

Тема: **Алкалоиды.**

1. Алкалоиды - щелочеподобные.
2. История открытия алкалоидов.
3. Распространение.
4. Классификация.
5. Физико-химические свойства.
6. Динамика образования алкалоидов.
7. Методы выделения и анализа.
8. Заготовка.

Алкалоиды представляют собой азотсодержащие соединения, обладающие свойствами оснований, т.е. эти соединения способны образовывать соли с кислотами.

Название «алкалоиды» происходит от двух слов: арабского «alcali» - щелочь и греческого «eidos» - подобный.

Однако нельзя относить к группе алкалоидов простейшие амины, аминокислоты, так как они не обладают соответствующими биологическими свойствами.

Алкалоиды вырабатываются растениями, реже животными.

Алкалоиды в большинстве своем представляют циклические соединения.

Открытию первого алкалоида предшествовали достижения французских фармацевтов конца 18 века, когда в 1792 году из хинной коры было получено смолистое вещество, которое содержало целую группу алкалоидов, а в 1797 году - из опиума была получена кристаллическая соль, которая представляла собой неочищенный алкалоид – наркотин. В 1802 году Дерон также получил соль опиума, включающую смесь наркотина и морфина, а в 1804 году Сегюен получил из опиума морфин, изучил его свойства, но не дал ему название. Это сделал в 1806 году немецкий аптекарь Сертюрнер, который доказал его терапевтическое действие, характеризующееся его снотворным эффектом.

В дальнейшем фармацевты и химики открыли ряд важнейших алкалоидов в давно известных лекарственных растениях.

В нашей стране систематическое изучение алкалоидоносных растений началось в 1928 году, когда во ВНИХФИ (Москва) был создан отдел химии алкалоидов, который возглавил академик А.П. Орехов (1881 – 1939). В результате систематических экспедиций в различные районы страны было изучено более 1500 дикорастущих растений, среди которых выявлено более 200 алкалоидоносных. Их изучение привело к созданию ценных лекарственных средств.

Основной проблемой в изучении алкалоидов являлось установление их структуры и разработки методов выделения. В России промышленного выделения алкалоидов до конца 1915 года не было. В этом же году Родионов впервые организовал получение опийных алкалоидов.

Значительных успехов в изучении алкалоидов достигли отечественные химики и фармацевты. Так за 20 лет до 1950 года во всем мире было выявлено 400 новых алкалоидов, в том числе в нашей стране выделено около 120.

Алкалоиды представляют собой особую группу фармакологически активных веществ, на основе которых получено наибольшее количество высокоэффективных лекарственных средств (более 10%).

В пределах нашей страны произрастает около 19000 видов растений, из них на алкалоиды исследовано около 4000. Практически каждое десятое растение оказалось алкалоидоносным.

В настоящее время известно более 800 алкалоидов, которые найдены в 111 семействах. Причем низшие растения редко содержат алкалоиды (в водорослях они не найдены), а в грибах и лишайниках имеются единичные находения (спорынья, мухомор и некоторые другие ядовитые грибы), в папоротниках отсутствуют, в хвойных они редки.

В.С. Соколов предложил все семейства, имеющие в своем составе алкалоидоносные виды разделить на 3 класса:

Первый класс – это группа семейств, в составе которых не менее 20% родов, содержащих алкалоиды. Эти семейства были названы высокоалкалоидоносными. Например, Ranunculaceae (лютиковые), Berberidaceae (барбарисовые), Loganiaceae (логаниевые), Papaveraceae (маковые), Solanaceae (пасленовые), Fabaceae (бобовые) и др.

Второй класс содержит от 10% до 20% родов, имеющих алкалоидоносные виды. Это семейства среднеалкалоидоносные.

Третий класс объединяет семейства, у которых от 1% до 10% родов с алкалоидоносными видами. Их называют малоалкалоидоносными. Например, семейства Asteraceae (астровые).

Однако эта классификация не всегда отражает эффективность действия отдельных родов. Например, в малоалкалоидных семействах, могут находиться высокоалкалоидные роды.

Обычно растения, близкие в ботаническом отношении, содержат алкалоиды, родственные по строению, образуя, таким образом, естественную группу. Однако отмечены случаи, когда в весьма близких видах один вид богат алкалоидами, а другой либо совсем не содержит, либо содержит другие алкалоиды.

Некоторые алкалоиды могут встречаться в различных систематических группах растений: кофеин, который встречается в растениях, принадлежащих к различным семействам биологически между собой не связанных: чай, кофе, какао.

Алкалоиды содержатся в растениях в очень небольших количествах (десятые или сотые доли процента). Если сырье содержит от 1 до 3% алкалоидов, оно уже считается богатым алкалоидами.

Большинство растений содержит несколько алкалоидов. У ряда растений обнаружено 20 - 35 алкалоидов: мак снотворный, спорынья, цинхона (хинное дерево) и др., а у некоторых - около 50 алкалоидов (раувольфия зме-

иная, барвинок прямой). Чаще всего у одного растения количественно преобладает один или 2-3 алкалоида, содержание же других – значительно меньше, алкалоиды одного растения, как правило, имеют довольно близкое строение и образуют группу «родственных» алкалоидов.

Алкалоиды могут содержаться либо во всем растении, либо в отдельных его частях (в листьях, подземных органах).

Так, у растений красавка обыкновенная и красавка кавказская, алкалоиды содержатся в значительном количестве во всех частях, но у большинства растений они преобладают или содержится только в каком-либо одном органе или части растения. У одних растений наибольшее количество алкалоидов накапливается в листьях (белена черная); у других – в плодах или семенах (дурман индейский, мордовник шароголовый, мордовник обыкновенный, чилибуха); у третьих – в подземных органах (раувольфия змеиная, безвременник великолепный, скополия карниолийская) или в коре (цинхона красносочная, Цинхона Ледгера).

В растениях алкалоиды находятся чаще всего в виде солей и растворены в клеточном соке. Алкалоиды связаны с широко распространенными в растительном мире органическими кислотами: щавелевой, яблочной, лимонной, винной и другими. В некоторых растениях алкалоиды связаны еще со специфическими органическими кислотами, характерными для определенного семейства или даже одного растения. Так, например, в маке снотворном содержится меконовая, в крестовнике – фумаровая, в хинном дереве – хинная кислоты. Иногда алкалоиды связаны с неорганическими кислотами: серной, фосфорной (мак снотворный).

