

№ 6 дәріс

Пәннің атауы: Табиғи қосылыстар химиясы

Дәріскер: Ph.D., доцент Сейтимова Гульназ Абсаттаровна

Тақырыбы: Табиғи гетероциклді қосылыстар. Алкалоидтардың классификациясы.

Дәрістің мақсаты: Табиғи гетероциклді қосылыстардың құрылысын, қасиеттерін және биологиялық белсенділігін түсіндіру. Алкалоидтардың классификациясы, химиялық құрылысы, табиғатта таралуы және медицинада қолданылуын түсіндіру. Өсімдік шикізатынан алкалоидтарды бөліп алу және сапалық анықтау әдістерін үйрету.

Негізгі сұрақтар: Табиғи гетероциклді қосылыстар туралы түсінік. Алкалоидтардың негізгі химиялық және құрылымдық ерекшеліктері. Алкалоидтарды классификациялау принциптері. Табиғатта алкалоидтардың таралуы. Алкалоидтардың биологиялық және фармакологиялық белсенділік қасиеттері. Өсімдік шикізатынан алкалоидтарды бөліп алу әдістері. Алкалоидтарды сапалық анықтаудың негізгі реакциялары мен әдістері.

Алкалоидтар – құрамында азоты бар органикалық қосылыстар, құрамы өте күрделі, әдетте, өсімдіктердің екіншілік метаболиттері болып табылады. Олар күшті биологиялық және физиологиялық белсенділікке ие.

1986 ж. қарай өсімдік түрлерінің 5 %-нан 6000-ға жуық алкалоидтар бөлінді және олардың құрылысы анықталды.

«Алкалоид» деген атау екі сөзден тұрады: араб тілінде «*alkali*» – сілті және грек тілінде «*eidos*» – ұқсас. Алкалоидтардың көбісі негіздік қасиетке ие (алкалоид – өсімдік сілтісі).

Өсімдік құрамында алкалоидтар мөлшері көп емес және шамамен пайыздың мыңдық үлесінен бірнеше пайызға дейін ауытқиды. Тек сирек жағдайларда кейбір өсімдіктердің құрамында шамамен он пайыздай немесе одан да көп мөлшерде алкалоидтары болады. Мысалы, хин ағашының қабығында 15-20 % алкалоидтар кездеседі. Дәрілік шикізатта алкалоидтардың жалпы мөлшері (алкалоидтер қосындысы) 0,1-2 % дейін ауытқиды.

Кейбір өсімдіктердегі алкалоидтар оның барлық бөліктерінде айтарлықтай мөлшерде болады (кәдімгі итжидек, кавказдық итжидек), бірақ көптеген өсімдіктерде мөлшерле айтарлықтай көп немесе өсімдіктің тек бір бөлігінде ғана жиналады. Алкалоидтар кейбір өсімдіктердің жапырақтарында (қытай шайы, қара меңдуана, шала бұталы секуринеге); ал басқаларында тұқымы немесе ұрықтарында (нағыз сасық меңдуана, жұмырбас лақса, аққурай лақса, чилибуха); үшіншілерінде – жер асты бөліктерінде (раувольфия, тамаша лапыз, скополия) немесе қабығында (хин ағашы) жинақталады.

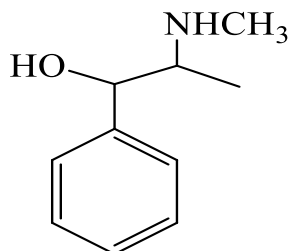
Азот атомы гетероциклда немесе бүйір тізбекте орналасады. Алкалоидтардың көбі спецификалық, физиологиялық әсер етеді, олардың көбі жеке зат ретінде медицинада препарат ретінде көп қолданылады. Мысалы: көпке танымал жүрек – тамырларына арналған заттар (резерпин), спазмолиттік заттар (кофеин), ұйықтатқыш және наркотикалық препараттар (кокаин, морфин), малярияға қарсы (хинин), ісікке қарсы препараттар (колхамин, винбластин, винкристин). Кейбір алкалоидтар күшті у.

