ALKALOİDLƏR HAQQINDA ÜMUMİ MƏLUMAT

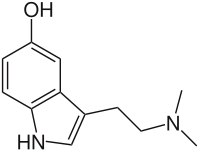
Bitki aləmi müalicəvi təsirli müxtəlif bioloji fəal maddələrlə zəngindir. Bunlardan biri də alkaloidlərdir. Bitkilərdən alınan, qələvi xassəyə malik, turşularla münasib duz əmələ gətirən və yüksək fizioloji fəal mürəkkəb azotlu üzvi birləşmələrə alkaloidlər deyilir. Bu birləşmələrin adı ərəb sözü «alkali» - «əsas» və yunan «eidos» - «oxşar» sözlərindən götürülmüşdür, yəni qələviyə oxşar maddə deməkdir.

Sadə azotlu birləşmələr (metilamin və digər aminlər), eləcə də aminturşular alkaloidlərə aid deyildir. Lakin tiramin və betainlər (staxidrin, triqonellin və s) keçid formalar olub, çox zaman alkaloid hesab edilirlər.

Alkaloidlərin tərkibində karbon, hidrogen və azot atomları ilə yanaşı bəzən kükürd, çox az hallarda xlor, brom və ya fosfor atomu ola bilir.

Alkaloidlərə əsasi xassə verən onların molekulundakı azot atomudur. Azot atomu alkaloidlərdə əksər hallarda heteroatom, bəzən isə amin azotu şəklində ola bilər. Üzvi əsasların bütün xassələri alkaloidlər üçün səciyyəvidir. Belə ki, onlar bir qayda olaraq, əsas şəklində üzvi həlledicilərdə asan həll olur, suda isə həll olan duzlar verir.

Alkaloidləri bir çox canlı orqanizmlər sintez edir. Onlara daha çox ali bitkilərdə rast gəlinir. Təbiətdə olan 10-25 % ali bitkilərin tərkibində alkaloidlər aşkar edilmişdir. Bəzi heyvanlarda da alkaloidlərə rast gəlinir. Buna bəzi qurbağaların dərisinin tərkibində olan bufotenin alkaloidini misal göstərmək olar. Həmçinin *Psilosibe* cinsindən olan göbələklərin tərkibində psilosibin alkaloidi aşkar edilmişdir. İnsan və heyvan orqanizmlərində vacib rol oynayan adrenalin və serotonin kimi biogen aminlər quruluşuna və biosintezindəki oxşarlığına görə alkaloidlərə çox yaxındır.



Bufatenin

Bitkilərdə alkaloidlər çox vaxt üzvi turşularla, bəzi hallarda isə mineral turşularla duzlar şəklində olur. Alkaloidlərin oksalat, alma, kəhrəba, limon turşuları ilə əmələ gətirdiyi duzlarına bitkilərdə tez-tez təsadüf olunur. Ancaq bəzən müəyyən bir bitki üçün səciyyəvi olan turşulara da rast gəlinir, məs., tiryəkdə mekon turşusu, kinə ağacı qabığında kinə turşusu vardır.

Alkaloidlərin bioloji fəallığı onların quruluşu ilə sıx əlaqədardır. Müəyyən farmakoloji təsirə malik alkaloidlərin quruluşu ilə fəallığı arasındakı əlaqənin öyrənilməsi bir çox sintetik dərman maddələrinin yaradılmasına səbəb olmuşdur.

Tərkibində alkaloidlər olan bitkilər insanlar tərəfindən çox qədimdən istifadə edilir. Bizim eradan əvvəl I-III əsrlərdə Çində yazılmış “Ev bitkilərinin kitabı”nda yuxu xaşxaşı və aclıqotu haqqında məlumat verilmişdir. Koka bitkisinin yarpaqları Cənubi Amerikada çox qədimlərdən hindular tərəfindən istifadə edilmişdir. Tərkibində zəhərli alkaloidlər: tubokurarin və s. olan bitki ekstraktları qədim zamanlarda heyvanları ovlamaq üçün oxların uc hissəsini zəhərləmək üçün istifadə edilmidşir.

Alkaloidlərin kəşfi XIX əsrin başlanğıcında aparılmış tədqıqatlarla əlaqədardır. Hələ XVIII əsrin sonunda müalicə məqsədilə işlənən bəzi bitki xammalının (tiryək, kinə ağacının qabığı və s.) kimyəvi cəhətdən öyrənilməsinə başlanmış və az-çox təmizlənmiş maddələr alınmışdır. 1804-cü ildə fransız əczaçı Seqyen tiryəkdən ilk alkaloid-morfin almış, 1806-cı ildə isə alman əczaçı Sertyurner morfini daha təmiz halda çıxarmış və öyrənmişdir. O, çıxardığı maddəni ətraflı öyrənmiş və nəticələrini 1817-ci ildə təsvir edərək göstərmişdi ki, bu maddə bitki mənşəli əsasdır. Bu kəşfə qədər belə hesab olunurdu ki, bitki orqanizmi ancaq turşu və neytral xassəli maddələri hasil edir. Morfin alkaloidinin kəşfi bitkilərdə əsası xassəli maddələrin axtarılması sahəsində geniş tədqiqatlara səbəb oldu. Hazırda istifadə edilən “Morfin” termini isə fransız fiziki Qey-Lyussaka məxsusdur.

Fransız tədqiqatçıları P.Pelletye və J.Kavant alkaloidlərin kimyasında əvəzolunmaz işlər görmüşlər. Onlar 1818-ci ildə strixnini və 1820-ci ildə isə xinini aşkar etmişlər.

Sonralar isə ksantin (1817-ci ildə), atropin (1819-cu ildə), kofein (1820-ci ildə), koniin (1827-ci ildə), nikotin (1828-ci ildə), spartein (181-ci ildə), kokain (1860-cı ildə) və s. aşkar edilmişdir.

Alkaloidlərin, o cümlədən, tiryək alkaloidlərinin istehsal olunması A.J. Çiçibabin və B.M. Rodinovun işləri ilə əlaqədardır. Alkaloidlərin bitki xammalından çıxarılması və öyrənilməsi sahəsində aparılan bir çox tədqiqatlar akademik A.P. Orexovun adı ilə bağlıdır.

Qeyd etmək lazımdır ki, ilk alkaloidin kəşfindən hazırkı dövrə qədər bitkilərdən 6000-dən artıq alkaloid alınmışdır ki, bunlardan da yalnız 50-i heyvan xammallarında tapılmışdır.

**ALKALOİDLƏRİN TƏSNİFATI**

Alkaloidlərin müxtəlif cür təsnifatı mövcuddur:

1. Botaniki və ya filogenetik təsnifat. Bu təsnifat alkaloidlərin bir cins və ya fəsilə bitkilərindən alınmasına əsaslanır (Solanaceae, Apocynaceae, Papaveraceae və s. fəsilələr).

2. Farmakoloji təsnifat. Alkaloidlər orqanizmə göstərdiyi təsirə görə təsnif olunur: məs., narkotik analgetiklər, M-xolinomimetiklər, MSS-i oyadanlar və s.

3. Kimyəvi təsnifat. Bu təsnifat heterotsiklin quruluşuna və alkaloidlərin biosintezinə əsaslanır. Bu qaydalara görə alkaloidləri 3 qrupa bölürlər:

1). Həqiqi alkaloidlər. Bunların strukturunda heterotsiklik halqalar var. Həqiqi alkaloidlər aminturşulardan, bəzən isə nikotin və ya antranil turşusundan biosintez olunur.

2). Protoalkaloidlər. Heterotsiklin yan zəncirində azot saxlayır. Aminturşulardan əmələ gəlir.

3). Psevdoalkaloidlər (izopren alkaloidlər). İzoterpenoid tipinə uyğun olaraq mevalon turşusundan əmələ gəlir. Ona görə də heterotsiklindən asılı olmayaraq bir qrupda birləşir.

Həqiqi alkaloidlər heterotsiklin quruluşuna və aminlərdən biogenetik əmələ gəlməyinə görə təsnif olunur. Onlar aminturşuların dekarboksilləşməsindən yaranır.

6 qrup alkaloidlərin biogenetik mənşəyi aminturşular hesab olunur: ornitin pirrolidin, pirrolizidin, tropan və bəzi piridin alkaloidlərinin; lizin xinolizidin (Fabaceae fəsiləsi, lüpinan tipi) və bəzi piperidin alkaloidlərinin; tirozin bir çox izoxinolin alkaloidlərinin; triptamin, prekursorindol, xinolin alkaloidlərdən sinxonlar, bəzi piridin və piperidin alkaloidlərinin; histidin, pilokarpin tipli imidazol alkaloidlərinin; qlisin və asparagin turşusu isə purin alkaloidinin biosintezində iştirak edir.

Bəzi alkaloidlərin sintezində nikotin turşusu iştirak edir (cədvəl 4).

Protoalkaloidlərə azot atomunu halqadan kənarda, yan zəncirdə saxlayan alifatik, fenol, tsiklik, politsiklik karbolin birləşmələri aiddir (vaxtsızçiçək, acılıqotu və istiot cinsinə aid bitkilərdən alınan efedrinin izomerləri, norpsevdoefedrin, kapsaisinoidlər, kolxisin alkaloidləri).

Psevdoalkaloidlər (izoprenoid) aşağıdakı kimi təsnif olunur:

Monoterpen (Actinidia);

Seskviterpen (Nuphar, Dendrobium);

Diterpen (Aconitum, Delphinum);

Triterpen (Taxus).

Steroid və ya qlikoalkaloidlər (Solanum, Veratrum, Holarrhena).

Monomer alkaloidlərlə yanaşı dimer, trimer və bəzən hətta tetramer alkaloidlərə də rast gəlinir. Onlar iki (üç, dörd) monomer alkaloidin kondensasiyası nəticəsində yaranır. Adətən dimer alkaloidlər eyni tip alkaloidlərin kondensasiyası nəticəsində əmələ gəlir. Alkaloidlərin əsas dimerləşmə mexanizmi aşağıdakılardır:

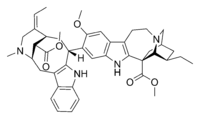
Mannix reaksiyası. Misal olaraq bisindol alkaloid olan voakamini göstərmək olar.

Mixael reaksiyası. Villastonin alkaloidi.

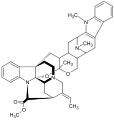
Aldehidlərin aminlərlə kondensasiyası. Toksiferin alkaloidi.

Fenolların oksidləşmə soçetanie. Daurisin və tubokurain alkaloidləri.

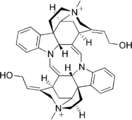
Laktonlaşma. Karpain alkaloidi.



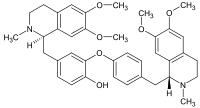
Voakamin



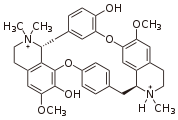
Villastonin



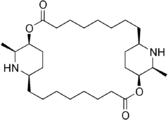
Toksiferin



Daurisin



Tubokurarin

* 

Karpain

Elə alkaloidlər də var ki, onların quruluşu izopren mənşəlidir. Məsələn, diterpen və steroid alkaloidlər. Bu qrup alkaloidlərin biosintezi uqlevoddan başlayır, mevalon turşusunun və geranilpirofosfatin iştirakı ilə baş verir.

Alkaloidlərin molekulundan bu və ya digər heterotsiklin yaranması onların sələfləri olan aminturşuların təbiətindən asılıdır. Alkaloidlərin biosintezində güclü inkişaf XX əsrin 50-ci illərində, izotop metod tətbiq olunduqdan sonra mümkün olmuşdur.

