

Алкалоиды. Виды, получение.  
Качественные и количественные  
анализы.

PhD, асс. Профессор Тургумбаева  
А.А.

# Содержание:

- Понятие об алкалоидах;
- Распространение алкалоидов;
- Классификация алкалоидов;
- Физические и химические свойства алкалоидов;
- Источники получения алкалоидов;
- Особенности сбора, сушки и хранения сырья, содержащего алкалоиды;
- Этапы технологической схемы получения алкалоидов;
- Общие качественные реакции;
- Частные реакции;
- Количественное определение алкалоидов.

# Понятие об алкалоидах

**«Алкалоиды - это особая группа азотистых органических соединений основного характера, имеющие сложный химический состав, встречающиеся в готовом виде в растительных или животных организмах и обладающие сильным фармакологическим действием» (А.П.Орехов).**

Термин *«алкалоиды»* - «щелочеподобный» (от арабского «alkali» - щелочь, и греческого «eidos» - подобный) предложил в 1819 году К. Мейснер (Германия). Название указывает на основной характер соединений.

# Распространение алкалоидов

По современным представлениям растения, содержащие алкалоиды, составляют около 10% всей мировой флоры. Особенно богаты алкалоидами растения семейств Маковые (Papaveraceae), Пасленовые (Solanaceae), Бобовые (Fabaceae), Кутровые (Aporcupaseae) и других. В водорослях (Algae), грибах (Fungi), мхах (Bryophyta), папоротниках (Polypodiophyta) и голосеменных (Gymnospermae) алкалоиды встречаются сравнительно реже. В зависимости от количества родов и видов растений, содержащих алкалоиды, все семейства делят на 3 группы:

- \* Высокоалкалоидные семейства - содержат не менее 20% родов, имеющие алкалоидоносные виды растений.
- \* Среднеалкалоидоносные семейства - содержат от 10 до 20% родов.
- \* Малоалкалоидоносные семейства - от 1 до 10% родов.

В растениях алкалоиды находятся в виде солей органических и неорганических кислот (лимонной, щавелевой, яблочной, уксусной, фосфорной и т.д.), растворенных в клеточном соке.

Алкалоиды накапливаются в листьях, плодах, семенах, коре, подземных органах. У некоторых растений алкалоиды содержатся во всех частях в значительных количествах (красавка). Но у большинства алкалоиды преобладают только в каком-либо одном органе или части растения.

Различные части растения отличаются не только по количественному содержанию алкалоидов, но и по качественному составу. Например, у термопсиса ланцетного в траве преобладает алкалоид термопсин, а в семенах – цитизин.

# Классификация алкалоидов

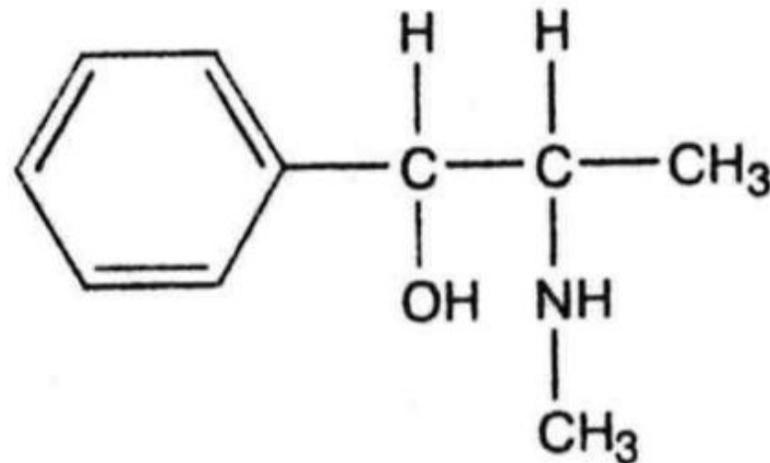
Большинство алкалоидов образуется из аминокислот. В настоящее время, в зависимости от происхождения и местоположения атома азота в структуре молекулы, среди алкалоидов выделяют:

- \* **Истинные алкалоиды** - соединения, которые образуются из аминокислот и содержат атом азота в составе гетероцикла (гиосциамин, кофеин, платифиллин и другие).
- \* **Протоалкалоиды** — соединения, которые образуются из аминокислот, но содержат алифатический атом азота в боковой цепи (эфедрин, капсаицин).
- \* **Псевдоалкалоиды** - азотсодержащие соединения терпеновой и стероидной природы (соласодин).

