Общие сведения об алкалоидах

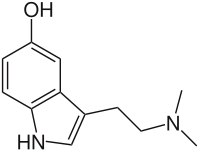
Растительный мир богат различными биологически активными веществами, которые обладают лечебными свойствами. Алкалоиды – азотсодержащие физиологически активные органические соединения растительного происхождения, обладающие свойствами оснований и образующие соответствующие соли с кислотами. Название этих соединений происходит от двух слов: арабского «alkali» - щелочь и греческого «eidos» - подобный, т.е. подобный щелочи.

Простые азотные соединения (метиламин и другие амины), а также аминокислоты к алкалоидам не относятся. Однако тирамин и бетаины (стахидрин, тригонеллин и др.) рассматриваются как переходные соединения.

Помимо углерода, водорода и азота в молекулы алкалоидов могут входить атомы серы, реже хлора, брома или фосфора.

Атом азота в молекуле придает основной характер алкалоидам. Атом азота в большинстве случаев встречается в виде гетероатома, иногда в форме аминного азота. Все свойства органический оснований характерны для алкалоидов. Итак, они как правило в виде оснований легко растворяются органическими растворителями, а в виде же солей растворяются в воде.

Алкалоиды синтезируются многими живыми организмами. Наиболее широко они распространены в высших растениях. 10-25% видов высших растений имеют в своем составе алкалоиды. Алкалоиды содержатся в некоторых видах животных. В качестве примера можно привести буфотенин в коже некоторых жаб. Также из грибов рода Psilocybe выделен алкалоид псилоцибин. Некоторые биогенные амины, такие как адреналин и серотонин, которые играют важную роль в организмах человека и животных, похожи на алкалоиды по своей структуре и биосинтезу.



Буфатенин

В большинстве случаев алкалоиды находятся в растении в виде солей органических кислот, редко - в виде солей минеральных кислот. Особенно часто встречаются алкалоиды в виде солей щавелевой, яблочной, янтарной , лимонной. В некоторых растениях алкалоиды связаны с кислотой, являющейся характерной для данного растения, например: меконовой в опии,  хинной в хинной коре.

Биологическая активность алкалоидов тесно связана с их строением. Изучение связи между строением и активностью алкалоидов, обладающих определенным фармакологическим действием является причиной создания многих синтетических препаратов.

Содержащие алкалоиды растения используются людьми с древних времен. В китайской книге о комнатных растениях, написанной в 1-3 веках до нашей эры, упоминается о медицинском применении эфедры и опийного мака. Листья коки используются южноамериканскими индейцами с древних времен. Экстракты из растений, содержащих токсичные алкалоиды, такие как тубокурарин и др., использовались с древних времен для отравления стрел.

Изучение алкалоидов началось в XIX веке. В конце 18 века началось химическое изучение сырье некоторых растений, используемых с лечебной целью (опий, кора хинного дерева и др.) и были выделены более или менее очищенные вещества. Морфин впервые был выделен из опия в 1804 г. французским фармацевтом Сегэном, а затем в 1806 г. Сертюрнер выделил его в [чистом кристаллическом](http://chem21.info/info/865680) виде и описал впервые как основание.  Он описал полученное вещество и сделал о нем сообщение в 1817 году как о растительном основании. Этот факт изменил существовавший до этого взгляд, что в растениях находятся вещества только кислого или нейтрального характера. Открытие морфина стало причиной широкого поиска веществ в растениях с основными свойствами. Термин «морфин», используемый в настоящее время,был дан французским физиком Луи Гей-Люссаком.

Значительный вклад в химию алкалоидов внесли французские исследователи [Пьер Пеллетье](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%82%D1%8C%D0%B5,_%D0%9F%D1%8C%D0%B5%D1%80_%D0%96%D0%BE%D0%B7%D0%B5%D1%84) и [Жозеф Каванту](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D1%82%D1%83,_%D0%96%D0%BE%D0%B7%D0%B5%D1%84_%D0%91%D1%8C%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B5). Они обнаружили [стрихнин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%85%D0%BD%D0%B8%D0%BD) (1818) и [хинин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D0%BD) (1820). А затем были выделены [ксантин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D1%81%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%BD) (1817), [атропин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B8%D0%BD) (1819), [кофеин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D1%84%D0%B5%D0%B8%D0%BD) (1820), [кониин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%B8%D0%BD) (1827), [никотин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BD) (1828),  [спартеин](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A1%D0%BF%D0%B0%D1%80%D1%82%D0%B5%D0%B8%D0%BD&action=edit&redlink=1) (1851), [кокаин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D0%B8%D0%BD) (1860) и другие алкалоиды.

Производство алкалоидов, а также опийных алкалоидов связано с работами Чичибабина и Родинова. Многие исследования по выделению и изучению алкалоидов из растительного сырья связано с именем академика Орехова.

Необходимо отметить, что  К настоящему времени из растений выделено более 6000 алкалоидов, только 50 из них встречаются в сырье животного происхождения.

**Классификация алкалоидов**

Различают следующие виды классификаций алкалоидов:

1. Ботаническая или филогенетическая классификация. В основе этой классификации лежит систематическая принадлежность растений, из которых выделены алкалоиды, к определенному роду или семейству (Solanaceae, Apocynaceae, Papaveraceae и др.).

2. Фармакологическая классификация. В основе этой классификации лежит характер действия алкалоидов на организм: напр., наркотические анальгетики, М-холиномиметики, стимуляторы ЦНС и др.

3. Химическая классификация. В основе этой классификации лежит структура гетероцикла и биосинтез алкалоидов. Согласно этому правилу алкалоиды подразделяются на 3 группы:

1). Истинные алкалоиды. Имеют гетероциклические кольца. Истинные алкалоиды биосинтезируются из аминокислот, иногда – из никотиновой или антраниловой кислот.

2). Протоалкалоиды. Содержит азот в боковой цепи гетероцикла. Образуется из аминокислот.

3). Псевдоалкалоиды (изопреноидные алкалоиды). Образуются из мевалоновой кислоты по типу синтеза изопреноидов. Поэтому объединяются в группы независимо от наличия гетероцикла.

Истинные алкалоиды классифицируются в зависимости от структуры гетероцикла и биогенетическому образованию из аминов. Образуются при декарбоксилировании аминокислот.

Биогенетическим предшественником 6 групп алкалоидов являются аминокислоты: орнитин участвует в биосинтезе пирролидина, пирролизидина, тропана и некоторых пиридиновых алкалоидов; лизин – хинолизидина (семейство Fabaceae, тип люпинана) и некоторых пиперидиновых алкалоидов; тирозин – многих изохинолиновых алкалоидов; иптамина – индола, из хинолиновых алкалоидов – цинхона, некоторых пиридиновых и пиперидиновых алкалоидов; гистидин – имидазольных алкалоидов типа пилокарпина; глициновая и аспарагиновая кислота в биосинтезе алкалоида пурина.

В синтезе некоторых алкалоидов участвует никотиновая кислота (таблица 4). К протоалкалоидам относятся алифатические, фенольные, циклические, полициклические карболиновые соединения, которые содержат азот за пределеами гетероцикла, а в боковой цепи (изомеры эфедрина, норпсевдоэфедрин, капсаициноиды, колхицин выделенные из безвременника, эфедры и перца).

Псевдоалкалоиды (изпреноиды) классифицируются следующим образом:

Монотерпеновые (Actinidia);

Сесквитерпеновые (Nuphar, Dendrobium);

Дитерпеновые (Aconitum, Delphinum);

Тритерпеновые (Taxus).

Стероидные или гликоалкалоиды (Solanum, Veratrum, Holarrhena).

Помимо мономерных алкалоидов, существуют также димерные, тримерные и даже тетрамерные алкалоиды. Они образуются при конденсации двух (трех и четрыех) мнономерных алкалоидов. Обычно димерные алкалоиды являются результатом конденсации двух алкалоидов одинакового типа. Основные механизмы димеризации алкалоидов:

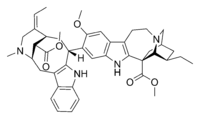
Реакция Манниха. Примером является бисиндольный алкалоид воакамин..

Реакция Михаэля. Алкалоид виллальстонин.

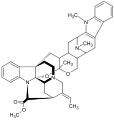
Конденсация альдегидов с аминами.Алкалоид токсиферин.

Окислительное сочетание фенолов. Алкалоиды даурицин и тубокурарин.

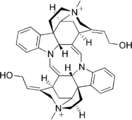
Лактонизация. Алкалоид карпаин.



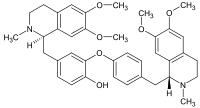
Воакамин



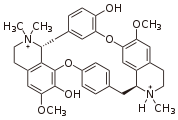
Виллальстонин



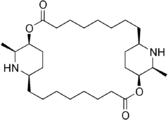
Токсиферин



Даурицин



Тубокурарин

* 

Карпаин

Имеются алкалоиды с углеродным скелетом изопреноидного происхождения -стероидные алкалоиды. В этом случае путь образования этой группы алкалоидов начинается от углеводов и проходит через мевалоновую кислоту и геранилпирофосфат.

Образование того или иного гетероцикла в молекуле алкалоида зависит от природы аминокислоты, являющейся его предшественником. Радикальные сдвиги в исследовании биосинтеза алкалоидов оказались возможными лишь с 50-х годов, когда стали применяться изотопные методы.