Cədvəl. Monomer alkaloidlərin əsas sinifləri

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Sinif** | **Əsas qruplar** | **Əsas biosintez yolları** | **Nümayəndələri** |
| *Həqiqi alkaloidlər (azot atomu heterotsiklin tərkibindədir)* | | | |
| Pirrolidin törəmələri  Pyrrolidine structure |  | Ornitin və ya arginin→ putressin → N-metilputressin → N-metil-1-pirrolin | Hiqrin, hiqrolin, kuskqiqrin, staxidrin |
| Tropan törəmələriTropane numbered | Atropin qrupu Əvəzedicilər 3, 6 və ya 7-ci vəziyyətlərdə yerləşir | Ornitin və ya arginin→ putressin → N-metilputressin → N-metil-1-pirrolin | Atropin, skopolamin, hiossiamin |
| Kokain qrupu Əvəzedicilər 2 və 3-cü vəziyyətlərdə yerləşir | Kokain, ekqonin |
| Pirrozidin törəmələri  Pyrrolizidine | Qeyri efirlər | ornitin və ya arginin → putressin → homospermidin → petronesin | Retronesin, heliotridin, laburnin |
| Monokarbon turşularının mürəkkb efirləri | İndisin, lindelofin, sarasin |
| Makrotsiklik diefirlər | Platifillin, trixodesmin |
| Piperidin törəmələri  Piperidin |  | Lizin → kadaverin → 1-piperidein | Sedamin, lobelin, anaferin, piperin |
|  | Oktan turşusu → konisein → koniin | Koniin, konisein |
| Xinolizidin törəmələri  Quinolizidine | Lyupinin qrupu | Lizin→ kadaverin → 1-piperidein | Lyupinin, nufaridin |
| Sitizin qrupu | Sitizin |
| Spartein qrupu | Spartein, lupanin, anagirin, paxikarpin |
| Matrin qrupu | Matrin, oksimatrin, allomatridin, soforanol |
| Ormozanin qrupu | Ormozanin, piptantin |
| 9b-azafenalen qrupu | Hippokazin, konvergin, koçinellin |
| Fenantroxinolizidin qrupu | Kriptoplevrin, kriptoplevridin |
| İndolizidin törəmələri  Indolizidine |  | Lizin → -polualdehid –aminoadepin turşusu → pipekolin turşusu → 1-indolizidinon | Svansonin, kastanospermin |
| Piridin törəmələri  Pyridine | Piridinin sadə törəmələri | Nikotin turşusu→ dihidronikotin turşusu → 1,2-dihidropiridin | Triqonellin, risinin, arekolin |
| Piridinin politsiklik kondensləşməmiş törəmələri | Nikotin, nornikotin, anabazin, anatabin |
| Piridinin politsiklik kondensləşmiş törəmələri | Aktinidin, gensianin, pedikulinin |
| Piridinin seskviterpenoid törəmələri | Nikotin turşusu, izoleysin | Эвонин, гиппократеин, гипоглаунин, триптонин |
| İzoxinolin törəmələri və onlarla əlaqəli (svyazannıe) alklaoidlər  Isoquinoline numbered | İzoxinolinin sadə törəmələri | Tirozin və ya fenilaalanin → dofamin, və ya tiramin (amarillis alkaloidləri üçün) | Koripallin, salsolin, lofoserin |
| 1. və 3-izoxinolon törəmələri | N-metilkoridaldin, noroksihidrastinin |
| 1. və 4-feniltetrahidroizoxinolin törəmələri | Kriptostilin, xerillin |
| 5-naftilizoxinolin törəmələri | Ansistrokladin, qamatin |
| 1. və 2-benzilizoxinolin törəmələri | Papaverin, laudanozin, sendaverin |
| Kularin qrupu | Kularin, yaqonin |
| Pavinlər və izopavinlər | Arqemonin, amurensin |
| Benzopirrokolinlər | Kriptaustolin |
| Protoberberinlər | Berberin, kanadin, ofiokarpin, mekambridin, koridalin |
| Ftalidizoxinolinlər | Hidrastin, narkotin (noskapin) |
| Spirobenzilizoxinolinlər | Fumarisin, oxotensin |
| İpekakuana alkaloidləri | Emetin, protoemetin, ipekozid |
| Benzofenantridinlər | Sanqvinarin, oksinitidin, korinoloksin |
| Aporfinlər | Qlausin, koridin, lirodenin |
| Proaporfinlər | Pronusiferin, qlaziovin |
| Homoaporfinlər | Kreysigin, multifloramin |
| Homoproaporfinlər | Bulbokodin |
| Morfin qrupu | Morfin, kodein, tebain, simomenin |
| Homomorfinlər | Kreysiginin, androsimbin |
| Tropolizoxinolinlər | İmerubin |
| Azofluorantenlər | Rufessin, imelutein |
| Amarallis alkaloidləri | Likorin, ambellin, hippeastrin, tazettin, qalantamin, montanin |
| Eritrin alkaloidlər | Erizodin, eritroidin |
| Fenantren törəmələri | Aterosperminin, taliktuberin |
| Protopinlər | Protopin, oksomuramin, korikavidin |
| Aristolaktamlar | Doriflavin |
| Oksazol törəmələri  Oxazole structure |  | Tirozin→ tiramin | Annulolin, qalfordinol,teksalin, teksamin |
| Tiazol törəmələri  Thiazole structure |  | 1-deoksi-D-ksiluloza-5-fosfat (DOXP), tirozin, sistein | Arqoxelin, nostotsiklamid, tiostrepton |
| Xinazolin törəmələri  Quinazoline numbered | 3,4-dihidro-4-xinazolon törəmələri | Antranil turşusu və ya fenilalanin və ya ornitin | Febrifuqin |
| 1,4-dihidro-4-xinazolon törəmələri | Qlikorin, arborin (qlikozin), qlikozminin |
| Pirrolidino- və piperidinoxinazolin törəmələri | Vazisin (peqanin) |
| Akridin törəmələri  Acridine |  | Antranil turşusu | Rutakridon, akronisin, evoksantin |
| Xinolin törəmələri | Xinolinin sadə törəmələri, 2-xinolon və 4-xinolon törəmələri | Antranil turşusu → 3-karboksixinolin | Kusparin, exinopsin, evokarpin |
| Tritsiklik terpenoidlər | Flindersin |
| Furanoxinolin törəmələri | Diktamnin, faqarin, skimmianin |
| Xinin qrupu | Triptofan→ triptamin → striktozidin (sekoloqaninin iştirakı ilə) → korinanteal→ sinxoninon | Xinin, xinidin, sinxonin, sinxonidin |
| İndol törəmələri  Indole numbered | *Qeyri-izoprenoid indol alkaloidləri* | | |
| İndolun sadə törəmələri | Triptofan → triptamin və ya 5-hidroksitriptofan | Serotonin, psilosibin, dimetiltriptamin (DMT), bufotenin |
| Karbolinin sadə törəmələri | Harman, harminŞ, harmalin, eleaqnin |
| Pirrolindol alkaloidlər | Fizostoqmin (ezerin), ezeramin, fizovenin, eptastiqmin |
| *Hemiterpenoid indol alkaloidlər* | | |
| Çovdar mahmızının alkaloidləri (erqoalkaloidlər) | Triptofan → xanoklavin → aqroklavin → elimoklavin → paspalov turşusu → lizergin turşusu | Erqotamin, erqobazin, erqozin |
| *Monoterpenoid indol alkaloidləri* | | |
| *Corynanthe* tipli alkaloidlər | Triptofan → triptamin → striktozidin (sekoloqaninin iştirakı ilə) | Aymalisin, sarpagin, vobazin, aymalin, akuammilin, yoximbin, rezerpin, mitraginin, strixnin qqrupu (strixnin, brutsin, akuamisin, vomisin) |
| *Iboga* tipli alkaloidlər | İboqamin, iboqain, voakangin |
| *Aspidosperma* tipli alkaloidlər | Vinkamin, vinkotin, aspidospermin, kvebraxamin |
| İmidazol törəmələri  Imidazole structure |  | Birbaşa histidindən alınır | Histamin, pilokarpin, dolixotelin, pilozin, stivensin |
| Purin törəmələri  9H-Purine |  | Ksantozin (purinin biosintezind əmələ gəlir) → 7-metilksantozin → 7-metilksantin → teobromin → kofein | Kofein, teobromin, teofillin, saksitoksin |
| *Protoalkaloidlər (Yan zəncirində azot atomu olan alkaloidlər)* | | | |
| Feniletilamin törəmələri  Phenylethylamine numbered |  | Tirozin və ya fenilalanin → dioksifenilalanin → dofamin → adrenalin və meskalin; Tirozin → tiramin; fenilalanin → 1-fenilpropan-1,2-dion→ katinon → efedrin və psevdoefedrin | Tiramin, qordenin, efedrin, psevdoefedrin, meskalin, katinon, katexolaminlər (adrenalin, noradrenalin, dofamin) |
| Kolxisin alkaloidləri  Colchicine |  | Tirozin və ya fenilalanin → dofamin → autumnalin → kolxisin | Kolxisin, kolxamin |
| MuskarinlərMuscarine |  | Qlutamin turşusu → 3-ketoqlutamin turşusu → muskarinlər (piroüzüm turşusunun iştirakı ilə) | Muskarin, allomuskarin, epimuskarin, epiallomuskarin |
| Benzilaminlər  Benzylamine |  | Fenilalanin, valin, leysin və ya izoleysinin iştirakı ilə | Kapsaisin, dihidrokapsaisin, nordihidrokapsaisin |
| *Poliamin alkaloidlər* | | | |
| Putressin törəmələri  Putrescine |  | Ornitin → putressin → spermidin → spermin | Pausin |
| Spermidin törəmələri  Spermidine |  | İnadenin-12-on, lunarin, kodonokarpin |
| Spermin törəmələri  Spermine |  | Verbassenin, afelandrin |
| *Peptid (tsiklopeptid) alkaloidlər* | | | |
| 13 üzvlü tsikli olan peptid alkaloidləri | Numularin C tipi | Müxtəlif aminturşulardan | Numularin C, numularin S |
| Zizifin A tipi | Zizifin A, sativanin H |
| 14 üzvlü tsikli olan peptid alkaloidləri | Franqulanin tipi | Franqulanin, skutianin J |
| Skutianin Atipi | Skutianin A |
| İnteqerrin tipi | İnteqerrin, diskarin D |
| Amfibin A tipi | Amfibin F, spinanin A |
| Amfibin B tipi | Amfibin B, lotuzin C |
| 15 üzvlü tsikli olan peptid alkaloidləri | Mukronin A tipi | Mukronin A |
| *Psevdoalkaloidlər (terpenlər və steroidlər)* | | | |
| Diterpenlər  Isoprene | Likoktonin tipi | Mevalon turşusu → izopentilpirofosfat → geranilpirofosfat | Akonitin, delfinin |
| Heteratizin tipi | Heteratizin |
| Atizin tipi | Atizin |
| Veatxin tipi | Veatxin |
| Steroid alkaloidlər  Cyclopentenophenanthrene |  | Xolesterin, arginin | Solasodin, solanidin, veralkamin |

Tərkibində oksigen olan əksər alkaloidlər kristal və ya amorf maddələr olub, adətən, iysiz, rəngsiz, acı dada malikdir. Optiki fəaldir (xüsusən L-izomerlər). Nadir hallarda rəngli alkaloidlərə də (məs., zirinc yarpağından alınan berberin alkaloidi sarı rəngdədir) rast gəlmək olur.

Oksigensiz alkaloidlər isə təmiz halda uçucu maye olub, xarakterik xoşagəlməyən iyə malikdir. Tütün (Nicotiana iavasit) və tənbəki (Nicotiana rustica) yarpaqlarında olan nikotin, ləkəli badyandan (Conium maculatum) alinan koniin, nar ağacının (Punica qranatim) qabığından alınan pelletiyerin, yaborandi (Pilocarpus) bitkisinin yarpağında olan pilokarpin, yarpaqsiz öldürgəndən (Anabasis aphylla) alınan anabazin bu qrupa daxildir. Alkaloidlərin əsasları suda həll olmur, üzvi həlledicilərdə isə yaxşı həll olur, turşularla duzlar əmələ gətirir. Alkaloidlərin duzları isə suda yaxşı həll olub, üzvi həlledicilərdə həll olmur. Tibbdə, adətən suda həll olan alkaloidlərin duzlarından istifadə edilir. Məs., atropin-sulfat, strixnin-nitrat və s.

Piridin və piperidin törəməli alakaloidlər.

Bu qrupa aid olan alkaloidlər piridin, törəmələridir. Bu qrupa həmçinin zəhərli bitki olan ləkəli badyan - Conium maculatum alkaloidləri: koniin, N-metilkoniin və s., lobeliya bitkisinin - Lobelia inflata alkaloidləri: lobelin və lobelanin daxildir. Lobelin və lobelanin tənəffüs mərkəzinə oyandırıcı təsir göstərir və təbabətdə bunlardan tənəffüsü tənzimləyən vasitə kimi istifadə edilir. Bu qrupdan olan alkaloidlər badımcançiçəklilər, qatırquyruğu və plaun fəsilələrinə mənsub olan bitkilərdə tapılmışdır.

9

8

7

6

10

5

4

1

2

3

N

N

N

H

N

piridin piperidin xinolizin xinolizidin

Piridin törəməli alkaloidlərdən nikotin və anabazini göstərmək olar. Nikotin tütün yarpaqlarından (Nicotiana tabacum L.), anabazin isə öldürgən (Anabasis aphylla L.) bitkisindən alınır. Hər iki alkaloid nikotin turşusunun sintezində istifadə oluna bilər. Bununla yanaşı kənd təsərrüfatı ziyanvericilərinə qarşı sulfat duzu şəklində işlənir.

N

N

H

N

C

H

3

N

**DEMO**

nikotin anabazin

Tibbdə anabazin-hidroxlorid həbləri (Tabulettae Anabasini hydrochloridi 0,003) siqaret çəkməni tərgitmək üçün daxilə qəbul etməklə və ya dil altına sorulana qədər saxlamaqla qəbul olunur.

Son vaxtlar nikotinin bəzi duzları və onların dərman formalarının tibbdə ruhi xəstəliklərin müalicəsində tətbiq olunması təklif edilmişdir.

O

N

N

\_ \_

-

H

**DEMO**

Sitizin

Sitizin molekulunda piperidin ilə kondensləşmiş 1, 2, 3, 4 tetrahidroxinolizin halqası vardır. Ona 1, 2, 3, 4, tetrahidroxinolizon-6 törəməsi kimi də baxmaq olar, çünki 6-cı vəziyyətdə ketoqrup vardır. Sitizin paxlalılar fəsiləsinə aid olan bir çox bitkilərdə də vardır. Məs., nəfəsotu (Cytius laburnum), termopsis (Thermopsis lanceolata R.Br) toxumlarında. Sitizin ağ və ya açıq-sarımtıl kristalvari poroşokdur, suda, spirtdə və xloroformda asan həll olur.

Sitizin (0.0015 qr) «Tabeks» adlı həblərin tərkibinə də daxildir və siqaret çəkməni tərgitmək məqsədilə iştifadə edilir.

«Sititon» tənəffüsü və qan dövranını oyandırıcı vasitə kimi venaya yeridilməklə tətbiq olunur. Birdəfəlik yüksək dozası 1 ml, sutkalıq isə 3 ml-dir.

N

N

\*

H

I

N

N

\*

H

I

**DEMO**

вя йа

Paxikarpin-hidroyodid

Paxikarpin ilk dəfə yapon soforası, sonra isə termopsis bitkilərinin yerüstü hissəsindən alınmışdır. Preparatın təzə qaynadılmış və soyudulmuş suda olan 3 %-li məhlulu rəngsiz, şəffaf və neytral reaksiyalı olmalıdır. Odur ki, bu məhlul fenolftaleinin təsirindən rəngsiz qalmalı, bromtimol-göyü təsirindən isə yaşıl və ya mavi rəngə boyanmalıdır.

Paxikarpin-hidroyodid qanqlionları blokadaya alan maddədir, periferik qan damarlarının spazmını aradan qaldırır, uşaqlıq əzələsinin yığılma qabiliyyətini yüksəldir. Həblər (0,1q) və 3 %-li inyeksiya məhlulundan (dəri altına və ya əzələyə yeridilməklə) istifadə olunur. Hipertoniya krizlərində, miopatiyada, həmçinin doğuş zamanı uşaqlıq əzələsinin tonusunu artırmaq üçün işlənir. Mamalıqda işlədilmək üçün preparat rektal şam şəklində də (0,1 q) buraxılır.

Preparat və onun dərman formaları ( B siyahısı) işığın təsirindən qorunmaqla saxlanır. Birdəfəlik yüksək dozası daxilə 0,2 qr, dəri altına 0,15 qr, sutkalıq yüksək dozası daxilə 0,6 qr, dərialtına istifadə üçün isə 0,45 qr-dır.

Tibbdə işlənən tropan törəməli alkaloidlər iki qrupa bölünür:

1. Tropin spirtinin törəmələri (hiossiamin, atropin, skopolamin);

2. Ekqonin və yaxud tropin- 2 - karbon turşusunun törəmələri (kokain).

8

N

-

H

H

2

C

C

H

C

H

2

C

H

2

C

H

2

C

H

H

2

C

7

6

1

5

4

3

2

nortropan

N

-

C

H

3

N

-

C

H

3

H

O

H

N

-

C

H

3

H

O

H

C

O

O

H

**DEMO**

tropan tropin ekqonin

Tropin törəməli alkaloidlərdən hiossiamin və atropin tropin spirti ilə trop turşusunun əmələ gətirdiyi esterlərdir. Atropin rasematdır, yəni o, d,l-trop turşularının köməyilə, hiossiamin isə optik fəal olan l-trop turşusu və tropin spirtindən əmələ gəlmişdir. Skopolamin skopin spirti və l-trop turşusunun əmələ gətirdiyi esterdir. Skopin spirtinin tropindən fərqi 6 və 7- ci vəziyyətlər arasında əlavə oksigen rabitəsinin varlığıdır.

Atropin-sulfat bir turşulu üçlü əsasdır, turşularda asan həll olan duzlar verir. Atropini sənayedə almaq üçün bitki xammalı kimi skopoliya (Scopolia carniolica) kökləri kökümsov ilə gövdəsi götürülür. Bitki xammalında 0,9 %-ə qədər alkaloidlər vardır, bunlar, əsasən, l-hiossiamin və skopolamindir, atropin isə cüzi miqdardadır. Bitki xammalından alkaloidləri əsas şəklində ekstraksiya edirlər, yəni əvvəl xammal ammonyak məhlulu ilə işlənir, sonra isə üzvi həlledicilərlə çıxarış aparılır. Alınan hiossiamin sulu-spirt məhlulunda natrium-hidroksid ilə işlənməklə rasemat olan atropinə çevrilir. Alınmış atropin-əsas təmizlənir, susuz spirtdə həll edilir və təmiz sulfat turşusu ilə atropin-sulfata çevrilir.

Atropin xolinolitik maddədir, spazmolitik və midriatik təsirli müxtəlif dərmanların tərkibində verilir. Atropindən fərqli olaraq skopolamin mərkəzi sinir sisteminə sakitləşdirici təsir göstərir. Skopolamin və hiossiamin kafur turşulu duz şəklində sakitləşdirici və qusma əleyhinə istifadə olunan "Aeron" həblərinin tərkibinə daxildir.

Ekqonin törəməli alkaloidlərin əsas nümayəndəsi kokaindir. Amerikada yabanı halda bitən kokain kolunun -Erythroxylon coca Lam. yarpaqlarında (1,5 %-ə qədər) vardır.

N

-

C

H

3

O

-

C

-

C

6

H

5

C

-

O

H

O

O

**DEMO**

kokain

Kokain kolundan alınan alkaloidlər cəminin ancaq 40-50 %-i kokaindən ibarətdir. Odur ki, sənayedə kokaini ekqonin əsasında yarımsintez etmək daha əlverişlidir. Tibb təcrübəsində kokain-hidroxlorid işlənir. Kokainin mənfi cəhətlərindən biri də ona vərdişetməyə -kokainizm xəstəliyinə səbəb olmasıdır. Hazırda tibb təcrübəsində kokainə oxşar ağrıkəsici təsirli sintetik preparatlar (novakain, dikain, sovkain, trimekain və s.) daha geniş istifadə edilir.

Pirrolizidin iki pirrolidin halqasının kondensləşməsindən yaranmışdır. Bu qrupa müxtəlif xaçgülü (Senecio) növlərindən və başqa bitkilərdən çıxarılmış 40-a qədər alkaloid aiddir. Bu alkaloidlərin əsasını 1-metilpirrolizidin və yaxud heliotridan təşkil edir.

C

H

3

N

N

7

6

5

8

4

3

2

1

Pirrolizidin 1-metilpirrolizidin

Bu alkaloidlərin hidrolizi nəticəsində alifatik mono və ya dikarbon turşuları (nesin turşuları adlanır) və aminspirtlər (nesinlər adlanır) əmələ gəlir. Hazırda 10-a qədər nesinlər məlumdur ki, bunlar da bir-birindən quruluşuna və ya stereoizomerliyinə görə fərqlənir.