Алкалоидтардың құрылысы әртүрлі жәй алкилароматты аминдерден (эфедрин) бастап құрылымында 1-ден 4-ке дейін азот атомдары бар өте күрделі конденсирленген гетероциклді жүйелерге дейін болады.

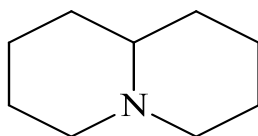
Химиялық классификациясы:

- Азот атомы жанама бүйір тізбекте орналасқан алкалоидтар
- Пирролидинді
- пирролизидинді
- пиридинді
- пиперидинді
- пиперидинді және пирролидинді конденсирленген алкалоидтар (тропан)

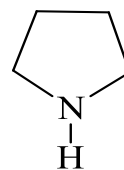
- Хиолизидинді алкалоидтар
- Хиолинді алкалоидтар
- Изохиолинді алкалоидтар
- Индолды алкалоидтар
- Имидазолды алкалоидтар.
- Пуринді алкалоидтар
- Дитерпенді алкалоидтар
- Стероидты алкалоидтар



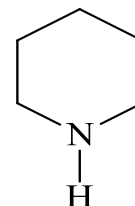
эфедрин



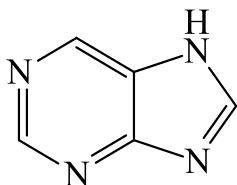
хиолизидин



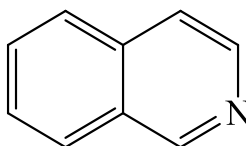
пирролидин



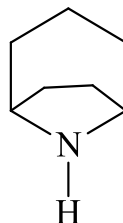
пиперидин



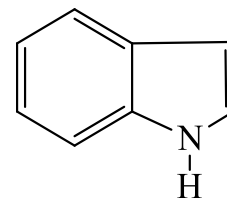
пурин



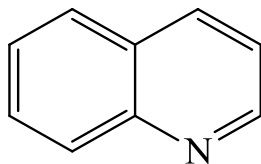
изохиолин



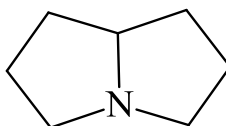
тропан



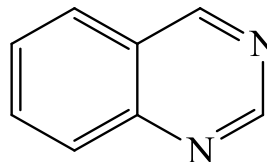
индол



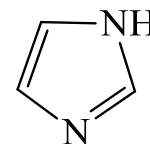
хиолин



пирролизидин



хиназолин

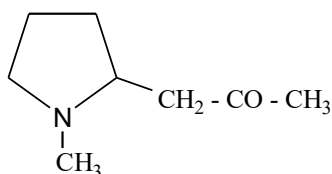


имидазол

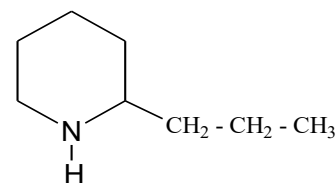
Әлсіз негіз болғандықтан алкалоидтар тұз түзеді, олар сілтінің, аммиактың, карбонаттардың әсерінен бос күйінде негіз бөліп шығарады.

Алкалоидтар – спирте, эфирде, хлороформда, дихлорэтанда жақсы еритін негіз. Алкалоидтардың тұздары спирттен басқа органикалық еріткіштерде ерімейді.

Пирролидин, пиперидин, пиридинді алкалоидтардың табиғатта көп кездесетін өкілдері:



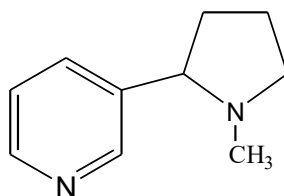
Гигрин



Кониин

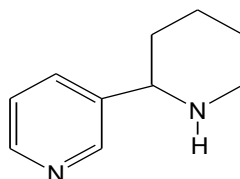
Гигрин коканың жапырағынан бөлінген (*Erythroxylon coca Lam*, Оңтүстік Америка). Ол жалпы стимулдеуші әсер етеді.

