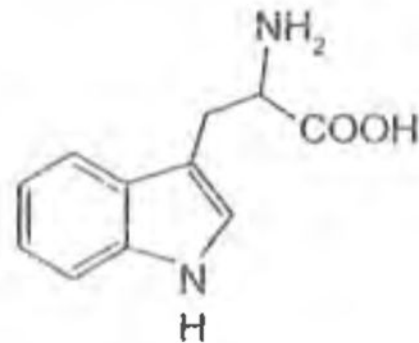
*гистидин*



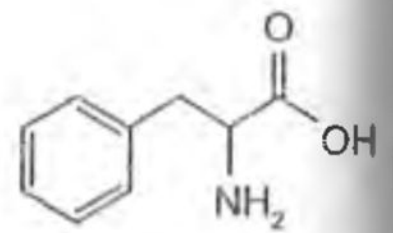
*орнитин*



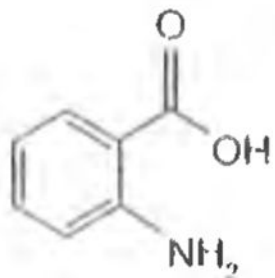
*лизин*



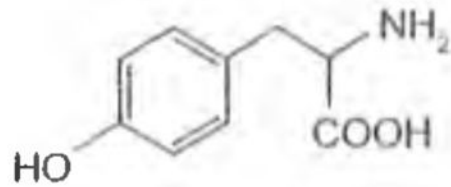
*триптофан*



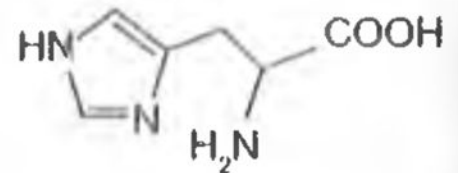
*фенилаланин*



*антраниловая  
кислота*



*тирозин*



*гистидин*

Образовавшиеся биогенные амины подвергаются окислительному дезаминированию при участии ферментов аминоксидаз.

Полученные аминокальдегиды и аминокетоны в результате серии последовательных превращений образуют ключевые гетероциклические соединения.

Затем происходит модификация базовой структуры посредством разнообразных реакций – гидроксирования, метилирования и т. д.

В формировании окончательной структуры алкалоидов могут принимать участие дополнительные атомы углерода, например, ацетат (в виде ацетил-CoA (или монотерпеновая единица (для сложных индольных алкалоидов)).

В зависимости от сложности алкалоида его биосинтез включает от 3-4 до 10-15 реакций.

Для целого ряда алкалоидов не только установлена схема синтеза, но охарактеризованы и выделены ферменты. Оказалось, что большинство ферментов синтеза не отличается специфичностью и в качестве субстратов можно использовать различные соединения.

Однако в последовательности реакций обязательно присутствуют высокоизбирательные ферменты, которые используют только один субстрат (или ряд очень близких субстратов) и выполняют специфическую реакцию.

Например, при синтезе изохинолиновых алкалоидов гидроксирование базовой структуры по каждому положению выполняют разные ферменты.

По мере продвижения к заключительным этапам синтеза сродство ферментов к субстрату обычно повышается.