Наиболее удобна и чаще всего используется в фармакогнозии химическая классификация, предложенная А.П. Ореховым, в основе которой лежат особенности химического строения алкалоидов, в частности, структура азотсодержащего гетероцикла.

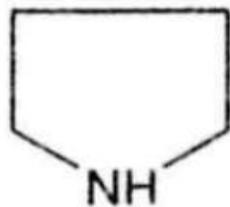
В зависимости от строения углеродноазотного цикла  
А.П. Орехов разделил все алкалоиды на 13 групп:

1. Алкалоиды с азотом в боковой цепи или ациклические алкалоиды (без гетероциклов): эфедрин из видов эфедры, капсаицин из плодов стручкового перца, колхицин и колхамин из клубнелуковиц видов безвременника.

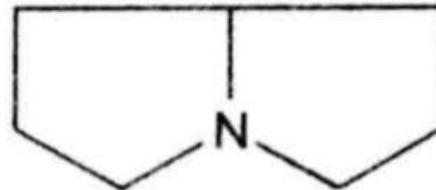


Эфедрин

2. Алкалоиды, производные пирролидина и пирролизидина: платифиллин из крестовника плосколистного.

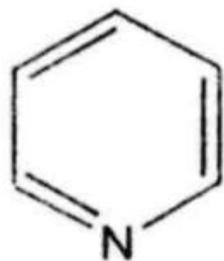


Пирролидин

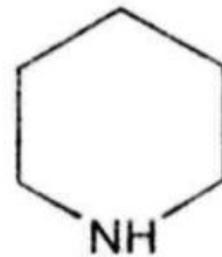


Пирролизидин

3. Алкалоиды, производные пиридина и пиперидина, делятся на несколько групп:

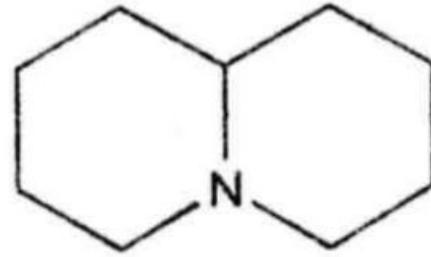


Пиридин



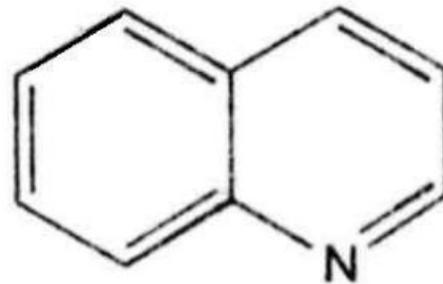
Пиперидин

4. Алкалоиды, производные хинолизидина: пахикарпин, термопсин, цитизин (софора толстоплодная, виды термопсиса).



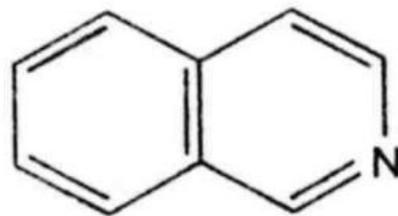
Хинолизидин

5. Алкалоиды, производные хинолина: хинин из хинной коры, эхинопсин из плодов мордовника.



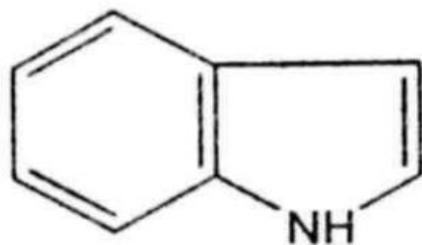
Хинолин

6. Алкалоиды, производные изохинолина: морфин, кодеин и папаверин из коробочек мака, хелеритрин, сангвинарин из травы чистотела и маклейи, глауцин из травы мачка желтого, берберин из корней барбариса.