Таблица. Основные классы мономерных алкалоидов.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Класс** | **Основные группы** | **Основные пути биосинтеза** | **Представители** |
| *Алкалоиды с азотистыми гетероциклами (истинные алкалоиды)* | | | |
| Производные [пирролидина](http://polyguanidines.ru/m_pirrolidin.htm)  Pyrrolidine structure |  | орнитин или [аргинин](http://polyguanidines.ru/m_arginin.htm) → путресцин → N-метилпутресцин → N-метил-1-пирролин | [Гигрин](http://polyguanidines.ru/m_gigrin.htm), гигролин, кускгигрин, стахидрин |
| Производные [тропана](http://polyguanidines.ru/m_tropan.htm)  Tropane numbered | Группа атропина Заместители в позициях 3, 6 или 7 | орнитин или [аргинин](http://polyguanidines.ru/m_arginin.htm) → путресцин → N-метилпутресцин → N-метил-1-пирролин | [Атропин](http://polyguanidines.ru/m_atropin.htm), [скополамин](http://polyguanidines.ru/m_skopolamin.htm), [гиосциамин](http://polyguanidines.ru/m_giostsiamin.htm) |
| Группа кокаина Заместители в позициях 2 и 3 | Кокаин, [экгонин](http://polyguanidines.ru/m_ekgonin.htm) |
| Производные пирролизидина  Pyrrolizidine | Неэфирные | орнитин или [аргинин](http://polyguanidines.ru/m_arginin.htm) → путресцин → гомоспермидин → ретронецин | Ретронецин, гелиотридин, лабурнин |
| Сложные эфиры монокарбоновых кислот | Индицин, линделофин, саррацин |
| Макроциклические диэфиры | [Платифиллин](http://polyguanidines.ru/m_platifillin.htm), триходесмин |
| Производные [пиперидина](http://polyguanidines.ru/m_piperidin.htm)  Piperidin |  | [Лизин](http://polyguanidines.ru/m_lizin.htm) → кадаверин → 1-пиперидеин | Седамин, лобелин, анаферин, [пиперин](http://polyguanidines.ru/m_piperin.htm) |
|  | Октановая кислота → коницеин → [Кониин](http://polyguanidines.ru/m_koniin.htm) | [Кониин](http://polyguanidines.ru/m_koniin.htm), коницеин |
| Производные [хинолизидина](http://polyguanidines.ru/m_hinolizidin.htm)  Quinolizidine | Группа люпинина | [Лизин](http://polyguanidines.ru/m_lizin.htm) → кадаверин → 1-пиперидеин | Люпинин, нуфаридин |
| Группа [цитизина](http://polyguanidines.ru/m_tsitizin.htm) | [Цитизин](http://polyguanidines.ru/m_tsitizin.htm) |
| Группа спартеина | Спартеин, лупанин, анагирин, [пахикарпин](http://polyguanidines.ru/m_pahikarpin.htm) |
| Группа матрина | Матрин, оксиматрин, алломатридин, софоранол |
| Группа ормозанина | Ормозанин, пиптантин |
| Группа 9b-азафеналена | Гиппоказин, конвергин, кочинеллин |
| Группа фенантрохинолизидина | Криптоплеврин, криптоплевридин |
| Производные индолизидина  Indolizidine |  | [Лизин](http://polyguanidines.ru/m_lizin.htm) → -полуальдегид -аминоадипиновой кислоты → пипеколиновая кислота → 1-индолизидинон | Свансонин, кастаноспермин |
| Производные [пиридина](http://polyguanidines.ru/m_piridin.htm)  Pyridine | Простые производные пиридина | [Никотиновая кислота](http://polyguanidines.ru/m_nikotinovaya-kislota.htm) → дигидроникотиновая кислота → 1,2-дигидропиридин | Тригонелин, рицинин, ареколин |
| Полициклические неконденсированные производные пиридина | никотин, норникотин, [анабазин](http://polyguanidines.ru/m_anabazin.htm), анатабин |
| Полициклические конденсированные производные пиридина | Актинидин, генцианин, педикулинин |
| Сесквитерпеноидные производные пиридина | [Никотиновая кислота](http://polyguanidines.ru/m_nikotinovaya-kislota.htm), [изолейцин](http://polyguanidines.ru/m_izoleytsin.htm) | Эвонин, гиппократеин, гипоглаунин, триптонин |
| Производные [изохинолина](http://polyguanidines.ru/m_izohinolin.htm) и связанные с ними алкалоиды  Isoquinoline numbered | Простые производные изохинолина | [Тирозин](http://polyguanidines.ru/m_tirozin.htm) или [Фенилаланин](http://polyguanidines.ru/m_fenilalanin.htm) → [дофамин](http://polyguanidines.ru/m_dofamin.htm), или тирамин (для алкалоидов амариллиса) | Корипаллин, сальсолин, лофоцерин |
| Производные 1- и 3-изохинолонов | N-метилкоридальдин, нороксигидрастинин |
| Производные 1- и 4-фенилтетрагидроизохинолинов | Криптостилин, хериллин |
| Производные 5-нафтилизохинолина | Анцистрокладин, гаматин |
| Производные 1- и 2-бензилизохинолинов | [Папаверин](http://polyguanidines.ru/m_papaverin.htm), лауданозин, сендаверин |
| Группа куларина | Куларин, ягонин |
| Павины и изопавины | Аргемонин, амуренсин |
| Бензопирроколины | Криптаустолин |
| Протоберберины | Берберин, канадин, офиокарпин, мекамбридин, коридалин |
| Фталидизохинолины | Гидрастин, наркотин (носкапин) |
| Спиробензилизохинолины | Фумарицин, охотенсин |
| Алкалоиды ипекакуаны | Эметин, протоэметин, ипекозид |
| Бензофенантридины | Сангвинарин, оксинитидин, коринолоксин |
| Апорфины | Глауцин, коридин, лириоденин |
| Проапорфины | Пронуциферин, глазиовин |
| Гомоапорфины | Крейсигин, мультифлорамин |
| Гомопроапорфины | Бульбокодин |
| Группа морфина | морфин, [кодеин](http://polyguanidines.ru/m_kodein.htm), [тебаин](http://polyguanidines.ru/m_tebain.htm), синоменин |
| Гомоморфины | Крейсигинин, андроцимбин |
| Трополоизохинолины | Имерубрин |
| Азофлуорантены | Руфесцин, имелутеин |
| Алкалоиды амариллиса | [Ликорин](http://polyguanidines.ru/m_likorin.htm), амбеллин, гиппеастрин, тазеттин, [галантамин](http://polyguanidines.ru/m_galantamin.htm), монтанин |
| Алкалоиды эритрины | Эризодин, эритроидин |
| Производные фенантрена | Атеросперминин, таликтуберин |
| Протопины | Протопин, оксомурамин, корикавидин |
| Аристолактамы | Дорифлавин |
| Производные оксазола  Oxazole structure |  | [Тирозин](http://polyguanidines.ru/m_tirozin.htm) → тирамин | Аннулолин, галфординол, тексалин, тексамин |
| Производные тиазола  Thiazole structure |  | 1-деокси-D-ксилулозы-5-фосфат (DOXP), [Тирозин](http://polyguanidines.ru/m_tirozin.htm), [цистеин](http://polyguanidines.ru/m_tsistein.htm) | Аргохелин, ностоцикламид, тиострептон |
| Производные хиназолина  Quinazoline numbered | Производные 3,4-дигидро-4-хиназолона | Антраниловая кислота или [Фенилаланин](http://polyguanidines.ru/m_fenilalanin.htm) или орнитин | Фебрифугин |
| Производные 1,4-дигидро-4-хиназолона | Гликорин, арборин (гликозин), гликозминин |
| Производные пирролидино- и пиперидинохиназолинов | Вазицин (пеганин) |
| Производные акридина  Acridine |  | Антраниловая кислота | Рутакридон, акроницин, эвоксантин |
| Производные [хинолина](http://polyguanidines.ru/m_hinolin.htm)  Quinoline numbered | Простые производные хинолина, производные 2-хинолона и 4-хинолона | Антраниловая кислота → 3-карбоксихинолин | Куспарин, [эхинопсин](http://polyguanidines.ru/m_ehinopsin.htm), эвокарпин |
| Трициклические терпеноиды | Флиндерсин |
| Производные фуранохинолина | Диктамнин, фагарин, скиммианин |
| Группа [хинина](http://polyguanidines.ru/m_hinin.htm) | [Триптофан](http://polyguanidines.ru/m_triptofan.htm) → триптамин → стриктозидин (с участием секологанина) → коринантеал → цинхонинон | [Хинин](http://polyguanidines.ru/m_hinin.htm), [хинидин](http://polyguanidines.ru/m_hinidin.htm), цинхонин, цинхонидин |
| Производные индола  Indole numbered  Есть другая статья: [Индольные алкалоиды](http://polyguanidines.ru/m_indolnie-alkaloidi.htm) | *Неизопреноидные индольные алкалоиды* | | |
| Простые производные индола | [Триптофан](http://polyguanidines.ru/m_triptofan.htm) → триптамин или 5-гидрокситриптофан | [Серотонин](http://polyguanidines.ru/m_serotonin.htm), [псилоцибин](http://polyguanidines.ru/m_psilotsibin.htm), [диметилтриптамин](http://polyguanidines.ru/m_dimetiltriptamin.htm)(ДМТ), [буфотенин](http://polyguanidines.ru/m_bufotenin.htm) |
| Простые производные –карболина | Гарман, [гармин](http://polyguanidines.ru/m_garmin.htm), [гармалин](http://polyguanidines.ru/m_garmalin.htm), элеагнин |
| Пирролоиндольные алкалоиды | [Физостигмин](http://polyguanidines.ru/m_fizostigmin.htm)(эзерин), эзерамин, физовенин, эптастигмин |
| *Гемитерпеноидные индольные алкалоиды* | | |
| Алкалоиды спорыньи (эргоалкалоиды) | [Триптофан](http://polyguanidines.ru/m_triptofan.htm) → ханоклавин → агроклавин → элимоклавин → паспаловая кислота → лизергиновая кислота | [Эрготамин](http://polyguanidines.ru/m_ergotamin.htm), эргобазин, эргозин |
| *Монотерпеноидные индольные алкалоиды* | | |
| Алкалоиды типа *Corynanthe* | [Триптофан](http://polyguanidines.ru/m_triptofan.htm) → триптамин → стриктозидин (с участием секологанина) | Аймалицин, сарпагин, вобазин, аймалин, акуаммилин, йохимбин, [резерпин](http://polyguanidines.ru/m_rezerpin.htm), [митрагинин](http://polyguanidines.ru/m_mitraginin.htm), группа [стрихнина](http://polyguanidines.ru/m_strihnin.htm) ([Стрихнин](http://polyguanidines.ru/m_strihnin.htm), [бруцин](http://polyguanidines.ru/m_brutsin.htm), акуамицин, вомицин) |
| Алкалоиды типа Iboga | Ибогамин, [ибогаин](http://polyguanidines.ru/m_ibogain.htm), воакангин |
| Алкалоиды типа Aspidosperma | Винкамин, винкотин, аспидоспермин, квебрахамин |
| Производные имидазола  Imidazole structure |  | Напрямую из [гистидина](http://polyguanidines.ru/m_gistidin.htm) | [Гистамин](http://polyguanidines.ru/m_gistamin.htm), пилокарпин, долихотелин, пилозин, стивенсин |
| Производные [пурина](http://polyguanidines.ru/m_purin.htm)  9H-Purine |  | Ксантозин (образуемый в процессе пуринового биосинтеза) → 7-метилксантозин → 7-метил[ксантин](http://polyguanidines.ru/m_ksantin.htm) → [теобромин](http://polyguanidines.ru/m_teobromin.htm) → кофеин | кофеин, [теобромин](http://polyguanidines.ru/m_teobromin.htm), [теофиллин](http://polyguanidines.ru/m_teofillin.htm), [сакситоксин](http://polyguanidines.ru/m_saksitoksin.htm) |
| *Алкалоиды с азотом в боковой цепи (протоалкалоиды)* | | | |
| Производные -[фенилэтиламина](http://polyguanidines.ru/m_feniletilamin.htm)  Phenylethylamine numbered |  | [Тирозин](http://polyguanidines.ru/m_tirozin.htm) или [Фенилаланин](http://polyguanidines.ru/m_fenilalanin.htm) → диоксифенилаланин → [дофамин](http://polyguanidines.ru/m_dofamin.htm) → [адреналин](http://polyguanidines.ru/m_adrenalin.htm) и [мескалин](http://polyguanidines.ru/m_meskalin.htm); [Тирозин](http://polyguanidines.ru/m_tirozin.htm) → тирамин; фенилаланин → 1-фенилпропан-1,2-дион → [катинон](http://polyguanidines.ru/m_katinon.htm) → [эфедрин](http://polyguanidines.ru/m_efedrin.htm) и [псевдоэфедрин](http://polyguanidines.ru/m_psevdoefedrin.htm) | тирамин, горденин, [эфедрин](http://polyguanidines.ru/m_efedrin.htm), [псевдоэфедрин](http://polyguanidines.ru/m_psevdoefedrin.htm), [мескалин](http://polyguanidines.ru/m_meskalin.htm), [катинон](http://polyguanidines.ru/m_katinon.htm), катехоламины ([адреналин](http://polyguanidines.ru/m_adrenalin.htm), [норадреналин](http://polyguanidines.ru/m_noradrenalin.htm), [дофамин](http://polyguanidines.ru/m_dofamin.htm)) |
| Колхициновые алкалоиды  Colchicine |  | [Тирозин](http://polyguanidines.ru/m_tirozin.htm) или [Фенилаланин](http://polyguanidines.ru/m_fenilalanin.htm) → [дофамин](http://polyguanidines.ru/m_dofamin.htm) → аутумналин → [Колхицин](http://polyguanidines.ru/m_kolhitsin.htm) | [Колхицин](http://polyguanidines.ru/m_kolhitsin.htm), колхамин |
| Мускарины  Muscarine |  | [Глутаминовая кислота](http://polyguanidines.ru/m_glutaminovaya-kislota.htm) → 3-кетоглутаминовая кислота → мускарины (с участием пировиноградной кислоты) | [Мускарин](http://polyguanidines.ru/m_muskarin.htm), алломускарин, эпимускарин, эпиалломускарин |
| Бензиламины  Benzylamine |  | [Фенилаланин](http://polyguanidines.ru/m_fenilalanin.htm), с участием [валина](http://polyguanidines.ru/m_valin.htm), [лейцина](http://polyguanidines.ru/m_leytsin.htm) или [изолейцина](http://polyguanidines.ru/m_izoleytsin.htm) | [Капсаицин](http://polyguanidines.ru/m_kapsaitsin.htm), дигидрокапсаицин, нордигидрокапсаицин |
| *Полиаминные алкалоиды* | | | |
| Производные путресцина  Putrescine |  | орнитин → путресцин → спермидин → спермин | Пауцин |
| Производные спермидина  Spermidine |  | Инаденин-12-он, лунарин, кодонокарпин |
| Производные спермина  Spermine |  | Вербасценин, афеландрин |
| *Пептидные (циклопептидные) алкалоиды* | | | |
| Пептидные алкалоиды с 13-членным циклом | Тип нумуларина C | Из различных аминокислот | Нумуларин C, нумуларин S |
| Тип зизифина A | Зизифин A, сативанин H |
| Пептидные алкалоиды с 14-членным циклом | Тип франгуланина | Франгуланин, скутианин J |
| Тип скутианина A | Скутианин A |
| Тип интегеррина | Интегеррин, дискарин D |
| Тип амфибина F | Амфибин F, спинанин A |
| Тип амфибина B | Амфибин B, лотузин C |
| Пептидные алкалоиды с 15-членным циклом | Тип мукронина A | Мукронин A |
| *Псевдоалкалоиды (терпены и стероиды)* | | | |
| Дитерпены  Isoprene | Тип ликоктонина | Мевалоновая кислота → изопентенилпирофосфат → геранилпирофосфат | [Аконитин](http://polyguanidines.ru/m_akonitin.htm), [дельфинин](http://polyguanidines.ru/m_delfinin.htm) |
| Тип гетератизина | Гетератизин |
| Тип атизина | Атизин |
| Тип веатхина | Веатхин |
| стероидные алкалоиды  Cyclopentenophenanthrene |  | Холестерин, [аргинин](http://polyguanidines.ru/m_arginin.htm) | Соласодин, соланидин, вералкамин |

Большинство алкалоидов, содержащих кислород – бесцветные, кристаллические или аморфные вещества, без запаха, с горьким вкусом. Оптически активны (особенно L-изомеры). Некоторые алкалоиды окрашены (напр., алкалоид берберин из листьев барбариса желтого цвета).

Алкалоиды, не содержащие кислорода, являются летучими жидкостями с характерным неприятным запахом. В эту группу входят никотин, содержащийся в листьях табака (Nicotiana iavasit) и махорке (Nicotiana rustica), кониин, выделенный из болиголова пятнистого (Conium maculatum), пеллетерин – из коры граната (Punica qranatim), пилокарпин – из листьев пилокарпуса (Pilocarpus), анабазин – в ежовнике безлистном. Основания алкалоидов нерастворимы в воде, хорошо растворимы в органических растворителях, образуют с кислотами соли. Соли алкалоидов хорошо растворимы в воде, не растворимы в органических растворителях. В медицине обычно употребляют соли алкалоидов, поскольку они растворимы в воде. Напр., атропин-сульфат, стрихнин-нитрат и др.

Алкалоиды, производные пиридина и пиперидина

К этой группе относятся алкалоиды, производные пиридина. К этой группе также относятся алкалоиды ядовитого растения болиголова пятнистого - Conium maculatum: кониин, N-метилкониин и др., алкалоиды лобелии Lobelia inflata: лобелин и лобеланин. Лобелин и лобеланин оказывают возбуждающее действие на дыхательный центр и применяют как средство, регулирующее дыхание в медицине. Алкалоиды этой группы встречаются у представителей семейства пасленовые, хвощовые и плауновые.

9

8

7

6

10

5

4

1

2

3

N

N

N

H

N

пиридин пиперидин хинолизин хинолизидин

В качестве примера алкалоидов, производных пиридина можно привести никотин и анабазин. Никотин выделяют из листьев табака (Nicotiana tabacum L.), а анабазин – из ежовника (Anabasis aphylla L.). Оба алкалоида могут быть использованы для синтеза никотиновой кислоты. Наряду с этим их применяют в виде сульфата для борьбы с вредителями сельского хозяйства.

N

N

H

N

C

H

3

N

**DEMO**

никотин анабазин

В медицине применяют таблетки с анабазина гидрохлоридом (Tabulettae Anabasini hydrochloridi 0,003) внутрь или под язык как средство для отвыкания от курения. В последнее время предложено применение некоторых солей никотина и их лекарственных форм для лечения психических заболеваний.

O

N

N

\_ \_

-

H

**DEMO**

Цитизин

Цитизин содержит молекуле 1,2,3,4-тетрагидрохинолизиновый цикл, сконденсированный с пиперидином.  Можно рассматривать как производное 1,2,3,4 тетрагидрохинолизона-6, так как в 6-ом положении содержит кетогруппу. Цитизин встречается во многих растениях семейства бобовых. Напр., в семенах ракитника (Cytius laburnum), тепмопсиса (Thermopsis lanceolata R.Br). Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, легко растворим в воде, спирте и хлороформе.

Цитизин (0,0015 г) входит в состав таблеток «Табекс» и применяется для облегчения отвыкания от курения.

Цититон применяют внутривенно для стимуляции дыхания и кровообращения Высшая разовая доза – 1 мл, суточная – 3 мл.

N

N

\*

H

I

N

N

\*

H

I

**DEMO**

или

пахикарпин-гидройодид

Пахикарпин впервые был получен из надземных частей софоры японской, а затем термопсиса. 3%-ный раствор препарата в свежекипяченой и охлажденной воде должен быть бесцветным, прозрачным и иметь нейтральную реакцию. Этот раствор должен оставаться бесцветным при добавлении фенолфталеина, а при добавлении бромтимола синего окрашиваться в зеленый или синий цвет.