Алкалоиды могут образовывать непрочные связи с дубильными веществами, например, с танином. Динамика накопления сильно колеблется в зависимости от условий, и она неодинакова для различных растений. Их количество увеличивается в фазу цветения и уменьшается к осени.

Биологическая роль алкалоидов до конца еще не выяснена (имеют разнообразное строение и проявляют разное физиологическое действие). В связи с этим предпринимались попытки создать теории, объясняющие накопление алкалоидов в растениях и их воздействие на организм. В большинстве своем каждая отдельно взятая теория не может быть общей и

Рассматривает только отдельные причины, влияющие на накопление алкалоидов.

Согласно теории Клотрю (1900) и Тунмана (1914), алкалоиды вырабатываются растениями для защиты от вредителей. Но есть исключения, например, листья красавки опасны для человека, но не опасны для гусениц и кроликов. Поэтому теория сомнительна.

Теория Пикте (1905) состоит в том, что алкалоиды – отбросы жизнедеятельности организма. Они образуются из белков и являются конечными продуктами обмена веществ, соответствующая мочеvine живого организма. Но,

во-первых, они не выводятся из организма растения и не присутствуют во всех растениях; во-вторых, имеют очень сложное строение.

Н.Н. Иванов и А.А. Кузьменко (1932-1940) считают, что алкалоиды являются запасными питательными веществами. Теория основывается на опытах, где из алкалоидов образуются белковые вещества.

Теория Чиамичиена и Равена (1917) - алкалоиды являются необходимыми и активными веществами в биосинтезе растений. Чаще всего являются гормонами биокатализаторами.

Алкалоиды широко используются в растениях в качестве передатчика кислорода через "N- оксидные" формы. Считают, что при дыхании растений алкалоиды окисляются в перекись, затем в N-оксид и активный кислород, который используется для дальнейшего фитохимического процесса. В подземных частях регулируют обмен веществ и рост растений.

Классификация.

Большое количество алкалоидов, разнообразие их строения, а также неполная изученность около трети выделенных веществ не дают возможность разработать четкую классификацию алкалоидов.

Алкалоиды можно классифицировать с различных точек зрения. Например, мы можем их характеризовать по накоплению в определенных се-

мействах или родах. Можем их рассматривать с позиции химической структуры. Как показала практика, наиболее удобной оказалась классификация по химическому строению.

При изучении данной группы веществ мы будем придерживаться в основном **классификации, разработанной академиком А.П.Ореховым.**

1. Ациклические алкалоиды и алкалоиды с азотом в боковой цепи.
2. Пирролидиновые и пирролизидиновые алкалоиды.
3. Пиридиновые и пиперидиновые алкалоиды.
4. Алкалоиды с конденсированными пирролидиновым и пиперидиновым кольцами.
5. Хинолизидиновые алкалоиды.
6. Хинолиновые алкалоиды.
7. Изохинолиновые алкалоиды.
8. Индольные алкалоиды.
9. Алкалоиды – производные имидазола.
- 10.Хиназолиновые алкалоиды.
- 11.Пуриновые алкалоиды.
- 12.Дитерпеновые алкалоиды.
- 13.Стероидные алкалоиды (и гликоалкалоиды).

Физико-химические свойства.

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

Алкалоиды, в состав которых входит кислород, обычно кристаллические вещества.

Некоторые алкалоиды не содержат кислорода и представляют собой чаще всего летучие маслянистые жидкости.

Большинство алкалоидов оптически активные вещества, без запаха, горького вкуса, с четкой температурой плавления или кипения.

Значительное большинство алкалоидов - бесцветные вещества, но известно небольшое число окрашенных алкалоидов, такие, как, например, берберин, серпентин, хелеритрин, имеющие желтую окраску; сангвинарин – оранжевую.

Ряд алкалоидов в УФ свете имеют характерное свечение. Основные (щелочные) свойства у различных алкалоидов выражены в разной степени. В природе чаще всего встречаются алкалоиды, которые по своему строению относятся к третичным аминам, реже – к вторичным, а также алкалоиды, которые являются четвертичными аммонийными основаниями.

Константы диссоциации известных алкалоидов колеблются в очень больших пределах: от $10 \cdot 10^{-1}$ до $1 \cdot 10^{-12}$ и более. В соответствии с этим алкалоиды образуют соли различной степени прочности. Алкалоиды с очень малой величиной диссоциации, например кофеин, колхицин, прочных связей не образуют.

Соли алкалоидов, как правило, хорошо растворимы в воде и этиловом спирте (особенно в разбавленном при нагревании). Плохо, или совсем нерастворимы в большинстве органических растворителей (хлороформ, этиловый эфир, дихлорэтан и др.). Но известны соли некоторых алкалоидов, плохо растворимые в воде (сульфат хинина, сульфат таспина), а также соли алкалоидов, которые растворяются в органических растворителях. Например, гидробромид скополамина растворяется в хлороформе.

Основания алкалоидов в большинстве своем хорошо растворимы в органических растворителях и нерастворимы или плохо растворимы в воде. Однако имеются алкалоиды, которые хорошо растворимы не только в органических растворителях, но и в воде. Например, цитизин, метилцитизин, кофеин и некоторые другие.

Анализ лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды.

Для обнаружения алкалоидов проводят общие осадочные реакции, позволяющие установить наличие алкалоидов в сырье. Кроме того, еще учитывают некоторые свойства алкалоидов: щелочную реакцию спиртовых растворов оснований алкалоидов, растворимость их в кислотах и выпадение в осадок при подщелачивании.

Для обнаружения же какой-либо определенной группы алкалоидов, а также для идентификации отдельных алкалоидов проводят специфические (цветные) реакции, хроматографический, люминесцентный и спектроскопический анализы.

Общие (осадочные) реакции на алкалоиды.