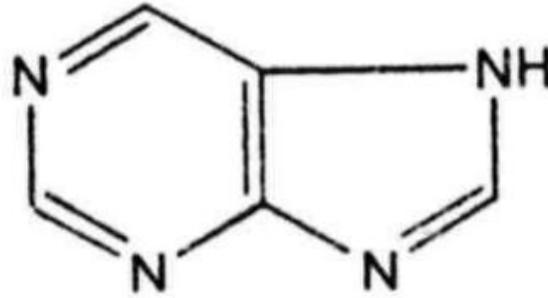
Изохинолин

7. Алкалоиды, производные индола: алкалоиды спорыньи, барвинка малого, резерпин и аймалин из корней раувольфии, стрихнин из семян чилибухи, винбластин и винкристин из листьев катарантуса розового.



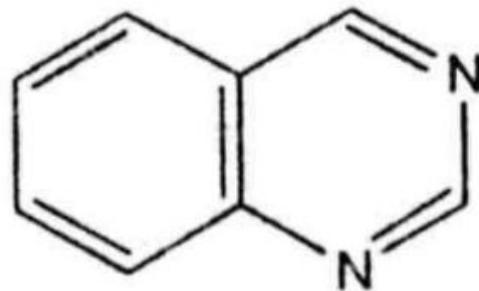
Индол

8. Алкалоиды, производные пурина: кофеин из листьев чая, семян кофе, теобромин из семян шоколадного дерева.



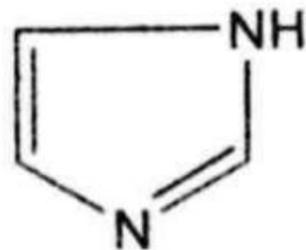
Пурин

9. Алкалоиды, производные хиназолина: пеганин из травы гармалы обыкновенной.



Хиназолин

10. Алкалоиды, производные имидазола: пилокарпин из листьев видов пилокарпуса.



Имидазол

11. Стероидные алкалоиды: соласонин из травы паслена дольчатого, алкалоиды чемерицы.

12. Дитерпеновые алкалоиды: алкалоиды аконитов и живокостей.

13. Алкалоиды неустановленного строения.

На основании этой классификации систематизируется и сырье, содержащее алкалоиды.

# Физические свойства алкалоидов

По физическим свойствам различают алкалоиды, содержащие кислород, и бескислородные алкалоиды.

Кислородсодержащие алкалоиды - кристаллические вещества с определенной температурой плавления; большинство бесцветные, реже - окрашенные. Например, берберин окрашен в желтый цвет, сангвинарин - в оранжевый.

Бескислородные алкалоиды - маслянистые жидкости. Легко перегоняются с водяным паром. К этой группе относятся анабазин, никотин.

Отдельные алкалоиды способны сублимироваться (возгоняться) при нагревании (кофеин, никотин).

Алкалоиды имеют горький вкус, почти все не обладают запахом (исключение составляют бескислородные алкалоиды, например, никотин).

Обладают оптической активностью, причем у левовращающих изомеров фармакологическая активность, как правило, выше (гиосциамин).

Некоторые алкалоиды флуоресцируют в УФ-свете. Например, цитизин флуоресцирует фиолетовым цветом, берберин - желто-зеленым.

Благодаря основному характеру алкалоиды образуют с кислотами соли разной степени прочности.

Соли алкалоидов хорошо растворимы в воде и этиловом спирте (особенно в разбавленном) при нагревании, плохо или совсем нерастворимы в органических растворителях (хлороформ, этиловый эфир и др.).

Соли алкалоидов легко разлагаются под действием щелочей и аммиака. При этом выделяются свободные основания.

Алкалоиды-основания обычно не растворяются в воде, но легко растворимы в органических растворителях. Исключение составляют цитизин, кофеин и кодеин, которые хорошо растворяются как в воде, так и в органических растворителях.