Пахикарпин-гидройодид ганглиоблокирующее вещество, устраняет спазм периферических кровеносных сосудов, усиливает сокращение мускулатуры матки. Используют таблетки (0,1 г) и 3%-ный инъекционный раствор (подкожное или внутримышечное введение). Применяют при гипертонических кризах, миопатии,а также во время родов для усиления тонуса мускулатуры матки. Для применения в акушерстве препарат (0,1 г) выпускают в виде ректальных свечей.

Препарат и его лекарственные формы (список В) хранят в защищенном от света месте. Высшая разовая доза при приеме внутрь 0,2 г, подкожно – 0,15 г, высшая суточная доза – при приеме внутрь 0,6 г, подкожно 0,45 г.

Алкалоиды, производные тропана, используемые в медицине, делятся на 2 группы:

1. Производные спирта тропина (гиосциамин, атропин, скополамин);

2. Производные экгонина или тропина-2- карбоновой кислоты (кокаин).

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

нортропан

N

-

C

H

3

N

-

C

H

3

H

O

H

N

-

C

H

3

H

O

H

C

O

O

H

**DEMO**

тропан тропин экгонин

Алкалоиды, производные тропана, гиосциамин и атропин – это сложные эфиры спирта тропина и троповой кислоты. Атропин является рацематом, т.е. производным d,l-троповой кислоты, а гиосциамин образован из оптически активной l- троповой кислоты и спирта тропина. Скополамин - сложный эфир спирта скопина или l-троповой кислоты. Спирт скопин отличается от тропина наличием кислородного мостика в положении-6,7.

Атропин сульфат представляет собой однокислотное третичное основание, образует легко растворимые в кислотах соли. Корневища с корнями скополии (Scopolia carniolica) используются для промышленного получения атропина. В растительном сырье содержится до 0,9% алкалоидов, в основном, l-гиосциамин и скополамин, а атропин в малых количествах. Алкалоиды из растительного сырья экстрагируют в виде оснований, то есть сырье сперва обрабатывают раствором аммиака, а затем извлекают органическим растворителем. При обработке извлеченного гиосциамина водно-спиртовым раствором натрия гидроксида превращается в рацемат атропин. Полученное основание атропина очищают, растворяют в безводном спирте и превращают в атропин сульфат чистой серной кислотой.

Атропин – холинолитическое вещество, содержится в лекарствах спазмолитичесокго и мидриатического действия. В отличие от атропина скополамин оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему. Смесь камфорнокислых солей скополамина и гиосциамина входит в состав таблеток “Аэрон” используемых как успокаивающее и противорвотное средство.

Основным алкалоидом, производным экгонина является кокаин. Содержится в листьях дикорастущего кокинового куста - Erythroxylon coca Lam., произрастающего в Америке (до 1,5%).

N

-

C

H

3

O

-

C

-

C

6

H

5

C

-

O

H

O

O

**DEMO**

кокаин

На долю кокаина приходится 40-50% от суммы алкалоидов, выделенных из кокаинового куста. В промышленности кокаин оказывается выгодным получать путем полусинтеза на основе экгонина. В медицинской практике применяют кокаина гидрохлорид. Отрицательной чертой кокаина является ьыстрое привыкание к нему – кокаинизм. В настоящее время в медицинской практике более широко используются синтетические обезоболивающие аналоги кокаина (новокаин, дикаин, совкаин, тримекаин и др.).

Пирролизидин образовался в результате конденсации двух пирролидиновых колец. К этой группе относятся около 40 алкалоидов выделенных из различных видов крестовника (Senecio) и других растений. Основу этих алкалоидов составляет 1-метилпирролизидин или гелиотридан.

C

H

3

N

N

7

6

5

8

4

3

2

1

пирролизидин 1-метилпирролизидин

При гидролизе эти алкалоиды распадаются на алифатические моно или дикарбоновые кислоты (так называемые нециновые кислоты) и аминоспирты (так называемые нецины). В настоящее время известно около 10 различных нецинов, отличающихся дрг от друга структурно или стереохимически.

Платифиллин и царрацин - производные гелиотридана, которые имеют важное значение в медицине. Сенециофиллин используется при синтезе курареподобного препарата «Диплацина».

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**

\*

Платифиллин-гидротартрат

Белый кристаллический порошок горького вкуса, без запаха или с характерным слабым запахом. Легко растворяется в воде, трудно растворяется в спирте; практически не растворяется в хлороформе и эфире.

Платифиллин – холинолитическое соединение, обладающее спазмолитическим и мидриатическим действием. Платифиллин является холинолитическим веществом, оказывает спазмолитическое и мидриатическое действие. По влиянию на периферическую холинореактивную систему организма близок к атропину, но менее активен последнего. Оказывае туспокаивающеее действие на центральную нервную систему.

## В основе строения алкалоидов, производных хинолина, лежат ядра хинолина и хинуклидина.

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**

или

хинолин хинуклидин

В медицине применяют алкалоиды, выделеные их коры хинного дерева (хинин и хинидин) и эхинопсин, который выделен из плодов мордовника.

N

C

H

3

O

\*

H

N

O

**DEMO**

Эхинопсин-нитрат

Впервые эхинопсин был выделен Гресгофом из плодов мордовника (Echinops ritro L.; Echinops sphaerocephalus L.) в 1900 году. Содержание алкалодов достигает 1%. По фармакологическим свойствам он сходен со стрихнином, возбуждает ЦНС, оказывает общее тонизирующее действие.

Кора хинного дерева содержит до 30 алкалоидов. Основными из них являются хинин, хинидин, цинхонин и цинхонидин. В зависимости от вида хинного дерева количество алкалоидов может колеблется в широких пределах - 6,5-20%, напр., в Cinchona succirubra Rav. - 6,5 %, в Cinchona ledgeriana Moens. -20 %.

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**

Хинная кислота хинин

Цинхонин в отличие от хинина не содержит метокси-группу. Итак, хинин можно рассматривать как метоксицинхонидин, а хинидин – метоксицинхонидин. При щелочном гидролизе хинина и хинидина метоксильные группы превращаются в фенольные гидроксилы, полученные соединения с солью диазония образуют азокраситель. Являясь двукислотным основанием, хинин образует кислые и нейтральные соли. В медицинской практике применяют следующие соли: хинина сульфат, хинина гидрохлорид, хинина дигидрохлорид.

Изохинолин и его производные входят в состав молекул многих алкалоидов. В медицинской практике нашли применение следующие препараты этой группы алкалоидов: изохинолин, 1,2,3,4- тетрагидроизохинолин, 1-бензилтетрагидроизохинолин, 1-бензидизохинолин, производные морфинана (фенантренизохинолин) и апорфина. , изохинолин 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин 1-бензилизохинолин

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**

апорфин морфинан

папаверин R = H морфин тебаин

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 кодеин

К производным тетрагидроизохинолина относятся алкалоиды сальсолин и сальсолидин, к производным 1-бензил-тетрагидроизохинолина – наркотин, гидрастин, котарнин-хлорид, к производным 1-бензилизохинолина – папаверин и его препараты, к производным морфинана – морфин, кодеин и тебаин, к производным апорфина - апоморфин и морфотебаин.

Многие индольные алкалоиды являются важными для медицины, например, физостигмин, стрихнин, резерпин, аймалин, винкамин, бревиколлин и др. Большинство алкалоидов, производных индола, являются токсическими соединениями, обладающимим высокой биологической активностью, содержатся в растениях многих семейств. Многие индольные алкалоиды являются токсическими веществами Большинство индольных алкалоидов являются токсичными веществами, которые обладают высокой биологической активностью, и встречаются в растениях многих семейств

Ядро индола можно рассматривать как конденсацию пиррольного кольца с бензольным.

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**

индол индолизин (пиперолидин) β-карболин

Из алкалоидов, производных имидазола, в медицине нашел применение пилокарпин. Пилокарпин был впервые выделен из листьев растения Pilocarpus Jaborandi Holm., произрастающего в Африке.

1

2

3

4

5

R

N

-

H

-

R

N

N

N

R1

O

O

C

H

2

**DEMO**

имидазол пилокарпин – R=CH3; R1=C2H5

пилокарпидин – R=H; R1=C2H5

пилозин – R=CH3; R1=C6H5 – CHOH

При окислении пилокарпина образуются пилоповая и гомопилоповая кислоты, а при расщеплении ядра имидазола – метилмочевина, аммиак, метиламин и диоксид углерода. В медицинской практике применяют пилокарпин-гидрохлорид (Pilocarpini hydrochloridum). Пилокарпин является холиномиметическим веществом. Применяется в виде глазных капель и мазей (1-2 %-li). В редких случаях подкожно вводится. Широко применяется как антиглаукомное средство (понижает внтуриглазное давление).

Основными представителями пуриновых алкалоидов являются кофеин ,теобромин и теофиллин. Пуриновое кольцо лежит в основе строения не только этих важных алкалоидов, а сложных белков, играющих важную роль в жизнедеятельности организма человека и животного. Конечный продукт обмена вещества - мочевая кислота *–* веществопуриновой природы. Приведенные алкалоиды являются производными ксантина – продукта окисления пуринового кольца. Ядро пурина образовано сочетанием имидазольного и пиридинового кольца.

Итак, характерной особенностью этих 3 соединений является возбуждающее действие на нервную систему и деятельность сердца. Оно более выражено у кофеина, а теобромин и теофиллин имеют более выраженное мочегонное и расщиряющее действие на кровеносные сосуды. Все три алкалоида содержатся в листьях чая, кофе и орехах кола, а также в бобах какао. Алкалоид кофеин находится в листьях чая 1-3%, а теобромин – до 3% в бобах какао.

Атом азота в ациклических алкалоидах находится не в виде гетероатома, а в боковой цепи, т.е. экзоциклического аминного азота. Представители алкалоидов, используемые в медицине: сферофизин, эфедрин и колхамин. Алкалоид колхамин выделяют из луковиц безвременника (Colchicum) семейства лилейных; 0,5% колхаминовая мазь (или омаин) (Unguentum colchamini 0,5 %) применяется для лечения рака кожи.

**Биосинтез алкалоидов**

[Полный синтез](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D0%B7) алкалоида впервые осуществлён в 1886 г. для [кониина](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%B8%D0%BD) немецким химиком [Альбертом Ладенбургом](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%B1%D1%83%D1%80%D0%B3,_%D0%90%D0%BB%D1%8C%D0%B1%D0%B5%D1%80%D1%82).

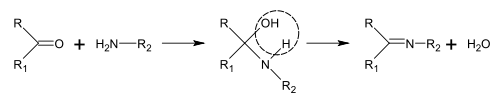
Биогенетическими предшественниками большинства алкалоидов являются [аминокислоты](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D1%8B): [орнитин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%80%D0%BD%D0%B8%D1%82%D0%B8%D0%BD), [лизин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BD), [фенилаланин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%BD), [тирозин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BD), [триптофан](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B8%D0%BF%D1%82%D0%BE%D1%84%D0%B0%D0%BD), [гистидин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD), [аспарагиновая кислота](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%81%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D0%B3%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0) и [антраниловая кислота](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0).Все эти аминокислоты, кроме антраниловой кислоты, являются протеиногенными. [Никотиновая кислота](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0) может быть синтезирована из триптофана или аспарагиновой кислоты.

Пути биосинтеза алкалоидов не менее разнообразны, чем их структуры. Поэтому их невозможно объединить в общую грппу. Тем не менее, существует несколько характерных реакций, участвующих в биосинтезе различных групп алкалоидов:

- образование [оснований Шиффа](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A8%D0%B8%D1%84%D1%84%D0%BE%D0%B2%D0%BE_%D0%BE%D1%81%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5)

- [реакция Манниха](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%9C%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D0%B8%D1%85%D0%B0)

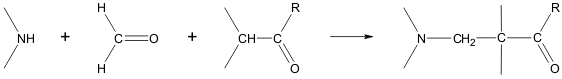
Основания Шиффа могут быть получены в результате реакции [аминов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D1%8B) с [кетонами](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%BD%D1%8B) или [альдегидами](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BB%D1%8C%D0%B4%D0%B5%D0%B3%D0%B8%D0%B4). Данная реакция является распространённым способом формирования C=N связи.



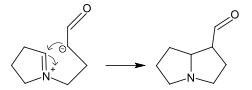
При биосинтезе алкалоидов реакция образования основания может проходить также внутримолекулярно. Примером может являться реакция образования Δ1-пиперидеина, происходящая при синтезе [пиперидинового](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD) цикла.

Schiff base formation intramolecular

В реакции Манниха, помимо амина и [карбонильного соединения](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D1%80%D0%B1%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%BF%D0%BF%D0%B0), участвует также [карбанион](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D1%80%D0%B1%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%BE%D0%BD), играющий роль нуклеофила в процессе [присоединения](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D0%BD%D1%83%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE_%D0%BF%D1%80%D0%B8%D1%81%D0%BE%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F) к иону, образованному взаимодействием амина и карбонильного соединения.



Реакция Манниха также может осуществляться как межмолекулярно, так и внутримолекулярно. Примером внутримолекулярной реакции Манниха может служить синтез [пирролизидинового](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B8%D1%80%D1%80%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD) ядра.



Разновидностью внутримолекулярной реакции Манниха является [реакция Пикте — Шпенглера](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A0%D0%B5%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%9F%D0%B8%D0%BA%D1%82%D0%B5_%E2%80%94_%D0%A8%D0%BF%D0%B5%D0%BD%D0%B3%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B0&action=edit&redlink=1) — циклизация шиффовых оснований, образованных из фенилэтиламинов с образованием системы тетрагидроизохинолина. У растений биосинтез алкалоидов происходит всегда под действием ферментов. Однако у животных же известны случаи неферментативного синтеза изохинолиновых алкалоидов. Протекают две последовательные стадии — образование основание Шиффа из [катехоламинов](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D1%82%D0%B5%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D1%8B) и альдегида; реакцию Пикте — Шпенглера. Обе эти реакции могут протекать в физиологических условиях и в отсутствии ферментов.  Обычно неферментативный синтез алкалоидов происходит при нарушениях обмена веществ или интоксикациях, когда в организме имеется избыток аминов или альдегидов.