Эта группа реакций основана на способности алкалоидов образовывать с некоторыми реактивами нерастворимые в воде соли. Алкалоиды образуют простые нерастворимые соли белого цвета с танином, фосфорномолибденовой, фосфорновольфрамовой, кремневольфрамовой кислотами и двойные (комплексные) с солями тяжелых металлов и комплексными йодидами. Осадочные реакции позволяют установить наличие алкалоидов даже при незначительном их содержании. Однако, следует учитывать, что чувствительность реактивов к различным алкалоидам не одинакова. Поэтому нельзя, особенно при работе с неизвестным сырьем, ограничиваться одним или двумя реактивами, обычно реакции проводят не менее чем с 5 – 6 реактивами. Осадочные реакции не характеризуют химическую структуру отдельных алкалоидов и поэтому не используются для обнаружения в сырье индивидуальных алкалоидов.

Для проведения реакций алкалоиды из сырья извлекают в виде солей, обычно 1-2% раствором хлористоводородной или серной кислот.

Следует отметить, что с осадочными реактивами могут давать осадки и другие вещества основного характера (холин, бетаин), белки. Поэтому для полной уверенности следует проводить реакции с очищенным извлечением. Для этого к измельченному сырью добавляют раствор аммиака и извлекают алкалоиды в виде оснований хлороформом. Затем к хлороформному извлечению добавляют 1% раствор хлористоводородной кислоты, извлекают алкалоиды в виде солей и проводят с очищенным извлечением указанные реакции.

Реакции чаще всего проводят со следующими реактивами:

1. **Реактив Майера** (раствор дихлорида ртути и калия йодида). В слабокислых или нейтральных растворах образует с алкалоидами белый или желтый осадок.
2. **Реактив Драгендорфа** (раствор висмута нитрата основного и калия йодида с добавлением уксусной кислоты). С большинством алкалоидов в кислых растворах образует оранжево-красные или кирпично-красные осадки. Этот реактив часто используют для детектирования хроматограмм.
3. **Реактив Вагнера и Бушарда** (раствор йода и калия йодида). Эти реактивы образуют с алкалоидами бурые осадки.
4. **Реактив Марме** (раствор кадмия йодида и калия йодида). С большинством алкалоидов образует белые или желтоватые осадки.

5. Раствор фосфорномолибденовой кислоты в воде образует с алкалоидами желтоватые соли, которые через некоторое время приобретают синее или зеленое окрашивание вследствие восстановления молибденовой кислоты.

6. Раствор фосфорновольфрамовой кислоты в воде образует с алкалоидами белые или желтоватые осадки.

7. Раствор кремневольфрамовой кислоты образует с алкалоидами белые осадки. Эта реакция часто используется для оценки полноты извлечения алкалоидов из сырья.

8. Раствор пикриновой кислоты образует с алкалоидами желтые осадки. Этот реактив часто используется также для очистки и разделения алкалоидов. Например, при определении содержания скополломина в семенах дурмана индейского.

Осадочные реактивы (реактив Майера, кремневольфрамвая кислота) применяют в количественном анализе травы мачка желтого и травы эфедры, травы чистотела для контроля полноты извлечения.

Реактив Драгендорфа используют в количественном анализе травы мачка желтого для детектирования пластинки при выделении глауцина с помощью тонкослойной хроматографии.

Специфические реакции.

Служат для открытия отдельных алкалоидов или группы алкалоидов (индольные алкалоиды спорыньи). Реакции проводят с чистыми (индивидуальными) алкалоидами или с очищенными извлечениями. В фармакопейном анализе используют специфические качественные реакции для сырья чемерицы, спорыньи и барбариса (нормативные документы на указанные виды сырья).

Хроматографический анализ.

Этот метод анализа широко используют для обнаружения, идентификации и разделения алкалоидов. Хроматографический анализ включает в себя несколько стадий:

1. Экстракция. Для хроматографического анализа используют извлечения, в которых алкалоиды присутствуют в виде оснований. Для этого алкалоиды извлекают неполярным растворителем после подщелачивания. Можно извлечь алкалоиды кислотой в виде солей, а затем после подщелачивания извлечь алкалоиды в виде оснований в неполярный растворитель (чаще всего хлороформ).

2. Разделение в системе растворителей. Для разделения чаще всего используют бумажную или тонкослойную хроматографию.

3. Детектирование хроматограммы. Проводят чаще всего реактивом Драгендорфа или парами йода. Если разделение алкалоидов проводили на пластинке «Силуфол», то перечисленные выше йодсодержащие реактивы не

используют, так как носитель на ней закреплен с помощью крахмала. В этом случае можно использовать УФ излучение.

В фармакопейном анализе хроматографию на бумаге используют для обнаружения алкалоидов спорыньи.

Спектральный анализ.

Спектральный анализ применяют для идентификации алкалоидов и для установления их структуры. Определяют УФ-, ИК-, ПМР-спектры. С целью идентификации определяют еще такие характеристики, как температура плавления, удельное вращение, брутто формулу, молекулярную массу.

Определение содержания алкалоидов в растительном сырье.

В большинстве случаев процесс определения содержания алкалоидов в сырье подразделяют на 3 основные стадии:

- 1) извлечение (экстракция) алкалоидов из растительного сырья;
- 2) очистка полученных извлечений;
- 3) собственно количественное определение алкалоидов.

Извлечение (экстракция) алкалоидов из растительного сырья.

Обычно алкалоиды извлекают органическим растворителем после подщелачивания в виде оснований. Подбор щелочи зависит от силы основности и химического строения алкалоидов.

В отдельных случаях алкалоиды экстрагируются в виде солей 1-5% раствором кислоты, подкисленным спиртом или водой.

Извлечение алкалоидов в виде оснований. Алкалоиды в растительном сырье обычно содержатся в виде солей, поэтому до извлечения необходимо перевести соли алкалоидов в свободные основания, что достигается обработкой сырья различными щелочами (NH_4OH , NaOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 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), но не применяют при выделении алкалоидов, имеющих в молекуле фенольные гидроксилы.

При выделении алкалоидов, имеющих сложноэфирную группировку (гиосциамин, скополамин и др.) используют аммиак и другие слабые щелочи, т.к. 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.

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 в-ва, слизи, сапонины и др.)