# Источники получения алкалоидов

## Растительные источники

**Основные природные источники алкалоидов - различные виды растений, такие как опийный мак, красавка, чай, кофе, какао и многие другие. Особый интерес представляют культуры с высоким содержанием ценных алкалоидов, например, опийный мак, из которого получают морфин, кодеин и другие наркотические анальгетики.**

## Микробный и синтетический источники

**Помимо растительного сырья, алкалоиды также можно получать из микробных культур и частично синтезировать в лабораторных условиях. Современные методы биотехнологии позволяют конструировать высокопродуктивные штаммы микроорганизмов для получения многих промышленно значимых алкалоидов.**

# Особенности сбора, сушки и хранения сырья, содержащего алкалоиды

*Сбор* сырья проводят в фазу максимального накопления алкалоидов, учитывая онтогенетические факторы и факторы внешней среды. Заготовку сырья проводят по общим правилам в разные сроки вегетации, в зависимости от вида сырья.

1. Травы и побеги заготавливают:

- в фазу бутонизации и начала цветения:

траву термопсиса ланцетного (*Herba Thermopsis lanceolatae*), траву термопсиса очередноцветкового (*Herba Thermopsis alterniflorae*), траву гармалы обыкновенной (*Herba Peganii harmalae*), траву маклейи (*Herba Macleaya*), траву мачка желтого (*Herba Glaucii flavi*);

- в фазу цветения:

траву чистотела (*Herba Chelidonii*), траву барвинка малого (*Herba Vincae minoris*);

- в фазу цветения и начала плодоношения:

траву пассифлоры (*Herba Passiflorae*), траву паслена дольчатого (*Herba Solani laciniati*), траву крестовника плосколистного (*Herba Senecionis platyphylloidis*);

- в фазу плодоношения:

траву красавки (*Herba Belladonnae*);

- в течение всего периода вегетации:

траву софоры толстоплодной (*Herba Sophorae pachycarpae*), побеги эфедры хвощевой (*Corni Ephedrae equisetinae*), побеги анабазиса (*Corni Anabasisidis*);

- после окончания спороношения (июнь - сентябрь):

траву баранца обыкновенного (*Herba Huperziae selaginis*).

2. Листья собирают, как правило, в фазу цветения: листья барбариса обыкновенного (*Folia Berberidis vulgaris*), листья красавки (*Folia Belladonnae*), листья дурмана обыкновенного (*Folia Stramonii*), листья унгернии Виктора (*Folia Ungerniae victoris*), листья унгернии Северцова (*Folia Ungerniae sewertzowii*), листья белены (*Folia Hyoscyami*), листья катарантуса розового (*Folia Catharanthi rosei*), листья чая (*Folia Theae*).

3. Плоды и семена собирают в фазу созревания (плодоношения): плоды дурмана индийского (*Fructus Daturae innoxiae*), семена дурмана индийского (*Semina Daturae innoxiae*), плоды перца стручкового (*Fructus Capsici*), семена термопсиса ланцетного (*Semina Thermopsis lanceolatae*).

4. Заготовку подземных органов проводят осенью: корни красавки (*Radices Belladonnae*), корни барбариса обыкновенного (*Radices Berberidis vulgaris*), корневища кубышки желтой (*Rhizomata Nupharis lutei*), клубни с корнями стефании гладкой (*Tubera cum radicibus Stephaniae glabrae*).  
Исключение: клубнелуковицы безвременника (*Bulbotubera Colchici*) собирают в период цветения, корневища с корнями чемерицы Лобеля (*Rhizomata cum radicibus Veratri lobeliani*) собирают весной или осенью. Корни раувольфии змеиной (*Radices Rauwolfiae serpentinae*) поступают по импорту.

5. Рожки (склероции) спорыньи (*Cornua Secalis cornuti*) собирают в период начала созревания ржи.

# Основные этапы технологической схемы получения алкалоидов

1

Сбор и подготовка сырья

**Сбор и подготовка растительного или микробного сырья, содержащего целевые алкалоиды. Сырье тщательно очищается и измельчается для повышения эффективности экстракции.**

2

Экстракция алкалоидов

**Экстракция алкалоидов из сырья с использованием органических растворителей, таких как спирты, кетоны или хлорированные углеводороды. Данный процесс позволяет концентрировать алкалоиды в экстракте.**

3

Очистка и фракционирование

**Очистка и фракционирование экстрактов для выделения индивидуальных алкалоидов. Применяются методы дистилляции, кристаллизации, хроматографии и другие техники.**