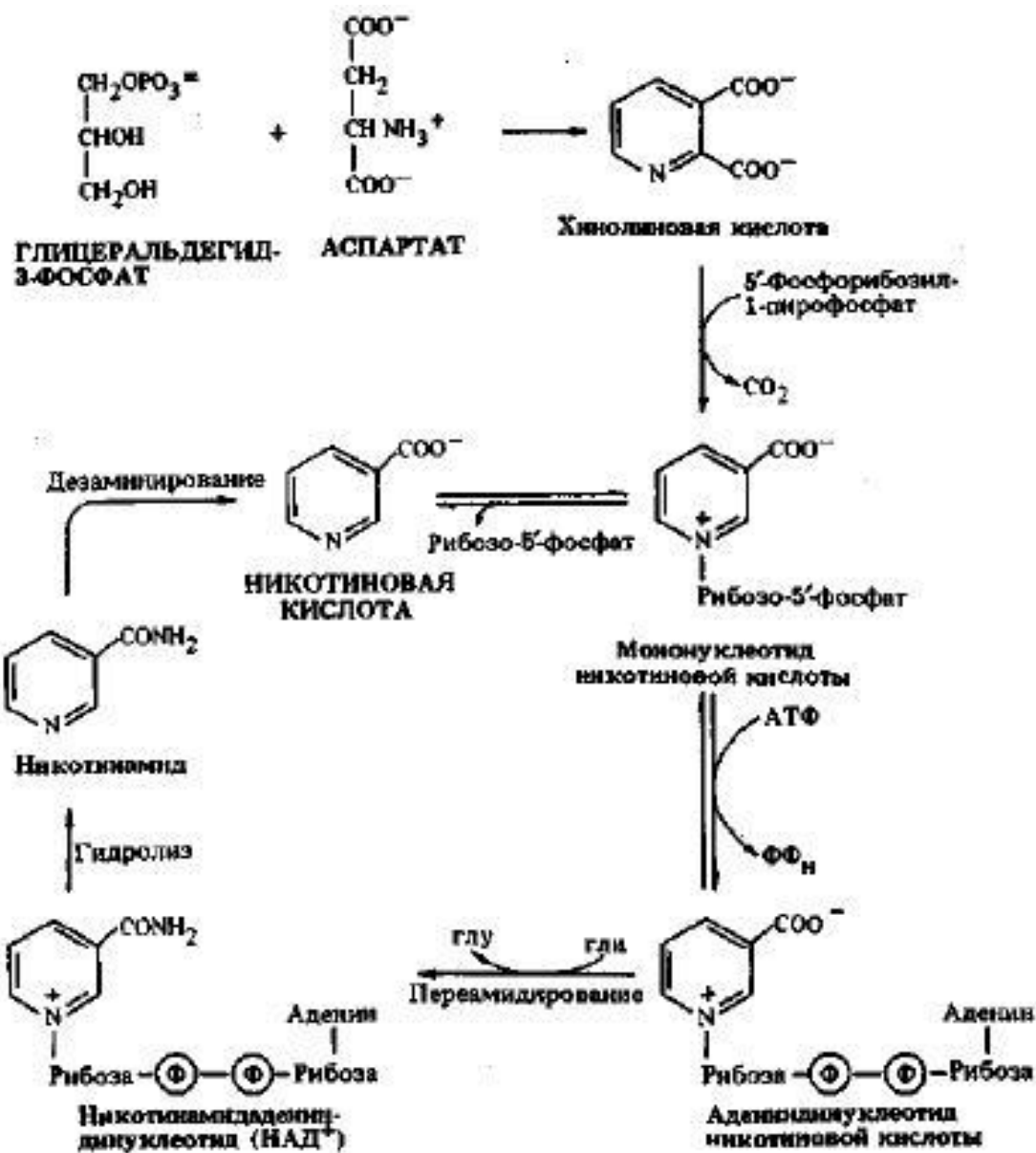


Рис. 3.7. Биосинтез никотиновой кислоты

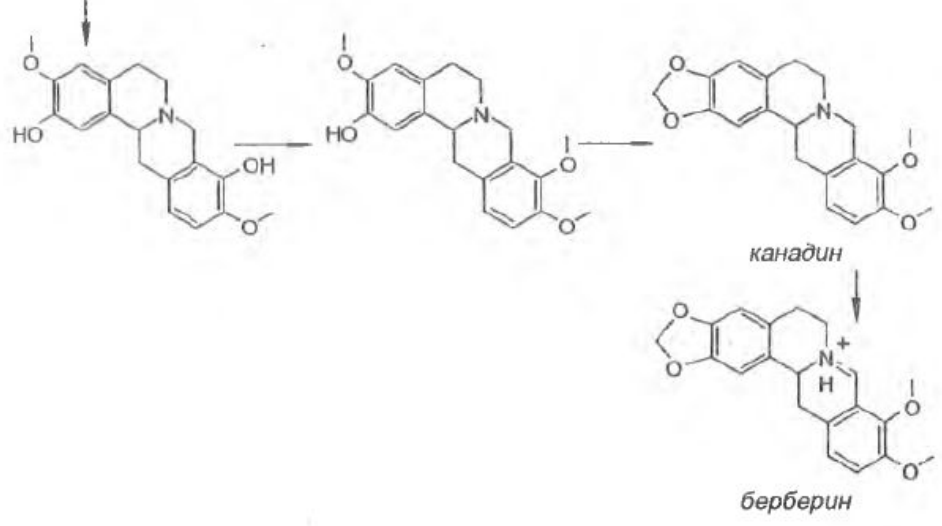
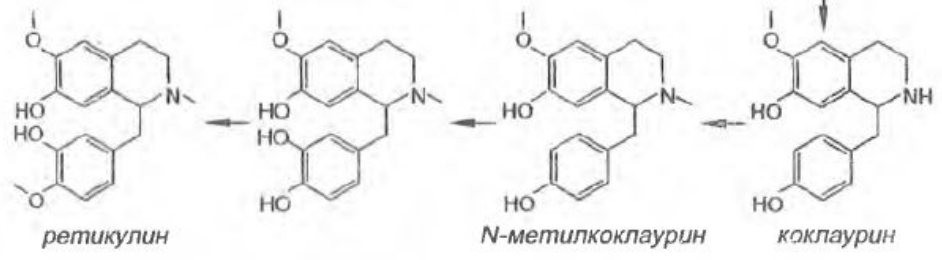
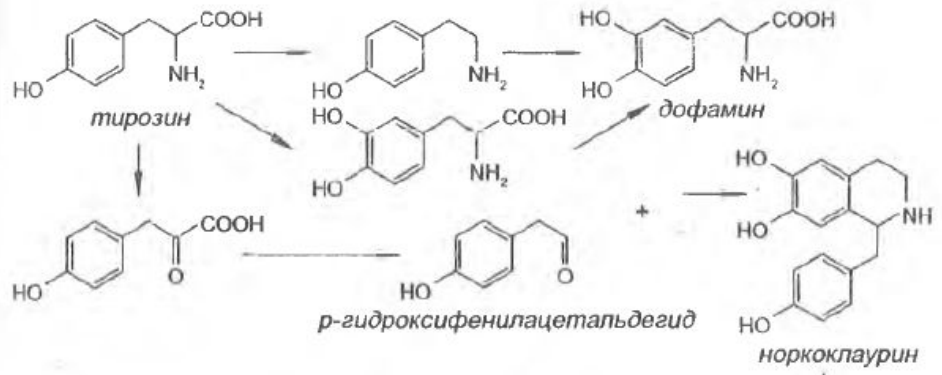
Далее приводятся схемы образования некоторых алкалоидов, которые составлены на основании изучения биосинтетических превращений в растениях меченых  $^{14}\text{C}$  аминокислот.

В качестве примера представлена схема синтеза изохинолиновых алкалоидов группы L-тирозина.

Образующийся в результате последовательности реакций алкалоид берберин содержится в корнях