Очистка полученных извлечений. Очистка извлечений чаще всего основана на различной растворимости алкалоидов-оснований и их солей. Для очистки имеющегося извлечения алкалоидов (в виде оснований) к раствору алкалоидов в органическом растворителе добавляют 1 – 5% раствор кислоты. Алкалоиды-основания образуют с кислотами водорастворимые соли и переходят в водный слой, а содержащиеся в органическом растворителе сопутствующие вещества остаются в органической фазе. Затем водную фазу, отделенную от органической с помощью делительной воронки, подщелачивают, добавляют органический растворитель. Алкалоиды в виде оснований переходят в органическую фазу. Такой метод очистки применяют при определении содержания суммы алкалоидов в траве эфедры, чистотела; листьях белены, дурмана, красавки; корневищах кубышки; рожках спорыньи.

Для очистки алкалоидов в траве софоры толстоплодной используют перегонку с водяным паром.

Очистку извлечения можно проводить и с помощью хроматографических методов (на колонке, на бумаге или в тонком слое сорбента). Например, при определении эрготамина в рожках спорыньи эрготаминового штамма, используют очистку извлечения с помощью хроматографии на бумаге; при определении глауцина в траве мачка желтого и цитизина в траве термопсиса очередноцветкового применяют хроматографическую очистку в тонком слое сорбента.

Количественное определение алкалоидов

Для количественного определения алкалоидов в сырье можно использовать следующие методы:

1. Гравиметрический. Основан на взвешивании алкалоида или в виде основания или в виде соли. Гравиметрически определяют содержание скополонина в семенах дурмана индийского, суммы алкалоидов в траве маклейи.

2. Титриметрический.

А. Метод обратного титрования.

К очищенной сумме алкалоидов в виде оснований добавляют известный объем кислоты. Избыток которой оттитровывают щелочью. Методом обратного титрования определяют содержание суммы алкалоидов в листьях белены; в листьях, траве красавки; листьях дурмана; траве термопсиса ланцетного; корневищах с корнями чемерицы; траве эфедры хвощевой

Б. Метод прямого титрования.

Неводное титрование. Проводят в растворе ледяной уксусной кислоты или уксусного ангидрида, усиливающим основные (щелочные) свойства алкалоидов. Титрант – 0,1 н раствор хлорной кислоты в уксусной кислоте. Данный метод используют для количественного определения суммы алкалоидов

в корневищах кубышки желтой.

Потенциометрическое титрование. Можно рассматривать как разновидность неводного титрования, в котором конец титрования определяют потенциометрически. Потенциометрическим титрованием определяют содержание суммы алкалоидов в траве чистотела и в траве паслена дольчатого.

3. **Фотоэлектроколориметрический (ФЭК).** Он основан на измерении способности веществ (обычно окрашенных) поглощать монохроматическое излучение. ФЭК используют для определения суммы алкалоидов в рожках спорыньи. Таким методом, согласно требованиям НД, определяют содержание эрготоксина, эрготомина в рожках спорыньи, глауцина в траве мачка желтого. В этом случае указанные алкалоиды предварительно выделяют в чистом виде с помощью хроматографии (хроматоФЭК).

4. **Спектрофотометрический (СФ).** Данный метод основан на измерении способности веществ поглощать монохроматическое излучение.

Таким методом, согласно требованиям НД, определяют содержание берберины в корнях барбариса.

СФ часто используют в сочетании с хроматографией.

5. **Полярграфия.** Метод основан на способности алкалоидов или их производных к реакциям окисления-восстановления. Полярграфически определяют содержание цитизина в семенах термопсиса, нуфлеина в корневищах кубышки желтой.

6. **В научно-исследовательской практике** используют также методы высокоэффективной и газожидкостной хроматографии.

Заготовка производится от растений как дикорастущих (чистотел, чемерица Лобеля, кубышка желтая, плаун баранец, барбарис), так и культивируемых (красавка, спорынья, красный перец, мачок желтый, паслен дольчатый). Растения со смешанной сырьевой базой (белена черная, дурман).

Основная масса дикорастущих идет по импорту: эфедра хвощевая, термопсис, крестовник, безвременник, софора толстоплодная, барвинок малый. Эти растения дикорастущие в ближнем зарубежье.

Растительное сырье, которое поступает по импорту, как правило, закупается в виде субстанций алкалоидов: мак снотворный (в России нет), раувольфия змеиная, чилибуха, хана, кофе, как ао. Катарантус, пассифлора - введены в культуру.

При заготовке необходимо помнить, что алкалоидоносные растения **ядовиты**, собирают их соблюдая меры предосторожности и в строгом соответствии с инструкцией для каждого растения. Сбор нужно проводить в специальной одежде. Так, при заготовке термопсиса работать в респираторах. Не прикасаться, во время заготовки и анализа ЛРС, сод. алкалоиды к слизистым оболочкам, нельзя пить, курить, кушать, т.к. многие алкалоиды всасываются через слизистые. К заготовке не допускать беременных женщин и детей.

Сбор алкалоидоносных растений нужно проводить в рациональные сроки. Для сбора многих видов сырья действуют общие правила, но есть ис-

ключения. Например, траву термопсиса ланцетного заготавливают до начала плодоношения, так как плоды содержат цитизин. Траву красавки с фазу бутонизации до массового плодоношения. Семена дурмана индийского и плоды заготавливают незрелыми. Семена содержат жирное масло. При выделении алкалоидов из сырья семена нуждаются в предварительном обезжиривании. Незрелые коробочки измельчают. Корневище кубышки собирают в период цветения и плодоношения (т.к. в конце вегетации его можно не найти), а еще в это время кубышку легко можно отличить от примеси – кувшинки.

На содержание алкалоидов влияют:

Местные условия и географическое положение местности. Так эфедра, растущая на западе практически не имеет алкалоидов, а в Средней Азии ее виды высокоалкалоидоносны. Дурманы, растущие в тропиках содержат в основном скополамины, а у дурманов умеренных широт главный алкалоид – гиосциамин.

Влияет почва. Солянка Рихтера, растущая на песке содержит 1% алкалоидов, а на глинистых почвах алкалоидов в растении нет. Внесение удобрений повышает их количество.

Теплая погода способствует повышению содержания алкалоидов в растениях, холодная тормозит данный процесс.

Интенсивность воздействия солнечных лучей влияет на количество алкалоидов. В большинстве растений затенение ведет к понижению количества алкалоидов (хорошо заметно в листьях красавки, выращенной на свету и в тени), но, например, у махорочных сортов табака затенение вызывает увеличение количества алкалоидов.

Влияние высоты над уровнем моря также влияет на алкалоидность растений. Для каждого вида имеются определенные оптимумы.