4

Стандартизация алкалоидов

**Окончательная очистка и стандартизация выделенных алкалоидов, включая определение их качественных и количественных характеристик.**

# Экстракция и очистка алкалоидных экстрактов

- 1** Экстракция алкалоидов  
Экстракция алкалоидов является ключевым этапом их промышленного получения. Измельченное растительное сырье обрабатывают органическими растворителями, такими как спирты, кетоны или хлорированные углеводороды, которые избирательно извлекают и концентрируют целевые алкалоиды в экстракте.
- 2** Очистка экстрактов  
Для дальнейшей очистки экстракты подвергают последовательным стадиям фракционирования и адсорбционной хроматографии. Это позволяет добиться высокой степени очистки индивидуальных алкалоидов, отделив их от сопутствующих веществ.
- 3** Финальная очистка  
Выделенные алкалоиды затем кристаллизуют или подвергают другим методам финальной очистки перед использованием в фармацевтике, медицине и других отраслях.



# Выделение и очистка индивидуальных алкалоидов

Препаративная хроматография

**Высокоэффективная жидкостная хроматография позволяет достичь многократной ректификации и фракционирования алкалоидов с получением очищенных индивидуальных компонентов.**

Дополнительные методы

**Для дальнейшего повышения степени чистоты выделяемых алкалоидов могут использоваться процессы экстракции, осаждения и сублимации.**

Финальная очистка

**Заключительные стадии включают контроль качества, стандартизацию и упаковку готовой продукции.**



# Общие качественные реакции

*Реакции осаждения* основаны на способности алкалоидов к комплексообразованию. Образующиеся комплексы нерастворимы или мало растворимы в воде.

*Общеалкалоидные осадочные реактивы* можно разделить на несколько групп:

1. **Йод и его растворы.** Образуют с алкалоидами периодиды:

- 1. пары йода используют для открытия алкалоидов на хроматограммах;
- 2. раствор йода в KI (реактив Вагнера, реактив Бушарда) с алкалоидами образуют бурые, трудно растворимые в воде осадки.

2. **Комплексные йодиды металлов:**

- 1. реактив Драгендорфа - калия тетраiodовисмутат ( $KBiJ_4$ ) – образует оранжевые или красно-бурые нерастворимые осадки.
- 2. реактив Майера - тетраiodомеркурат калия ( $K_2HgJ_4$ ) - образует осадки белого или желтоватого цвета.

### 3. Реактивы комплексных неорганических кислот

- 1) реактив Бертрана — раствор кремневольфрамовой кислоты ( $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) - образует белый аморфный осадок.
- реактив Шейблера - раствор фосфорно-вольфрамовой кислоты ( $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) - образует белые аморфные осадки;
- реактив Зоненштейна - раствор фосфорно-молибденовой кислоты ( $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) - образует желтоватые аморфные осадки.

### 4. Органические вещества кислотного характера:

- раствор пикриновой кислоты - дает осадки желтого цвета. Реакцию используют для осаждения алкалоида скополамина при его гравиметрическом определении в семенах дурмана индийского;
- раствор танина - образует беловатые или бурые осадки. Танин используют в качестве противоядия при отравлении алкалоидами. Танин блокирует поступление и всасывание алкалоидов.

# Реакции окрашивания (частные реакции)

1. конц.  $H_2SO_4$  - качественная реакция на корень барбариса (берберин) - оранжево-красное окрашивание, и на наличие алкалоидов в очищенном извлечении (сухой остаток) из корневищ с корнями чемерицы – желто-бурое окрашивание;

2. конц.  $HNO_3$  - качественная реакция на корень барбариса (берберин) - красно-бурое окрашивание;

3. раствор  $H_2O_2$  - качественная реакция на корень барбариса (берберин) - фиолетовое окрашивание;

4. раствор  $K_2Cr_2O_7$ ; и конц.  $H_2SO_4$  - качественная реакция на стрихнин - красно-фиолетовое окрашивание;

5. раствор  $K_2Cr_2O_7$ ; и конц.  $HNO_3$  - качественная реакция на бруцин - оранжево-красное окрашивание.