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

Тем не менее и для образования алкалоидов характерны некоторые универсальные принципы. Обусловлено это тем, что при всем обилии форм общим для подавляющего большинства алкалоидов является наличие в их молекуле либо одного из простых пяти- или шестичленных азотсодержащих гетероциклов типа, например, пирролидина, пиперидина или пиридина, либо этих же простейших N-гетероциклов, но уже сконденсированных с другими карбо- и гетероциклами с образованием на этой базе более сложных, часто полициклических структур. Таким образом, основу строения алкалоидов составляет относительно небольшое число стандартных структурных элементов. Их образование не связано с тем, в какие соединения они включаются на дальнейших этапах биосинтеза, так как этот процесс осуществляется за счёт одних и тех же первичных предшественников через сходные промежуточные стадии.

Исходными реакциями биосинтеза в большинстве случаев являются декарбоксилирование, окислительное дезаминирование или переаминирование указанных аминокислот или соответствующих им аминов. Далее обычно следует прямое трансметилирование полученных промежуточных соединений, после чего происходит циклизация алифатических цепей предшественников в разные гетеро- и карбоциклические структуры.

Усложнение структуры путём введения дополнительных метильных групп может иметь место на любых стадиях биосинтеза алкалоидов. Чаще всего эта реакция происходит именно на уровне их алифатических предшественников. Важным моментом в биосинтезе алкалоидов является метилирование. Итак, метилирование в биосинтезе алкалоидов не только предшествует циклизации и конденсации, но и направляет их ход. От присутствия СН3-групп в том или ином положении молекулы предшественника зависит, каким образом происходит замыкание кольца, давая начало карбоциклическому или гетероциклическому фрагменту молекулы алкалоида.

Из процессов циклизации универсальное значение при образовании алкалоидов имеют прежде всего те реакции, которые с привлечением алифатически связанного азота аминокислоты приведут к образованию N-гетероциклических структур. Это сопряжено с образованием C-N-связей. К таким связям могут привести разные межмолекулярные и внутримолекулярные реакции, однако важнейшими являются реакция образования азометинов (шиффовых оснований) и реакция по типу конденсации Манниха.

Азометины могут образовываться либо спонтанно, либо ферментативно из соединений, содержащих амино- и карбоксильные группы (схема 1). Амины, которые принимают участие в образовании шиффовых оснований, обычно синтезируются при декарбоксилировании аминокислот, карбонильные же соединения во многих случаях образуются из аминов в результате переаминирования и окислительного дезаминирования. При конденсации Манниха образование C-N-связей на основе тех же функциональных групп происходит через промежуточное образование N-гидроксиметильного производного или кислого амида в зависимости от того, используется ли в качестве карбонильного соединения альдегид или ацил-КоА.

**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**

Схема I. Образование С-N связи, важной реакции в биосинтезе алкалоидов.

Существенным в биосинтезе алкалоидов является то, что процессы циклизации, ведущие к замыканию алифатических цепей предшественников в гетероциклы на первых этапах этого процесса, на последующих этапах, как правило, дополняются процессами конденсации. В ходе последних отдельные кольца, соединяясь друг с другом, образуют более сложные, часто полициклические структуры. В ряде случаев образование алкалоидов сопряжено с расщеплением (или размыканием) ранее сформировавшихся циклических структур в результате разрыва С-С-, C-N- или С-О-связей. Усложнение углеродного скелета достигается также в ходе внутримолекулярных перегруппировок. При этом происходит не только разрыв старых, но и образование новых С-С- и C-N-связей.

Ограниченное число вариантов циклизации и внутримолекулярных перегруппировок при биосинтезе алкалоидов в большинстве случаев сочетается с включением на разных этапах биосинтеза различных дополнительных функциональных групп и заместителей, чем и обусловлено наблюдаемое в природе разнообразие структурных типов алкалоидов.

Важнейшей стадией в биосинтезе любых алкалоидов несомненно является первичная циклизация их алифатических предшественников, ведущая к образованию тех простейших азотсодержащих гетероциклов. Из них в разных комбинациях построено основное циклическое ядро этих соединений. Наличие определённых гетероциклических структур в молекуле положено в основу классификации алкалоидов.

Предшественником пирролидинового кольца является аминокислота орнитин. Орнитин на первой стадии биосинтеза подвергается декарбоксилированию с образованием соответствующего ему симметрического диамина — путресцина (схема 2). Далее следует метилирование одной из аминогрупп путресцина, а после этого — окислительное дезаминирование метилпутресцина, в результате чего образуется N-метиламинобутаналь. При циклизации этого альдегида возникает катион N-метилпирролиния, который и является непосредственным предшественником пирролидинового кольца у всех алкалоидов, имеющих в своём составе этот пятичленный азотсодержащий гетероцикл.

Наряду с орнитином роль предшественника пирролидинового ядра могут выполнять и некоторые другие соединения, которые связаны с ним ходом метаболических превращений. Это в первую очередь аминокислота аргинин.

Пирролизидиновое ядро алкалоидов, представляющее собой циклическую структуру, составленную из двух пирролидиновых колец с общим атомом азота. Пирролизидиновое ядро образуется также из орнитина через стадию промежуточного продукта — путресцина. В данном случае этот диамин сначала подвергается окислительному дезаминированию или переаминированию с образованием 4-аминобутанола. Затем две молекулы 4-аминобутанола соединяются, давая шиффово основание (схема 2). Последнее циклизуется, после чего следуют отщепление аминогруппы, полное восстановление циклического ядра и во многих случаях ещё и гидроксилирование. В результате образуются специфические бициклические производные типа пирролизидиновых спиртов или так называемые нециновые основания, которые и являются основным структурным элементом всех пирролизидиновых алкалоидов. Отдельные алкалоиды этого класса представляют собой сложные эфиры того или другого нецинового основания и одной или двух весьма специфических органических кислот, встречающихся только в растениях, обладающих способностью к синтезу алкалоидов этой группы. Они называются нециновыми кислотами, представляют собой одно- или двухосновные карбоновые кислоты сложной разветвлённой структуры и образуются, как правило, из разветвлённых аминокислот (валин, изолейцин).

Биосинтез бициклического ядра тропановых алкалоидов можно рассматривать как продолжение биосинтеза пирролидинового кольца (схема 2).

Схема II. Биосинтез пирролидиновых, пирролизидиновых и тропановых алкалоидов

Образовавшийся по этому пути катион N-метилпирролиния конденсируется с кислотой ацетоуксусной, в результате чего образуется кислота гигрин-α-карбоновая. После декарбоксилирования этой кислоты возникает гигрин, который через одну-две промежуточные стадии превращается в тропин. Тропин — соединение характерной бициклической структуры, скелет соединения представляет собой конденсат пирролидинового и пиперидинового ядер с общим для обоих колец атомом азота. Тропин интактно включается в алкалоиды тропанового ряда и является, таким образом, непосредственным предшественником представителей этого класса. Для большинства тропановых алкалоидов характерно наличие сложноэфирной связи с кислотой через ОН-группу тропина. В качестве кислотного компонента чаще всего (в частности, у пасленовых) выступает кислота троповая. Троповая кислота является производным ароматической аминокислоты фенилаланина и образуется в результате внутримолекулярной перегруппировки его боковой цепи.

Широко распространённое среди алкалоидов пиперидиновое кольцо (входит в состав почти половины всех известных в настоящее время алкалоидов) синтезируется 2 различными путями: либо исходя из аминокислоты лизина, его метаболитов или его химического эквивалента — кадаверина, либо из ацетата. «Лизиновый» и «ацетатный» пути строго не изолированы и могут при биосинтезе некоторых алкалоидов функционировать параллельно. Превалирует всё же «лизиновый» путь и, следовательно, у большинства алкалоидов этого класса пиперидиновое кольцо имеет аминокислотное происхождение.

«Лизиновый» и «ацетатный» пути строго не изолированы. Могут при биосинтезе некоторых алкалоидов функционировать параллельно. Превалирует всё же «лизиновый» путь. Следовательно, у большинства алкалоидов этого класса пиперидиновое кольцо имеет аминокислотное происхождение.

Лизин может превращаться в пиперидин тремя путями (схема 3). По первому из них от лизина (1) путём окислительного дезаминирования отщепляется α-аминогруппа. В результате этого образуется кислота е-амино-α-кетокапроновая (2), которая затем спонтанно циклизуется в кислоту пиперидеин-2-карбоновую (3). Из последней при декарбоксилировании возникает пиперидеин (4) . Пиперидин— непосредственный предшественник пиперидинового кольца алкалоидов. По другому механизму путь к образованию того же предшественника начинается с отщепления от лизина концевой аминогруппы. В таком случае промежуточными продуктами являются полуальдегид кислоты α-аминоадипиновой (5) и кислота пиперидеин-6-карбоновая (6). Наконец, возможен и путь через декарбоксилирование лизина в симметричный амин — кадаверин (7). Далее по этому механизму следует дезаминирование кадаверина в 5-аминопентаналь (8) с последующим замыканием алифатической цепи аминоальдегида и образованием пиперидеина (4).

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

Схема III. Биосинтез пиперидиновго кольца через лизин

Однако возможно образование пиперидинового кольца алкалоидов по «лизиновому» пути. В частности, бициклическое ядро простейших хинолизидиновых алкалоидов типа люпинина может синтезироваться через промежуточную стадию 5-аминопентаналя путём реакций (сходных с реакциями, которые наблюдаются при биосинтезе пирролизидиновых алкалоидов (схема 2)).. «Ацетатный» путь образования пиперидинового кольца характерен для биосинтеза алкалоидов типа кониина. В этом процессе из четырёх молекул ацетата синтезируется поликетидная цепь (схема 4). Она затем превращается в октановую кислоту. Октановая кислота восстанавливается в соответствующий альдегид- октаналь. Далее следует окисление альдегида в 5-кетопроизводное и превращение его в амин. После чего происходит циклизация с образованием кониина. Благодаря такой специфике биосинтеза для алкалоидов группы кониина характерно наличие в молекуле трёхуглеродной боковой цепочки, прикреплённой к одному из соседних к атому азота углероду гетероциклического ядра пиперидина.

Схема IV. Биосинтез пиперидинового кольца (алклаоидов типа кониина) через ацетат

Пиперидиновое кольцо встречается лишь у немногих алкалоидов (никотин, анабазин). Однако, помимо того, оно входит в структуру ряда важнейших и универсальных для всех организмов пиридиновых нуклеотидов (НАД, НАДФ и др.). Непосредственным предшественником этого кольца всегда является кислота никотиновая. Но при этом сама никотиновая кислота у растений, в отличие от человека, животных и большинства микроорганизмов, образуется не за счёт аминокислоты триптофана, а за счёт алифатических соединений более простого строения.

СхемаV. Биосинтез пиридинового кольца

В растениях это кислота аспарагиновая и глицерол или его фосфорилированное производное — фосфоглицериновый альдегид (схема 5). После конденсации и ряда промежуточных реакций уже на уровне циклического продукта из этих соединений образуется кислота хинолиновая. Далее кислота хинолиновая проходит реакции так называемого пиридиннуклеотидного цикла, в результате чего от неё отщепляется С02 и она превращается в кислоту никотиновую. Последняя и служит непосредственным предшественником пиридиновых алкалоидов. В случае биосинтеза никотина эта кислота конденсируется с катионом N-метилпирролиния (с потерей последней СООН-группы в результате отщепления С02). В случае синтезп анабазина никотиновая килсота конденсируется с пиперидеином.

В случае биосинтеза изохинолинового ядра, являющегося основным структурным элементом разнообразных и весьма сложных по химическому строению изохинолиновых алкалоидов предшественником служит ароматическая аминокислота тирозин. В эту группу входят и важные алкалоиды, содержащиеся в маке снотворном. В этом процессе тирозин сперва окисляется в 3,4-дигидроксифенилаланин (ДОФА). После чего следует декарбоксилирование с образованием дофамина. Далее образовавшийся дофамин вступает в реакцию с карбонильным соединением, что и приводит к замыканию гетероциклического кольца и образованию изохинолинового ядра. В простейшем случае в роли указанного карбонильного компонента может выступать кислота пировиноградная. При конденсации которой с дофамином образуются простейшие изохинолиновые алкалоиды типа тетрагидроизохинолинов (например, сальсолин) (схема 6). Однако в большинстве случаев дофамин реагирует с карбонильным производным тирозина - кислотой 3,4-дигидроксифенилпировиноградной (образуется путём окислительного дезаминирования тирозина и включения в ароматическое кольцо дополнительной гидроксигруппы). В результате получаются трёхкольцевые изохинолиновые алкалоиды типа бензилизохинолинов, из которых путём различных модификаций структуры далее образуются все остальные изохинолиновые алкалоиды более сложного строения.

Дальнейшее усложнение строения бензилизохинолинов заключается в основном в конденсации имеющихся циклических элементов и во внутримолекулярной перестройке, в результате чего возникают новые кольцевые структуры разной конфигурации. В частности, когда конденсируются ароматические кольца бензилизохинолина, в молекуле появляется третье шестичленное углеродное кольцо с образованием четырёхкольцевых изохинолиновых алкалоидов типа апорфинов. Когда же дополнительная циклизация происходит через атом азота, то из бензилизохинолинов образуются алкалоиды типа протоберберинов. В четырёхкольцевой структуре которых помимо изохинолинового ядра фактически имеется и хинолизидиновое ядро. После дополнительных перегруппировок и модификаций молекулы из протоберберинов, в свою очередь образуются изохинолиновые алкалоиды типа протопинов, бензофенантридинов, роединов и папаверубинов.

Схема VI. Биосинтез изохинолиновых алкалоидов

Важнейшие изохинолиновые алкалоиды — морфинаны — получают своё начало также от бензилизохинолинового предшественника. В данном случае происходит окислительная циклизация углеродного скелета последнего, которая сопровождается образованием новой С-С-связи и определённой реорганизацией гетероцикла.  
  
Биосинтез хинолинового ядра алкалоидов окончательно ещё не расшифрован. Однако установлено, что исходным предшественником в этом процессе является либо аминокислота триптофан (алкалоиды хинного дерева), либо одно из промежуточных соединений его биосинтеза — кислота антраниловая (алкалоиды мордовника и представителей семейства рутовых).  
  
Индольное ядро широко распространённых индольных алкалоидов происходит от триптофана. Триптофан на первой стадии биосинтеза обычно подвергается декарбоксилированию с образованием триптамина (схема 7). Далее могут следовать разные типы конденсации триптамина (или его N-метильного производного) с разнообразными метаболитами. Причём этот процесс, как правило, сопровождается циклизацией с образованием другого шести- или пятичленного N-гетероцикла. А также могут образоваться некоторые другие циклические структуры. Так, при конденсации триптамина с активированным ацетатом образуются индольные алкалоиды типа гармана. Конденсация же триптамина с монотерпеном секологанином приводит к образованию многочисленных иридоидных индольных алкалоидов разнообразной структуры.