и листьях **барбариса обыкновенного** (*Berberis vulgaris*) и ряде других растений, принадлежащих к семействам Маковые, Барбарисовые, Лютиковые, Луносемянниковые, Рутовые.

Препараты берберина оказывают успокаивающее и кровоостанавливающее действие, применяются в медицинской практике в качестве желчегонного средства.





## *Выделение алкалоидов из растений*

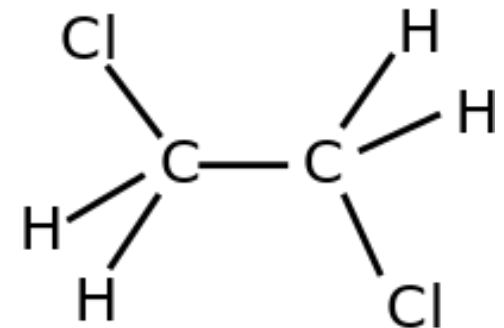
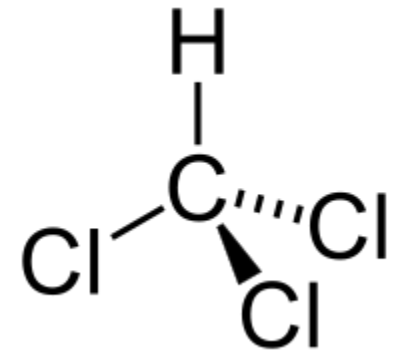
Для извлечения алкалоидов из предварительно высушенного и измельченного растительного сырья используют несколько способов.