Кониин – улы алкалоид, болиголов крапчатый (*Conium maculatum L.*) өсімдігінің тұқымынан бөлінген. Сізгіш нервтерді парализдейді.



Никотин 3-(1-метил-2-пирролидинил)пиридин

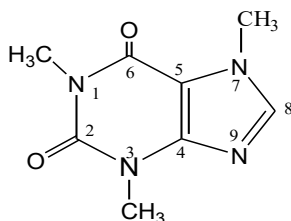
Никотин – улы алкалоид, табактың жапырағында 8%-ға дейін никотин болады. Никотин атауы табактың *Nicotiana tabacum* өсімдігінің латынша атына байланысты аталған. Никотиннің әсері. Күшті у. Нерв жүйесінің параличін туғызады (тыныс алу тоқтайды, жүректің соғуы тоқтайды, өледі). Адам үшін орташа дозасы - 0,5—1 мг/кг. Қатаң жағдайда никотинді тотықтырып никотин қышқылын алады, және оның негізінде синтезде басқа препараттарды алу үшін қолданады



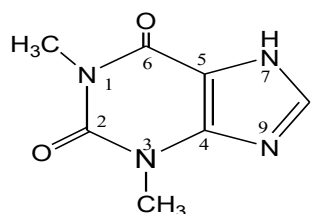
Анабазин

Анабазин – улы алкалоид. Ол ежовник безлистный (*Anabasis aphylla* L. Орталық Азия) бөлініп алынған. 1929 жылы Орехов және Массажетов Орта Азиялық өсімдік *Anabasis aphylla* L. зерттеп құрамы $C_{10}H_{14}N_2$ түрде болатын жаңа сұйық алкалоидты ашты. Олар Меньшиковпен бірлесе отырып оның құрамын дәлелдеді (α -пиперидил β -пиридин). Бұрын анабазин инсектицид ретінде қолданылды, бірақ қазіргі уақытта жоғарғы улылығына байланысты өндірістен алынып тасталды.

Пуринді алкалоидтардың өкілдеріне кофеин, тиобромин, теofilлин жатады.



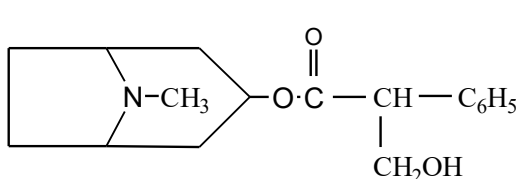
Кофеин
(1,3,7 –триметилксантин)



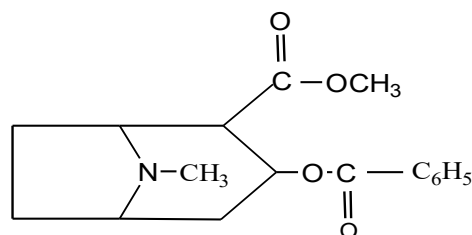
Теofilлин
1,3 - диметилксантин

Кофеин – эффективті зат, орталық нерв жүйесін қоздырады және жүректің жұмысын реттейді. Физикалық қасиеті – ақ ине тәрізді кристаллдар немесе ақ кристаллды ұнтақ.

Өсімдіктен бөлінген және медицинада қолданылатын тропанды (пиперидинді және пирролидинді конденсирленген алкалоидтар) алкалоидтарының туындылары:



Атропин



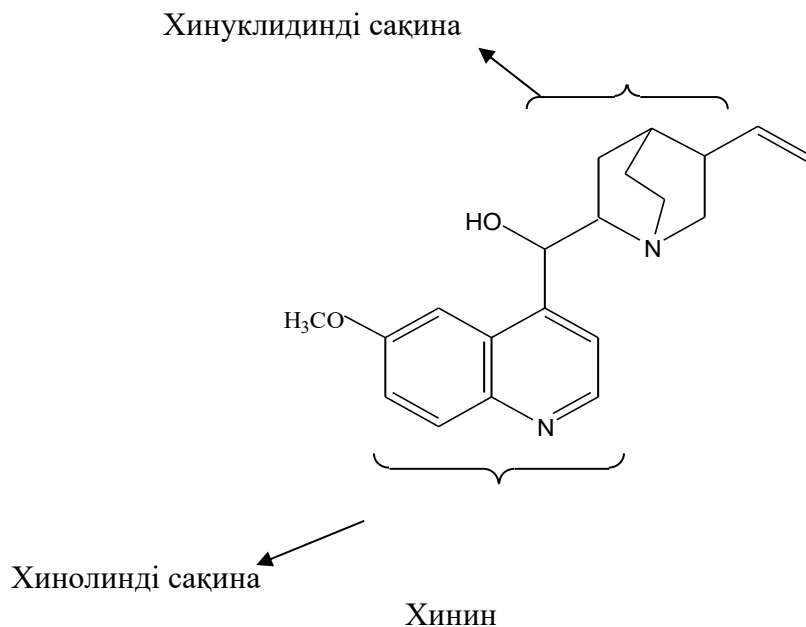
Кокаин

Атропин – кәдімгі красавка (*Atropa belladonna*), өсімдігінен бөлінген. Сонымен қатар,

кәдімгі дурман (*Datura stramonium*), қара белең (*Hyoscyamus niger*) өсімдіктерінен де бөлінген. Жоғарғы улылығына қарамастан медицинада көз ауруларының практикасында қолданылады.

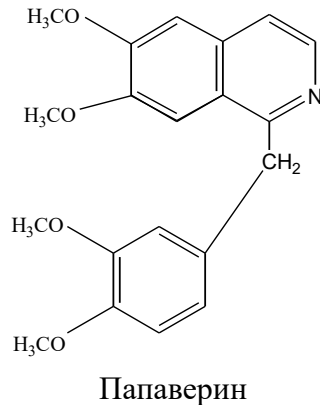
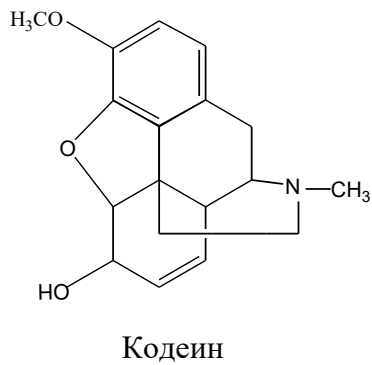
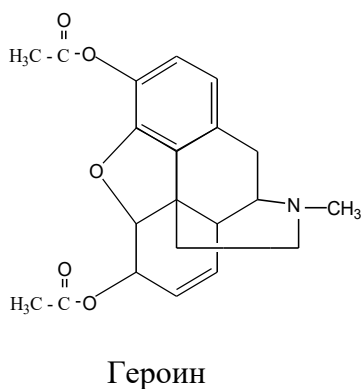
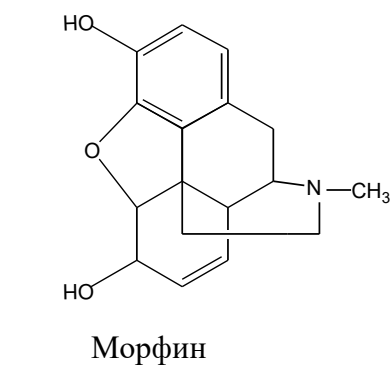
Кокаин – коканың жапырағындағы (*Erythroxylon coca Lam.*) ең негізгі алкалоид. Медицинада гидрохлорид ретінде қолданылады (көз, мұрын, зәр шығару және стоматологиялық операцияларда жергілікті жансыздандырғыш ретінде қолданылады).

Хинолинді алкалоидтардың қатарына – хинин жатады.