Tibb üçün əhəmiyyəti olan heliotridan törəmələri platifillin və sarrasindir. Senesifillin isə kurareyəoxşar təsirli preparat olan «Biplasin»i istehsal etmək üçün işlənir.

C

H

23

N

O

O

=

C

-

C

-

C

H

2

-

C

H

-

C

-

C

=

O

C

H

O

H

O

C

O

O

H

C

H

3

C

H

3

C

H

3

C

H

O

H

C

H

O

H

C

O

O

H

**DEMO**

\*

Platifillin-hidrotartrat

Preparat acı dadlı, ağ kristalvari tozdur, iysiz və ya özünəməxsus çox zəif iyə malikdir. Suda asan, spirtdə isə çətin həll olur; xloroform və efirdə praktiki həll olmur.

Platifillin xolinolitik maddə olub spazmolitik və midriatik təsirlidir. Odur ki, orqanizmin periferik xolinoreaktiv sistemlərinə təsirinə görə atropinə oxşardır, ancaq ondan zəifdir. Mərkəzi sinir sisteminə sakitləşdirici təsir göstərir.

## Xinolin törəmələri olan alkaloidlərin əsasını xinolin və xinuklidin nüvələri təşkil edir:

N

7

6

1

5

4

3

2

N

N

C

H

2

C

H

2

C

H

H

2

C

H

2

C

C

H

2

C

H

2

8

2

3

4

5

6

7

8

1

**DEMO**

вя йахуд

xinolin xinuklidin

Tibbdə kinə ağacı qabığından alınan alkaloidlər (xinin və xinidin) və toppuztikan meyvələrindən alınan exinopsin tətbiq olunur.

N

C

H

3

O

\*

H

N

O

**DEMO**

Exinopsin-nitrat

Exinopsin ilk dəfə 1900-cu ildə Qresqof tərəfindən müxtəlif növ toppuztikan (Echinops ritro L.; Echinops sphaerocephalus L.) meyvələrindən alınmışdır. Alkaloidlərin miqdarı 1 %-ə yaxındır. Farmakoloji təsirinə görə strixninə yaxındır, mərkəzi sinir sistemini oyadır, ümumi tonuslandırıcı təsir göstərir.

Kinə ağacı qabığında 30-a qədər alkaloid vardır. Bunlardan ən əhəmiyyətlisi xinin, xinidin, sinxonin və sinxonidindir. Kinə ağacının növündən asılı olaraq alkaloidlərin miqdarı 6,5-20 % ola bilər, məs., Cinchona succirubra Rav. 6,5 %, Cinchona ledgeriana Moens. 20 %-dir.

1

N

N

8

2

3

4

5

6

7

8

2

7

6

1

5

4

3

C

O

O

H

O

H

O

H

O

H

H

O

C

H

3

O

C

O

H

H

C

H

=

C

H

2

1

1

x

1

0

9

**DEMO**

kinə turşusu xinin

Sinxoninlə xininin fərqi ondadır ki, birincidə metoksi qrup yoxdur. Beləliklə xininə metoksisinxonidin kimi, xinidinə isə metoksisinxonin kimi də baxmaq olar. Xinin və xinidinin qələvi məhlulu ilə hidrolizi nəticəsində metoksi qruplar fenol hidroksilinə çevrilir, alınmış maddələr diazonium duzları ilə azoboya verir.

Xinin iki turşulu əsas olduğu üçün turş və neytral duzlar verir. Tibbdə bu duzlar işlənir: xinin-sulfat, xinin-hidroxlorid, xinin-dihidroxlorid.

İzoxinolin və onun törəmələri bir çox alkaloidlərin molekuluna daxildir. Tibbdə işlənən bu qrup alkaloidlərin preparatları izoxinolin, 1,2,3,4-tetrahidroizoxinolin, 1-benziltetrahidroizoxinolin, 1-benzilizoxinolin, morfinan (fenantrenizoxinolin) və aporfin törəmələridir. izoxinolin 1,2,3,4-tetrahidroizoxinolin 1-benzilizoxinolin

1

2

3

4

5

6

7

8

N

N

H

N

C

H

2

**DEMO**

1

2

3

4

5

6

7

8

1

0

1

1

N

H

N

-

C

H

3

1

2

1

3

1

4

1

5

1

6

9

**DEMO**

aporfin morfinan

Papaverin R = H morfin Tebain

N

O

C

3

H

O

C

3

H

O

C

3

H

O

C

3

H

O

H

O

R

C

H

3

N

O

O

3

H

C

O

3

H

C

C

H

3

N

2

1

3

4

1

2

1

1

1

0

9

1

3

1

6

1

4

1

5

5

6

7

8

H

O

H

H

R = CH3 kodein

Tetrahidroizoxinolin törəmələrinə salsolin və salsolidin alkaloidləri, 1-benzil-tetrahidroizoxinolin törəmələrinə narkotin, hidrastin, kotarnin-xlorid, 1-benzilizoxinolin törəmələrinə papaverin və onun oxşar preparatları, mofinan törəmələrinə morfin, kodein və tebain, aporfin törəmələrinə isə apomorfin və morfotebain aiddir.

İndol törəməli alkaloidlərin tibb üçün əhəmiyyətli nümayəndələri çoxdur, məs., fizostiqmin, strixnin, rezerpin, aymalin, vinkamin, brevikollin və s.

Əksər indol törəməli alkaloidlər yüksək bioloji fəallığa malik toksiki maddələr olub, bir çox fəsilələrə (Fabaceae, Loganiaceae, Apocynaceae və s.) aid bitkilərdə vardır.

İndol nüvəsinə pirrol və benzol halqalarının kondensləşməsi kimi baxmaq olar:

1

8

2

3

4

5

6

7

8

2

7

6

1

5

4

3

1

0

1

1

9

1

2

1

3

N

N

N

N

1

2

3

4

5

6

7

H

H

**DEMO**

indol indolizin (piperolidin) β-karbolin

İmidazol törəməli alkaloidlərdən tibbdə pilokarpin tətbiq olunur. Pilokarpin ilk dəfə Afrikada bitən Pilocarpus Jaborandi Holm. bitkisinin yarpaqlarından alınmasıdır.

1

2

3

4

5

R

N

-

H

-

R

N

N

N

R1

O

O

C

H

2

**DEMO**

imidazol pilokarpin – R=CH3; R1=C2H5

pilokarpidin – R=H; R1=C2H5

pilozin – R=CH3; R1=C6H5 – CHOH

Pilokarpin oksidləşdikdə pilop və homopilop turşuları verir, həmçinin imidazol nüvəsinin parçalanması nəticəsində metil-sidik cövhəri, ammonyak, metilamin və karbon qazı alınır. Tibbdə pilokarpin-hidroxlorid (Pilocarpini hydrochloridum) preparatı istifadə olunur. Pilokarpin xolinomimetik maddədir. Göz damcıları və məlhəmi şəklində (1-2 %-li) işlənir. Nadir hallarda dəri altına yeridilir. Qlaukoma xəstəliyində gözün daxili təzyiqini azaldıcı kimi geniş tətbiq olunur.

Purin törəməli alkaloidlərin əsas nümayəndələri kofein, teobromin və teofillindir. Purin nüvəsi nəinki bu mühüm alkaloidlərin, həmçinin insan və heyvan orqanizmi üçün zəruri olan mürəkkəb zülalların əsasını təşkil edir. Odur ki, maddələr mübadiləsinin son məhsullarından biri olan sidik turşusu da purin törəməsidir. Göstərilən alkaloidlər purin nüvəsinin oksidləşmə məhsulu olan ksantin törəmələridir. Purin nüvəsi imidazol və piridin halqalarından əmələ gəlmişdir.

Purin törəməli maddələr quruluşlarındakı oxşarlıq, həmçinin fərqə uyğun olaraq farmakoloji təsirlərinə görə də həm bir-birinə bənzəyir, həm də fərqlənir. Belə ki, hər üç maddə üçün sinir sisteminə və ürəyin fəaliyyətinə oyandırıcı təsir səciyyəvidir. Bu cəhətdən kofein daha fəaldır; teobromin və teofillində isə qan damarlarını genəldici və sidik qovucu təsir daha güclüdür. Hər üç alkaloid çay yarpaqlarında, qəhvə və kola toxumlarında, eləcə də kakao paxlalarında olur. Çay yarpaqlarında və qəhvə toxumlarında 1-3 %-ə qədər kofein, kakao paxlalarında isə 3 %-ə qədər teobromin vardır.

Atsiklik alkaloidlərdə azot atomu heteroatom şəklində yox, halqadan kənar vəziyyətdə, yəni ekzotsiklik, amin azotu halındadır. Bu alkaloidlərin tibbdə işlənən nümayəndələri sferofizin, efedrin və kolxamindir. Kolxamin alkaloidi zanbaq fəsiləsinə aid itboğan (Colchicum) növlərinin soğanaqlarından alınır; 0,5 %-li kolxamin (və yaxud omain) məlhəmi (Unguentum colchamini 0,5 %) dəri xərçəngində işlənir.

**Alkaloidlərin biosintezi**

Alkaloidlərin tam sintezi alman kimyaçısı Albert Ladenberq tərəfindən 1886-cı ildə koniin alkaloidi üçün həyata keçirilmişdir.

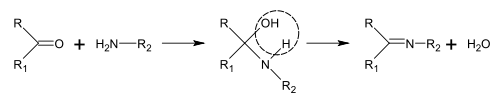
Adətən alkaloidlərin sintezininin birinci sələfləri həmişə aminturşular olur. Daha çox ornitin, arginin, lizin, fenilalanin, histidin, antranil turşusu, asparagin turşusu, tirozin və triptofan iştirak edir. Antranil turşusu istisna olmaqla digər aminturşular proteinogenlərdir. Nikotin turşusu triptofandan və ya asparagin turşusundan sintez oluna bilir.

Alkaloidlərin bosintezi də onların quruluşları kimi çox müxtəlifdir. Ona görə də biosintezi bir ümumi sxemə yerləşdirmək mümkün deyil. Lakin bütün çətinliklərə baxmayaraq müxtəlif qruplara daxil olan alkaloidlərin biosintezində iştirak edən xarakterik reaksiyalar mövcuddur:

- Şiff əsasının yaranması;

- Mannix reaksiyası.

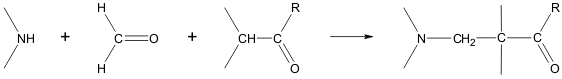
Şiff əsası aminlərin ketonlar və ya aldehidlərlə reaksiyası nəticəsində yarana bilər. Bu reaksiya C=N rabitəsinin formalaşmasında rol oyanayan ən çox yayılmış üsuldur.



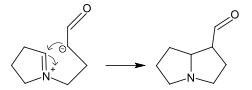
Alkaloidlərin biosintezində əsasın yaranması reaksiyası həmçinin molekuldaxili gedə bilər. Buna misal olaraq piperidin tsiklinin sintezi zamanı 1-piperidinin yaranması reaksiyasını göstərmək olar.

Schiff base formation intramolecular

Mannix reaksiyasında amin və karbonil birləşmələrdən başqa, həmçinin amin və karbonil birləşmələrinin qarşılıqlı təsiri nəticəsində yaranan və iona birləşmə prosesində nukleofil rolunu oynayan karbanion da iştirak edir.



Mannix reaksiyası həm molekullararası, həm də molekuldaxili baş verə bilər. Molekuldaxili Mannix reaksiyasına misal olaraq pirrolizidin nüvəsinin sintezini göstərmək olar.



Molekuldaxili gedən Mannix reaksiyasının növ müxtəlifliyinə Pikte-Şpenqler reaksiyasını göstərmək olar, bu zaman feniletilamindən tetrahidroizoxinolin sisteminin yaranması ilə şiff əsası tsiklləşir. Bitkilərdə alkaloidlərin biosintezi həmişə fermentlərin təsir altında baş verir. Lakin heyvanlarda izoxinolin alkaloidlərinin fermentlərin iştirakı olmadan sintezi müşahidə edilmişdir. Bu zamn ardıcıl gedən iki mərhələ: katexolaminlərdən və aldehidlərdən Şiff əsasının yaranması; Pikte-Şpinqler reaksiyası baş vermişdir. Hər iki reaksiya fermentlərin iştirakı olmadan fizioloji mühitdə gedə bilər. Adətən alkaloidlərin fermentlərin iştirakı olmadan sintezi orqanizmdə maddələr mübadiləsi pozulduqda və intoksikasiyalar zamanı baş verir ki, bu zaman bədəndə aminlərin və ya aldehidlərin sərf edilməmiş və artıq qalmış miqdarı müşahidə olunur.

Terpenoidlərdən və polifenol birləşmələrdən fərqli olaraq alkaloidlər biogenetik xüsusiyyətlərinə görə yox, formal xarakter daşıyan kimyəvi əlamətlərinə görə və molekulunda azot atomunun olması və ona görə də əsasi xassəyə malik olduğuna görə təbii birləşmələrin eyni qrupuna aid edilmişdir.

Biogenetik mənşəyinə görə bütün alkaloidlər yekcins deyil, ona görə də bütün alkaloidlər üçün ümumi olan biosintez mexanizmini qurmaq mümkünsüzdür. Lakin alkaloidlərin yaranması üçün bəzi xarakterik universal prinsiplər mövcuddur. Bu onunla bağlıdır ki, əksər alkaloidlər üçün molekulun tərkibində azot atomu olan ya sadə beşüzvlü və ya altıüzvlü heterotsiklik, məsələn piridin, pirrolidin və ya piperidin olur və ya da bu cür sadə N-heterotsikllər digər karbo və heterotsiklikllərlə kondensləşərək daha mürəkkəb, çox vaxt politsiklik quruluşlu əmələ gətirir.

Biosintezdə başlanğıc reaksiya əksər vaxtı sintezdə iştirak edən aminturşunun və ya onların müvafiq aminlərinin dekarboksilləşməsi, oksidləşməklə dezaminləşməsi və ya peraminləşmə təşkil edir. Sonra adətən alınmış ara birləşmələrinin birbaşa transmetilləşməsi və daha sonra isə sələfin alifatik zəncirinin müxtəlif hetero- və karboksil quruluşlu tsikllərə çevrilməsi müşahidə edilir.

Alkaloidlərin biosintezində istənilən mərhələdə tərkibə əlavə metil qrupunun daxil olması ilə kimyəvi quruluşun mürəkkəbləşməsi baş verə bilər. Daha çox bu proses sələflər alifatik vəziyyətdə olduqda müşahidə olunur. Metilləşmə alkaloidlərin biosintezində vacib moment hesab olunur. Belə ki, metilləşmə yalnız tsiklləşməyə və kondensasiyaya başlanğıc vermir, həm də bu proseslərin gedişini tənzimləyir. Sələflərin tərkibində CH3 qrupunun molekulun hansı vəziyyətində olmasından halqanın bağlanması asılıdır ki, bu da alkaloid molekulunun fraqmentinin karboksilləşməsinə və ya heterotsikləşməsinə başlanğıc verir. Alkaloidlərin yaranmasında tsikilləşmə proseslərindən N-heterotsiklik quruluşun yaranmasına səbəb olan aminturşunun alifatik rabitə ilə birləşmiş azot atomunun iştirakı ilə baş verən reaksiyalar universal əhəmiyyət daşıyır. Nəticədə C-N- rabitəsi yaranması baş verir. Bu cür rabitəyə müxtəlif molekullararası və molekuldaxili reaksiyalar səbəb ola bilər. Lakin daha vacib reaksiya azometinlərin (şiff əsası) yaranması və Mannix kondensasiya tipi üzrə reaksiyadır.

Azometinlər tərkibində amin və karboksil qrupları olan birləşmələrdən spontan və ya fermentativ olaraq yaranır (sxem I). Şiff əsasların yaranmasında iştirak edən aminlər, adətən aminturşuların dekarboksilləşməsi nəticəsində sintez olunur, karbonil birləşmələri isə əksər hallarda pereamimləşmə və oksidləşmə dezaminləşmə nəticəsində aminlərdən yaranır. Mannix kondensasiyası zamanı isə C-N rabitəsinin yaranması eyni finksional qruplar sayəsində baş verir. Bu zaman karbonil birləşmə kimi aldehid və ya asil-KoA istifadə olunmasından asılı olaraq aralıq N-hidroksimetil törəməsi və ya turş amid yaranır.