Один из них основан на отгонке с водяным паром оснований алкалоидов с  $t$  кипения ниже  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

В других методах алкалоиды экстрагируют из растительного сырья водой или спиртом в виде солей, предварительно обрабатывая сырье кислотами.

Для извлечения алкалоидов в виде оснований растительное сырье обрабатывают растворами аммиака или щелочи.

Затем экстрагируют основания органическими растворителями (**хлороформ**, эфир, **дихлорэтан**, бензол).



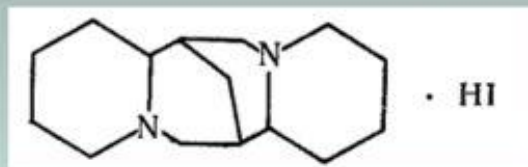
При данном способе извлекается меньшее количество сопутствующих веществ.

Очистку суммы алкалоидов проводят, последовательно переводя соли в основания, а основания в соли.

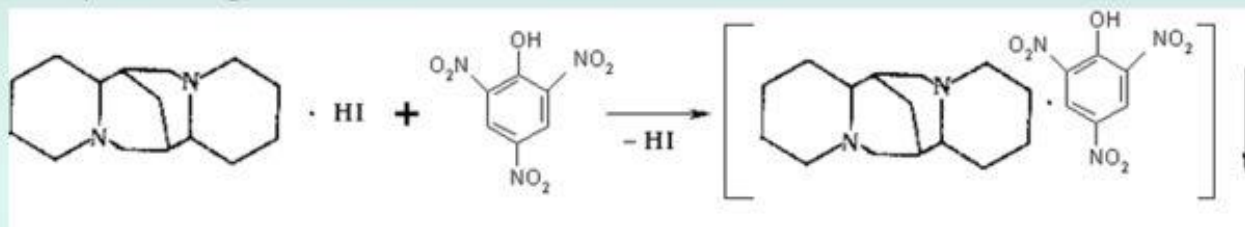
Этот процесс повторяют несколько раз, извлекая основания алкалоидов органическими растворителями, а соли – подкисленной водой.

Часто пользуются тем, что многие алкалоиды образуют малорастворимые соли с пикриновой или фосфорномолибденовой кислотами, осаждаются таннином и анионом  $\text{HgI}_3^-$ .

## ПАХИКАРПИИН



1. Реакция с раствором йода в йодиде калия
2. Реакция с роданидным комплексом кобальта
3. Реакция с пикриновой кислотой



