

## АЛКАЛОИДЫ

**Алкалоиды** – гетероциклические азотсодержащие органические соединения природного происхождения, обладающие выраженным физиологическим действием. В большинстве своем алкалоиды синтезируются в растениях, реже в морских организмах.

Свое название алкалоиды получили от латинского *alkali* – щелочь и греческого *eidos* – вид. Сходство со щелочами связано с тем, что эти соединения являются азотистыми основаниями и ведут себя подобно щелочи.

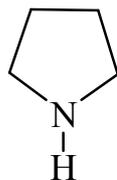
Примерно 10 % из всей мировой флоры растений содержат алкалоиды, наиболее часто они встречаются в растениях семейства пасленовых, мареновых, барбарисовых, астровых, лютиковых, бобовых. В основном алкалоиды локализируются в корнях и семенах, реже в листьях растений и содержатся в виде солей органических и минеральных кислот (лимонной, яблочной, щавелевой и т.п.).

К настоящему времени известно более 10 000 алкалоидов, выделенных из природных источников. Многие алкалоиды обладают сильным физиологическим действием; в малых дозах они применяются как лекарственные средства, а в больших часто являются ядами. С глубокой древности растительное сырье, содержащее алкалоиды, использовалось для лечения различных заболеваний. В настоящее время природные алкалоиды служат моделями для создания новых лекарственных препаратов.

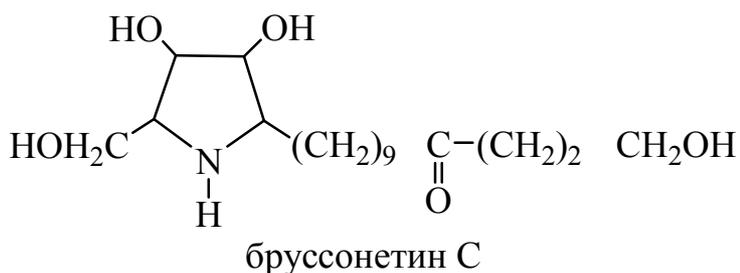
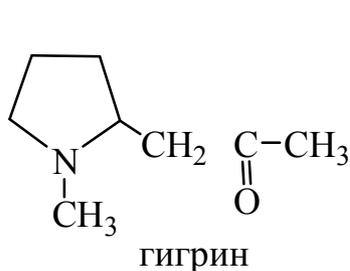
Ранее широко применялась классификация алкалоидов по ботаническому признаку, т.е. по группам растений, из которых они выделены (алкалоиды спорыньи, снотворного мака, хинной коры, чистотела и т.д.).

В настоящее время классификация основывается на строении гетероциклов, входящих в состав алкалоида (алкалоиды пиридина, пиперидина, хинолина, изохинолина, индола, пурина и т.д.). Однако найдены алкалоиды, у которых атом азота не включен в гетероциклическую систему (эфедрин).

## 1. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ПИРРОЛИДИНА



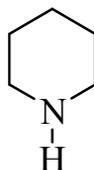
Группа алкалоидов пирролидинового ряда невелика, но обладает достаточно интересной биологической активностью: антихолинергической, мидриатической, антиспазмолитической, анестезирующей и т.д.



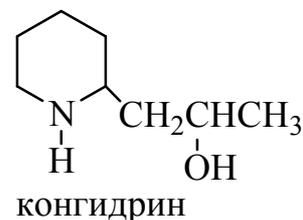
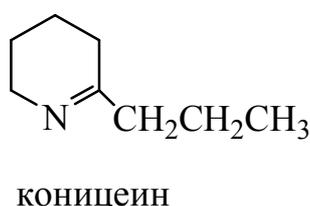
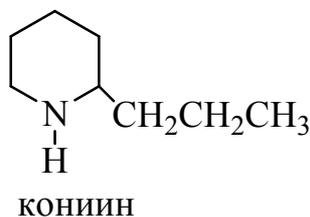
Гигрин выделен из листьев южноамериканского кокаинового куста (*Erythroxylon coca* L.), оказывает общее стимулирующее действие.

