Лекция № 4 Алкалоиды, гликозиды: их физиологическая роль

План лекции:

1) Алкалоиды и их физиологическая роль

2) Получение алкалоидов

1. **Алкалоиды и их физиологическая роль**

**Алкалоиды** - это природные азотсодержащие органические соединения основного характера, образующиеся в растительных организмах, имеющие сложный состав и обладающие сильным физиологическим действием.

В естественных условиях алкалоиды содержат лекарственные травы и растения. Сегодня известно около10000 наименований этих веществ и почти все они добыты как раз из такого сырья. В частях грибов, клетках бактерий, водорослей, иглокожих алкалоидов не обнаружено. Из клеток некоторых животных были извлечены соединения алкалоидной природы, однако, их совсем немного. Таким образом, получается, что основной поставщик, неиссякаемый источник данных веществ для медицинских целей, быта человека, промышленности - это растения, содержащие алкалоиды.

Алкалоиды являются органическими основаниями и дают соли с кислотами. В большинстве случаев алкалоиды содержатся в растениях в виде солей яблочной, винной, лимонной и других кислот. В виде солей они растворимы в воде. Свободные алкалоиды могут быть получены путемобработки солей щелочами. В свободном виде алкалоиды, как правило, нерастворимы в воде, но растворяются в органических растворителях.

Среди природных биологически активных веществ алкалоиды являются основной группой, из которой современная медицина получила большое количество лекарственных средств.

В народной медицине алкалоиды применялись издавна. В настоящее время открыто около 10 000 алкалоидов, из которых около4 000 имеют доказанное строение.

Классификация алколоидов была создана академиком А. П. Ореховым и в основе нее лежит тип и структура гетероцикла с атомами азота в них:

1. Пирролидин, пирролизидин и их производные. К этой группе относят алкалоиды, как платифиллин, саррацин, сенецифиллин и другие, где в основе структуры содержатся сложные пятичленные гетероциклы, соединенные друг с другом, в состав которых входит атом азота.

2. Пиперидин и пиридин, их производные. Представители: анабазин, лобелин, где основой являются шестичленные сложные циклы с азотом.

3. Хинолизидин и его соединения. К этой группе относятся: пахикарпин, термопсин и другие, в качестве основы сложные шестичленные гетероциклы, соединенные между собой и азотом.

4. Производные хинолина - хинин, эхинопсин.

5. Соединения изохинолина: сальсалин, морфин и папаверин, используемые в медицине, а также алкалоиды в растениях барбариса, мачка и чистотела.

6. Производные тропана - гиосциамин, атропин, скополамин, где строение представлено сложно конденсированными, переплетенными между собой пирролидиновыми и пиперидиновыми кольцами.

7. Индол и его соединения - резерпин, стрихнин, винбластин и другие, имеющие сложное сочетание пяти- и шестичленных циклов с атомами азота в структуре.

8. Кофеин из чайных листьев и семян растения кола, относитсящихся к производным пурина - сложным соединениям из разных гетероциклов и несколькими атомами азота в составе.

9. Эфедрин и его соединения - сферофизин, колхицин и колхамин.

10. Стероиды - кортикостероиды и половые гормоны**.**

Общим для всех алкалоидов свойством является также то, что они представляют собой физиологически чрезвычайно активные вещества, оказывающие сильное действие на животный организм. Многие из них являются ядами.

Алкалоиды оказывают сильное действие на организм человека и животных, и связи с этим выделяют следующие группы:

- алкалоиды, действующие на ЦНС, или седативного действия - транквилизаторы (снимают напряжение, тревогу, страх, улучшают сон). Огромное воздействие их оказывается на нервную систему, окончания нервных клеток, синапсы, нейромедиаторные процессы;

- стимуляторы спинного мозга - стимулируют скелетные мышцы и мышцы сердца. Применяются при парезах, параличах, атонии желудка, при повышенной утомляемости, при пониженном АД, при отравлении снотворными и наркотиками. В токсических дозах – это судорожные яды (препараты семян чилибухи- стрихнина нитрат, сухой экстракт чилибухи и её настойка).