4. Реакция с золотобромистоводородной кислотой

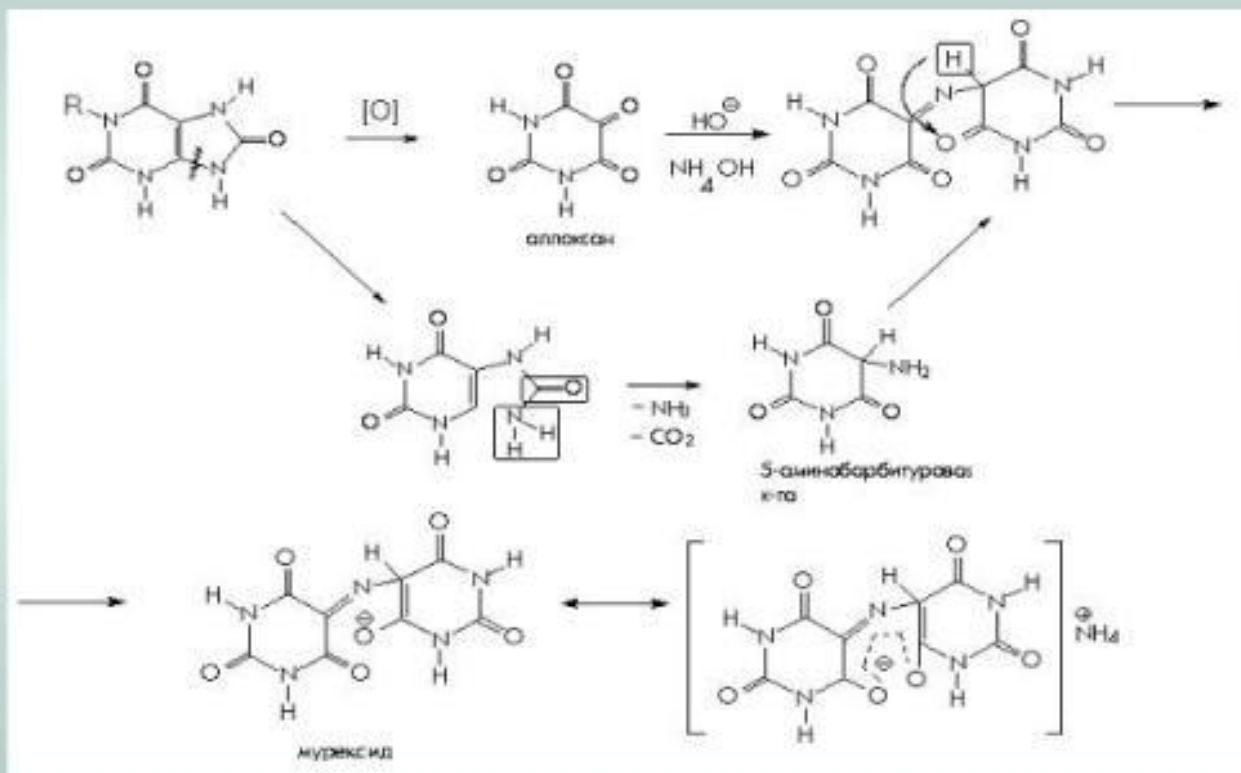


5. Реакция окисления бромом (реакция Коча)
6. Реакция на йодистоводородную кислоту

# КАЧЕСТВЕННОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ НЕКОТОРЫХ АЛКАЛОИДОВ

## КОФЕИН, ТЕОБРОМИН

1. Общая реакция: образование мурексида: (пурпурно-фиолетовое окрашивание)



Более современные методы выделения и очистки алкалоидов основаны на хроматографии.

В качестве сорбентов используют оксид алюминия, силикагель, ионообменные смолы, целлюлозу и др.

Через них пропускают растворы солей алкалоидов, а затем осуществляют десорбцию, выделяя основания алкалоидов.

Сложным этапом является разделение суммы алкалоидов на индивидуальные вещества.

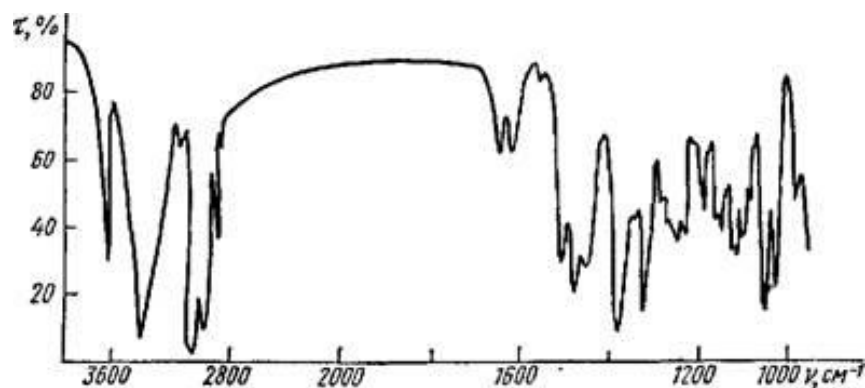


Рис. 27. ИК спектр морфина

Для этого применяют все виды хроматографии, электрофорез, метод противоточного распределения.

Использование методов основано на различиях в физических и химических свойствах самих алкалоидов или их производных.



*Тонкослойная хроматография наркотического средства  
героин с целью количественного определения  
диацетилморфина.*

Элюент: бензол-этанол-  
диэтиламин (9:1:1)  
Пластины ТСХ: Сорбфил  
ПТСХ-АФ-В-УФ  
Детектирование: УФ 254 нм