Все вышеперечисленное показывает явную зависимость биосинтеза алкалоидов от различных факторов среды.

При первичной обработке необходимо обращать внимание на то, что, например, корни барбариса не моют, а очищают от земли отряхивая, т.к. берберин растворим в воде. Не моют и клубнелуковицы безвременника.

Сушат сырье сразу после сбора отдельно от других видов сырья. Сушка может быть воздушно-теневая (чистотел), солнечная (софора толстоплодная, термопсисы, кубышка желтая, чемерица Лобеля, паслен дольчатый, барвинок малый, эфедра хвощевая). Сырье этих растений поступает только на фабрики для получения субстанций и цвет сырья значения не имеет. Тепловая сушка проводится в основном при температуре 50 – 60° С. Сырье, содержащее тропановые алкалоиды, сушат при температуре 40 – 50° С.

Для сырья, содержащего алкалоиды необходима быстрая сушка, так как при длительной сушке количество алкалоидов снижается.

Алкалоиды имеют ряд отрицательных свойств. При применении некоторых из них развивается пристрастие – лекарственная зависимость (наркомания). Многие алкалоиды являются сильными ядами и вызывают отравление с летальным исходом.

Хранение. Все алкалоидоносное сырье относится к группе сильнодействующих средств, поэтому его хранят по списку Б. Семена чилибухи, клубнелуковицы безвременника и корневище скополии карниолийской хранят по списку А. С особой предосторожностью хранят как наркотическое – коробочки мака, эфедру. Чистые алкалоиды хранят по списку А, комплексные препараты содержащие их, - по списку Б.

Хранят сырье, содержащее алкалоиды отдельно! Помещение должно быть сухое, без прямого попадания солнечных лучей, дверь обита металлом с хорошими замками, на окнах решетки. Мешки должны иметь четкую маркировку с указанием «Ядовито». На складе обязательно должен быть список сырья, содержащий алкалоиды. Сырье по списку А должно быть с охранной сигнализацией.

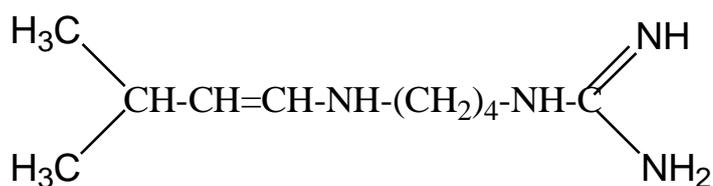
Использование сырья, содержащего алкалоиды. В аптеки поступают трава термопсиса ланцетного и трава чистотела для приготовления настоев.

На предприятия по переработке лекарственного растительного сырья поступают для получения настоев, экстрактов: трава пассифлоры, трава и листья красавки, трава термопсиса ланцетного, корневища с корнями чемерицы, плоды стручкового перца.

Основная масса сырья, содержащего алкалоиды, поступает на химико-фармацевтические заводы и используется для получения препаратов. «Эфедрина гидрохлорид» - из травы эфедры Хвощевой; «Глауцина гидрохлорид» - из травы мачка желтого; «Платифиллина гидротартрат» - из травы и корневищ с корнями крестовника; «Эрготал», «Эргометрина малеат» - из рожков спорыньи; «Кодеин», «Кодеина фосфат», «Морфина гидрохлорид», «Оmnopон» - из коробочек мака; «Раунатин», «Резерпин». «Аймалин» - из корней раувольфии змеиной; «Берберина бисульфат» - из корней барбариса обыкновенного; «Стрихнина нитрат» - из семян чилибухи; «Пахикарпина гидройодид» - из травы софоры толстоплодной; «Скополомина гидробромид» - из плодов и семян дурмана индийского.

Лекарственные растения и сырье, сод. ациклические алкалоиды и алкалоиды с азотом в боковой цепи.

К группе **ациклических алкалоидов** относят сферофизин, содержащийся в сферофизе солонцевой, который представляет собой линейный углеводород, содержащий азот в цепи.

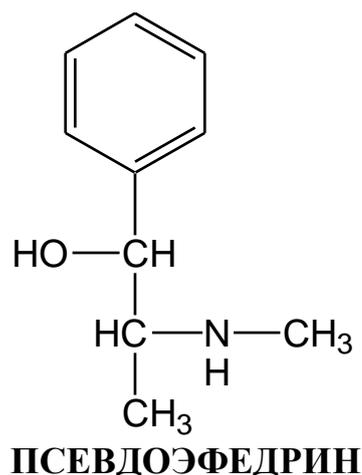
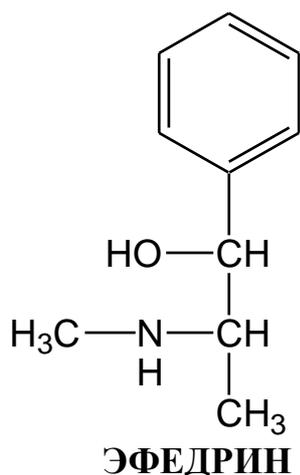


СФЕРОФИЗИН

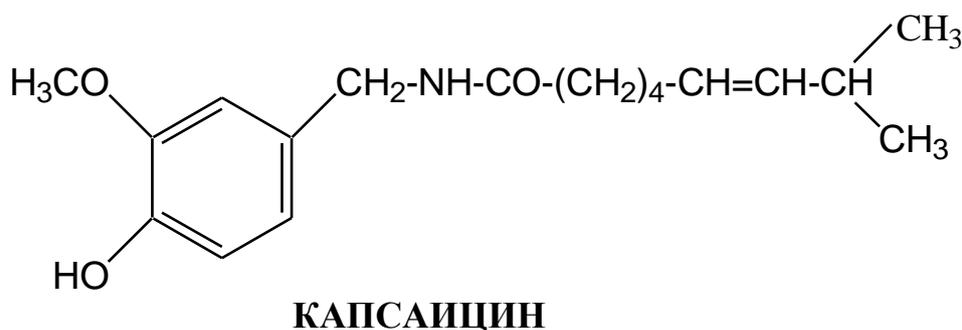
Этот алкалоид является алифатическим амином и обладает ярко выраженными основными свойствами. Поэтому легко образует солевые формы.