Схема VII. Биосинтез индольных алкалоидов типа гармана (а) и эргоалкалоида (в)

Однако триптофан может дать начало индольным алкалоидам и без предварительного декарбоксилирования его в триптамин. В частности, биосинтез эргоалкалоидов (алкалоиды спорыньи) начинается с конденсации триптофана с «активированным изопреном» — диметилаллильной формой изопентенилдифосфата. Далее из этих двух компонентов после ряда сложных реакций образуются полициклические соединения с двумя N-гетероциклами — кислоты лизергиновая и изолизергиновая (стереоизомеры), которые являются основными структурными элементами всех эргоалкалоидов.  
  
Важная группа пуриновых алкалоидов отличается от других алкалоидов тем, что их предшественниками являются не аминокислоты, а промежуточные продукты биосинтеза нуклеиновых кислот. Ксантозин через промежуточные стадии N-метилксантозина, N-метилксантина и теобромина превращается в кофеин (схема 8). Теофиллин образуется из кофеина путём деметилирования пятичленного гетероцикла последнего.

Схема VIII. Биосинтез пуриновых алкалоидов

000000000000000000

**Выделение алкалоидов и обнаружение в растительном материале**

В растительной клетке алкалоиды находятся в виде солей и растворены в клеточном соке. Из растительного сырья алкалоиды выделяют либо в виде солей, либо в виде оснований.

*Выделение из растительного сырья.*. Алкалоиды могут содержаться в ЛРС от сотых долей процента до 10-15 %. Они находятся, как правило, группами до 20 и более алкалоидов, многие из которых сходны по химическому строению. Из лекарственного растительного сырья алкалоиды могут быть извлечены в виде свободных оснований и в виде солей.

Для выделения алкалоидов в виде солей растительное сырье обрабатывают водой или спиртом с добавлением 1-2 % кислоты (хлористоводородной, серной, винной, уксусной или др.). Для очистки от балластных гидрофильных веществ извлечение подщелачивают и образовавшиеся основания алкалоидов экстрагируют не- смешивающимся с водой органическим растворителем (хлороформом, дихлорэтаном, бензолом и др.). Операцию очистки повторяют несколько раз. Затем органический растворитель отгоняют, остаток, содержащий суммы алкалоидов, при необходимости разделяют на отдельные соединения с помощью хроматографии.

Для выделения алкалоидов в виде оснований растительный материал обраба- тывают раствором аммиака или гидрокарбоната натрия. Образовавшиеся основания алкалоидов экстрагируют органическим растворителем. Некоторые липофильные примеси переходят в экстракт. Затем очистку проводят переводом алкалоидов в соли, а затем снова в основания.

Можно выделить алкалоиды и с помощью хроматографической адсорбции. В качестве сорбента используют ионообменную смолу, уголь, природную глину и др. Используют как молекулярную, так и ионообменную адсорбцию. В первом случае происходит переход молекул растворенного вещества из подвижной фазы в неподвижную (твердую). Адсорбция проходит на поверхности твердого сорбента без химической реакции. Десорбцию (элюирование) проводят подходящим растворителем. Во втором случае происходит обмен ионов растворенного вещества с ионами сорбента. Хроматографическая адсорбция широко используется в промышленности.

В большинстве случаев процесс выделения алкалоидов из растительного сырья подразделяют на 3 основные стадии: 1) извлечение алкалоидов из растительного сырья; 2) очистка полученных извлечений; 3) разделение суммы алкалоидов и очистка алкалоидов.

Извлечение алкалоидов в виде оснований.

Алкалоиды в растительном сырье обычно содержатся в виде солей, поэтому до извлечения необходимо перевести соли алкалоидов в свободные основания. Для этого обрабатывают сырье различными щелочами (NH4OH, NaOH, Са(ОН)2,, Ва(ОН)2, и др.).  При подборе щелочи учитывают свойства алкалоидов. Сильные щелочи, например NaOH, используют при выделении сильных оснований алкалоидов и алкалоидов, находящихся в растительном сырье в виде прочных соединений с дубильными веществами (кора хинного дерева, кора гранатового дерева и др.). Однако не применяют при выделении алкалоидов, имеющих в молекуле фенольные гидроксилы. Морфин, сальсолин, некоторые алкалоиды спорыньи, вследствие образования фенолятов органическим растворителем не извлекаются, так как феноляты, как правило, хорошо растворимы в воде и нерастворимы в органических растворителях. Для переведения их солей в основания используют обычно аммиак.  При выделении алкалоидов, имеющих сложноэфирную группировку (атропин, гносциамин, скополамин и др.) также используют аммиак и другие слабые щелочи, так как сильные щелочи могут вызывать разложение алкалоидов. Не следует применять NaOH и при выделении алкалоидов из семян, содержащих жирные масла, так как едкие щелочи вызывают омыление жиров. Мыла же способствуют образованию эмульсий.

При применении карбоната натрия следует полностью (путем встряхивания) удалять углекислоту. Так как может, взаимодействуя с алкалоидами, давать соли, что создает опасность неполного извлечения алкалоидов.

[Извлечение свободных](http://chem21.info/info/663296) [оснований алкалоидов](http://chem21.info/info/165937) из [растительного сырья](http://chem21.info/info/11840) проводится [различными органическими растворителями](http://chem21.info/info/1708388). Для более полного извлечения следует подобрать растворитель, обладающий хорошей растворяющей способностью. Чаще всего применяются дихлорэтан, хлороформ, этиловый эфир, бензол и др. Вместе с алкалоидами в извлечение переходят сопутствующие вещества: смолы, жирные масла, хлорофилл и другие пигменты, от которых необходимо алкалоиды отделить.

Извлечение алкалоидов в виде солей

Соли алкалоидов в большинстве своем хорошо растворимы в воде и спиртах (этиловый, метиловый). Поэтому при извлечении алкалоидов из растительного сырья в виде солей применяют один из названных растворителей, содержащий 1—2 % какой-либо кислоты. Обычно для подкнслення используют серную, соляную, винную, уксусную или другую кислоту, дающую с алкалоидами хорошо растворимые в воде или спирте соли. Извлечение проходит быстро и достаточно полно, но вместе с алкалоидами извлекается большое количество сопутствующих веществ (дубильные вещества, слизи, сапонины, белки и др.).

Очистка извлечений.

Очистка извлечений, основанная на различной растворимости свободных оснований алкалоидов и их солей.

1. Извлечение алкалоидов из растительного сырья, полученное щелочной (после подщелачивания) экстракцией органическим растворителем (несмешивающимся с водой), обрабатывают 1—5%-ной кислотой. Основания алкалоидов с кислотой образуют соответствующие соли, которые, растворяясь в воде, переходят в водный слой, а основная масса сопутствующих веществ остается в органическом растворителе. К водному раствору солей алкалоидов добавляют щелочь для переведения солей алкалоидов в основания. Если содержание алкалоидов высокое, основания алкалоидов выпадают в осадок, который можно собрать на фильтре. Но чаще водные извлечения после подщелачивания обрабатывают несмешивающимся с водой органическим растворителем.

Алкалоиды в виде оснований переходят в органический растворитель. Если требуется, эти операции повторяют два раза или более, с тем чтобы как можно полнее отделить алкалоиды от сопутствующих веществ.

Органический растворитель отгоняют. Остаток, полученный после отгонки растворителя, представляет сумму алкалоидов.

2.  Извлечение алкалоидов из растительного сырья, полученное экстракцией 1—2%-ным раствором кислоты, подщелачивают и после основания алкалоидов извлекают органическим растворителем. Если алкалоиды извлекали спиртом (этиловый, метиловый), спирт отгоняют, а полученный остаток растворяют в воде. При этом соли алкалоидов растворятся в воде, а та часть сопутствующих веществ, которая в воде не растворилась, отделяется фильтрованием. Водный раствор солей алкалоидов подвергают дальнейшей очистке, как было уже указано.

Очистка извлечений хроматографическим методом (на колонке).

Адсорбционная хроматография основана на избирательной адсорбции одного или нескольких веществ из растворов или из парогазообразной смеси твердыми веществами — сорбентами (адсорбентами).  Хроматографический метод очистки и разделения алкалоидов применим как к водным растворам солей алкалоидов, так и к растворам оснований алкалоидов в органических растворителях.  Адсорбционные процессы, применяемые в химико-фармацевтической промышленности, делят на две группы: 1) процессы очистки, при которых поглощаются примеси (сопутствующие вещества), а алкалоиды остаются в растворе; 2) процессы очистки, при которых поглощаются алкалоиды, а сопутствующие вещества остаются в растворе.

Различают два вида адсорбции: молекулярную и ионообменную.

В первом случае происходит переход молекулы растворенного вещества из подвижной фазы в неподвижную — твердую. Адсорбция осуществляется на поверхности твердого сорбента без химической реакции.

Во втором случае происходит обмен ионов растворенного вещества с ионами сорбента.

Таким образом, ионообменная хроматография является методом, при котором используется процесс обмена ионов между растворенным веществом и ионообменными сорбентами. По природе ионообменные сорбенты делятся на минеральные и органические, а по характеру обмениваемых ионов — на аниониты и катиониты.

В качестве ионитов обычно используют ионообменные высокомолекулярные соединения — ионообменные смолы кислого или основного характера, нерастворимые в воде и органических растворителях. Полученные извлечения пропускают через колонку, заполненную сорбентом. Сорбент и условия адсорбции должны быть выбраны такие, чтобы адсорбция извлекаемого вещества (или веществ) была избирательной и максимальной. Десорбция (элюирование) алкалоидов проводится подходящим растворителем, обеспечивающим максимальное элюирование.

*Разделение суммы алкалоидов.*

В растительном сырье обычно содержится не один, а несколько алкалоидов, и в большинстве случаев при обработке растительного сырья в извлечение переходят все или большинство алкалоидов (сумма). Отделить один нужный алкалоид от остальных, а тем более разделить сумму алкалоидов на индивидуальные соединения очень сложно. Так как большинство алкалоидов обладает различными физическими и химическими свойствами, предложить единую схему разделения трудно. Описано большое число методов, позволяющих разделить алкалоиды.  Отметим только основные принципы разделения суммы алкалоидов.

Разделение суммы алкалоидов на основании их различной растворимости в органических растворителях.

1. В некоторых случаях частичное разделение происходит уже при обработке органическим растворителем первоначального водно-кислотного извлечения после подщелачивания. При его обработке, например, этиловым эфиром в органический растворитель могут перейти не все, а только часть алкалоидов. Оставшиеся в первоначальном растворе алкалоиды можно извлечь, используя для этого другие органические растворители (хлороформ, дихлорэтан и др.).   Иногда таким способом можно достигнуть хороших результатов. Но надо учитывать, что чаше у алкалоидов одного растения различие в растворимости бывает выражено не очень резко и поэтому достигается только частичное разделение.

2. При последовательной обработке остатка (суммы алкалоидов), полученного после отгонки растворителя, различными органическими растворителями (петролейний эфир, бензол, хлороформ и др.) в некоторых случаях можно достигнуть разделения суммы алкалоидов.

Для изолирования летучих алкалоидов (никотин, кониин) рекомендуется применение перегонки с водяным паром. Дистиллят алкалоида обрабатывают органическим растворителем, а затем отгоняют органический растворитель.

Для обнаружения алкалоидов в растительном сырье используют общие осадочные (групповые) и специфические реакции.

Общие реакции основаны на способности алкалоидов давать простые или комплексные соли с различными кислотами, солями тяжелых металлов и др. Продукы реакции нерастворимы в воде, поэтому эти реакции называют реакциями осаждения.

Общие реакции:

Реактивы Вагнера, Бушарда и Люголя (раствор йода в водном растворе калия йодида). С большинством алкалоидов в слабокислых растворах эти реактивы образуют бурые осадки.

Реактив Драгендорфа (раствор основного нитрата висмута, йодида калия и уксусной кислоты). Многие алкалоиды в кислых растворах дают оранжево-красные или кирпично-красные осадки.

Реактив Майера (раствор хлорида ртути 2 в йодиде калия). С большинством алкалоидов в слабокислых и нейтральных растворах этот реактив образует белый или желтоватый осадок. Чувствительность алкалоидов к этому реактиву весьма различна: стрихнин и бруцин осаждаются в разведении 1:150 000, морфин — 1:25 000, а кофеин, колхицин реактив Майера не осаждает.

Реактив Марме (раствор йодида кадмия в растворе йодида калия). С алкалоидами реактив Марме дает белые или желтоватые осадки, часто растворимые в избытке реактива. Атропин, колхицин, вератрин и некоторые другие алкалоиды осаждаются из сравнительно концентрированных растворов, а кофеин этим реактивом совсем не осаждается.

Реактив Зонненштейна (раствор фосфорномолибденовой кислоты (H3PO4 x MoO3 x 2H2O)); один из наиболее чувствительный реактивов. Дает аморфные осадки желтоватого цвета, которые вследствие восстановления молибденовой кислоты вскоре приобретают синее или зеленое окрашивание.

Реактив Шейблера – раствор фосфорновольфрамовой кислоты (H3PO4 x WoO3 x 2H2O). Со многими алкалоидами дает беловатые осадки.

Реактив Бертрана - раствор кремнефольфрамовой кислоты (SiO2 x 12WoO3 x 4H2O) Большинство алкалоидов очень чувствительны к этому реактиву и в слабокислых растворах образуют беловатые осадки.

Реактив Хагера (ненасыщенный раствор пикриновой кислоты). Пикриновая кислота образует рядом алкалоидов осадки (пикраты) желтого цвета. Некоторые ткалоиды пикриновой кислотой не осаждаются (кофеин, морфин, аконитин, теобромин), другие же осаждаются только из концентрированных растворов (например, атропин).

Раствор пикролоновой кислоты. Со многими алкалоидами пикролоновая кислота дает желтые осадки (пикролонаты).

Алкалоиды со свежеприготовленным 5% раствором танина образуют осадки соответствующих цветов. В подкисленных растворах алкалоиды дают с танином беловатые или желтоватые аморфные осадки.

Другие органические вещества, содержащие атом азота могут образовывать осдки с общими осадочными реактивами, кофеин и другие пуриновые алкалоиды не образуют с этими реактивами осадки.

Специальные реакции: при взаимодействии алкалоидов с неорганическими кислотами (азотной, серной) или с их смесью образуются цветные продукты. В основе этих реакции лежит химическое строение алкалоидов, поэтому они специфичны для выявления группы алкалоидов.