**R**

**1**

**N**

**H**

**H**

**+**

**O**

**C**

**R**

**2**

**R**

**3**

**-**

**H**

**2**

**O**

**N**

**C**

**R**

**2**

**R**

**3**

**1**

**R**

**R**

**1**

**N**

**H**

**H**

**+**

**O**

**C**

**R**

**2**

**R**

**3**

**1**

**R**

**N**

**C**

**R**

**2**

**R**

**3**

**H**

**O**

**H**

**+**

**H**

**C**

**-**

**H**

**2**

**O**

**1**

**R**

**N**

**C**

**R**

**2**

**R**

**3**

**H**

**C**

**R**

**1**

**N**

**H**

**H**

**+**

**K**

**o**

**A**

**C**

**R**

**2**

**C**

**1**

**R**

**N**

**O**

**H**

**O**

**H**

**H**

**R**

**2**

**C**

**H**

**C**

**+**

**1**

**R**

**N**

**C**

**R**

**2**

**O**

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**4**

**5**

Sxem I. Alkaloidlərin biosintezində vaicb reaksiya olan C-N rabitəsinin yaranması

Alkaloidlərin biosintesində vacib məqam sələflərin alifatik zəncirlərinin heterotsiklik tsikllərə çevrilmə prosesi, həm birinci, həm də digər etaplarda, bir qayda olaraq kondensasiya prosesləri ilə tamamlanır. Kondensasiya nəticəsində ayrı-ayrı halqalar bir-biri ilə birləşir, daha mürəkkəb, adətən politsiklik quruluşlar yaradır. Alkaloidlərin əmələ gəlməsində bəzi hallarda əvvəl formalaşmış tsiklik quruluşun C-C-, C-N- və ya C-O- rabitəsinin qırılması ilə sopryajeno s rasşepleniem (ili razmıkaniem).

Karbon skeletinin mürəkkəbləşməsi həmçinin molekuldaxili yenidən qruplaşma nəticəsində baş verir. Bu zaman yalnız əvvəl yaranmış C-C- və C-N- rabitələrinin qırılması baş vermir, həm də bu cür rabitələr yenidən yaranır.

Alkaloidlərin biosintezində məhdud sayda tsikkilləşmə və molekuldaxili qruplaşma variantları əksər vaxtı biosintezin müxtəlif mərhələlərində əlavə funksional qruplar və törəmələrlə soçetaetsya, ona görə də təbiətdə alkaloid tiplərinin müxtəlifliyinə rast gəlinir.

İstənilən alkaloidin biosintezində vacib mərhələ onların alifatik sələflərinin birincili tsiklləşməsidir ki, bu da tərkibində azot olan sadə heterotsikllərin yaranmasına səbəb olur. Onlardan da bu birləşmələrin əsas tsikl nüvəsinin müxtəlif kombinasiyaları qurulmuşdur. Molekulun quruluşunda müvafiq heterotsiklik strukturun olması alkaloidərin təsnifatının əsasını təşkil edir.

Pirrolidin halqasının sələfi ornitin aminturşusudur. Ornitin biosintezin birinci mərhələsində dekarboksilləşir və ona müvafiq simmetrik diamin olan putressin yaranır (sxem II). Sonra putressinin amin qruplarından biri metilləşir, daha sonra isə metilputressinin dezaminləşmə oksidləşməsi baş verir, nəticədə N-metilaminobutanol yaranır. Bu aldehidin tsikkilləşməsi nəticəsində N-metilpirrolin kationu yaranır ki, o da tərkibində beşüzvlü azotlu heterotsikl saxlayan bütün alkaloidlərin pirrolidin halqasının sələfi hesab olunur.

Ornitinlə yanaşı, bəzi digər birləşmələr ilk növbədə arginin aminturşusu, eləcə də ornitinin metabolik çevrilçələr xodu ilə bağlı birləşmələr də pirrolidin nüvəsinin sələfi ola bilər.

Alkaloidlərin pirrolizidin nüvəsi tsiklik quruluşda olub, ümumi azot atomu olan 2 pirrolidin halqasından təşkil olunmuşdur. Pirrolizidin nüvəsi həmçinin ornitindən, daha doğrusu aralıq məhsul olan putresindən də yarana bilər. Belə vəziyyətlərdə diamin əvvəl dezaminləşmə oksidləşməyə və ya pereaminləşməyə məruz qalır və 4-aminobutanol əmələ gəlir. Sonra isə 2 molekul 4-aminobutanol birləşir və şiff əsası əmələ gətirir (sxem II). Son məhsul tsiklləşir, amin qrup ayrılır, tsiklik nüvə tam bərpa olunur və çox vaxt həm də hidroksilləşir. Nəticədə pirrolizidin spirti tipi üzrə spesifik bitsiklik törəmə və ya nesin əsası yaranır. Nesin əsası pirrolizidin alkaloidlərinin quruluşunun əsas elementi hesab olunur. Bu sinifə aid bəzi alkaloidlərə quruluş baxımından nesin əsası ilə yalnız bitkilərdə rast gəlinən və bu qrup alkaloidləri sintez etməyə qadir olan bir və ya iki spesifik üzvi turşuların mürəkkəb efiri kimi baxmaq olar. Onlar nesin turşuları adlanır. Bir və ya iki əsaslı karbon turşuları olub, mürəkkəb budaqlanmış struktura malikdir, adətən bir qayda olaraq budaqlanmış aminturşulardan (valin, izoleysin) yaranır.

Tropan alkaloidlərinin bitsiklik nüvəsinin biosintezinə pirrolidin halqasının biosintezinin davamı kimi baxmaq olar (sxem II).

**O**

**O**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**3**

**C**

**C**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**H**

**O**

**O**

**C**

**+**

**C**

**H**

**3**

**N**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**N**

**F**

**e**

**n**

**i**

**l**

**a**

**l**

**a**

**n**

**i**

**n**

**C**

**H**

**3**

**H**

**O**

**N**

**H**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**N**

**O**

**H**

**H**

**O**

**O**

**C**

**C**

**H**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**H**

**O**

**N**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**N**

**H**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**C**

**O**

**H**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**N**

**C**

**3**

**H**

**C**

**H**

**3**

**C**

**O**

**O**

**H**

**O**

**N**

**C**

**3**

**H**

**C**

**H**

**3**

**O**

**H**

**C**

**H**

**3**

**N**

**O**

**C**

**O**

**C**

**H**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**C**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**H**

**N**

**C**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**N**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**N**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**O**

**H**

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

**8**

**9**

**1**

**0**

**1**

**1**

**1**

**2**

**1**

**3**

**1**

**4**

**1**

**5**

**1**

**6**

**1**

**7**

**-**

**H**

**2**

**O**

**+**

Sxem II. Pirrolidin, pirrolizidin və tropan alkaloidlərinin biosintezi

Bu yolla əmələ gələn N-metilpirrolidin kationu asetosirkə turşusu ilə kondensləşir, nəticədə hiqrin-α-karbon turşusu əmələ gəlir. Bu turşunun dekarboksilləşməsi nəticəsində hiqrin yaranır ki, bu da bir iki ara mərhələdən sonra tropinə çevrilir. Tropin xarakterik bitsiklik quruluşlu birləşmədir, skeleti ümumi azot atomu olan pirrolidin və piperidin nüvələriniun kondensatıdır. Tropin intakt olaraq tropan sırasından olan alkaloidlərin tərkibinə daxil olan və beləliklə həmin sinif alkalidlərin birbaşa sələfi hesab olunur. Əksər tropan alkaloidlər üçün tropinin OH-qrupu vasitəsilə turşu ilə yaranan mürəkkəb efir rabitəsinin olması xarakterikdir. Turşu komponenti kimi çox vaxt trop turşusu (daha çox badıncankimilər fəsiləsi bitkilərində) iştirak edir. Trop turşusu aromatik aminturşu olan fenilalaninin törəməsi hesab olunur və fenilalaninin yan zəncirinin molekuldaxili qruplaşması nəticəsində əmələ gəlir.

Alkaloidlər arasında geniş yayılmış piperidin halqası (hazırda məlum olan alkaloidlərin yarısının tərkibinə daxildir) 2 müxtəlif yolla sintez olunur: ya lizin aminturşusundan, onun metabolitlərindən və ya onun kimyəvi ekvivalentindən - kadaverindən, ya da asetatdan.

“Lizin” və ya “asetat” yolu ilə sintez heç də tam izolə olunmayıb. Hətta bəzi alkaloidlərin biosintezində paralel funksiya göstərə bilir. Daha çox “lizin” yolu prevaliruet. Ona görə də bu sinifə daxil olan əksər alkaloidlərin piperidin halqası aminturşu mənşəlidir.

Lizin piperidinə 3 üsulla yolla çevrilə bilər (sxem III). Birinci halda lizindən (1) oksidləşmə dezaminləşmə nəticəsində α-aminqrup ayrılır. Nəticədə ε-amino-α-ketokapron turşusu (2) yaranır ki, o da spontan olaraq piperidein-2-karbon turşusuna tsiklləşir (3). Ondan da dekarboksilləşmə nəticəsində piperidien (4) əmələ gəlir. Piperidein alkaloidlərin piperidin halqasının birbaşa sələfidir. Piperideinin digər yaranma yolunun (ikinci) mexanizmi lizində son aminqrupun ayrılması ilə başlayır. Bu üsulda ara məhsullar α-aminoadipin turşusunun polualdehidi (5) və piperidein-6-karbon turşusu (6) olur. Həmçinin üçüncü üsul da mümkündür. Bu zaman lizinin dekarboksilləşməsi nəticəsində simmetrik amin - kadaverin (7) əmələ gəlir. Sonra isə kadaverin də həmin mexanizm üzrə dezaminləşir və 5-aminopentanal (8) yaranır ki, onun da alifatik aminoaldehid zənciri qapanır ki, nəticədə piperidein (4) yaranır.

Piperidin alkaloidlərinin biosintezinin sonrakı mərhələlərində piperidein müxtəlif metabolitlərlə reaksiyaya girərək, adətən əlavə olaraq kondensləşmə, tsiklləşmə, oksidləşmə və s. baş verir. Nəticədə müxtəlif qammalı piperidin alkaloidləri yaranır ki, onların da əksəriyyəti mürəkkəb bi-, tri- və ya tetratsiklik quruluşa malikdir. Onların da arasında molekulunun əsas quruluş elementi ümumi azot atomu olan bir və ya ikiqat xinolizidin nüvəsi –2 kondensləşmiş piperidin halqasından ibarət olan tsiklik quruluş daha çox xarakterikdir (pirrolizidinə bax).

**C**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**O**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**O**

**O**

**C**

**H**

**O**

**C**

**N**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**N**

**H**

**O**

**O**

**C**

**N**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**8**

**7**

**6**

**5**

**4**

**3**

**2**

**1**

**N**

**H**

**O**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**C**

**C**

**H**

**2**

**N**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**H**

**O**

**O**

**C**

Sxem III. Piperidin halqasının lizin yolu ilə biosintezi

Alkaloidlərin piperidin halqasının aralıq piperideinin yaranması ilə “lizin” yolu ilə sintezi də mümkündür. Çox vaxt lyupinin tipli sadə xinolizidin alkaloidlərinin bitsiklik nüvəsi aralıq mərhələ vasitəsilə 5-aminopentaldan reaksiya (oxşar reaksiya pirrolizidin alkaloidlərinin biosintezində müşahidə olunur (sxemII)) nəticəsində yarana bilər.

Piperidin halqasının “asetat” yolu ilə yaranması koniin tipli alkaloidlərin biosintezi üçün xarakterikdir. Bu proses zamanı 4 molekul asetatdan poliketid zənciri sintez olunur (sxem IV). O, da sonra oktan turşusuna çevrilir. Oktan turşusu da reduksiya nəticəsində müvafiq aldehidə - oktanala çevrilir. Sonra isə oktanalın oksidləşməsi baş verir və 5-ketotörəmə (ketooktanal) əmələ əglir, o da aminə: 5-ketooktilaminə çevrilir. Sonra isə tsiklləşmə baş verir və nəticədə koniin yaranır. Koniin qrupu alkaloidləri üçün bu cür spesifik biosintez nəticəsində onların molekulunda piperidin nüvəsinin heterotsikilində azot atomuna qonşu olan karbon atomlarının birində üçkarbonlu yan zəncir olması xarakterikdir.

**N**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**3**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**O**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**C**

**H**

**2**

**O**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**2**

**4**

**(**

**C**

**H**

**3**

**C**

**O**

**K**

**o**

**A**

**)**

**C**

**H**

**3**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**C**

**H**

**2**

**C**

**K**

**o**

**A**

**O**

**O**

**O**

**O**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**H**

**N**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**3**

**N**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**2**

**C**

**H**

**3**

**H**

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

**8**

Sxem IV. Piperidin halqasının (koniintipli alkaloidlərdə) asetat yolu ilə biosintezi

Piperidin halqası az sayda alkaloidlərdə (anabazin, nikotin və s.) rast gəlinir. Lakin piridin halqası alkaloidlərdən başqa, bütün orqanizmlər üçün vacib və universal olan piridin nukleotidlərin (NAD, NADF və s.) strukturuna daxildir. Piridin halqasının birbaşa sələfi nikotin turşusudur.

**N**

**C**

**H**

**3**

**N**

**+**

**C**

**H**

**3**

**N**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**O**

**O**

**H**

**N**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**C**

**H**

**O**

**H**

**C**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**H**

**C**

**O**

**O**

**H**

**N**

**H**

**2**

**+**

**C**

**H**

**2**

**O**

**H**

**C**

**O**

**O**

**H**

**N**

**N**

**H**

**N**

**N**

**Цикл**

**пиридиннуклеотидов**

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

**8**

Sxem V. Piridin halqasının biosintezi

Lakin insan, heyvan və əksər mikroorqanizmlərdən fərqli olaraq bitkilərdə nikotin turşusu triptofan aminturşusundan yox, daha sadə quruluşlu alifatik birləşmələrdən yaranır. Bitkilərdə bu asparagin turşusu və qliserol və ya onun fosforlaşmış törəməsi – fosfoqliserin aldehididir (sxem V). Kondensləşmədən sonra və bir çox tsiklik ara məhsulların yaranması ilə müşayiət olunan aralıq reaksiyaları nəticəsində bu birləşmələrdən xinolin turşusu yaranır. Sonra xinolin turşusu piridinnukleotid tsikli reaksiyasını keçir, nəticədə ondan CO2 ayrılır və o, nikotin turşusuna çevrilir. Məhz nikotin turşusu piridin alkaloidlərinin birbaşa sələfi hesab olunur. Nikotinin biosintez i zamanı nikotin turşusu N-metil-pirrolin kationu ilə kondensləşir (CO2ayrılması nəticəsində COOH qrupu parçalanır). Anabazinin sintezi zamanı isə nikotin turşusu piperidinlə kondensləşir.

**O**

**H**

**O**

**H**

**N**

**H**

**C**

**H**

**3**

**C**

**O**

**O**

**H**

**C**

**C**

**H**

**3**

**O**

**O**

**H**

**O**

**H**

**N**

**H**

**2**

**N**

**H**

**2**

**O**

**H**

**C**

**O**

**O**

**H**

**N**

**H**

**2**

**O**

**H**

**C**

**O**

**O**

**H**

**O**

**H**

**N**

**O**

**H**

**O**

**H**

**O**

**3**

**H**

**C**

**C**

**H**

**3**

**O**

**H**

**O**

**3**

**H**

**C**

**+**

**-**

**C**

**H**

**3**

**O**

**H**

**C**

**O**

**O**

**H**

**O**

**N**

**O**

**H**

**O**

**3**

**H**

**C**

**C**

**H**

**3**

**O**

**H**

**O**

**3**

**H**

**C**

**O**

**3**

**H**

**C**

**O**

**H**

**N**

**O**

**H**

**O**

**C**

**H**

**3**

**O**

**O**

**3**

**H**

**C**

**O**

**3**

**H**

**C**

**N**

**C**

**H**

**3**

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

**8**

**1**

**0**

**9**

Protopinlər Benzofenantridinlər Roedinlər, papaverubinlər

Sxem VI. İzoxinolin alkaloidlərinin biosintezi

Çox mürəkkəb kimyəvi tərkibli və müxtəlif obrazlı izoxinolin alkaloidlərinin quruluşunun əsasını təşkil edən izoxinolin nüvəsinin biosintezində aromatik aminturşu olan tirozin iştirak edir. İzoxinolin alkaloidlərinə yuxu xaşxaşının tərkibində olan vacib alkaloidlər də daxildir. Bu proses zamanı ilk növbədə tirozin oksidləşir və 3,4-dihidroksifenilalanin (DOFA) əmələ gəlir. Sonra isə dekarboksilləşmə nəticəsində dofamin yaranır. Daha sonra dofamin karbonil birləşmə ilə reaksiyaya girir ki, nəticədə heterotsiklik halqa qapanır və izoxinolin nüvə yaranır. Ən sadə şəkildə karbonil komponenti kimi piroüzüm turşusu iştirak edə bilər. Bu zaman dofaminlə kondensasiya nəticəsində tetrahidroizoxinolin tipi üzrə (məsələn, salsolin) sadə izoxinolin alkaloidləri yaranır (sxem VI). Lakin əksər vaxtı dofamin tirozinin karbonil törəməsi ilə: 3,4-dihidrooksifenilpiroüzüm turşusuna (bu birləşmə tirozinin oksidləşmə dezaminləşməsi və aromatik halqaya əlavə hidroksil qrupun birləşməsi ilə yaranır) reaqiruet. Nəticədə benzilizoxinolin tipi üzrə 3 halqalı izoxinolin alkaloidi yaranır ki, ondan da quruluşunun müxtəlif modifikasiyalı dəyişiklikləri nəticəsində növbəti mərhələlərdə daha mürəkkəb tərkibli digər bütün izoxinolin alkaloidləri sintez olunur.