К алкалоидам с азотом в боковой цепи относят эфедрин (содержащийся в эфедре хвощевой), псевдоэфедрин, а также капсаицин (в стручковом перце), колхицин и колхамин (содержащийся в безвременнике великолепном).

Эфедрин является производным фенилалкинамина. Псевдоэфедрин является его оптическим изомером. Эфедрин также является достаточно сильным основанием.

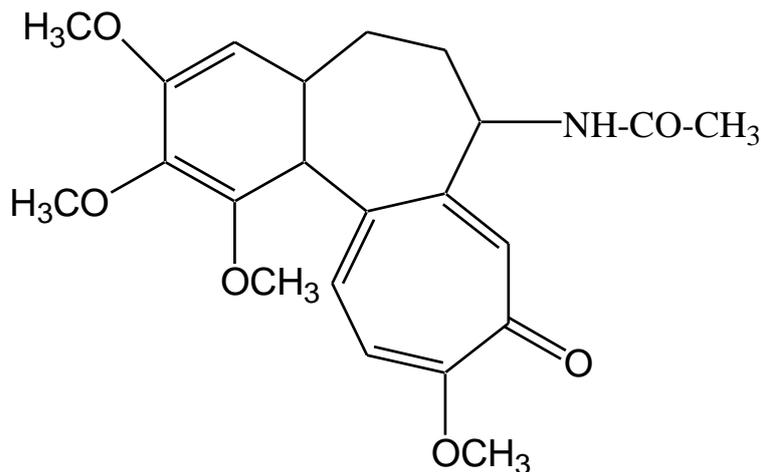


Капсаицин является ванилиламидом дециновой кислоты.



Так как он является амидом кислоты, основные свойства выражены гораздо меньше, поэтому солевые формы по азоту образуются плохо. Солевые формы капсаицин образует по фенольному гидроксиду.

Колхицин и колхамин являются производными конденсированных циклических систем, у которых азот находится в боковой цепи. Главным отличительным свойством этого типа алкалоидов является система из трех конденсированных колец, одно из которых (*кольцо С*) является трополоном.



КОЛХИЦИН

Колхицин является амидом и, следовательно, более слабым основанием, а колхамин является амином, что приводит к более сильным основным свойствам.

Эфедра хвощевая – *Ephedra equisetina* Bunge.

Семейство **Эфедровые** – *Ephedraceae*

Эфедры хвощевой трава (побеги) – *Ephedrae equisetinae herba* (=Трава эфедры – *Herba Ephedrae*)

Эфедра хвощевая (хвойник) - двудомный дикорастущий густоветвистый, безлистный кустарник высотой 1,5 до 2,5 м. **Ствол** до 4 см в диаметре, покрыт серой корой. **Ветви** толстые деревянистые, направлены вверх, с неодревесневшими годичными побегами длиной 20 - 30 см. Нижние мелкие веточки расположены мутовчато, верхние – супротивно. Побеги членистые. В узлах расположены мутовками **листья** редуцированные до чешуевидных влагалищ.

На мужских особях развиваются **мужские стробилы**, одиночные или собранные по 2 - 3. Микростробил состоит из 2 - 3 прицветников и тычинок. Женские особи несут **мегастробилы**, состоящие из одного семязачатка, окруженного кроющими чешуями или «прицветниками». После оплодотворения кроющие чешуи разрастаются, становятся сочными и более чем наполовину закрывают образовавшееся из семязачатка семя, образуя сочные красные **ложные ягоды** (шишкоягоды).

Зрелые «**шишкоягоды**» продолговатые, длиной 6 - 7 мм, красные или оранжевые, мясистые, односемянные.

Основные **местонахождения** эфедры хвощевой в Средней Азии в горах Тянь-Шаня, где ведутся массовые промышленные заготовки. В меньших количествах встречается на Алтае, Кавказе и Туркмении.

Растет на открытых солнечных местах, щебнистых осыпях и камени-

стых склонах на высоте 1000 - 1800 м над уровнем моря. Весь облик растения указывает на его ксерофитный характер.

Для добывания алкалоида эфедрина используют 2 вида – эфедру хвощевую и **эфедру промежуточную** (среднюю, пустынную) - *Ephedra intermedia schrenk*. Она отличается от эфедры хвощевой более длинными, толстыми междоузлиями (обычно сизыми), многоцветковыми мужскими колосками, более крупными двусеменными шишкоягодами. Ее ареал практически совпадает с ареалом эфедры хвощевой.

Наряду с эфедрой Хвощевой к заготовке разрешена **эфедра рослая** (*Ephedra procera*), произрастающая в Закавказье и некоторых районах Северного Кавказа.

В нашей области распространена **эфедра двуколосковая** или обыкновенная - *Ephedra distachya*, содержащая очень мало алкалоидов, которую в народе называют «Кузьмичева трава». Это кустарничек до 20 см высотой. Он характерен укороченным стволиком с темно-серой корой. Веточки раскидистые, обычно вверху изогнутые, желтовато-зеленые. Ареал ее довольно обширен. Она встречается от степных районов юга Европейской части России и далее на восток по всему Казахстану и в степных районах Западной Сибири. Эфедра двуколосковая не заготавливается в промышленных масштабах, так как содержит незначительное количество алкалоида - псевдоэфедрина.

Ее применяют как народное средство в отваре при простудных заболеваниях и ревматизме. Этим старым русским народным средством лечил знахарь Федор Кузьмич Мухавников (отсюда и название).

Химический состав. Все части растения содержат алкалоиды – L-эфедрин, D-псевдоэфедрин, L-N-метилэфедрин. Наибольшее количество алкалоидов в сырье сосредоточено в сердцевине зеленых веточек (0,6 -3,2%). Из общей суммы алкалоидов на эфедрин приходится около 90% у эфедры хвощевой и рослой, остальные на сопутствующий изомер псевдоэфедрин. В эфедре средней преобладает псевдоэфедрин. Кроме того, в траве эфедры содержится до 7 - 10% дубильных веществ.

По **ФС 42-525-72** в сырье содержание алкалоидов должно быть не менее 1,6%.

Содержание алкалоидов резко меняется на протяжении года (больше всего их в осенние и зимние месяцы). Количество алкалоидов зависит от внешних условий, например, количество алкалоидов в растениях, произрастающих на южных, освещаемых солнцем склонах, почти вдвое выше, чем у растений с затененных участков.