Хинин – хин ағашының қабығынан бөлінген. Хининнің құрамына екі гетероциклді жүйелер жатады: хинолин және хинуклидин. Хинин малярияға қарсы препарат ретінде қолданылады.

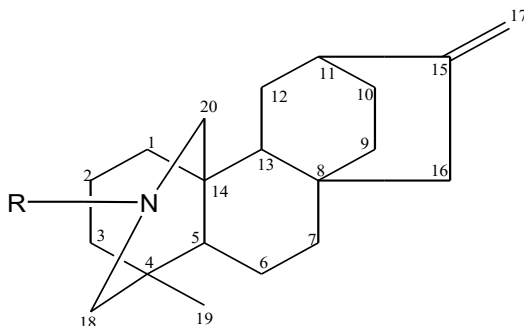
Морфин тобының алкалоидтары:



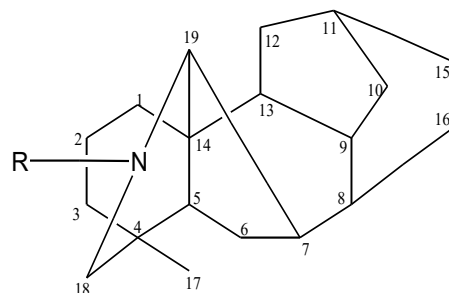
Дитерпенді алкалоидтар

Дитерпенді алкалоидтарды 2 үлкен топқа бөледі:

- 1) Атизиндер (скелетінде 20 көміртек атомы болады);
- 2) Аконииндер (құрылысы 19 көміртек атомынан тұрады)

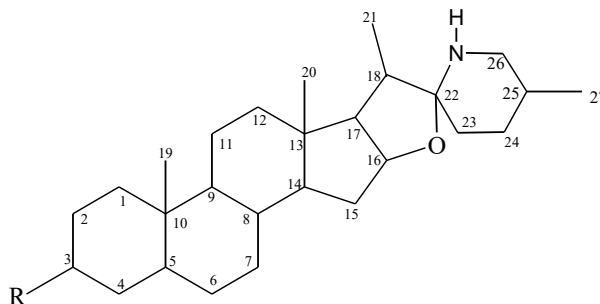


Атизинді



Аконитинді

Стероидты алкалоидтар немесе оларды гликоалкалоидтар деп те атайды.



Стероидты алкалоидтар

Физикалық қасиеттері. Ерігіштігі

Алкалоидтардың құрамы көбіне көмірсутек, сутек, азот және оттегіден тұрады. Сонымен қатар, кейбір алкалоидтардың құрамында күкірт те кездеседі. Құрамында оттегісі бар алкалоидтар кристалды заттар түрінде болады. Ал кейбір алкалоидтардың құрамында оттегі болмайды, сондықтан олар ұшқыш майлы сұйықтықтар. Көптеген алкалоидтар иіссіз, ащы дәмі бар, нақты қайнау және балқу температурасы бар оптикалық белсенді заттар.

Алкалоидтардың басым көпшілігі түссіз заттар болып табылады, бірақ аз мөлшерде түсті алкалоидтарда да кездеседі. Мысалы, берберин, серпентин, хелеритрин – сары түс берсе, сангвинарин – қызғылт сары түс береді.

Алкалоид қатары УК жарығында жарқырайды. Олардың негізгі (сілтілік) қасиеттері түрлі дәреже көрсетіледі. Табиғатта көбінесе үшінші реттік аминді алкалоидтар кездеседі, ал екіншілік аминдер сирек кездеседі. Сонымен қатар, төртінші аммоний негіздері болып табылатын алкалоидтар да бар.