Benzilizoxinolinlərin kimyəvi quruluşunun daha da mürəkkəbləşməsi əsasən molekuldaxili (yenidən qurulma) yerdəyişmə və mövcud tsiklik elementlərin kondensasiyası nəticəsində müxtəlif konfiqurasiyalı yeni halqalı quruluşlar yaranması sayəsində baş verir. Benzilizoxinolin aromatik halqası kondensləşdikdə molekulda izoxinolin alkaloidlərin aporfin tipi üzrə dörd halqalı altıüzvlü karbon halqası yaranır. Əgər əlavə tsikllləşmə azot atomu vasitəsi ilə baş verirsə, onda benzilizoxinolinlərdən protoberberin tipi üzrə alkaloidlər yaranır. Bu zaman dörd halqalı strukturda izoxinolin nüvəsi ilə yanaşı faktiki olaraq xinolizidin nüvəsi də olur. Molekulda əlavə qruplaşma və modifikasiya nəticəsində protoberberin molekulundan protopin, benzofenantridin, roedin və papaverubin tipləri üzrə izoxinolin alkaloidləri sintez olunur.

Vacib izoxinolin alkalidləri olan morfinanlar da başlanğıcını benzilizoxinolin sələflərindən götürür. Bu zaman benzilizoxinolinin karbon skeletinin oksidləşməsi nəticəsində tsiklləşmə baş verir, eyni zamanda yeni C-C rabitəsi və heterotsiklin müəyyən reorqanizasiyası baş verir.

Alkaloidlərin xinolin nüvəsinin biosintezi tam açıqlanmayıb. Lakin müəyyən edilmişdir ki, onların başqa sələfləri ya triptofan aminturşusu (kinə ağacı alkaloidləri), ya da onun biosintezinin aralıq birləşmələrindən biri olan antranil turşusudur (toppuztikan bitkisinin və sədokimilər fəsiləsinin bitkilərinin alkaloidləri).

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**3**

**H**

**N**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**H**

**N**

**H**

**N**

**H**

**2**

**C**

**O**

**O**

**H**

**H**

**N**

**-**

**2**

**H**

**+**

**2**

**H**

**C**

**H**

**3**

**N**

**H**

**N**

**H**

**C**

**H**

**3**

**N**

**N**

**H**

**C**

**H**

**3**

**N**

**N**

**H**

**-**

**H**

**2**

**O**

**C**

**H**

**3**

**O**

**C**

**H**

**N**

**N**

**H**

**A**

**c**

**K**

**o**

**A**

**H**

**N**

**N**

**H**

**2**

**-**

**C**

**O**

**2**

**H**

**C**

**O**

**O**

**H**

**N**

**N**

**H**

**2**

**I**

**P**

**F**

**F**

**H**

**N**

**C**

**O**

**O**

**H**

**H**

**N**

**C**

**H**

**3**

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

**8**

**1**

**a**

**b**

Sxem VII. Harman (a) və erqoalkaloidlər (b) tipi üzrə indol alkaloidlərinin biosintezi

Təbiətdə geniş yayılmış indol alkaloidlərinin indol nüvəsi triptofandan əmələ gəlir. Biosintezin birinci mərhələsində, adətən triptofan dekarboksilləşir və triptamin yaranır (sxem VII). Sonra isə triptaminin (və ya onun N-metil törəməsinin) müxtəlif tiplər üzrə ayrı-ayrı metabolitlərlə kondensasiyası baş verə bilər. Bu proses bir qayda olaraq tsiklləşmə ilə müşayiət olunur və digər altı- və ya beşüzvlü N-heterotsikl yaranır. Həmçinin digər tsiklik quruluşlar da yarana bilər. Belə ki, triptaminin aktivləşmiş asetatla kondensasiyası nəticəsində harman tipli indol alkaloidləri yaranır. Triptaminin sekoloqanin monoterpeni ilə kondensasiyası nəticəsində müxtəlif quruluşlu və çoxsaylı iridoid indol alkaloidlərinin yaranmasına səbəb olur.

Müəyyən edilmişdir ki, triptofan triptaminə dekarboksilləşmədən də indol alkaloidlərinə başlanğıc verə bilər. Daha çox erqoalkaloidlərin (çovdar mahmızı alkaloidləri) biosintezi triptofanın, “aktivləşmiş izoprenlə” – izopentildifosfatindimetilallil forması ilə kondensasiyası ilə başlayır. Sonra isə bu 2 komponentdən bir çox mürəkkəb reaksiyalar nəticəsində iki N-heterotsikli olan politsiklik birləşmə - lizergin və izolizergin (stereoizimer) turşuları yaranır ki, onlar da bütün erqoalkaloidlərin əsas quruluş elementləridir.

**O**

**H**

**N**

**O**

**N**

**N**

**N**

**H**

**R**

**i**

**b**

**o**

**z**

**a**

**O**

**H**

**N**

**O**

**N**

**N**

**N**

**H**

**R**

**i**

**b**

**o**

**z**

**a**

**C**

**H**

**3**

**+**

**O**

**H**

**N**

**O**

**N**

**N**

**N**

**H**

**C**

**H**

**3**

**O**

**H**

**N**

**O**

**N**

**N**

**N**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**3**

**O**

**N**

**O**

**N**

**N**

**N**

**C**

**H**

**3**

**C**

**H**

**3**

**3**

**H**

**C**

**O**

**N**

**O**

**N**

**N**

**H**

**N**

**C**

**H**

**3**

**3**

**H**

**C**

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

Sxem VIII. Purin alkaloidlərinin biosintezi

Purin alkaloidlərinin vacib qrupu digər alkaloidlərdən onunla fərqlənir ki, onların sələfləri aminturşular deyil, nuklein turşusunun biosintezinin aralıq məhsulu olan ksantozindir. Ksantozin ardıcıl baş verən aralıq mərhələlər nəticəsində N-metilksantozinə, N-metilksantinə və teobrominə, yekunda kofeinə çevrilir (sxem VIII). Kofeinin beşüzvlü heterotsiklinin dimetilləşməsi nəticəsində teofillin yaranır.

000000000000000000

**Alkaloidlərin alınması və bitki xammalında aşkar edilməsi**

Bitki hüceyrəsində alkaloidlər hüceyrə şirəsində həll olmuş duzlar şəklində yerləşir. Bitki xammalından alkaloidləri əsas və duzlar şəklində ayırmaq olar.

*Bitki xammalından alınması*. Dərman bitki xammalında alkaloidlər çox cüzi miqdardan başlayaraq 10-15 %-ə qədər ola bilər. Alkaloidlər adətən kimyəvi quruluşuna görə oxşar olmayan 20-yə qədər və daha artıq miqdarda qrup şəklində rast gəlinir. Dərman bitki xammalından onları sərbəst əsasi şəkildə və ya duzlar şəklində almaq olur.

Alkaloidləri duz şəklində almaq üçün bitki xammalı 1-2 %-li turşu (xlorid, sulfat, çaxır, sirkə və s.) əlavə olunmuş su və ya spirtlə işlənilir. Ballast hidrofil maddələrdən təmizləmək üçün çıxarış qələviləşdirilir və alınmış əsasi alkaloidlər su ilə qarışmayan həlledicilərlə (xloroform, dixloretan, benzol və s.) ekstraksiya edilir. Təmizlənmə prosesi bir neçə dəfə təkrarlanır. Sonra üzvi həlledici qovulur, tərkibində alkaloid olan qalıq ehtiyac olan hallarda xromatoqrafik üsul vasitəsilə fərdi maddələrə ayrılır.

Alkaloidləri bitki xammalından əsasi şəkildə almaq üçün xammal ammonyak məhlulu və ya natrium-hidrokarbonatla işlənilir. Əmələ gəlmiş əsasi alkaloidlər üzvi həlledicilərlə ekstraksiya edilir. Bu zaman ekstrakta bəzi lipofil qarışıqlar keçə bilər. Sonra təmizləmək üçün alkaloidlər duz şəklinə salınır və yenidən əsasi vəziyyətə qaytarılır.

Alkaloidləri xromatoqrafik adsorbsiya vasitəsilə də almaq olar. Bunun üçün sorbent kimi ion mübadiləli qətran, kömür, təbii palçıq və s. istifadə edilir. Həm molekulyar, həm də ion mübadiləli adsorbsiya tətbiq edilir. Birinci üsulda həll olmuş maddənin molekulu hərəkətli fazadan hərəkətsiz (bərk) fazaya keçir. Adsorbsiya kimyəvi reaksiyasız olaraq bərk sorbentin səthində həyata keçirilir. Desorbsiya (elyuə) isə uyğun həlledici ilə aparılır. İkinci üsulda həll olmuş maddənin ionları sorbentin ionları ilə mübadilə olunur. Xromatoqrafik adsorbsiya daha çox sənaye miqyasında tətbiq edilir.

Əksər vaxtı alkaloidlərin bitki xammalından alınması prosesi 3 əsas mərhələyə bölünür: 1) alkaloidlərin bitki xammalından çıxarılması; 2) alınmış çıxarışın təmizlənməsi; 3) alkaloidlər məcmuyunun bölünməsi və alkaloidlərin təmizlənməsi.

*Alkaloidlərin əsasi şəkildə çıxarılması.*

Alkaloidlər bitki xammalında adətən duzlar şəklində olur, ona görə də çıxarışa qədər alkaloid duzlarını sərbəst əsaslara çevirmək lazımdır. Bunun üçün bitki xammalı müxtəlif qələvilərlə (NH4OH, NaOH, Ca(OH)2, Ba(OH)2 və s. işlənilir. Qələvini seçdikdə alkaloidin xüsusiyyətləri nəzərə alınmalıdır. Güclü qələvilər, məsələn, NaOH güclü əsasi alkaloidləri və eləcə də bitki xammalında aşı maddələri ilə möhkəm birləşmələr əmələ gətirmiş alkaloidlərin (kinə ağacının qabığı, nar ağacının qabığı və s.) çıxarılmasında istifadə olunur. Lakin bu qələvidən molekulunda fenol hidroksili saxlayan alkaloidlərin çıxarılmasında istifadə etmək olmaz. Morfin, salsolin, çovdar mahmızının bəzi alkaloidləri fenolyatlar əmələ gətirdiyindən üzvi həlledicilərlə çıxarılmır, belə ki, fenolyatlar bir qayda olaraq suda yaxşı həll olur, lakin üzvi həlledicilərdə həll olmur. Onların duzlarını əsasa çevirmək üçün adətən ammonyak məhlulu istifadə edilir. Tərkibində mürəkkəb efir qruplaşması saxlayan alkaloidləri (atropin, hiossiamin, skopolamin və s.) çıxaran zaman da ammonyak məhlulundan və digər zəif qələvi məhlullarından istifadə olunur, ona görə ki, güclü qələvilər alkaloidlərin parçalanmasına səbəb ola bilər. Tərkibində piyli yağlar olan toxumlardan alkaloidləri çıxaran zaman NaOH-dan istifadə etmək olmaz, çünki bu qələvi piyli yağların sabunlaşmasını həyata keçirir. Məlumdur ki, sabun da emulsiya yaratmaq qabiliyyətinə malikdir.

Natrium-karbonatdan istifadə etdikdə karbon turşusunun prosesdən tam xaric olunmasına (çalxalamaqla) nail olmaq lazımdır. Çünki o alkaloidlərlə qarşılıqlı əlaqəyə girərək duzlar əmələ gətirə bilər və bu da alkaloidlərin tam çıxmamasına səbəb ola bilər.

Sərbəst əsasların bitki xammalından çıxarılması müxtəlif həlledicilər vasitəsilə həyata keçirilir. Onları tam çıxarmaq üçün yaxşı həll etmək qabiliyyətinə malik həlledici seçilməlidir. Çox vaxt dixloretan, xloroform, etil efiri, benzol və s. istifadə olunur. Alkaloidlərlə yanaşı çıxarışlara müşayiətedici maddələr: qətranlar, piyli yağlar, xlorofil və digər piqmentlər də keçir ki, onlardan da alkaloidləri təmizləmək lazımdır.

*Alkaloidlərin duzlar şəklində çıxarılması.*

Alkaloidlərin duzları əksər vaxtı suda və spirtlərdə (etil və metil) yaxşı həll olur. Ona görə də bitki xammalından alkaloidlərin duzlar şəklində çıxarılmasında yuxarıda adları sadalanan və tərkibində 1-2 % hər hansı turşu saxlayan həlledicilərdən istifadə olunur. Adətən turşulaşdırmaq üçün alkaloidlərlə suda və ya spirtlərdə yaxşı həll olan duzlar əmələ gətirən sulfat, xlorid, çaxır, sirkə və ya digər turşular istifadə edilir.

Çıxarış kifayət qədər tez və tam gedir, lakin alkaloidlərlə birlikdə böyük miqdarda müşayiətedici maddələr (aşı maddələri, selik, saponinlər, zülallar və s.) də çıxarılır.

*Alınmış çıxarışların təmizlənməsi.*

Çıxarışların təmizlənməsi alkaloidlərin sərbəst əsaslarının və onların duzlarının müxtəlif həll olma dərəcəsinə əsaslanır.

1. Bitki xammalından üzvi həlledicilərlə (su ilə qarışmayan) qələvili ekstraksiya (qələviləşdirmədən sonra) vasitəsilə alınan alkaloid çıxarışları 1-5 %-li turşu məhlulları ilə işlənilir. Alkaloidlərin əsasları turşularla müvafiq duzlar əmələ gətirir ki, onlar da suda həll olaraq sulu hissəyə keçir, müşayiətedici maddələrin əksər hissəsi isə üzvi həlledicidə qalır. Alkaloid duzlarının sulu məhluluna alkaloid duzlarını əsasa çevirmək üçün qələvi məhlulu əlavə edilir. Əgər alkaloidlərin miqdarı çoxdursa onda alkaloid əsasları çökür və onları süzgəc vasitəsilə toplamaq mümkündür. Lakin çox vaxt sulu çıxarışlar qələviləşdirildikdən sonra su ilə qarışmayan üzvi həlledici ilə işlənilir. Alkaloidlər əsas şəklində üzvi həllediciyə keçir. Ehtiyac olan hallarda bu əməliyyat 2 və daha artıq təkrarlanır ki, alkaloidlər tam olaraq müşayiətedici maddələrdən təmzilənsin.

Üzvi həlledici qovulur. Həlledici qovulduqdan sonra alınan qalıq alkaloidlər məcmuyudur.

2. Bitki xammalından alkaloidlərin 1-2 %-li turşu məhlulu ilə alınmış çıxarışı qələviləşdirilir və sonra alkaloidlərin əsasları üzvi həlledici ilə çıxarılır. Əgər alkaloidlər spirtlə (etil və metil) çıxarılırsa, onda spirt qovulur, alınmış qalıq suda həll edilir. Bu zaman alkaloid duzları suda həll olur, suda həll olmayan müşayiətedici maddələrin bir hissəsi isə süzülməklə prosesdən uzaqlaşdırılır. Alkaloid duzlarının sulu məhlulu yuxarıda göstərilən qaydada sona qədər təmizlənir.