К ним относятся следующие реактивы:

Реактив Эрдмана (смесь концентрированной серной и азотной кислот)

Реактив Фреде (раствор молибдата аммония в концентрированной серной кислоте)

Реактив Марки (раствор формальдегида в концентрированной кислоте)

Реактив Вазицкого (раствор р-диметиламинобензальдегида в концентрированной серной кислоте)

Кофеин и другие пуриновые алкалоиды идентифицируют специфической мурексидной пробой. Раствор алкалоида колхицина в минеральных кислотах окрашивается в желтый цвет. Индольные алкалоиды (алкалоиды спорыньи) взаимодействуют с 60%-ной серной кислотой и п-диметиламинобензальдегидом и образуют сине-фиолетовый или красный цвет.

Для идентификации тропановых алкалоидов используют реакцию Витали-Морена. Модификация этой реакции позволяет определить алкалоид кокаин.

Алкалоиды содержащие фенольные группы (морфин) образуют с хлоридом железа синий цвет. Ванилин – реактив, с помощью которого можно обнаружить наличие индольного цикла.

Нитропруссид натрия дает характерные цветные реакции с пилокарпином, теофиллином, пахикарпином и сферофизином.

.

Для обнаружения и качественного определения алкалоидов в растительном сырье используют различные виды хроматографии. Алкалоиды в УФ-свете имеют синий (темно-синий) и желтую флуоресцецию. При обработке хроматограмм хромогенными реактивами меняется флуоресценция пятен и в большинстве случаев образуется цвет видимый в обычном свете.

Хроматографический анализ.

В фитохимическом анализе бумажная и тонкослойная хроматография занимают ведущее место среди аналитических методов Эти методы особенно используются для обнаружения, определения подлинности, а также контроля степени чистоты и разделения на индивидуальные вещества в анализе растительного материала содержащего алкалоиды.

Приготовление извлечения из растительного сырья.

1г измельченного растительного сырья (листья красавки, листья дурмана трава термопсиса) помещают в колбу вместимостью 100 мл, заливают 25 мл 1 %-ной НСL и оставляют на 1 ч при периодическом перемешивании или нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 мин. После охлаждения извлечение фильтруют через вату в делительную воронку вместимостью 100 мл. Фильтрат подщелачивают концентрированным раствором аммиака до щелочной реакции, по фенолфталеину, и алкалоиды извлекают 5 мл хлороформа (извлечение В).

1. Хроматография в тонком слое сорбента

Тонкослойная хроматография может быть использована для идентификации и при количественном определении алкалоидов в растительном сырье. Хроматографирование проводят на пластинках с закрепленным и незакрепленным слоем сорбента. В качестве сорбента используют оксид алюминия для тонкослойной хроматографии», силикагель марки КСК и др.

Для приготовления пластинок с закрепленным слоем сорбента в качестве фиксатора применяют CaSO,·НаО и стеклянные пластинки размером 12—20X8—15см.

Извлечение и раствор «свидетеля» наносят капилляром или специальной пипеткой на стартовую линию, которая отстоит от нижнего края пластинки на 1,5—2см. Слой жидкости должен быть около 5 мм. Для разделения обычно применяют способ восходящей хроматографии. Нижнюю часть пластинки погружают в жидкость, которую наливают в хроматографическую камеру. Пластинку с закрепленным слоем помещают в хроматографическую камеру, насыщенную парами растворителя, вертикально, с незакрепленным слоем — под углом15—20°.Экспозиция от 30 мин до 1,5 ч.

Чаще всего используют следующие системы растворителей: 1) хлороформ — ацетон —диэтиламин( 5 : 4 : 1); 2) хлороформ — диэтиламин (9 : 1); 3)н-бутанол— метиловый спирт—диэтиламин(17:1:2); 4) хлороформ — метиловый спирт — уксусная кислота <18 : 1 : 1); 5) бензол — метиловый спирт (19 ι 1); 6) хлороформ — этиловый спирт (9 : 1); 7) ацетон — раствор аммиака (95 ι 5); 8) хлороформ — этиловый спирт (8 : 2), хлороформ – ацетон- диэтиламин (5:4:1); ацетон- раствор аммиака (95:5).

После высушивания ТС хроматограммы обрабатывают теми же реактивами, что и хроматограммы на бумаге..

1. Хроматография на бумаге

Существует большое число различных методов бумажной хроматографии. Наиболее простыми и часто применяемыми являются методы восходящей, нисходящей и радиальной хроматографии. При восходящей и нисходящей хроматографии на стартовую линию полосы хроматографической бумаги наносят капилляром или специальной пипеткой исследуемое извлечение и раствор «свидетеля».

Способ закрепления подготовленной хроматограммы в хроматографической камере зависит от метода хроматографирования.  Система растворителей должна обеспечивать максимальное разделение алкалоидов, содержащихся в извлечении.  При соприкосновении хроматограммы с жидкостью растворитель начинает медленно распространяться вдоль бумаги. Когда растворитель проходит через участок, где нанесена сумма алкалоидов, происходит растворение веществ, и они перемещаются вместе с жидкостью. На каждом участке хроматограммы происходит многократное перераспределение вещества между подвижной и неподвижной фазой. Поэтому скорость перемещения веществ по бумаге различна и зависит от его коэффициента распределения. . Расстояние между стартовой линией и фронтом может быть различным (20—40см). Зависит от разницы между *Rf*веществ, содержащихся в извлечении. Чем меньше разница между*Rf,*тем больше должно быть расстояние от стартовой линии до фронта.  Экспозиция обычно от 3 до 20 ч, что определяется маркой хроматографической бумаги, системой растворителей и др.  Чаще всего используют следующие системы растворителей; 1)н-бутанол— уксусная кислота — вода ( 5 : 1 : 4); 2)н-бутанол— уксусная кислота — вода (10 : 2 : 5); 3)н-бутанол— соляная кислота — вода (100 : 4: вода до насыщения); 4) этилацетат — уксусная кислота — вода (11 ι 21 : 85); 5)н-бутанол— пиридин — вода (10 : 2 : 5) и др.

Для обнаружения алкалоидов высушенную хроматограмму обрабатывают каким-либо реактивом, дающим с алкалоидами окрашенные соединения.  Чаще всего для этого используют реактив Драгендорфа. При обработке хроматограммы этим реактивом появляются оранжевые илиоранжево-красные пятна (алкалоиды) на желтом фоне.  Можно для обнаружения алкалоидов использовать пары иода (образуются бурые пятна). Для обнаружения стероидных алкалоидов можно использовать насыщенный хлороформный раствор треххлористой сурьмы с последующим нагреванием при 105 °С и появляется кирпично-красное окрашивание.

*Количественное определение.* Для каждого сырья разрабатывают индивидуальную методику определения содержания алкалоидов. Этот метод включает стадии выделения, очистки и собственно количественное определение.

Различают следующие методы количественного определения::

* — кислотно-основноготитрования в неводных средах для всех форм алкалоидов (солей и оснований пахикарпина, тропановых алкалоидов, кокаина, платифиллина, сальсолина, морфина, резерпина, сферофизина, эфедринаи пр.);
* —нейтрализации: а) прямое титрование алкалоидов-оснований раствором кислоты; б) обратное титрование избытка кислоты раствором щелочи; в) прямое титрование алкалоидов раствором йода или другого комплексообразующего реактива, при взаимодействии с которым алкалоиды образуют нерастворимые соединения. Кофеин, теобромин и теофиллин количественно можно определить по образованию нерастворимых солей, например полийодидов или нитратов;
* гравиметрия
* методы, основанные на индивидуальных химических свойствах алкалоидов;;
* физико-химические (фотометрия, полярография, поляриметрия, спектрофотометрия и др.)

**Физические и химические свойства алкалоидов.**

Алкалоиды проявляют свойства аммониевых соединений. Поэтому существуют в форме солей и в форме оснований. Встречаются первичные амины (мескалин), вторичные амины (эфедрин), третичные амины (атропин) и производные четвертичных аммониевых оснований.  Группа третичных аминов наиболее многочисленна.

В состав большинства алкалоидов входят углерод, водород, азот и кислород. Кроме того, некоторые алкалоиды содержат в своем составе еще и серу (алкалоиды кубышки желтой), редко – хлор или бром.

Алкалоиды, в состав которых входит кислород, обычно кристаллические или аморфные вещества, без запаха, цвета, горького вкуса. Оптически активны (особенно L-изомеры).

В редких случаях можно встретить окрашенные алкалоиды (например, берберин в листьях барбариса имеет желтую окраску).

Алкалоиды, не содержащие кислорода, являются летучими маслянистыми жидкостями с неприятным запахом. Соли бескислородных алкалоидоы находятся в виде кристаллов. В эту группу входят никотин, содержащийся в листьях табака (Nicotiana iavasit) и махорке (Nicotiana rustica), кониин, выделенный из болиголова пятнистого (Conium maculatum), пеллетерин – из коры граната (Punica qranatim), пилокарпин – из листьев пилокарпуса (Pilocarpus), анабазин – в ежовнике безлистном.

Основания алкалоидов хорошо растворимы в органических растворителях и нерастворимы или плохо растворимы в воде, образуют соли с кислотами. За исключением кофеина, эфедрина, пилокарпина, кодеина, которые растворимы в воде. Многие из них растворяются в хлороформе, некоторые (папаверин гидрохлорид, кокаин гидрохлорид) – в хлороформе. Соли алклаоидов хорошо растворяются в воде, не растворяются в органических растворителях. В медицине употребляют обычно соли алкалоидов, которые растворяются в воде. Например, атропин-сульфат, стрихнин-нитрат и др.

Алкалоиды – оптически активные вещества. Некоторые из них флуоресцируют в УФ-свете. Алкалоиды с очень малой величиной диссоциации (кофеин, колхицин) солей не образуют. К наиболее сильным основаниям алкалоидов относится кодеин, к наиболее слабым – кофеин.

рН водно-спиртовых растворов алкалоидов не превышает 8-8,5.

Щелочи, раствор аммиака, карбонаты и оксид магния разлагают соли алкалоидов до свободных оснований.

Алкалоиды – довольно слабые основания, их соли обладают различной степени прочности. К наиболее слабым основаниям относится кофеин (константа диссоциации K = 10-14 , к наиболее сильным – кодеин (K = 10-7).

Основания алкалоидов растворимы в органических растворителях (спирт, хлороформ, диэтиловый эфир, бензол и др.), и, как правило, не растворимы или мало растворимы в воде.  Однако есть алкалоиды растворимые в воде (например, кофеин, эфедрин, кодеин и др.).

Соли алкалоидов растворимы в воде, практически не растворимы или мало растворимы в органических растворителях (кроме спирта).  Некоторые соли алкалоидов (например, папаверина гидрохлорид) растворимы в хлороформе.

В растениях алкалоиды чаще всего встречаются в виде солей и накапливаются в клеточном соке. В растениях, чаще всего, алкалоиды находятся в виде солей с органическими или минеральными кислотами (лимонной, щавелевой, янтарной, уксусной, серной, фосфорной и др. кислот. Лекарственные препараты алкалоидов создаются на основе хлоридов, сульфатов, нитратов, фосфатов, иногда тартратов или салицилатов алкалоидов.  В некоторых же растениях алкалоиды связаны еще со специфическими органическими кислотами, характерными для растений определенного семейства пи даже отдельного растения. Так, например, меконовая (β-окси-γ-пирон--α:, a'-дикарбоновая) кислота характерна для мака снотворного; хинная (циклогексан-1,3,4,5-тетраоксикарбоновая)—для хинного дерева.

Алкалоиды образуют соли с кислотами, которые схожи с аммонийными солями, образуемыми аммиаком и хлористоводородной кислотой.

Раствор аммиака, оксид магния, карбонат магния разлагают соли алкалоидов до своюодных оснований. Щелочи вызывают деструкцию алкалоидных соединений.

 Алкалоиды, которые содержат фенольный гидроксил, образуют со щелочами феноляты и вступают в реакцию с солями железа (III). Морфин выпадает в осадок под действием щелочей, а потом растворяется в их избытке, что дает возможность определить его среди других алкалоидов. Сложные эфиры алкалоидов (атропин, кокаин) омыляются щелочами.

*Спектральный анализ*

С целью идентификации алкалоидов кроме качественных реакций, хроматографического анализа, определения температуры плавления, удельного вращения, молекулярной массы   широко используют УФ, ИК, ПМР,масс-спектроскопию. При этом нет необходимости снимать спектры известного образца, поскольку последний можно взять из литературы.

УФ, ИК, ПМР, масс-спектрыособенно широко используются при установлении структуры алкалоидов. Так как интерпретация спектров позволяет установить наличие или отсутствие сопряженных двойных связей и различных функциональных групп (карбонильной,N-метильной,гидроксильной и др.), ароматического цикла и др.

В ИК спектре атропина полосы поглощения при 1740 см"1 указывают на наличие сложноэфирной связи; 2940 см"1 — спиртового гидроксила. В УФ спектре атропина отмечаются λπ,βχ = 252, 258, 262 нм, характерные  для сопряженных двойных связей в ароматическом цикле.

Полосы поглощения при 3220—3480см"1 в ИК спектре морфина типичны для фенольного и спиртового гидроксилов. В УФ-спектре морфина λmax=284 нм указывает на присутствие ароматического цикла.

**Распространение и роль алкалоидов в растениях**

Алкалоиды обнаружены в растениях, составляющих примерно 10% от флоры земного шара.

Алкалоиды редко встречаются в низщих растениях (грибы, Claviceps, Penicillium) и голосеменных (род эфедра). Наиболее богаты представители семейства Berberidaceae, Ranunculaceae, Papaveraceae, Fumariaceae, Apocynaceae, Gentianaceae, Asclopediaceae, Solanaceae, Lobeliaceae, Fabaceae, Rutaceae, Equisetaceae.

Алкалоиды локализуются в различных органах растений, напр., в коре хинного дерева, корнеклубнях аконита, листьях кокаинового куста, плодах бадьяна, семенах физостигмана.

В растениях алкалоиды накапливаются в виде солей лимонной, винной, янтарной, малоновой, уксусной и др. кислот. В растениях находится смесь алкалоидов,число которых может иногда достигать 50, близких по химической структуре (например, спорынья, катарантус розовый). Однако некоторые растения содержат только один алкалоид (алкалоид рицин в семенах клщевины).

Содержание алкалоидов в растениях от сотых долей процента до 1%, реже- 10-15% (кора хинного дерева).

Алкалоиды участвуют в важнейших жизненных процессах растительного организма. Они играют роль гормонов и катализаторов в дыхании растений окисляясь до пероксидов, превращаются в N-оксиды, полученный кислород используется растениями для других биолоигческих превращений.

Алкалоиды – регуляторы процесса обмена веществ и роста корневых систем.

Было установлено, что во многих случаях они [выполняют функции](http://chem21.info/info/1633408) зашиты растения от поедания насекомыми (антифиданты). Алкалоиды обладают сенсибилизирующими свойствами, за счет которой увеличивается чувствительность клеток растений к свету, в результате усиливает образование генеративных органов и фазы развития..