Алкалоидтарды сапалық және сандық талдау әдістері

Өсімдік шикізатынан алкалоидтарды анықтау үшін көбінесе жалпы реакциялар (тұндыру) мен хроматографияны қолданады. Сонымен қатар, алкалоидтардың қышқылда ерігіштігі және сілтілендіруден кейін тұнбаға түсуі, негізді алкалоидтардың спирттік ерітіндісінің сілтімен реакцияға түсуі және т.б. қасиеттері ескеріледі. Алкалоидтарды идентификациялау үшін арнайы (түсті) реакциялар, микрокристаллоскопиялық реакциялар және хроматографиялық, спектроскопиялық, люменесценттік талдаулар және т.б. жүргізіледі.

Алкалоидтарға арналған жалпы (тұндыру) реакциялар. Тұндыру реакциялары алкалоидтардың құрамы белгісіз болса да анықтауға мүмкіндік береді. Алкалоидтар кейбір заттармен әрекеттескен кезде, суда ерімейтін қосылыстар түзеді. Бұлар ауыр металдардың тұздары, кешенді йодидтер, күрделі қышқылдар және қышқылдық қасиет көрсететін органикалық қосылыстар болып табылады. Өсімдік шикізатына сапалық реакцияларды жүргізу үшін әдетте қышқылдық сығынды дайындайды. Алкалоидтарға тиісті реактивтерді қосқанда, бірден немесе біраз уақыттан кейін тұнба пайда болады. Тұнбаның көп түзілуі алкалоидтардың сандық құрамына және реактивке сезімталдығына байланысты. Дегенмен, тазартылмаған сығындының құрамындағы басқа да органикалық қосылыстар (холин, бетаин, ақуыздар, олардың ыдырау өнімдері т.б.) жалпы реактивтермен тұнбаға түседі. Сондықтан сенімдірек нәтижелер алу үшін, жалпы реакцияларды тазартылған сығындылармен де жүзеге асырады.

Өртүрлі алкалоидтардың «тұндыру реактивтеріне» сезімталдығы бірдей емес, сондықтан реакцияны бір ғана реактивпен емес, бірнеше (5-7) реактивтермен жүргізеді. Ең жиі пайдаланылатын реактивтер: Майер (сынап дихлориді мен калий йодиді ерітіндісі), Вагнер және Бушард (йодтың калий йодидіндегі ерітіндісі), Драгендорф (негізгі висмут нитратының ерітіндісі және сірке қышқылы қосылған калий йодидінің ерітіндісі), Марме (калий йодидіндегі кадмий йодидінің ерітіндісі); танин ерітіндісі, кремний-вольфрам ерітіндісі, фосфор-молибден ерітіндісі, фосфор-вольфрам ерітіндісі, пикрин қышқылы және т.б.

Алкалоидтарға арналған арнайы реакциялар. Егер өсімдік шикізатынан белгілі бір алкалоидты немесе белгілі алкалоид тобын анықтау үшін арнайы (түсті) реакцияларды немесе микрокристаллоскопиялық реакцияларды қолданылады. Арнайы (түсті) реакцияларды жеке алкалоидтармен немесе тазартылған алкалоид қосындысымен жүргізеді.

Алкалоидтарды өсімдік шикізатынан 1-5 % қышқылдық ерітіндісімен (тұз қышқылы, күкірт қышқылы және т.б.) бөледі. Қышқылдық сығындыны аммиак немесе басқа сілті ерітінділерімен сілтілендіріп, содан кейін алкалоидтарды органикалық еріткіштердің (хлороформ, дихлорэтан, этил эфирі және т.б.) көмегімен бөледі. Органикалық еріткішті айдайды немесе фарфор ыдысында буландырады, сосын қалған қалдықпен сәйкес реакциялар жүзеге асырылады. Алкалоидтарға түсті реакцияларды жүргізу үшін концентрлі H_2SO_4 және HNO_3 , формалин (Майер реагенті), аммиак молибдаты бар концентрлі H_2SO_4 (Фреде реагенті) және т.б. сынды арнайы реактивтер қолданылады. Ал микрокристаллоскопиялық реакциялар үшін пикрин, пикролон және стифнинді қышқылдар, роданид және йодидтің металдармен комплекстері және т.б. қолданылады.