*Alınmış çıxarışların xromatoqrafik üsulla (boruda) təmizlənməsi.*

Adsorbsion xromatoqrafiya bərk maddələrin - sorbentlərin (adsorbentlərin) bir və ya bir neçə maddəni məhlullardan və ya buxar-qaz qarışığından seçici adsorbsiyasına əsaslanır. Alkaloidlərin xromatoqrafik üsulla təmizlənməsi və bölünməsi həm alkaloid duzlarının sulu məhlulları, həm də üzvi həlledicilərdə olan alkaloid əsasları üçün tətbiq oluna bilər. Kimya-əczaçılıq sənayesində istifadə edilən adsorbsion proseslər 2 qrupa bölünür: 1) qarışıqların (müşayiətedici maddələrin) hopması və alkaloidlərin məhlulda qalması ilə gedən təmziləmə prosesləri; 2) alkaloidlərin hopması və müşayiətedici maddələrin məhlulda qalması ilə gedən təmziləmə prosesləri.

Adsorbsiyanın 2 növü ayırd edilir: molekulyar və ion mübadiləsi.

Birinci halda həll olmuş maddənin molekulları hərəkətli fazadan hərəkətsiz fazaya – bərk fazaya keçməsi baş verir. Adsorbsiya bərk sorbentin səthində kimyəvi reaksiyasız həyata keçirilir.

İkinci halda isə həll olmuş maddənin ionları ilə sorbentin ionları mübadilə olunur.

Beləliklə, ion mübadiləsi xromatoqrafiyası üsulunda həll olmuş maddə ilə ion mübadiləsi sorbenti arasında ion mübadiləsi prosesindən istifadə edilir. Təbiətinə görə ion mübadiləsi sorbentləri mineral və üzvi mənşəli; mübadilə ionlarının xarakterinə görə isə - anionitlər və kationitlər olmaqa 2 yerə bölünür.

İonitlər kimi adətən ion mübadiləli yüksək molekullu birləşmələr – suda və üzvi həlledicilərdə həll olmayan turş və ya əsasi xarakterli qətranlardan istifadə olunur. Alınmış çıxarışlar sorbent doldurulmuş xromatoqrafiya borusundan buraxılır. Sorbent və adsorbsiya şəraiti elə seçilməlidir ki, alınan maddə (və ya maddələr) fərdi və maksimal miqdarda olsun. Alkaloidlərin desorbsiyası (elyuə) maksimal elyuəni təmin edən müvafiq həlledici ilə aparılır.

*Alkaloid məcmuyunun bölünməsi.*

Adətən bitki xammalında bir yox, bir neçə alkaloid olur və bitki xammalı işləndikdə çıxarışa onların hamısı və ya əksəriyyəti (məcmuyu) keçir. Alkaloid məcmuyundan lazım olan bir alkaloidi ayırmaq, eləcə də alkaloid məcmuyunun tərkibində oaln bütün fərdi alkaloidləri ayırmaq çox çətin və böyük zəhmət tələb edən işdir. Belə ki, əksər alkaloidlər müxtəlif fiziki və kimyəvi xassələrə malikdir və ona görə də onların hamısı üçün eyni bölünmə sxemi təklif etmək mümkünsüzdür. Alkaloidlərin bölünməsi haqqında çoxlu üsullar təklif olunmuşdur. Onlardan bəzilərinin əsas bölünmə prinsipləri aşağıda verilmişdir.

*Alkaloid məcmuyunun üzvi həlledicilərdə müxtəlif həll olma dərəcəsinə əsaslanmış bölünməsi.*

1. Bəzi hallarda alkaloidlərin sulu-turşulu çıxarışlarının qələviləşdirilməsindən sonra üzvi həlledici ilə işlənməsi zamanı hissəvi bölünmə gedə bilər. Məsələn, etil efiri ilə işlənməsi zamanı alkaloidlərin hamısı yox, yalnız bir qismi üzvi həllediciyə keçə bilər. İlk məhlulda qalan alkaloidləri çıxarmaq üçün digər üzvi həlledicilər (xloroform, dixloretan və s.) istifadə etmək olar. Bəzən bu üsulla yaxşı nəticələr əldə etmək mümkündür. Lakin nəzərə almaq lazımdır ki, bir bitkinin tərkibində olan alkaloidlər həll olmalarına görə bir-birindən kəskin fərqlənmir, ona görə də onların yalnız hissəvi bölünməsi baş verir.

2. Qalığın (alkaloidlər məcmuyunun) ardıcıl olaraq müxtəlif üzvi həlledicilərlə (petroleyn efiri, benzol, xloroform və s.) işlənməsi bəzi hallarda alkaloid məcmuyunun bölünməsi ilə nəticələnir.

Uçucu alkaloidləri (nikotin, koniin) su buxarı ilə destillə etmək yolu ilə almaq olar. Alkaloidli destillatı üzvi həlledicilərlə işləyir, sonra üzvi həlledicini kənarlaşdırırlar.

Bitki xammalında alkaloidləri aşkar etmək və ya eyniliyini müəyyən etmək üçün ümumi çökdürücü (qrup) və fərdi (spesifik) reaksiyalardan istifadə olunur.

Ümumi reaksiyalar alkaloidlərin kompleks turşularla, ağır metal duzları və s. ilə sadə və ya kompleks duzlar əmələ gətirməsinə əsaslanır. Bu reaksiyaların məhsulları suda həll olmur, ona görə də çökdürücü reaksiyalar adlanır.

Ümumi reaksiyalar bunlardır:

Vaqner, Buşard və Lüqol reaktivi (yodun kalium-yoddakı məhlulu) ilə. Əksər alkaloidlərlə bu reaktiv zəif turş mühitdə qonur çöküntü verir.

Dragendorf reaktivi (əsasi bismut-nitrat, kalium-yod və sirkə turşusunun məhlulu) ilə. Bir çox alkaloidlər turş məhlullarda bu reaktivlə narıncı-qırmızı və ya kərpici-qırmızı çöküntü verir.

Mayer reaktivi (civə-2-xlorid və kalium-yodid məhlulu) ilə. Bu reaktiv əksər alkaloidlərlə zəif turş və neytral məhlullarda ağ və ya sarımtıl çöküntü verir. Alkaloidlərin bu reaktivə qarşı həssaslığı müxtəlifdir: strixnin və brusin 1:150000 nisbətdə durulaşdırılmış halda belə çökür; morfin 1:25000 nisbətdə durulaşdırııldıqda çökür; kofein və kolxisin isə Mayer reaktivi ilə çökmür.

Marme reaktivi (kadmium-yodid və kalium-yodidin məhlulu) ilə. Alkaloidlərlə Marme reaktivi ağ və ya sarımtıl çöküntü verir ki, bu çöküntü də reaktivdən çox əlavə etdikdə həll olur. Atropin, kolxisin, veratrin və bəzi digər alkaloidlər müqayisədə daha konsentrasiyalı məhlullarda çökür, kofein isə bu reaktivlə ümumiyyətlə çökmür.

Zonnenşteyn reaktivi (fosfor-molibden turşusunun (H3PO4 x MoO3 x 2H2O) məhlulu) ilə; alkaloidlərə çox həssas olan reaktivdir. Sarı rəngli amorf çöküntü verir, bir müddətdən sonra molibden turşusunun reduksiya olunması nəticəsində çöküntü göy və ya yaşıl rəng kəsb edir.

Şeybler reaktivi - fosfor-volfram turşusunun (H3PO4 x WoO3 x 2H2O) məhlulu ilə. Bu reaktiv bir çox alkaloidlə ağımtıl çöküntü verir.

Bertran reaktivi - silisium volfram turşusunun məhlulu (SiO2 x 12WoO3 x 4H2O) ilə. Əksər alkaloidlər bu reaktivə qarşı çox həssasdır və zəif turş məhlullarda ağımtıl çöküntü əmələ gətirir.

Xager reaktivi (pikrin turşusunun doymamış məhlulu) ilə. Pikrin turşusu bir çox alkaloidlərlə sarımtıl rəngli çöküntü (pikratlar) əmələ gətirir. Bəzi alkaloidlər (kofein, morfin, akonitin, teobromin) pikrin turşusunun təsirindən çökmür, digərləri (məsələn, atropin) isə yalnız konsentrasiyalı məhlullarda çökür.

Pikrolon turşusu məhlulu. Əksər alkaloidlər bu reaktivlə sarı çöküntü (pikrolonatlar) verir.

Taninin təzə hazırlanmış 5 %-li məhlulu ilə alkaloidlər müvafiq rənglərdə olan çöküntülər verir. Turşulaşdırılmış məhlullarda alkaloidlər taninlə ağımtıl və ya sarımtıl rəngli amorf çöküntü verir.

Ümumi çökdürücü reaktivlərlə tərkibində azot elementi saxlayan digər üzvi maddələr də çöküntü əmələ gətirə bilər, kofein və bəzi digər purin alkaloidləri isə bu reaktivlərlə çöküntü vermir.

Xüsusi reaksiyalar: alkaloidlər qeyri üzvi turşularla (nitrat, sulfat) və ya onların qarışığı ilə qarşılıqlı təsirdə olduqda rəngli məhsullar əmələ gətirir. Bu reaksiyaların əsasında alkaloidlərin kimyəvi quruluşu durur, ona görə də onlar alkaloidlərin qrupunu müəyyən etmək üçün spesifikdir. Onlara aşağıdakı reaktivlər aiddir:

Erdman reaktivi (qatı sulfat və nitrat turşularının qarışığı);

Frede reaktivi (ammonium-molibdatın qatı sulfat turşusundakı məhlulu);

Marki reaktivi (formaldehidin qatı sulfat turşusunda məhlulu);

Vazitski reaktivi (p-dimetilaminobenzaldehidin qatı sulfat turşusunda məhlulu).

Spesifik mureksid sınağı ilə kofeini və digər purin alkaloidlərini təyin edirlər. Kol-xisin alkaloidi mineral turşularla sarı rəng əmələ gətirir. İndol qrupu alkaloidləri (çovdar mahmızı alkaloidləri) 60 %-li sulfat turşusu və p-dimetilaminobenzaldehid ilə qarşılıqlı təsirdə olduqda göy-bənövşəyi və ya qırmızı rəng kəsb edir.

Tropan qrupu alkaloidlərinin təyinində Vitali-Moren reaksiyasından istifadə olu-nur. Bu reaksiyanın modifikasiyası kokain alkaloidini təyin etməyə imkan verir.

Tərkibində fenol qrupu olan alkaloidlər (morfin) dəmir-xloridlə göy rəng əmələ gətirirlər. Vanilin indol tsiklinin təyin edilməsində istifadə edilən reaktivdir.

Natrium-nitroprussid pilokarpin, teofillin, paxikarpin və sferofizin alkaloidləri ilə səciyyəvi rəngli məhsullar verir.

Bitki xammalında alkaloidlərin aşkar edilməsi və keyfiyyət tərkibinin müəyyən edilməsi üçün xromatoqrafiyanın müxtəlif növlərindən istifadə edilir. UB-işıqda alkaloid-lər, adətən, abı (tünd göy) və sarı flüoressensiya verir. Xromatoqramları xromogen reaktivlərlə işlədikdə ləkələrin flüoressensiyası dəyişilir və əksər hallarda adi gün işığında görünən rəng əmələ gəlir.

Cədvəl . Alkaloidlərin çökdürücü reaktivlərlə qarşılıqlı təsirindən əmələ gələn məhsulların rəngi

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Reaktivlər | | | | | | | |
| Alkaloid | Vagner-Buşard  K [I3] | Ma-yer  K2 [HgI4 ] | Dragendorf K [Bi I4] | Şeybler  H3PO4. 12 WO3 . 2H2O | Ber-tran  SiO2 . 12 WO3 . 2 H2O | Zonnen-şteyn  H3PO4. 12 Mo O3 . 2H2O | Pik-rin turşusu | Tanin məhlu-lu |
| Paxikarpin-hidroyodid | qonur | ağ | qonur | sarım-tıl | sarımtıl | sarımtıl | sarı | ağ |
| Atropin-sulfat | qonur | ağ | narın-cı | ağ | ağ | sarımtıl | sarı | ağ |
| Xinin-hidroxlorid | Qırmızı-qonur | ağ | tünd-narın-cı | ağ | ağ | sarımtıl | sarı | ağ |
| Papaverin-hidroxlorid | Qırmızı-qonur | ağ | narın-cı | sarımtıl | sarımtıl | sarımtıl | sarı | ağ |
| Morfin-hidroxlorid | qonur | Sarımtıl | qır-mızı-narın-cı | ağ | ağ | sarımtıl | sarı | ağ |
| Kodein | qonur | ağ | qırm-ızı-narın-cı | ağ | ağ | sarımtıl | sarı | ağ |
| Kofein | qonur | Reaksiya mənfidir | qonura çevrilən narın-cı | ağ | ağ  (3-5dəq-dən sonra) | sarımtıl | sarı | ağ |
| Platifillin-hidrotartrat | qonur | reaksiya mənfidir | qonu-ra çevri-lən narın-cı | ağ | ağ  (3-5 dəq-dən sonra) | sarımtıl | sarı | ağ |

Cədvəl. Alkaloidlərin xüsusi reaktivlərlə qarşılıqlı təsirindən əmələ gələn məhsulların rəngi

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Alkaloid | Reaktivlər | | | | | | |
|  | Qatı sulfat turşusu | Qatı nitrat turşusu | Erdman  (qatı H2SO4 + qatı HNO3) | Frede  ((NH4)2MoO4 +  Qatı H2SO4) | Marki  + qatı H2SO4 | Mandeliana  (NH4VO3 + qatı  H2SO4) | Natrium-nitroprussid  (Na2 [Fe(CN5) NO] . 2H2O) |
| Paxikarpin-hidroyodid | - | - | - | - | - | - | qırmızı-narıncı çöküntü |
| Atropin-sulfat | - | - | - | - | sarı | - | - |
| Xinin-hidroxlorid | Mavi-flüoressensiya | - | - | - | - | - | Sarımtıl çöküntü |
| Papaverin-hidroxlorid | Qızdırıldıqda bənövşəyi | Qızdırıldıqda narıncı | qırmızı | Qızdı-rıldıqda bənöv-şəyi | qırmızı | Sonra-dan göyə çevri-lən göy-yaşıl | - |
| Morfin-hidroxlorid | - | qırmızı | - | Göy-bənöv-şəyi | Sonra-dan göy-bənöv-şəyiyə keçən qırmızı-bənöv-şəyi | Bənöv-şəyi | - |
| Kodein | - | Sonra-dan sarıya keçən qırmızı | Qızdırıl-dıqda göy | Sonradan göyə çevrilən yaşıl | Göy-bənöv-şəyi | Sonra-dan göyə çevri-lən yaşıl | Sarı çöküntü |
| Kofein | - | - | - | - | - | - | Sarı çöküntü |
| Platifillin-hidrotartarat | - | - | - | - | - | - | - |
| Pilokarpin-hidroxlorid | - | - | - | - | - | - | qırmızı |

Qeyd. - reaksiya mənfidir.

0000000

*Xromatoqrafik analiz.*

Fitokimyəvi analizdə kağız xromatoqrafiyası və nazik təbəqə üzərində xromatoqrafiya aparıcı analitik üsullar hesab olunur. Xüsusən tərkibində alkaloidlər olan bitki xammallarının analizində bu üsullar alkaloidlərin aşkar olunmasında, təyinində, eləcə də təmizlənmə dərəcəsinə nəzarət və fərdi maddələrə bölmək üçün istifadə olunur.

Bitki xammalından çıxarışın hazırlanması.

Xırdalanmış bitki xammalından (xanımotu yarpağı, dəlibəng yarpağı, termopsis otu və s.) 1 qr götürülür, həcmi 100 ml olan kolbaya yerləşdirilir, üzərinə 25 ml 1 %-li HCl məhlulu əlavə olunur və aradabir qarışdırmaqla 1 saat müddətində saxlanılır və ya qaynar su hamamında 5 dəq qızdırılır. Soyuduqdan sonra pambıqdan həcmi 100 ml olan bölücü qıfa süzülür. Süzüntü qatı ammonyak məhlulu ilə qələviləşdirilir (fenolftaleinlə nəzarət etməklə) və alkaloidlər 5 ml xloroformla çıxarılır (B çıxarışı).

1. Sorbentin nazik təbəqəsi üzərində xromatoqrafiya.

Nazik təbəqə üzərində xromatoqrafiya bitki xammalında olan alkaloidlərin təyinində və miqdari analizində istifadə oluna bilər. Xromatoqrafiya bərkidilmiş və bərkidilməmiş təbəqə üzərində aparılır. Sorbent kimi alüminium-oksid, KSK markalı silikagel və s. istifadə olunur.