В анализе могут быть использованы:

- реактив Эрсмана - смесь конц.  $HNO_3$  и конц.  $H_2SO_4$
- реактив Марки - раствор формалина в конц.  $H_2SO_4$
- реактив Фреде - раствор молибдата натрия в конц.  $H_2SO_4$

Частные реакции основаны также на специфических свойствах алкалоидов и наличии в их структуре функциональных групп. Например, реакция на алкалоиды спорыньи — алкалоиды переводят в соли винной кислоты и добавляют реактив Ван-Урка (конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{FeCl}_3 + \text{п-диметиламинобензальдегид}$ ) - появляется фиолетовое окрашивание. Эту реакцию используют для подтверждения подлинности сырья, а также в методе количественного определения алкалоидов.

Таким образом, общей специфической качественной реакции на алкалоиды не существует.

# Хроматографические методы в анализе алкалоидов

Хроматографические методы являются незаменимыми инструментами в качественном и количественном определении алкалоидов. Они позволяют разделять сложные смеси на индивидуальные компоненты и идентифицировать их с высокой степенью селективности.

Наиболее распространенными хроматографическими методиками в анализе алкалоидов являются тонкослойная хроматография (ТСХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). ТСХ дает возможность быстрого скрининга и предварительной идентификации алкалоидов по значениям  $R_f$ . ВЭЖХ обеспечивает высокую разрешающую способность, точность количественного определения и структурную идентификацию с использованием масс-спектрометрического детектирования.

Кроме того, газовая хроматография-масс-спектрометрия (ГХ-МС) также успешно применяется для анализа летучих алкалоидных соединений. Комбинация хроматографических и спектральных методов позволяет получать всестороннюю информацию о качественном и количественном составе алкалоидов в различных образцах.

Для ТСХ используют готовые пластинки «Силуфол УФ 254» и «Сорбфил-ПТСХ-П-А-УФ»

В качестве подвижных фаз 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) хлороформ — этиловый спирт (9:1; 6:1: 4:1);
- 6) ацетон — раствор аммиака (95:5);
- 7) хлороформ метанол вода (26:14:3).

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

# КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛКАЛОИДОВ

В ходе анализа обычно выделяют следующие этапы (стадии):

## **1. Извлечение суммы алкалоидов из сырья.**

Алкалоиды извлекают в виде солей или в виде оснований. В первом случае сырье обрабатывают слабыми растворами органических или минеральных кислот, соли которых хорошо растворимы в воде или спирте. Во втором случае сырье смачивают концентрированным раствором аммиака. Едкие щелочи не используют, т.к. они образуют феноляты, вызывают гидролиз, изомеризацию алкалоидов. Раствор аммиака вытесняет алкалоиды-основания из солей. Алкалоиды-основания извлекают органическим растворителем (эфиром, хлороформом, бензолом и др.).

## **2. Очистка извлечения от балластных веществ.**

Обычно проводят путем двух- или трехкратной сменой растворителя. Реже используют ионообменную или адсорбционную хроматографию.

## **3. Разделение суммы алкалоидов и выделение индивидуальных алкалоидов.**

1. на способности перегоняться с водяным паром;
2. на различной растворимости алкалоидов в органических растворителях;
3. на различной растворимости полученных комплексов с общеалкалоидными реактивами, т.е. используют реакции осаждения.

#### **4. Собственно количественное определение проводят различными методами:**

1. гравиметрический (весовой) метод. Алкалоиды переводят в весовую форму, осадок отделяют, высушивают, взвешивают.

2. титриметрические методы:

- ацидиметрического прямого титрования (алкалоиды побегов анабазиса, травы софоры толстоплодной, семян чилибухи);

- ацидиметрического обратного титрования (алкалоиды листьев, травы, корней красавки, листьев белены, листьев дурмана обыкновенного, травы термопсиса ланцетного, корневищ с корнями чемерицы).

3. физико-химические (инструментальные) методы:

- фотоэлектроколориметрический метод (алкалоиды коробочек мака снотворного, рожек спорыньи, травы мачка желтого);

- спектрофотометрический метод (алкалоиды корней барбариса, травы термопсиса очередноцветкового);

- полярографический метод (алкалоиды листьев унгернии Виктора, семян термопсиса ланцетного).

**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!**