- алкалоиды, действующие на периферические нейромедиаторные процессы (ингибиторы холинэстеразы), стимулируют процессы возбуждения, повышают тонус гладкой мускулатуры, используются при парезах, параличах, миопатии, миастении, ДЦП (галантомицина гидробромид из листьев унгернии, дезоксипеганина гидрохлорид из травы гармалы, пахикарпина гидройодид); антихолинергические – уменьшают спазм, снижают тонус гладкой мускулатуры бронхов, органов дыхания, брюшной полости, снижают секрецию слюнных, потовых желёз (атропин, настойка и экстракт красавки, скополамина гидрохлорид, платифилина гидротартрат);

- алкалоиды, действующие в области чувствительных нервных окончаний, т.е. отхаркивающие- алкалоиды травы термопсиса;

- алкалоиды, действующие на сердечно-сосудистую систему (алкалоиды хины, аймалин из раувольфии), вызывает антиаритмическое, спазмолитическое, гипотензивное, желчегонное действия, улучшающее кровоснабжение;

- алкалоиды, улучшающие мозговое кровообращение (алкалоиды барвинка малого препарат винпоцетин), спазмолитические (папаверин, теобромин, теофиллин), гипотензивные (резерпин, раунатин, препараты барвинка малого), желчегонные (берберина бисульфат, настойка листьев барбариса, алкалоиды чистотела);

- стимулирующие мускулатуру матки- препараты спорыньи (эргомитрин, эрготамин), противомикробные алкалоиды или антипротозойные (хинин), против вшей (чемеричная вода, для лечения трихомонадов) и противозачаточное (алкалоиды кубышки), при язвах, незаживающих ранах (сангвиритрин, сангвинерин);

- обладающие противоопухолевым действием (винбластин и винкристин), наиболее ценные алкалоиды из катарантуса розового.

Алкалоидоносное сырье используется для приготовления настоек, экстрактов, но наиболее типичный путь использования - это выделение индивидуальных алкалоидов или суммы алкалоидов в виде солей.

1. **Получение алкадоидов**

В большинстве случаев процесс выделения (получения) алка­лоидов из растительного сырья подразделяют на 3 основные стадии:

I) извлечение алкалоидов из растительного сырья;

2) очистка по­лученных извлечений;

3) разделение суммы алкалоидов и очистка алкалоидов.

*Извлечение алкалоидов из растительного сырья*. Из раститель­ного сырья алкалоиды могут быть извлечены в виде свободных осно­ваний и в виде солей.

Извлечение свободных оснований алкалоидов из растительного сырья проводится различными органическими растворителями. Для более полного извлечения следует подобрать растворитель, облада­ющий хорошей растворяющей способностью по отношению к извле­каемым алкалоидам. 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 алкалоиды необходимо 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 подкисления 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, 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 смесь (сумму) алкалои­дов.

2. Извлечение алкалоидов из растительного сырья, полученное экстракцией 1-2 %-ным раствором кислоты, подщелачивают и после этого основания алкалоидов извлекают органическим растворите­лем. Если алкалоиды извлекали спиртом (этиловый, метиловый), то 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 рейкции.

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

Таким образом, ионообменная хроматография является методом, при котором для очистки (разделения) используется процесс обмена ионов между растворенным веществом и ионообменными сорбентами.

*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 и их различных моди­фикаций, позволяющих разделить сумму алкалоидов на отдель­ные алкалоиды. Отметим только основные принципы разделения суммы алкалоидов.

Разделение суммы алкалоидов путем получения солей или других производных. Этот метод основан на том, что в некоторых случаях при обработке суммы алкалоидов каким-либо реактивом в реакцию вступают не все алкалоиды смеси, а часть или один из алкалоидов. Например, так можно разделить фенольные и нефенольные алка­лоиды (эметин и цефаэлин). Можно разделить довольно сложную смесь алкалоидов путем получения различных солей алкалоидов (гидрохлориды, гидробромиды, оксалаты, иодиды, пикраты и др.) и дальнейшей перекристаллизацией их.

Разделение суммы алкалоидов хроматографическим методом. Этот метод используется как для очистки, как и разделения алка­лоидов. Разделение алкалоидов основано на том, что они обычно имеют различную адсорбционную способность. Например, хромато­графическим методом из сложной смеси алкалоидов мака можно выделить морфин, из суммы алкалоидов эфедры - эфедрин.

Через колонку, заполненную соответствующим сорбентом, про­пускают раствор или извлечение, содержащее несколько алкалои­дов. Десорбцию (элюирование) проводят подходящим растворите­лем или смесью растворителей. При этом получают несколько фрак­ций, содержащих индивидуальные алкалоиды или менее сложную смесь алкалоидов. Если необходимо, отдельные фракции подвергают повторному хроматографированию.

Разделение суммы алкалоидов по различной температуре кипения. В случае присутствия в смеси летучих алкалоидов разделить их можно путем фракционной перегонки. Так, например, кониин и конгидрин (алкалоиды болиголова пятнистого) сильно отличаются по температуре кипения. Перегонку обычно проводят при пони­женном давлении.

Вопросы для самоконтроля:

1. Определение алкалоидов
2. Классификация алколоидов
3. Функциональная роль алкалоидов
4. Получение алкалоидов
5. Извлечение алкалоидов
6. Очистка извлечений, основанная на различ­ной растворимости свободных оснований алкалоидов и их солей.
7. Очистка извлечений хроматографическим методом
8. Разделение суммы алкалоидов