Bərkidilmiş təbəqəli lövhə hazırlanarkən sorbenti bərkitmək üçün fiksator kimi CaSO4.H2O və 12-20x8-15 sm ölçüsündə şüşə lövhələr istifadə olunur.

Bitki xammalından alınmış çıxarış və “şahid” qismində götürülmüş standart kapilyar və mikropipet vasitəsilə xromatoqramın aşağı hissəsindən 1,5-2sm məsafədə yerləşən start xəttinə damızdırılır. Ləkələrin öz aralarında və şüşə lövhənin kənarları ilə aralarındakı məsafə 1,5 sm-ə yaxın olmalıdır. Ləkələrin diametri 5 mm-dən çox olmamalıdır. Bölünmə üçün adətən qalxan xromatoqrafiya üsulundan istifadə olunur. Lövhənin aşağı hissəsi qabaqcadan xromatoqrafiya kamerasına doldurulmuş həlledici sisteminə salınır. Həlledici sistemin hündürlüyü 5 mm-ə yaxın olmalıdır. Həlledici buxarları ilə doymuş kameraya bərkidilmiş təbəqəli xromatoqrafiya lövhəsi şaquli, bərkidilməmiş təbəqəli xromatoqrafiya lövhəsi isə 15-200 bucaq altında yerləşdirilir. Ekspozisiya 30 dəq-dən 1,5 saata kimi ola bilər.

Çox vaxt aşağıdakı həlledici sistemləri istifadə olunur: 1) xloroform-aseton-dietilamin (5:4:1); 2) xloroform-dietilamin (9:1); 3) n-butanol-metil spirti-dietilamin (17:1:2); 4) xloroform-metil spirti-sirkə turşusu (18:1:1); 5) benzol-metil spirti (19:1); 6) xloroform-etil spirti (9:1); 7) aseton-ammonyak məhlulu (95:5); 8) xloroform-etil spirti (8:2); xloroform-aseton-dietilamin (5:4:1); aseton-ammonyak məhlulu (95:5).

Qurutduqdan sonra xromatoqramlar eynilə kağız xromatoqrafiyada aşkarlayıcı kimi istifadə edilən reaktivlərlə işlənilir.

2. Kağız üzərində xromatoqrafiya.

Kağız xromatoqrafiyasının müxtəlif üsulları mövcuddur. Daha çox tətbiqi sadə olan enən, qalxan və radial kağız xromatoqrafiyalardan istifadə olunur. Enən və qalxan xromatoqrafiyada start xəttinə kapilyarla və ya mikropipet vasitəsilə tədqiq olunan məhlul və “şahid” qismində götürülən standart məhlul damızdırılır.

Hazırlanmış xromatoqramın xromatoqrafik kameraya yerləşdirilməsi və bərkidilməsi xromatoqrafiya üsulundan asılıdır. Həlledici sistem bitkidən alınan çıxarışda olan alkaloidlərin maksimal bölünməsini təmin etməlidir. Xromatoqram həlledici sistemə toxunduqda həlledici kağız boyu yayılmağa başlayır. Həlledici start xəttinə damızdırılmış alkaloid məcmuyu olan nahiyədən keçdikdə maddələrin həlledicidə həll olması baş verir və onlar da həlledici ilə birlikdə yerini dəyişir. Xromatoqramın hər sahəsində maddələrin hərəkətli və hərəkətsiz fazalar arasında dəfələrlə yerdəyişməsi baş verir. Ona görə də maddələrin kağız üzərində yerdəyişməsi müxtəlif olur və bu yerdəyişmə onların bölünmə əmsalından asılıdır. Start xətti ilə front arasında məsafə müxtəlif ola bilər (20-40 sm). Bu çıxarışın tərkibində olan maddələrin Rf-nin fərqindən də asılıdır. Maddələrin Rf-ləri arasında nə qədər fərq az olarsa, start xəttindən fronta qədər olan məsafə bir o qədər uzun olmalıdır. Ekspozisiya adətən 3 saatdan 20 saata kimi çəkir ki, bu müddət də xromatoqrafik kağızın markasından, həlledici sistemdən və s. asılıdır. Çox vaxt aşağıdakı həlledici sistemlər istifadə edilir: 1) n-butanol-sirkə turşusu-su (5:1:4); 2) n-butanol-sirkə turşusu-su (10:2:5); 3) n-butanol-xlorid turşusu-su (100:4: su doyma həddinə qədər); 4) etilasetat-sirkə turşusu-su (11:21:85); 5) n-butanol-piridin-su (10:2:5) və s.

Alkaloidləri aşkar etmək üçün hər hansı reaktiv, xüsusən alkaloidlərlə rəngli birləşmələr əmələ gətirənlər istifadə edilir. Çox vaxt bu məqsədlə Dragendorf reaktivi istifadə olunur. Bu reaktivlə xromatoqramı işlədikdə sarı fonda narıncı və ya narıncı-qırmızı ləkələr (alkaloidlər) alınır. Həmçinin alkaloidləri aşkarlamaq üçün yod buxarından (qonur buxar əmələ gətirir) da istifadə etmək olar. Steroid alkaloidləri aşkar etmək üçün xloroformla doymuş üçxlorlu-sürmə məhlulu istifadə edilir, sonra 105 0C temperaturda qızdırlır və kərpici-qırmızı rəng alınır.

*Miqdari təyini.* Alkaloidli bitki xammalının tərkibində müşayiətedici müxtəlif qrup bioloji fəal maddələrin olması ilə əlaqədar hər bir xammal üçün alkaloidlərin miqdarının təyininə imkan verən fərdi üsul işləyib hazırlamaq lazım gəlir. Üsula alkaloidlərin xammaldan çıxarılması, təmizlənməsi və miqdarının təyini mərhələləri daxildir.

Alkaloidlərin miqdarının təyinini aşağıdakı üsullarla həyata keçirirlər:

* susuz mühitdə alkaloidlərin bütün formaları üçün (paxikarpinin, tropan al-kaloidlərinin, kokainin, platifillinin, salsolinin, morfinin, rezerpinin, efedrinin və d. duzları və əsasları üçün) turşulu-əsasi titrləmə;
* neytrallaşdırma: a) turşuların məhlulları ilə alkaloidlərin birbaşa titrlənməsi; b) turşunun artığının qələvi məhlulu ilə geriyə titrlənməsi; c) alkaloidlərin yodun məhlulu və ya kompleks əmələ gətirən digər reaktivlə birbaşa titrlənməsi. Bu reaktivlə alkaloidlər qarşılıqlı təsirdə olduqda həll olmayan birləşmələr əmələ gətirir. Kofein, teobromin və teofillinin miqdarını həll olmayan duzların, məs., poliyodidlərin və ya nitratların əmələ gəlməsinə görə təyin etmək olar.
* qravimetriya üsulu ilə;
* alkaloidlərin fərdi kimyəvi xassələrinə əsaslanan üsullarla;
* fiziki-kimyəvi üsullarla (fotometriya, polyariqrafiya, polyarimetriya, spektrofo-tometriya və d.).

**Alkaloidlərin fiziki və kimyəvi xassələri**

Alkaloidlər amin xassəyə malikdir. Ona görə də 2 formada: duz və əsasi formada mövcuddur. Birincili aminlər (meskalin), ikincili aminlər (efedrin), üçüncülü aminlər (atropin) və dördüncülü ammonium əsaslarının törəmələri şəklində rast gəlinir. Üçüncülü amin qrupu daha çoxsaylıdır.

Əksər alkaloidlərin tərkibinə karbon, hidrogen, azot və oksigen daxildir. Eyni zamanda bəzi alkaloidlərin tərkibində kükürd (sarı nelufərin alkaloidləri), çox az hallarda isə xlor və ya brom olur.

Tərkibində oksigen olan alkaloidlər adətən kristal və ya amorf maddələr olub adətən, iysiz, rəngsiz, acı dada malikdir. Optiki fəaldırlar (xüsusən L-izomerlər).

Nadir hallarda rəngli alkaloidlərə də (məsələn, zirinc yarpağından alınan berberin alkaloidi sarı rəngdədir) rast gəlmək olur.

Oksigensiz alkaloidlər isə təmiz halda uçucu maye olub, xarakterik xoşagəlməyən iyə malikdir. Oksigensiz alkaloidlərin duzları kristal şəklində olur. Tütün (Nicotiana tabacum) və tənbəki (Nicotiana rustica) yarpaqlarında olan nikotin, ləkəli badyandan (Conium maculatum) alınan koniin, nar ağacının (Punica qranatum) qabığından alınan pelletiyerin, yaborandi (Pilocarpus) bitkisinin yarpağında olan pilokarpin, yarpaqsız öldürgəndən (Anabasis aphylla) alınan anabazin bu qrupa daxildir.

Alkaloidlərin əsasları suda həll olmur, üzvi həlledicilərdə isə yaxşı həll olur, turşularla duzlar əmələ gətirir. Kofein, efedrin, pilokarpin, kodein alkaloidləri müstəsnalıq təşkil edir və suda həll olur. Onlardan bir çoxu spirtdə, bəziləri (papaverin-hidroxlorid, kokain-hidroxlorid) isə xloroformda həll olur. Alkaloidlərin duzları isə suda yaxşı həll olur, üzvi həlledicilərdə həll olmur. Tibbdə, adətən, suda həll olan alkaloidlərin duzlarından istifadə edilir. Məsələn, atropin-sulfat, strixnin-nitrat və s.

Alkaloidlər optiki fəal maddələrdir. Onlardan bəziləri UB-işıqda flüoressensiya verir. Dissosiasiya dərəcəsi kiçik olan alkaloidlər (kofein, kolxisin) duzlar əmələ gətirmir. Güclü alkaloid əsaslarına kodein, ən zəif alkaloid əsaslarına isə kofein aid edilir.

Alkaloidlərin sulu-spirtli məhlullarının pH-ı, adətən 8-8,5-dən yüksək olmur.

Qələvilər, ammonyak məhlulu, karbonatlar və maqnezium-oksidi alkaloidlərin duzlarını sərbəst əsaslara qədər parçalayır.

Alkaloidlər kifayət dərəcədə zəif qələvidir, onların duzları müxtəlif möhkəmlik dərəcəsinə malikdir. Daha çox zəif qələvi xassəyə malik olan kofein (dissosiasiya konstantı K = 10-14), güclü qələvi xassəyə isə kodein (K = 10-7) malikdir.

Əsasi alkaloidlər üzvi həlledicilərdə (spirt, xloroform, dietil efiri, benzol və s.) həll olur, qanunauyğun olaraq suda isə az həll olur və ya həll olmur. Buna baxmayaraq, suda həll olan alkaloidlər (məsələn, kofein, efedrin, kodein və s.) də var.

Alkaloidlərin duzları suda həll olur, üzvi həlledicilərdə (spirt istisnalıq təşkil edir) isə praktik olaraq həll olmur və ya az həll olur. Bəzi alkaloidlərin duzları (məsələn, papaverin HCl) xloroformda həll olur.

Bitkilərdə alkaloidlər çox vaxt duz şəklində rast gəlinir və onlar hüceyrə şirəsində toplanır. Alkaloidlər bitkilərdə üzvi və ya mineral turşuların (limon, turşəng, kəhrəba, sirkə, sulfat, fosfor və s.) duzları şəklində rast gəlinir. Alkaloidlərdən dərman preparatları hazırlandıqda onların xlorid, sulfat, nitrat, fosfat bəzən isə tartrat və ya salisilat duzlarından istifadə edilir. Bəzi bitkilərdə alkaloidlər bitkinin aid olduğu fəsilə, hətta yalnız o bitkinin özü üçün xarakterik olan üzvi turşularla birləşir. Məsələn, mekon turşusu (β-oksi-γ-piron-α, α/-dikarbon) yuxu xaşxaşı üçün; kinə turşusu (siloheksan-1,3,4,5-tetraoksikarbon) kinə ağacı üçün xarakterikdir.

Alkaloidlər turşularla duzlar əmələ gətirir ki, bunlar da ammonyakın xlorid turşusu ilə əmələ gətirdiyi ammonium duzlarına bənzərdir.

Ammonyak məhlulu, maqnezium-oksid, maqnezium-karbonat alkaloidlərin duzlarını sərbəst əsasa qədər parçalayır. Qələvilər alkaloid birləşmələrinin destruksiyasını törədir.

Tərkibində fenol hidroksili olan alkaloidlər qələvilərlə fenolyatlar əmələ gətirir və dəmir (III) duzları ilə reaksiyaya girir. Qələvilərin təsirindən morfin çökür, sonra isə onların əlavə olunmuş hissəsində həll olur. Bu da morfini digər alkaloidlər olan mühitdə təyin etməyə imkan verir. Mürəkkəb efirlər (atropin, kokain) qələvilərin təsirindən sabunlaşır.

*Spektral analiz.*

Alkaloidləri təyin etmək üçün keyfiyyət reaksiyaları, xromatoqrafik analiz, ərimə temperaturunun təyini, xüsusi fırlatmanın, molekulyar kütlənin təyini və s. ilə yanaşı həm də UB-, İQ-, PMR və mass-spektroskopiya da geniş istifadə edilir. Bu zaman məlum olan nümunənin spektrini də çəkməyə ehtiyac yoxdur və onu ədəbiyyat mənbələrindən götürmək mümkündür.

UB-, İQ-, PMR- və mass-spektrlər xüsusən alkaloidlərin strukturunu müəyyən etmək üçün geniş sitifadə olunur. Belə ki, spektrlərin interpretasiyası bir-biri ilə əlaqəli ikiqat rabitələrin, həmçinin müxtəlif funksional qrupların (karbonil, N-metil, hidroksil və s.), aromatik tsikllərin və s. olması və ya olmamasını müəyyənləşdirməyə imkan verir.

Atropinin İQ-spektrində 1740 sm-1 udma zolağı mürəkkəb efir rabitəsinin olmasını; 2940 sm-1 udma zolağı isə spirt hidroksilinin olmasını göstərir. Atropinin UB-spektrində λmax=252, 258, 262 nm udma zolağı müşahidə olunur ki, onlar da aromatik tsikldə bir-biri ilə əlaqəli ikiqat rabitələr üçün xarakterikdir.

Morfinin İQ-spektrdə 3220-3480 sm-1 udma zolağı fenol və spirt hidroksiləri üçün tipikdir. Morfinin UF-spektrində λmax=284 nm dalğa uzunluğu aromatik tsiklin olmasını göstərir.

**Alkaloidlərin bitkilərdə yayılması və rolu**

Alkaloidli bitkilər yer kürəsindəki ötürücü borulu bitkilərin 10 %-dən çox hissəsini təşkil edir.

Alkaloidlər ibtidai bitkilərdə (göbələklər, Claviceps, Penicillium) və çılpaqtoxum-lularda (Ephedra və Taxas cinsləri) az təsadüf edilir. Onlar Berberidaceae, Ranunculaceae, Papaveraceae, Fumariaceae, Apocynaceae, Gentianaceae, Asclopediaceae, Solanaceae, Lobeliaceae, Fabaceae, Rutaceae, Equisetaceae və d. fəsilələrin nümayəndələrində isə daha çox toplanır.

Alkaloidlər bitkilərin müxtəlif orqanlarında, məs., kinə ağacının qabığında, kə-pənəkçiçəyinin kökyumrularında, kokain kolunun yarpaqlarında, badyanın meyvələrin-də, fizostiqmanın toxumlarında lokalizə olunur.

Bitkilərdə alkaloidlər limon, tartrat, kəhrəba, malon, sirkə və d. turşuların duzları şəklində toplanır. Alkaloidlər bitkilərdə alkaloidlər qarışıq halda, bəzən 50-yə qədər komponentdən ibarət və oxşar quruluşlu (məs., çovdar mahmızında, çəhrayı qıfotunda və s.) maddələrin vəhdəti şəklində yerləşir. Lakin bəzi bitkilərdə yalnız bir alkaloid (gənəgərçək toxumlarında risinin alkaloidi) olur.

Alkaloidlərin bitkilərdəki miqdarı, adətən, onda bir və yüzdə bir faiz intervalında olur, nadir hallarda 10-15 %-ə çatır (kinə ağacının qabığı).