Алкалоидтарға арнайы реакциялар туралы фармацевтикалық және токсикологиялық химия бойынша нұсқаулықтарда нақты сипатталған.

Алкалоидтарды бөлу және сапалық анықтау әдістері.

1. Ұнтақталған шикізатты 5%-сірке қышқылымен (1:10 қатынаста) құйып, 1 сағат бойы араластырғыш магнитпен араластырады. Сосын фильтратты сүзіп алады.

2. 2-3 г препаратқа 15 мл хлороформ құйып, оған 1 мл концентрлі аммиак ерітіндісін 1 сағат бойы араластыра отырып тамшылатып қосады. Хлороформды экстракты бөлігіш воронкада бөліп алып, құрғағанша айдайды. Құрғақ қалдықты 5 мл 0,1 М хлорсутек қышқылының ерітіндісінде қыздыра отырып ерітеді, сүзеді.

Фильтратты алкалоидтарға сапалық реакцияларды жүргізу үшін қолданады. Бұл сараптаулар алкалоидтардың ең аз мөлшерімен де жүреді.

Айқындау:

1. Бушард, Вагнер, Люголь реактиві (2г калий йодидіндегі 1,27г йодтың 100мл судағы ерітіндісі). Фильтратқа 1-3мл Бушард, Вагнер, Люголь реактивін қосады, қоңғырт тұнба пайда болады.

2. Майер реактиві (1,3 г сынап хлоридін 60 мл суда ерітеді, оған 5 г калий иодидінің 10 мл судағы ерітіндісін қосады да, көлемін 100 мл-ге дейін сумен келтіреді). Филтратқа 2-3 мл Майер реактивін қосады, бейтарап пен әлсіз қышқылды ортаға дейін қышқылдайды, ақ және ашық сары түсті тұнба түседі (кофеин мен колхицин реакция бермейді).

3. Драгендорф реактиві (0,85 г висмут нитратын 40 мл суда ерітіп, оған 10 мл сірке қышқылын қосамыз. (ерітінді 1). 2 г калий иодидін 50 мл тазартылған суда ерітеді (ерітінді 2). 1 және 2 ерітінділерді бірдей көлемде араластырып, алынған қоспадын 10 мл алып, 100 мл су және 20 мл сірке қышқылын қосып, 15 минут шайқаймыз). Филтратқа 1-5 мл Драгендорф реактивін қосамыз, сонда қызғылт-сары немесе қызыл кірпіш түстес тұнба түзіледі.

4. Зонненштейн реактиві (1%-ды фосфорлымолибден қышқылының ертіндісі). Филтратқа 1-3 мл Зонненштейн реактивін қосқанда, ақ және сары тұнба түзіледі, уақыт өткен соң көк немесе жасыл түске ауысады.

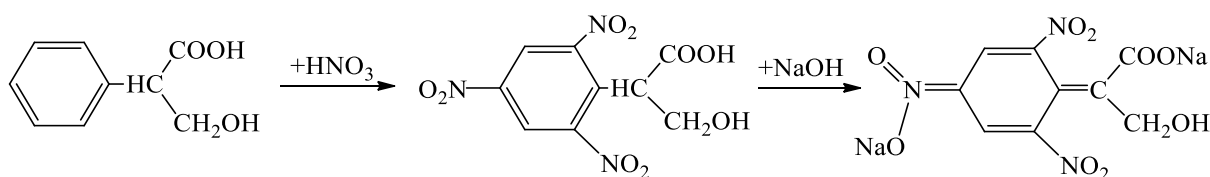
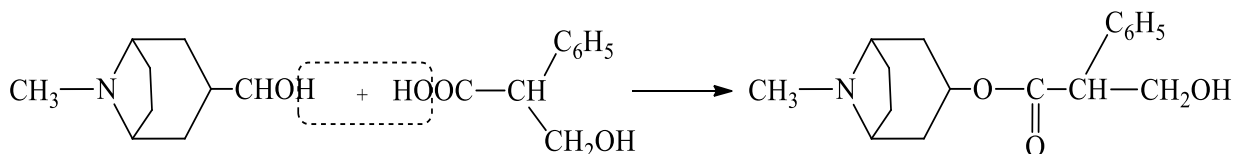
5. Шейблер реактиві (1%-ды фосфорлывольфрам қышқылының ертіндісі). Филтратқа 1-3 мл Шейблер реактивін қосқанда, ақ тұнба пайда болады.