Сырье заготавливают в два срока: ранней весной - в апреле, до начала отрастания побегов, и в летне-осенний период июле - октябре, после окончания роста молодых веточек. Срезают зеленые ветви серпом или садовыми ножницами и складывают в мешки, подвешенные на груди, а затем переносят в другую, большую, тару. Срезанную массу укладывают в стожки и располагают их так, чтобы ветер хорошо продувал сырье. Допускается искусственная

сушка при температуре не выше 45°C.

При заготовке сырья не следует обрезать все зеленые части куста. Для обеспечения нормального отрастания и восстановления запасов сырья эфедры заготовки на одних и тех же зарослях можно вести один раз в 3 - 5 лет, ежегодно чередуя районы ее заготовок.

Внешние признаки. Зеленые цилиндрические веточки, членистые, с междоузлиями, длиной до 25 см, толщиной до 3 мм. В узлах сидят редуцированные листья в виде 2 супротивных, пленчатых треугольных чешуек, у основания сросшихся во влагалище. Цвет сырья светло-зеленый. Запах отсутствует; вкус не определяется — сырье ядовито (!).

Микроскопия. Клетки эпидермиса имеют сильно утолщенные стенки и покрыты кутикулой. Под кутикулой иногда виден известковый слой. В эпидермисе встречаются погруженные устьица. В паренхиме коры и под проводящими пучками располагаются группы лубяных волокон с толстыми стенками и узкой полостью. Клетки паренхимы коры тонкостенные и содержат хлорофилловые зерна и мелкие кристаллы оксалата кальция. Проводящие пучки коллатеральные.

Сырье **хранится** по списку Б с предосторожностями, отдельно от прочего лекарственного сырья, в сухом, хорошо проветриваемом помещении.

Во избежание отравления и раздражения слизистых оболочек при упаковке и погрузке эфедры следует надевать марлевые повязки и защитные очки, тщательно мыть руки после работы.

Фармакологическое действие. А и β- адреномиметическое, бронхолитическое, психостимулирующее средство, обладающее сосудосуживающим и стимулирующим сердечно-сосудистую систему действием.

Использование. В научной медицине эфедрин стали применять только с 1924 года, позаимствовав из китайской и тибетской медицины, где растение применялось тысячелетиями.

В СССР эфедрин сначала (с 1924 года) был импортным объектом. Наш известный путешественник П.С. Массажетов открыл огромные заросли высококалоидных видов эфедры на Тянь-Шане. После освоения правил заготовки и технологии производства эфедрин был снят с импорта в 1935 году.

Сырье используется для получения препаратов «Эфедрина гидрохлорид» и «Дэфедрин», применяемых при бронхиальной астме, крапивнице, гипотонии, ринитах. Эфедрин - антагонист наркотиков, снотворных и употребляется при отравлении ими. Эфедрина гидрохлорид также входит в состав комплексных препаратов: «Геофедрин», «Эфатин», «Солутан».

Эфедрин стимулирует α и β-адренорецепторы, кроме того усиливает высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний. Под влиянием эфедрина повышается АД, увеличивается сердечный выброс. Эфедрин возбуждает ЦНС, вызывает бессонницу, беспокойство, тремор.

Безвременник великолепный – *Colchicum speciosum* Stev.

Семейство **Мелантиевые – *Melanthiaceae***

Безвременника великолепного клубнелуковицы свежие – *Colchici speciosi bulbotubera recentia* (=Клубнелуковицы безвременника свежие – *Bulbotubera Colchici recentia*)

Безвременник великолепный - многолетнее, дикорастущее, травянистое растение со своеобразным циклом развития. Растение зацветает в конце лета или в начале осени, а следующей весной появляются листья и плоды, которые созревают летом.

Такая особенная биология объясняется строением подземной части растения.

Под землей растение развивает мясистую **клубнелуковицу** стеблевого происхождения, покрытую темно-коричневыми перепончатыми оболочками. Клубнелуковица округло-сердцевидной или яйцевидной формы, 5 см длиной, 3 - 4 см в диаметре. С одной стороны клубнелуковицы имеется выемка, где к осени развивается новый укороченный цветочный стебель; нижнее междоузлие подземного стебля вздувается и разрастается в новую клубнелуковицу. Новая клубнелуковица в августе - сентябре выносит на поверхность 1 - 3 крупных красивых фиолетово-розовых **цветка**, с простым околоцветником. Трубка околоцветника 20 - 25 см длиной, а над поверхностью земли она выступает только на 8 - 10 см. Тычинок 6. Пестик с трехраздельной завязью, скрыт в трубке околоцветника под землей, где оплодотворенная завязь перезимовывает и начинает развиваться плод. Весной верхнее междоузлие вытягивается и дает надземный стебель, развивающий четыре длинных широкопродолговатых мясистых зеленых **листа** с параллельным жилкованием. Затем над землей появляется **плод** - коробочка, сначала зеленая, при созревании буреющая. Коробочка эллиптическая, трехгнездная, верхние края плодolistиков свободны и вытянуты в стороны. Плоды созревают, рассыпая семена. После этого листья отмирают, и над землей не остается и следа от растения.

Безвременник великолепный **распространен** по всему главному Кавказскому хребту, а также в горах Западного Закавказья, Восточной Грузии. Растет в субальпийской лесной зоне на лесных полянах и опушках, по горным склонам на высоте 1800— 3000 м над уровнем моря, на субальпийских лугах среди высокотравья. Наибольшего обилия безвременник достигает на среднегорных лугах с высоким травостоем. Промышленные заготовки проводят в Краснодарском крае и Абхазии.

В лесной зоне низкогорий Абхазии встречается **Безвременник Воронова**, имеющий более крупные клубнелуковицы обратносердцевидной формы.

В научной медицине используют семена безвременника осеннего – *Colchicum autumnale*, который в небольших количествах встречается на сырых лугах Западной Украины, Литвы и Латвии

В некоторых работах в качестве второго производящего растения фигурирует загадочный кавказский вид *Colchium liparochiads*. Недавно показано, что это редкое растение следует называть *C. woronowii* Vokeria (Ботанический журнал, 1990. Т. 201.№2).

В нашей стране произрастает 12 видов безвременников – все ядовиты: б.веселый, б.великолепный, б.осенний, б.Фомина и т.д.