Alkaloidlər bitki orqanizmindəki vacib həyati proseslərdə fəal iştirak edir. Onlar bitkilərin tənəffüsündə hormonlar və katalizatorlar rolunu oynayaraq peroksidlərə qədər oksidləşir, N-oksidlərə çevrilir, əmələ gələn fəal oksigen isə bitkilər tərəfindən digər biokimyəvi çevrilmələrə sərf edilir.

Alkaloidlər bitkilərin kök sistemlərinin maddələr mübadiləsi və böyümə proseslə-rinin tənzimləyiciləridir.

Sübüt edilmişdir ki, alkaloidlər antifidantfunksiyalar da yerinə yetirir, daha doğrusu, bitkiləri heyvanlar tərəfindən yeyilməkdən mühafizə edir. Alkaloidlər sensi-bilizəedici xassəyə də malikdir ki, bunun da sayəsində bitki hüceyrələrinin işığa həssaslığını artırır, nəticədə generativ orqanların əmələgəlmə və inkişaf fazalarını sürətləndirir.

**Alkaloidlərin farmakoloji xassələri və tətbiqi**

Təbii alkaloidlərin təsnifatı göstərir ki, onların kimyəvi qu-ruluşları çox rəngarəngdir, ona görə də alkaloidlərin farmakoloji fəallığı geniş diapozonda təzahür edir. Bəzi alkaloidlərin insan orqanizminə olan təsir mexanizmi yaxşı öyrənilmişdir. Bunlar MSS-nə göstərilən birbaşa və ya reflektor təsirdən, eyni zamanda fermentlərin fəallığına və ya spesifik reseptorlara olan təsirdən ibarətdir.

Təbii alkaloidlər və onların törəmələri tərəfindən reseptorların stimullaşdırılması və ya blokadaya alınması patoloji halların müalicəsinə və ya qarşısının alınmasına gətirib çıxarır. Bəzi alkaloidlər fermentlərin fəallığına güclü təsir göstərir və bu təsir enzimlərin induksiyası və ya fəallığının zəifləməsi ilə bağlıdır.

Analeptik təsirli alkaloidlər uzunsov beyində olan mərkəzləri birbaşa təsir etməklə və ya reflektor yolla oyadırlar. Onları MSS-nin fəaliyyətinin zəifləməsində, asfiksiyada (boğulmada, kollapsda), ürək çatışmazlığında və d. hallarda tətbiq edirlər.

Alkaloidlər MSS-nə birbaşa və ya reflektoru yolla təsir göstərir, fermentlərin fəallığına və ya spesifik reseptorların təsirinə müdaxilə edir. Reseptorlar təbii mediatorlara və onların antaqonistlərinə qarşı olan həssaslığına görə adlandırılmışlar. Məs., m-xolinoreseptorlar (muskarinə həssas olanlar), n-xolinoreseptorlar (nikotinə həssas olanlar), H1 və H2-histamin, dofamin, serotonin, opioid və s. Bu reseptorların alkaloidlərlə, onların sintetik analoqları və törəmələri tərəfindən stimullaşdırılması və ya blokadası patoloji prosesin müalicəsinə və ya qarşısının alınmasına səbəb olur. Alkaloidlər fermentlərin fəallığına güclü təsir göstərir. Bəzi alkaloidlərin təsiri enzimlərin fəallığının azalması və ya induksiyası ilə bağlıdır. Məsələn, fizostiqmin, neostiqmin və s. antixolinesteraz vasitələr asetilxolinin fəallığını azaldır. Alkaloid-analeptiklər birbaşa və ya reflektor yolla uzunsov beyində yerləşən mərkəzləri oyadır. MSS-nin fəaliyyətini azaldan, asfiksiya, kollaps, ürək çatışmazlığı və s. hallarda bu vasitələr təyin edilir.

Alkaloidli dərman bitki xammallarının bir qismi apteklərdə ekstemporal dərman va-sitələrinin (dəmləmə, bişirmə) hazırlanması üçün istifadə olunur. Alkaloidli xammalların çox hissəsi 100-dən artıq fərdi alkaloidin alınmasına və məcmu şəklində olan dərman preparatlarının (tinkturalar, ekstraktlar, linimentlər, konsentratlar) istehsalına sərf edilir. Fərdi alkaloidlərin əsasında da müxtəlif dərman formaları (məhlullar, ampullar, həblər, drajelər) buraxılır.

XIX əsrdə alkaloidlər təmiz şəkildə alındığı vaxtdan başlayaraq hal hazıra qədər klinik təbabətdə dərman vasitələri şəklində tətbiq olunurlar. Tibb praktikasında alkaloidlərdən adətən duz şəklində istifadə olunur.

Cədvəl. Alkaloidlərin tibbdə istifadəsi.

|  |  |
| --- | --- |
| Alkaloid | Farmakoloji təsiri |
| Atropin, hiossiamin, skopolamin | Antixolinestraz |
| Aymalin | Antiaritmiya |
| Emetin | Antiprotozoy, qusdurucu |
| Erqoalkaloidlər | Simpatomimetik, damargenəldici, antihipertenziv |
| Fizostiqmin | Asetilxolinestrazanın inhibitoru |
| Xinin | Antipiretik, malyariya əleyhinə |
| Xinidin | Antiaritmiya |
| Kodein | Qusma əleyhinə |
| Kokain | Anestetik |
| Kolxisin | Podaqra əleyhinə |
| Morfin | Narkotik analgetik |
| Rezerpin | Antihipertenziv |
| Tubokurarin | Miorelaksant |
| Vinblastin, vinkristin | Bədxassəli şiş əleyhinə |
| Vinkamin | Damargenəldici, antihipertenziv |

Hazırda tibbdə istifadə olunan bir çox sintetik və polusintetik dərman preparatları alkaloidlərin quruluşunun modifikasiyası nəticəsində sintez edilir. Məqsəd alkaloidin əlavə təsirlərini azaltmaq, eləcə də əsas təsirini gücləndirmək və ya təsir istiqamətini dəyişməkdir. Məsələn, yuxu xaşxaşının tərkibində olan tebain alkaloidinin törəməsi olan naloksan opioid reseptorlarının antaqonistidir.

Əksər alkaloidlər psixoaktiv maddələrdir. Kokain və katinon MSS-nin stimulyatorları hesab olunur. Meskalin və bir çox indol alkaloidləri (iboqanin, dimetiltriptamin, psilosibin və s.) hallyusinasiya törətmək effektinə malikdir. Morfin və kodein güclü narkotik ağrıkəsicidir.

Həmçinin elə alkaloidlər də var ki, onlar güclü psixoaktiv təsir göstərmir, lakin onlar polusintetik psixoaktiv maddələrin alınması üçün prekurslar hesab olunur. Məsələn, efedrin və psevdoefedrindən metkatinon (efedron) və metamfetamin sintez olunur.

**Qlikoalkaloidlər (steroid alkaloidlər)**

Qlikoalkaloidlər – tsiklopentanperhidrofenantren törəmələri olub, tərkibində heterotsiklik azot atomu saxlayır və özündə həm steroid saponinlərin, həm də alkaloidlərin xassələrini birləşdirir.

Qlikoalkaloidlər daha çox kortizon tipli hormonal preparatların alınmasında istifadə edilir.

Steroid alkaloidlərinin strukturunun əsasını heterotsiklik sistemlə birləşmiş tsiklopentanperhidrofenantren skeletei təşkil edir. Onlarda 3-cü vəziyyətdə OH qrupu yerləşir ki, onun vasitəsilə də karbohidrat qalığı birləşir. 10, 13 və 18-ci vəziyytlərdə CH3 qrupu var. Əksər qlikoalkaloidlərin B halqasında 5, 6-cı vəziyyətlərdə ikiqat rabitə mövcuddur. Onlarda karbohidrat hissə saponinlərdə olduğu kimi D-qlükoza, D-qalaktoza, L-ramnoza, L-arabinoza, D-ksiloza, L-fruktoza, D-qlükuron və D-qalakturon turşuları ilə təmsil olunmuşdur.

Steroid alkaloidlər 2 qrupa bölünür: 1) Saponinlərin tərkibində azot olan analoqları. Onlara çox vaxt quşüzümü cinsinə aid bitkilərdə rast gəlinir. Spiristan törəmələri kimi onlar da normal (solasodin) və tio-cərgədən olan birləşmələr (tomatodin) əmələ gətirir. 2) E və F halqalarında kondensləşmiş və tərkibində azot olan steroid birləşmələr. Bu birləşmələrə daha çox asırqal və quşüzümü cinsinə aid bitkilərdə rast gəlinir. Bu qrup özü də 2 yarımqrupa bölünür: a) yerveratrop steroid qlikoalkaloidləri. Onların molekulunda 3 oksigen atomu var, tipik nümayəndələri iyervin, rubiyervin, izorubiyervin, veramarin, vertisin və s.-dir. b) severatrov steroid alkaloidlər. Onların molekulunda oksigen atomlarının sayı 3-dən çoxdur. Onlrın əsas yarımqrupları sabin, verasevin və germin hesab olunur.

*Fiziki-kimyəvi xassələri.*

Steroid alkaloidləri əsasən kristallik maddələrdir, 80 %-li etil spirti ilə yaxşı kristallaşır. Solanokapsidin kimi amorf qlikoalkaloidlərə də rast gəlinir. Qlikoalkaloidlər optiki fəal birləşmələrdir və müəyyən firlanma bucağıan malikdir. Onlar praktik olaraq suda, etil efirində və xloroformda həll olmur, isti etil spirtində isə həll olur.

Aqlikon molekulunda azot atomu olduğundan onlar əsasi xassəyə malikdir və duzlar əmələ gətirə bilər. Əksər qlikoalkalodlərin duzları amorf maddələrdir (kristallik solanin-xlorhidrat istisna olmaqla), ərimə temperaturu 212 0C-dir (dağılmaqla). Digər alkaloidlərin duzları kimi suda həll olur.

Steroid alkaloidlər fermentativ və turşu ilə hidrolizə uğrayır. Qələvi ilə hidroliz çox az hallarda aparılır. Çünki bir çox qlikoalkaloidlər qələvilərə qarşı davamlıdır.

*Bitki xammalından alınması.*

Bitki xammalından qlikoalkaloidlərin alınmasının ən çox istifadə olunan üsulu durulaşdırılmış turşularla turş ekstarksiya və sonradan ammonyak məhlulu ilə çökdürülmə üsuludur. Bu məqsədlə duru sulfat turşusu, 0,5-2 %-li azot və ortofosfor turşuları, 2 %-li soyuq metafosfor turşusu, 5 %-li sirkə turşusu və s. istifadə edilir. Turşu ilə ekstraksiya üsulunun çatışmazlığı ondadır ki, “xam” qlikoalkaloidlərin çöküntüsü çox pis süzülür ki, bunu aradan qaldırmaq üçün qələviləşdirilmə ammonyak məhlulu ilə yox, daha yaxşı olar ki, əhəng məhlulu ilə aparılsın.

Turşulaşdırılmış spirtlə ekstarksiya nəticəsində təmizlənməmiş ekstarkta həmçinin çoxlu miqdarda müşayiətedici maddələr keçir ki, onlar da sonradan analizin gedişini və eləcə də qlikoalkaloidlərin və onların aqlikonlarının preparativ bölünməsini çətinləşdirir.

Çıxarışın hazırlanması.

Xırdalanmış bitki xammalının üzərinə 1:10 nisbətində olmaqla 5 %-li sirkə turşusu məhlulu əlavə edilir, vibrator qurğusunda 40 dəq çalxalanır, sonra kağız süzgəcdən süzülür. Süzüntünün 1 ml-ə bir neçə damcı xolesterinin etil spirtindəki 1 %-li məhlulundan əlavə edilir. Çöküntü əmələ gəlir.

Qlikoalkaloidləri boru xromatoqrafiyası üsulu ilə böldükdə Brokmana görə II və III dərəcəli aktivliyə malik neytral alüminium-oksid sorbentindən və elyuat kimi benzol-xloroform həlledici qarışığından istifadə olunur.

Sərbəst aqlikonlar aktiv olmayan neytral alüminium-oksiddə daha yaxşı bölünür. Bu zaman elyuə üçün etilasetat-heksan qarışığı (7:3 nisbətində) istifadə olunur.

Qlikoalkaloidlərin təyini və quruluşunun müəyyənləşdirilməsində UB-, İQ- və PMR-spektroskopiyadan istifadə edilir.

*Keyfiyyət reaksiyaları.*

Bitki xammalında steroid alkaloidləri və onların aqlikonlarını aşkar etmək üçün çökdürücü və rəngli reaksiyalardan istifadə edilir. Həmçinin kağız xromatoqrafiyası, nazik təbəqə üzərində xromatoqrafiya üsullarından da istifadə olunur.

Qlikoalkaloidlər digitoninlə və xolesterinlə çökür; n-oksibenzaldehidlə, cirə aldehidi ilə, rezorsinlə və formaldehidlə rəngli reaksiyalar verir. Daha çox Albert reaksiyası (güclü turş mühitdə formaldehiddən istifadə olunur) tətbiq edilir ki, qlikoalkaloidlər olduqda moruğu-qırmızı rəng müşahidə edilir.

Steroid alkaloidlərin kağız xromatoqrafiyası vasitəsilə aşkar edilməsində müxətlif həlledici sistemlər: su ilə doydurulmuş metiletilketon-n-butanol-su (10:2:5) və s. istifadə edilir. Xromatoqramı işləmək üçün Dragendorf reaktivindən və ya üçxlorlu sürmənin qatı xloroformlu məhlulu istifadə olunur ki, sonra da xromatoqram qısa müddətə 105 0C temperaturda quruducu şkafda qızdırılır. Qlikoalkaloidlər olan hissə kərpici-qırmızı rəngə boyanır.

Nazik təbəqə üzərində xromatoqrafiyada sorbent kimi silikagel istifadə edilir. Həlledici sistemlər kimi n-butanol-metil spirti-dietilamin (17:1:2); xloroform-metil spirti-sirkə turşusu (18:1:1); xloroform-25 %-li ammonyak məhlulu (1000:1); heksan-aseton (4:1) və s. istifadə olunur. Xromatoqramlar yod buxarı ilə işlənilir.

*Miqdari təyinat.*

Steroid alkaloidlərin miqdari təyininə aid üsulları aşağıdakı qruplar üzərə bölmək olar:

1. Titrometrik üsul. Qlikoalkaloidlər sarı dimetilli xlorid turşusu ilə yaxşı titrlənir. Titrometrik üsulun çatışmazlığı ondadır ki, qlikoalkaloidlərin ammonyakdan yuyulması prosesi çox uzun çəkir.

2. Bromidləşdirmə üsulu. 5 və 6-cı vəziyyətlərdə ikiqat rabitəsi olan qlikoalkaloidlər miqdari baxımdan piridinsulfatbromidlə bromidləşir. Bu üsul yalnız solasodin preparatlarının analizi üçün yararlıdır, bitki xammalı və eləcə də soladinin yarımməhsulları üçün isə yararsızdır.

3. “Şəkər” üsulu. Qlikoalkaloidlərin turşu ilə hidrolizindən və aqlikonları çökdürdükdən sonra ayrılmış şəkərlərin 0,1 n kalium-permanqanat məhlulu ilə titrlənməsi həyata keçirilir. Bu üsulun çatışmazlığı ondadır ki, bəzi şəkərlər “xam” qlikoalkaloidlərlə birlikdə çökə bilər və yekunda analizin nəticələrində xətalar artar.

4. Qravimetrik üsul. Bu üsulun sxemi belədir: qlikoalkaloidlər bitki xammalından durulaşdırılmış H2SO4 məhlulu ilə ekstraksiya olunur və sonra ammonyak məhlulu ilə çökdürülür. Qlikoalkaloidlərin alınmış çöküntüsü qaynar etil spirti ilə işlənilir və qaynatmaq şərtilə duru HCl məhlulu ilə hidroliz olunur. Qələviləşdirildikdən sonra aqlikonlar benzolla tam olaraq ekstraksiya edilir. Həlledici qovulur, qalıq 120 0C temperaturda daimi çəkiyə kimi qurudulur və çəkilir.

5. Kolorimetrik üsul. Baxmayaraq ki, steroid alkaloidlər əksər aldehidlərlə rəngli reaksiyalar verir, miqdari təyinat zamanı yalnız güclü turş mühitdə formaldehidlə reaksiyadan (moruğu-qırmızı rəng alınır) istifadə olunur. Digər aldehidlərlə alınan rəngli məhlullar Lambert-Ber qanununa tabe olmur.