**Фармакологические свойства и применение алкалоидов**

Механизмы действия некоторых алкалоидов на организм человека хорошо изучены.  Алкалоиды оказывают непосредственное или рефлекторное влияние на ЦНС, на активность ферментов или на специфические рецепторы.

Стимуляция или блокада рецепторов природными алкалоидами или их производными приводит к лечению или предупреждению патологических состояний.. Некоторые алкалоиды сильно влияют на активность ферментов, действие которых связано с индукцией или снижением активности энзимов.

Алкалоиды-аналептики непосредственно или рефлекторно возбуждают центры продолговатого мозга. Их применяют в состояниях, которые связанны с угнетением ЦНС, при асфиксии (удушье, коллапс), сердечной недостаточности и др.

Алкалоиды оказывают непосредственное или рефлекторное влияние на ЦНС, на активность ферментов или на специфические рецепторы. Рецепторы получили свое название благодаря их чувствительности к природным медиаторам и их антагонистам. Например, м-холинорецепторы (чувствительные к мускарину), н-холинорецепторы (чувствительные к никотину), H1 и H2-гистаминовые, дофаминовые, серотониновые, опиоидные и пр.  Стимуляция или блокада рецепторов алкалоидами или их синтетическими аналогами и производными приводит к лечению или предупреждению патологических состояний. Алкалоиды сильно влияют на активность ферментов. Действие некоторых алкалоидов связано с индукцией или снижением активности энзимов. Например, физостигмин, неостигмин и прочие антихолинэстеразные средства снижают активность ацетилхолина. Алкалоиды-аналептики непосредственно или рефлекторно возбуждают центры продолговатого мозга. Их применяют в состояниях, которые связанны с угнетением ЦНС, при асфиксии, коллапсе, сердечной недостаточности и пр.

Часть из них непосредственно применяется в аптеках для приготовления лекарственных средств экстемпорального назначения (настои, отвары). Наибольшая часть алкалоидоносных видов используется для выделения более 100 алкалоидов в индивидуальном виде и для производства разнообразных суммарных препаратов (настойки, экстракты, концентраты и др.). На основе индивидуальных алкалоидов выпускают различные лекарственные формы (растворы, ампулы, таблетки, драже).

В XIX веке, когда первые алкалоиды были получены в чистом виде, они сразу нашли своё применение в клинической практике в качестве лекарственного средства. Алкалоиды применяются в медицинской практике чаще в виде солей.

Таблица. Применение алкалоидов в медицине

|  |  |
| --- | --- |
| Алкалоид | Фармакологическое действие |
| Атропин, гиосциамин, скополамин | Антихолинэстеразное |
| Аймалин | Антиаритмическое |
| Эметин | Антипротозойное, рвотное |
| Эргоалкалоиды | Симпатомиметическое, сосудорасщиряющее, антигипертензивное |
| Физостигмин | ингибитор ацетилхолинэстеразы |
| Хинин | антипиретическое, противомалярийное |
| Хинидин | антиаритмическое |
| Кодеин | противокашлевое средство |
| Кокаин | анестетик |
| Колхицин | средство от подагры |
| Морфин | наркотический анальгетик |
| Резерпин | антигипертензивное |
| Тубокурарин | миорелаксант |
| Винбластин, винкристин | [противоопухолевое](http://polyguanidines.ru/m_tsitostatiki.htm) |
| Винкамин | сосудорасширяющее, антигипертензивное |

Многие синтетические и полусинтетические препараты являются структурными модификациями алкалоидов, разработанными с целью усилить или изменить основное действие препарата и ослабить нежелательные побочные эффекты. Так, к примеру, налоксон, антагонист опиоидных рецепторов, является производным содержащегося в опиуме алкалоида [тебаина](http://polyguanidines.ru/m_tebain.htm).

Многие алкалоиды являются психоактивными веществами. Кокаин и [катинон](http://polyguanidines.ru/m_katinon.htm) являются стимуляторами центральной нервной системы.  [Мескалин](http://polyguanidines.ru/m_meskalin.htm) и многие индольные алкалоиды (такие как [ибогаин](http://polyguanidines.ru/m_ibogain.htm), [диметилтриптамин](http://polyguanidines.ru/m_dimetiltriptamin.htm), [псилоцибин](http://polyguanidines.ru/m_psilotsibin.htm),  ) обладают галлюциногенным эффектом. Морфин и [кодеин](http://polyguanidines.ru/m_kodein.htm) — сильные наркотические обезболивающие.

Кроме того, существуют алкалоиды, не обладающие сильным психоактивным действием, но являющиеся предшественниками для полусинтетических психоактивных веществ. К примеру, из [эфедрина](http://polyguanidines.ru/m_efedrin.htm) и [псевдоэфедрина](http://polyguanidines.ru/m_psevdoefedrin.htm) синтезируются меткатинон (эфедрон) и метамфетамин.

Алкалоиды

N

Пиридин

N

H

Пиперидин

N

Хинолизин

9

8

7

6

10

5

4

1

2

3

N

Хинолизидин

N

N

C

H

3

**DEMO**

никотин

N

H

N

анабазин

O

N

N

\_ \_

-

H

**DEMO**

Цитизин

N

N

\*

H

I

N

N

\*

H

I

**DEMO**

или

Пахикарпин -гидройодид

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

**DEMO**

тропан

N

-

C

H

3

H

O

H

Тропин

N

-

C

H

3

H

O

H

C

O

O

H

Экгонин

N

-

C

H

3

O

-

C

-

C

6

H

5

C

-

O

H

O

O

**DEMO**

Кокаин

N

7

6

5

8

4

3

2

1

Пирролизидин

C

H

3

N

1-метилпирролизидин

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**

\*

Платифиллин-гидротартрат

N

2

3

4

5

6

7

8

1

**DEMO**

Хинолин

N

7

6

1

5

4

3

2

N

C

H

2

C

H

2

C

H

H

2

C

H

2

C

C

H

2

C

H

2

8

или

Хинуклидин

N

C

H

3

O

\*

H

N

O

**DEMO**

Эхинопсин-нитрат

C

O

O

H

O

H

O

H

O

H

H

O

kinə turşusu

törəmələridir.

1

N

N

8

2

3

4

5

6

7

8

2

7

6

1

5

4

3

C

H

3

O

C

O

H

H

C

H

=

C

H

2

1

1

x

1

0

9

Хинин

1

2

3

4

5

6

7

8

N

**DEMO**

Изохинолин

N

H

1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

N

C

H

2

1-бензилизохинолин

N

-

C

H

3

**DEMO**

Апорфин

1

2

3

4

5

6

7

8

1

0

1

1

N

H

1

2

1

3

1

4

1

5

1

6

9

Морфинан

N

O

C

3

H

O

C

3

H

O

C

3

H

O

C

3

H

Папаверин

O

H

O

R

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 = H морфин

R = CH3 кодеин

O

O

3

H

C

O

3

H

C

C

H

3

N

Тебаин

1

2

3

4

5

6

7

N

H

**DEMO**

Индол

8

N

1

2

3

4

5

6

7

Индолизин (пиперолидин)

8

2

7

6

1

5

4

3

1

0

1

1

9

1

2

1

3

N

N

H

β-карболин

1

2

3

4

5

R

N

-

H

N

**DEMO**

имидазол

-

R

N

N

R1

O

O

C

H

2

Пилокарпин – R=CH3; R1=C2H5

Плокарпидин – R=H; R1=C2H5

Пилозин – R=CH3; R1=C6H5 – CHOH

O

H

O

H

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

Морфин

O

H

O

H3C

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

Кодеин

-

CH3

N

N

C2H5

O

O

C

H

2

Пилокарпин

-

H

N

N

C2H5

O

O

C

H

2

Пилокарпидин

-

CH3

N

N

C6H5 – CHOH

O

O

C

H

2

Пилозин

C

C

N

C

H

3

H

O

H

H

H

C

H

3

Эфедрин

C

C

N

C

H

3

H

O

H

H

H

C

H

3

Псевдоэфедрин

C

H

2

N

H

C

O

(

C

H

2

)

4

C

H

C

H

C

H

C

H

3

C

H

3

O

3

H

C

O

H

Капсаицин

C

3

H

C

3

H

C

C

H

2

H

C

N

H

C

N

H

2

N

H

Галегин

N

H

O

O

C

H

3

O

H

3

C

O

3

H

C

O

3

H

C

C

O

C

H

3

A

B

C

Колхицин

N

H

O

O

C

H

3

O

C

O

3

H

C

O

3

H

C

C

H

3

C

H

3

A

B

Колхамин

Колхицин: R = OCH3;

Колхикозид: R = гликозил

C

H

C

O

O

C

C

H

2

C

C

C

H

2

O

O

H

O

C

H

3

C

H

3

C

H

3

H

C

N

Платифиллин

C

C

O

O

C

C

H

2

C

C

C

H

2

O

O

H

O

C

H

3

C

H

2

C

H

3

H

C

N

Сенецифиллин

C

H

2

O

C

O

O

C

O

C

C

2

H

O

H

C

H

C

H

3

C

C

H

3

C

H

C

3

H

N

Саррацин

N

N

H

Анабазин-гидрохлорид

O

O

G

l

c

O

H

O

H

O

O

Гарпагозид

H

2

H

2

C

C

O

C

H

O

H

(-)-Лобелин

N

O

N

Афиллин

C

H

2

O

H

N

N

Лупинин

N

C

H

3

O

C

C

H

C

6

H

5

C

H

2

O

H

O

Гиосциамин

N

C

H

3

O

C

C

H

C

6

H

5

C

H

2

O

H

O

O

Скополамин

C

O

C

H

C

H

2

O

H

O

N

C

H

3

H

\*

L-гисциамин

C

O

C

H

C

H

2

O

H

O

N

C

H

3

H

\*

Trop turşusu

D-гиосциамин

C

O

C

H

C

H

2

O

H

O

N

C

H

3

H

O

\*

L-скополамин

C

H

3

N

O

H

H

Тропин

(тропан-3-α-ol)

O

N

C

H

3

O

H

Скопин

N

C

H

3

O

H

C

O

O

H

Экгонин

N

C

H

3

O

C

O

C

6

H

5

C

O

O

C

H

3

Кокаин

N

N

O

Термопсин

N

N

O

R

Цитизин R=H

Метилцитизин R=CH3

N

N

O

H

Цитизин

N

N

O

CH3

Метилцитизин

O

O

N

Секуринин

C

H

3

N

O

C

3

H

O

Нуфаридин

O

C

H

3

N

O

H

S

O

H

N

C

H

3

O

Нуфлеин

R

O

H

N

4

5

6

3

2

1

9

8

4

7

N

5

6

7

8

1

2

3

/

/

/

/

/

/

/

/

R [α]D спирт

Хинин OCH3 -1580 стереоизомеры

Хинидин OCH3 +3340

Цинхонин H +2230  стереоизомеры

Цинхонидин H -1780

H3CO

O

H

N

4

5

6

3

2

1

9

8

4

7

N

5

6

7

8

1

2

3

/

/

/

/

/

/

/

/

[α]D спирт

Хинин -1580 стереоизомеры

H3CO

O

H

N

4

5

6

3

2

1

9

8

4

7

N

5

6

7

8

1

2

3

/

/

/

/

/

/

/

/

[α]D спирт

Хинидин +3340

H

O

H

N

4

5

6

3

2

1

9

8

4

7

N

5

6

7

8

1

2

3

/

/

/

/

/

/

/

/

[α]D спирт

Цинхонин +2230 стереоизомеры

H

O

H

N

4

5

6

3

2

1

9

8

4

7

N

5

6

7

8

1

2

3

/

/

/

/

/

/

/

/

[α]D спирт

Цинхонидин -1780

O

H

N

H

2

N

C

H

3

Nativ alkaloid

N

C

H

3

O

Эхинопсин (1-метил-хиналон-4)

N

H

N

C

H

3

Эхинопсидин

C

H

3

N

O

H

N

H

2

Эхинорин

C

H

3

N

C

H

3

N

N

C

H

3

O

Эхинопсин

O

N

Ликоподин

N

O

H

C

H

3

O

O

Аннотинин

O

O

O

H

3

C

N

C

H

3

O

O

O

C

H

3

O

C

H

3

Наркотин

O

H

O

O

3

H

C

N

C

H

3

Галантамин

N

O

H

O

H

O

O

Ликорин

O

C

H

3

O

C

H

3

H

H

N

H

C

H

2

5

H

2

C

H

N

O

C

3

H

O

C

3

H

(-)-Эметин

O

C

H

3

O

C

H

3

H

H

N

H

C

H

2

5

H

2

C

H

N

O

H

O

C

3

H

(-)-Цефалеин

O

C

3

H

O

C

3

H

N

C

H

3

O

C

H

3

O

C

3

H

Глауцинn

O

3

H

C

O

3

H

C

N

C

H

3

N

3

H

C

O

H

O

C

H

3

O

O

1

2

3

4

5

6

7

1

4

9

1

0

1

1

1

2

1

3

1

4

1

2

3

4

5

6

1

3

1

2

9

1

0

1

1

/

/

/

/

/

/

/

/

/

/

/

/

Талмин

N

O

C

H

3

O

C

H

3

O

O

Канадин

O

3

H

C

O

3

H

C

N

C

H

3

N

3

H

C

O

CH3

Прог

O

C

H

3

/

1

3

1

4

O

H

O

C

H

3

O

C

H

3

O

Фетидин

O

3

H

C

O

H

O

H

O

3

H

C

C

H

3

C

H

3

N

+

Магнофлорин (таликтрин)

O

O

O

C

H

3

O

C

H

3

N

8

5

H

2

C

6

1

3

1

2

1

1

1

0

9

4

3

2

1

A

B

D

C

O

H

-

Берберин

N

O

O

O

H

O

C

H

3

O

C

H

3

C

H

2

Берберин

N

H

C

H

3

N

Гарман

N

H

C

H

3

N

O

C

3

H

Гармин

N

N

O

H

Пеганин (вазицин)

N

N

O

H

O

Вазицинон

Дезоксипеганин-гидрохлорид

O

C

3

H

N

H

N

C

H

3

Гармалин

O

O

C

H

3

C

H

3

Малтол

O

H

N

C

H

3

O

O

O

O

Хелидонин

N

C

H

3

O

O

O

O

O

Протопин

N

C

H

3

O

O

O

O

C

H

3

O

C

H

3

Аллокриптопин

O

O

N

C

H

3

O

C

H

3

O

3

H

C

+

Хелеритрин

O

O

O

O

N

+

Коптизин

N

C

H

3

+

O

O

O

O

Сангвинарин

N

O

C

H

3

O

C

H

3

O

3

H

C

O

3

H

C

Гиндарин

N

O

C

H

3

O

C

H

3

O

3

C

H

O

C

3

H

Ротундин

O

O

3

H

C

O

3

H

C

N

H

Стефанин

N

N

C

H

3

H

Гарман

N

N

C

H

3

H

O

C

3

H

Гармин

R

1

2

R

N

C

H

3

N

H

Кислота лизергиновая

Кислота лизергиновая R1- H; R2- COOH

Кислота изолизергиновая R1- COOH ; R2 -H

Эргобазин (эргометрин)