Химический состав. Клубнелуковицы содержат алкалоиды с азотом в боковой цепи, основными из них являются колхамин и колхицин (до 0,25%). Кроме того, в клубнелуковицах обнаружены флавоноиды (апигенин), кислоты ароматического ряда, дубильные вещества, фитостерины, сахара.

По ФС 42- 2082- 83, содержание колхамина должно быть не менее 0,035%

Сырье **заготавливают** осенью, в период цветения. Заготавливают только крупные клубнелуковицы (не менее 4 см длиной и 3 см в диаметре), мелкие вновь закапывают. Клубнелуковицу выкапывают осторожно, чтобы не повредить (поврежденные быстро загнивают). Мыть клубнелуковицы нельзя, так как это снижает качество сырья. Все части безвременника ядовиты, поэтому при заготовке следует соблюдать особую осторожность (!).

Свежесобранное сырье слегка **просушивают**, раскладывая тонким слоем, на солнце или в хорошо проветриваемых помещениях.

Внешние признаки. Это продолговатые свежие клубнелуковицы, покрытые коричнево-бурой кожицей, с одной стороны более плоские, с продольной бороздкой, до 7 см длиной и до 6 см шириной. На поперечном разрезе клубнелуковица имеет более или менее почковидную форму, цвет белый с бледно-желтыми точками. Запах слабый, неприятный; вкус не определяется. Не допускается наличие поверхностной влаги.

Хранится сырье по списку А. Срок годности 3 месяца с момента заготовки. Продолжительность хранения до 3 месяцев допустима только на стеллажах, слоем толщиной до 10 см, в хорошо проветриваемом помещении. На ящиках при транспортировании должна быть предупредительная надпись «Ядовито!»

Фармакологическое действие. Противоопухолевое, цитостатическое.

Используют для получения алкалоидов колхамина и колхицина. Колхамин применяют в виде 0,5%-ной мази (омаиновая мазь) для лечения рака кожи I и II степеней. Таблетки колхамина применяют внутрь в комплексной терапии рака желудка. Раствор колхамина применяют внутрь или внутривенно для лечения хронических лейкозов. Колхицин используют для получения полиплоидных форм растений.

Перец стручковый (п. однолетний) – *Capsicum annuum* L.

Семейство **Пасленовые** – *Solanaceae*

Перца стручкового плоды – *Capsici fructus* (= Плоды стручкового перца – *Capsici fructus*)

Горькие сорта культивируемого однолетнего растения. **Перец стручковый** (красный перец) в культуре - однолетнее травянистое растение, на родине - полукустарник. **Стебель** зеленый, голый, ветвистый. **Листья** очередные, длинночерешковые, от яйцевидных до ланцетных, заостренные, с клиновидным основанием, голые. Край листьев цельный или слегка выемчатый. **Цветки** довольно крупные, правильные, сидящие по одному или по два в развилинах стеблей и пазухах листьев; венчик белый, желтоватый или

фиолетовый. Цветок построен по типу пасленовых. **Плод** - кожистая много-семянная ягода, сидящая на расширенной кверху плодоножке.

В культуре выведено несколько сортов красного перца, отличающихся формой и окраской плода, а также жгучестью. Они бывают темно-красные, красные, желто-красные и желтые, по вкусу – жгучие, среднежгучие и сладкие. Для медицинских целей используются только жгучие сорта.

Дико встречается в Мексике, где издавна и культивируется. Во время второго путешествия Колумба в 1493г испанцы узнали об использовании красного перца индейцами как пряности в пищу. В 1542 г перец под названием испанского появился, кроме Испании, в других странах Европы. С XVI века перец фигурирует в аптеках Европы как лекарственное средство. Постепенно культура продвинулась в Россию; в XIX веке были заложены промышленные культуры в Астрахани. На территории СНГ возделывается в южных районах европейской части, на Кавказе, в Средней Азии. Для медицинских целей возделывается в хозяйствах Хмельницкой области, Краснодарского края, Молдовы. Культивируются сорта Украинский горький 15, Индийский, Астраханский.

Химический состав. Действующим веществом, обладающим раздражающими свойствами и жгучим вкусом, является алкалоидоподобный амид капсаицин; это ванилиламид дециленовой кислоты (открыт в 1875г). Он содержится в плодах в особых секреторных клетках, которые располагаются под кутикулой. Раздражающие свойства и жгучий вкус обуславливают алкалоиды капсаициноиды, основным из которых и является капсаицин. Согласно ГОСТ 14260-89 содержание капсаициноидов, в пересчете на капсаицин-стандарт, должно быть не менее 0,15%.

Кроме этого в плодах содержатся каротиноиды (до 300мг/%), флавоноиды (рутин, гесперидин), эфирное масло (1,5%), жирное масло (в семенах), аскорбиновая кислота.

Сырье **заготавливают** вручную, по мере созревания плодов. Удаляют примесь листьев, стеблей, цветков и бутонов. **Сушат** в воздушных или тепловых сушилках при температуре до 50°C.

Внешние признаки. Плоды до 16 см длиной и 4 см шириной, конические, иногда слабоизогнутые, обычно с оставшейся пятизубчатой зеленовато-бурой чашечкой, переходящей у основания в расширенную плодоножку. Стенки плодов тонкие, ломкие, снаружи гладкие и блестящие темно-красного, красного или оранжево-красного цвета. Вкус сильно жгучий, запах не определяется.

При работе с плодами перца необходимо применять противопылевые респираторы, так как пыль вызывает сильное раздражение слизистых оболочек.

На складах сырье **хранят** на подтоварниках в хорошо проветриваемом помещении, отдельно от других видов сырья. Срок годности 3 года.

Фармакологическое действие. Местнораздражающее, анальгетическое средство, а также горечь для возбуждения аппетита.

Использование. Из плодов готовят настойку стручкового перца, при-

меняемую как раздражающее и отвлекающее средство для растирания при невралгиях, радикулитах, миозитах. Настойка стручкового перца также входит в состав препаратов «Капситрин», «Капсин», линимента перцово-аммиачного, линимента перцово-камфорного и мази, применяемой при обморожениях. Кроме того, из плодов готовят экстракт стручкового перца густой, который входит в состав пластыря перцового.