6. Танин ертіндісі (10 г танинді 90 мл суда ерітіп, оған 10 мл 96%-ды этил спиртін қосып, араластырады). Филтратқа 1-3 мл танин ерітіндісін қосқанда, ақ немесе сары тұнба түзіледі.

7. 1%-ды пикрин қышқылының (2,4,6 - тринитрофенол) судағы ертіндісі. Филтратқа 1%-ды пикрин қышқылының ертіндісін қосқанда, сары түсті тұнба түзіледі (кофеин, морфин, аконитин, теобромин реакция бермейді).

8. Бертран реактиві (1%-ды кремнийвольфрамды қышқылының ертіндісі). Филтратқа Бертран реактивін қосқанда, ақ тұнба түзіледі.

9. Витали-Морен реакциясы. Филтратқа 1-3 мл концентрлі азот қышқылын қосып, сулы моншада буландырады, сонда сары тұнба пайда болады. Тұнбаға 1-3 мл 5%-ды натрий гидроксидінің спирттегі ерітіндісін қосады, күлгін тұнба түзіледі.



10. Марме реактиві (10 г кадмий иодидінің 100 мл 20%-ды калий иодидінің судағы ертіндісі K₂[CdI₄]). Филтратқа 2-3 мл Марме реактивін қосқанда, ақ немесе сары тұнба түзіледі, ал реактивтің көп мөлшерін қосқанда тұнба бірте бірте ериді.

Бақылау сұрақтары:

1. Табиғи гетероциклді қосылыстардың ерекшеліктерін атаңыз.
2. Алкалоид дегеніміз не және олардың химиялық қасиеттері қандай?
3. Алкалоидтарды классификациялау принциптерін түсіндіріңіз.
4. Табиғатта кездесетін алкалоид көздерінің мысалдарын келтіріңіз.
5. Алкалоидтардың биологиялық белсенділік спектрін сипаттаңыз.
6. Алкалоидтарды өсімдік шикізатынан бөліп алу әдістерін атаңыз.
7. Алкалоидтарды сапалық анықтауда қандай реактивтер қолданылады?

Оқу әдебиеттері:

1. Бурашева Г.Ш., Ескалиева Б.К., Сейтимова Г.А., Кипчакбаева А.К. Табиғи қосылыстар химиясы. – Қазақ университеті, 2025.
2. Бурашева Г.Ш., Ескалиева Б.К., Кипчакбаева А.К. Табиғи қосылыстардың химиясы мен технологиясы. – Қазақ университеті, 2016.
3. Ескалиева Б.К. Фитопрепараттар және табиғи биологиялық белсенді заттардың химиясы - Қазақ университеті, 2013.
4. Бурашева Г.Ш., Ескалиева Б.К., Умбетова А.К. Табиғи қосылыстар химиясының негіздері – Қазақ университеті, 2013.
5. Музычкина Р.А., Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А. Качественный и количественный анализ основных групп БАВ в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратов. – Алматы: Қазақ университеті, 2004. – 288 с.
6. Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes – K. G. Ramawat, J.-M. Mérillon (ред.). Springer, 2013.
7. Advances in Chromatographic Analysis of Bioactive Compounds – L. Liu (ред.). MDPI Books, 2024.
8. Султанова Н.А., Бурашева Г.Ш. Флавоноиды некоторых галофитов Казахстана, Алматы, 2005.
9. Семенов А.А. Очерк химии природных соединений. – Новосибирск: Наука, 2000. - С. 218-255.