R1 – H; R2 – CO – NH – CH – CH2O

|

CH3

H

HOOC

N

C

H

3

N

H

Кислота лизергиновая

COOH

H

N

C

H

3

N

H

Кислота изолизергиновая

H

N

C

H

3

N

H

CO – NH – CH – CH2O

Эргобазин (эргометрин)

C

H

O

O

R

3

N

N

O

H

R

2

1

R

N

H

H

N

H

C

O

N

C

H

3

H

H

Эргоалкалоиды:

R1 R2 R3

Эрготамин - H - H - CH2C6H5

Эргозин - H - H - CH2CH(CH3)2

Эргостин - CH2CH3 - H - CH2C6H5

Эргокритсин - CH3 - CH3 - CH2C6H5

Эргокриптин - CH3 - CH3 - CH2CH(CH3)2

Эргокорнин - CH3 - CH3 - CH(CH3)2

C

H

O

O

CH2C6H5

N

N

O

H

H

H

N

H

H

N

H

C

O

N

C

H

3

H

H

Эрготамин

C

H

O

O

CH2CH(CH3)2

N

N

O

H

H

H

N

H

H

N

H

C

O

N

C

H

3

H

H

Эргозин

C

H

O

O

CH2C6H5

N

N

O

H

H

CH2CH3

N

H

H

N

H

C

O

N

C

H

3

H

H

Эргостин

C

H

O

O

CH2C6H5

N

N

O

H

CH3

CH3

N

H

H

N

H

C

O

N

C

H

3

H

H

Эргокристин

C

H

O

O

CH2CH(CH3)2

N

N

O

H

CH3

CH3

N

H

H

N

H

C

O

N

C

H

3

H

H

Эргокриптин

C

H

O

O

CH(CH3)2

N

N

O

H

CH3

CH3

N

H

H

N

H

C

O

N

C

H

3

H

H

Эргокорнин

H

N

H

C

O

N

C

H

3

N

H

C

H

C

H

2

O

H

C

H

3

H

Эргобазин

N

H

C

H

3

N

H

1

2

3

4

6

7

8

9

1

0

1

1

1

2

1

3

1

4

1

5

5

8

Эрголин

N

H

C

H

3

N

H

H

C

O

O

H

5

8

D-лизергиновая кислота

N

H

C

H

3

N

H

C

O

O

H

H

5

8

D-изолизергиновая кислота

H

N

N

H

2

C

O

O

H

A

B

H

N

2

H

C

R

C

H

3

N

R

R

A

B

D

C

H

N

O

C

D

C

H

3

N

C

H

A

B

N

H

R

8

H

Триптофан Клавины Эргоалкалоиды

N

C

3

H

C

H

3

N

N

H

Бревиколин

O

C

3

H

H

N

H

N

H

H

C

O

O

C

3

H

O

C

H

3

O

C

O

O

C

H

3

O

C

H

3

O

C

H

3

Резерпин

O

O

C

3

H

C

N

N

A

B

D

C

E

O

-

+

Серпентин

O

H

C

H

3

N

N

O

H

C

2

H

5

Аймалин

1

2

Иохимбан: R1 = R2 = H

β-иохимбин: R1 = CH3OOC; R2 = OH

N

H

N

1

R

2

Резерпин: R1 = OCH3;

R2 = 3,4,5-триметоксибензоил

Рессиннамин: R1 = OCH3;

R2 = 3,4,5-триметоксисиннаоил

N

H

N

H

H

C

O

O

C

3

H

C

H

3

O

H

Раубазин

H

N

H

H

N

H

C

H

2

O

H

O

H

Сарпагин

1

R

2

R

N

O

O

N

R1 R2

Стрихнин H H

Бруцин OCH3 OCH3

H

H

N

O

O

N

Стрихнин

H3CO

H3CO

N

O

O

N

Бруцин

N

N

H

C

O

O

3

H

C

Катарантин

N

N

H

C

O

O

3

H

C

O

H

N

N

CH3

O

C

3

H

O

H

C

O

C

H

3

O

O

C

O

C

H

3

Винкалейкобластин (винбластин

N

N

H

C

O

O

3

H

C

O

H

N

N

CHO

O

C

3

H

O

H

C

O

C

H

3

O

O

C

O

C

H

3

Лейкокристин (винктрситин)

N

N

H

C

O

O

3

H

C

O

H

N

N

R

O

C

3

H

O

H

C

O

C

H

3

O

O

C

O

C

H

3

Винкалейкобластин (винбластин)

Лейкокрстин (винкристин)

C

N

N

O

H

O

C

O

C

H

3

C

O

O

3

H

C

H

3

уйнузлаля оту оту вя тохуму...464...........................439.425.........316щи ися чылпагдыр.

Виндалин

N

O

C

3

H

H

N

H

H

O

H

C

O

O

C

H

3

O

C

O

C

H

3

Виндолин

N

N

O

H

C

H

3

C

O

O

Винкамин

N

N

O

H

C

H

3

C

O

O

O

C

3

H

Винсин

O

N

C

3

H

O

C

H

3

N

N

N

C

H

3

1

2

3

4

5

6

7

8

9

Кофеин

O

N

C

3

H

O

C

H

3

N

N

N

H

Теофиллин

O

O

H

O

H

O

H

O

H

O

H

O

O

H

O

H

O

H

O

H

O

H

8

6

1

Катехин-61,8-димер

O

O

H

O

H

O

H

O

H

O

H

O

O

H

O

H

O

H

O

H

O

H

8

4

Катехин-4,8-димер

N

N

C

H

3

O

N

H

O

N

C

H

3

Теобромин

O

H

C

H

3

C

H

3

C

3

H

N

H

C

H

3

O

Соласодин

O

O

A

D

B

C

1

7

Прогестерон

O

N

O

O

H

H

Ийервин

N

C

H

3

C

H

3

O

O

H

O

C

O

C

H

3

O

C

O

C

H

3

O

H

O

C

O

C

(

C

H

3

)

2

O

H

O

H

O

H

C

H

3

O

C

O

C

C

H

3

O

H

C

H

2

C

H

3

Протовератрин A

O

H

O

C

H

3

O

O

C

O

C

O

C

H

3

O

C

H

3

O

C

3

H

O

H

2

C

5

H

N

O

C

H

3

Аконитин

O

H

2

C

5

H

O

C

H

3

N

O

O

N

H

C

O

C

H

3

O

C

H

3

O

C

H

3

O

H

Лаппаконитин

**Гликоалкалоиды (стероидные алкалоиды).**

Гликоалкалоиды – производные циклопентанпергидрофенантрена с атомом азота, сочетающие свойства стероидных сапонинов и алкалоидов.

Гликоалкалоиды чаще всего применяются для синтеза гомональных перпаратов типа кортизона.

В основе структуры стероидных алкалоидов лежит скелет циклопентанопергидрофенантрена, связанный с гетероциклической системой. В положении 3 находится группа ОН, через которую присоединяется углеводная часть молекулы; в положениях 10, 13, 18 — метильные группы.  У большинства алкалоидов стероидных в положениях 5, 6 имеется двойная связь. Углеводная часть молекулы представлена D-глюкозой, D-галактозой, L-рамнозой, L-арабинозой, D-ксилозой, L-фруктозой и D-глюкуроновой и D-галактуроновой кислотами.

Стероидные алкалоиды подразделяют на 2 группы: 1) азотсодержащие аналоги сапонинов. Чаще всего встречаются у представителей рода паслен.  Алкалоиды этой группы образуют нормальные (соласодин) и изоряды соединений (томатидин).  2) азотсодержащие стероидные соединения, в которых кольца Е и F сконденсированы. Эти соединения чаще всего встречаются у видов родов паслен и чемерица. Эта группа в свою очередь подразделяется на 2 подгруппы: а) йервератровые стероидные гликоалкалоиды. Их молекула содержит до 3 атомов кислорода, к типичным представителям данной подгруппы относятся йервин, рубийервин, изорубийервин, верамарин, вертицин и т. д.

b) цевератровые стероидные алкалоиды. В их молекуле более 3 атомов кислорода. Основные этой подгруппы — сабин, верацевин, гермин.

*Физико-химичесике свойства.*

Стероидные алкалоиды, в основном, кристаллические вещества, хорошо кристаллизующиеся из 80%-ного этилового спирта. Встречаются аморфные гликоалкалоиды, как, например, соланокапсидин. Гликоалкалоиды — оптически активные соединяя, имеющие определенный угол вращения. Они почти не растворяются в воде, этиловом эфире и хлороформе, растворяются в теплом этиловом спирте.

В результате наличия атома азота в агликоне стероидные алкалоиды обладают основными свойствами и могут образовывать соли. Соли большинства гликоалкалоидов — аморфные вещества (кроме кристаллического хлоргидрата соланина), температура плавления которого 212 °С {с разложением). Как и соли других алкалоидов, соли гликоалкалоидов растворимы в воде.

Стероидные алкалоиды подвергаются ферментативному и кислотному гидролизам. Щелочной гидролиз проводится редко. Так как некоторые гликоалкалоиды устойчивы к щелочам.

*Выделение из растительного сырья*

Одним из распространенных методов выделения гликоалкалоидов является кислая экстракция разбавленными кислотами с поледующим осаждением аммиаком. С этой целью используются разведенная серная кислота 0,5—2%-ный раствор азотной и ортофосфорнои кислот, 2%-ный раствор холодной метафосфорной кислоты, 5 %-ная уксусная кислота и др. Недостаток кислотной экстракции - плохая фильтрация рыхлого осадка «сырых» гликоалкалоидов, что частично можно избежать, применяя для подщелачивания не раствор аммиака, а известковое молоко.

Экстракция подкисленными спиртами приводит к загрязнению экстрактов большим количеством сопутствующих веществ, которые затрудняют дальнейшее проведение анализа и препаративного выделения гликоалкалоидов и их агликонов.

Приготовление извлечения

Измельченное растительное сырье заливают 5%-ным раствором уксусной кислоты в соотношении 1 : 10, взбалтывают на вибраторе 40 мин, затем отфильтровывают через бумажный фильтр. К 1 мл извлечения прибавляют несколько капель 1%-ного раствора холестерина в этиловом спирте. Образуется осадок.

При разделении гликоалкалоидов методом колоночной хроматографии в качестве сорбента применяют нейтральный оксид алюминия (II) и (III) степени активности по Брокману, а элюирование проводят смесью бензола с хлороформом.

Свободные агликоны хорошо разделяются на неактивном нейтральном оксиде алюминия. Элюирование проводится смесью этилацетата и гексана (в соотношении 7:3).

Для идентификации и установления строения гликоалкалоидов широко используются методы УФ, ИК и ПМР спектроскопии.

*Качественные реакции.*

 Для обнаружения [стероидных алкалоидов](http://chem21.info/info/75569) и их агликонов в [растительном сырье](http://chem21.info/info/11840) [применяются реакции](http://chem21.info/info/569063) осаждения и окрашивания. А также используют бумажную, тонкослойную хроматографию.

Гликоалкалоиды осаждаются холестерином, дигитонином, дают [реакции окрашивания](http://chem21.info/info/15027) с н-оксибензальдегидом,  [анисовым альдегидом](http://chem21.info/info/35832), резорцином, формальдегидом.  [Наиболее часто используется](http://chem21.info/info/1656697) реакция Альберта (формальдегид в [сильнокислой среде](http://chem21.info/info/754521)) — в присутствии гликоалкалоидов появляется малиново-красное окрашивание.

При обнаружении [стероидных алкалоидов](http://chem21.info/info/75569) методом бумажной хроматографии используются различные смеси растворителей метиленлэтилкетон, [насыщенный водой](http://chem21.info/info/175601) –н-бутанол— вода (10 2 5) и др. Для обработки хроматограмм  [применяются реактив](http://chem21.info/info/1650923) Драгендорфа или [хлороформный](http://chem21.info/info/1899028) раствор треххлеристой сурьмы с последующим непродолжительным нагреванием при 105. Гликоалкалоиды постепенно окрашиваются в кирпично-красное окрашивание.

В качестве сорбента при использовании тонкослойной хроматографии используется силикагель. В качестве системы растворителей используются н-бутанол-метиловый спирт-диэтиламин (17:1:2); хлороформ-метиловый спирт – уксусная кислота (18:1:1); хлороформ – 25% ный аммонийный раствор (1000:1); гексан-ацетон (4:1) и др. Хроматограммы обрабатывают парами йода.

*Количественное определение.*

Существующие методы количественного определения стероидных алкалоидов можно разделить на следующие группы.

1. Титрометрические методы. Гликоалкалоиды хорошо оттитровываюгея соляной кислотой с диметиловым желтым. Недостаток титромегрических методов — длительность промывания гликоалкалоидов от аммиака.

2. Метод бромирования.  Гликоалкалоиды, имеющие двойную связь в положении 5, 6, могут количественно бронироваться пиридинсульфатбромидом. Этот метод пригоден только для анализа препаратов соласодина, а не растительного сырья и полупродуктов его производства.

3. «Сахарные» методы. После проведения кислого гидролиза гликоалкалоидов и осаждения агликонов проводят титрование отщепившихся сахаров 0,1 н. перманганатом калия. Недостатком «сахарных» методов является то, что некоторые сахара могут выпадать в осадок вместе с «сырыми» гликоалкалоидами и, таким образом, завышать результаты анализа.

4. Гравиметрический методй. Схема метода сводится к следующему: гликоалкалоиды экстрагируют из растительного сырья разбавленным раствором H3S04 с последующим осаждением их раствором аммиака.  Полученный осадок гликоалкалондов обрабатывают кипящим этиловым спиртом и гидролизуют разбавленным раствором НСL при кипячении.  После подщелачивания агликоны исчерпывающе экстрагируют бензолом. Растворитель отгоняют, остаток высушивают при 120 С до постоянной массы и взвешивают.

5. Колориметрические методы. Хотя стероидные алкалоиды дают реакции окрашивания со многими альдегидами, для количественного определения применяется лишь реакция с формальдегидом в сильнокислой среде (малиново-красное окрашивание). Окрашивание с другими альдегидами не подчиняется закону Ламберта — Бера.