Бруссонетин С выделен из лекарственного растения бруссонетия казиноки (*Broussonetia Kazinoki* Sieb. Moraceae), ингибитор β-галактозидазы и β-маннозидазы (ферментов катализирующих гидролиз гликозидных связей в молекулах углеводов).

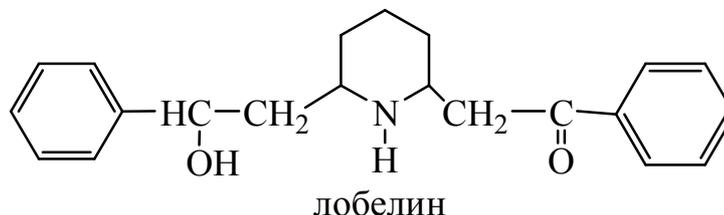
## 6.2. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ПИПЕРИДИНА



Алкалоиды группы пиперидина выделены из растений семейств зонтичных (*Umbelliferae*), колокольчиковых (*Campanulaceae*), молочайных (*Euphorbiaceae*), гранатовых (*Punicaceae*), пальмовых (*Areceae*).

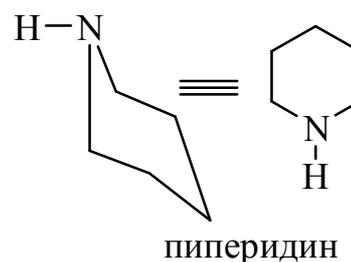
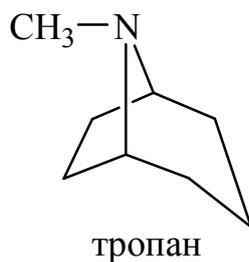
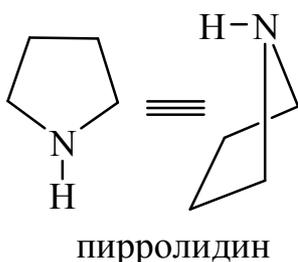


Кониин и его производные выделены из семян болиголова крапчатого (*Conium maculatum* L. и *Umbelliferae*), пахнут мышами, жгучие на вкус. Эти алкалоиды являются очень ядовитыми, парализуют окончания двигательных и чувствительных нервов, участвуют в иннервации кожи (вызывает паралич).

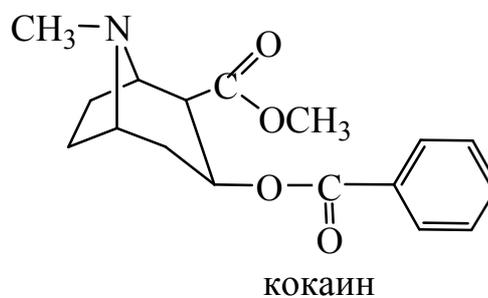
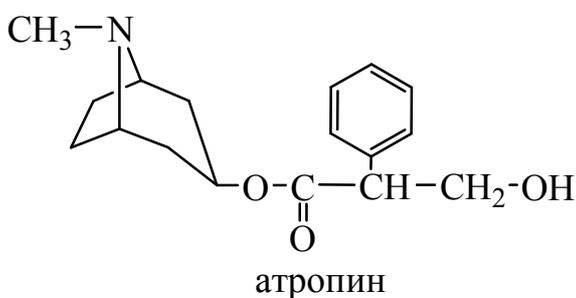


Лобелин и родственные алкалоиды обнаружены в североамериканском растении лобелия (*Lobelia inflata* L.). Они близки по структуре и используются в медицине в виде гидрохлоридов в качестве эффективных analeptических средств (стимулирующих дыхание).

### 3. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ТРОПАНА



Алкалоиды этой группы содержат в своей основе конденсированную бициклическую структуру – тропан, в состав, которого входят пирролидиновое и пиперидиновое кольца. Содержатся в растениях семейства пасленовых (*Solanaceae*). Проявляют антиспазмолитическую активность.

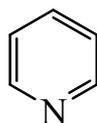


Атропин выделен из красавки (*Atropa belladonna* L.), белены (*Hyoscyamus niger* L.), скополии (*Scopolia carniolica* Jacq.) и дурмана (*Datura stramonium* L.) и представляет собой кристаллическое вещество горького вкуса, растворим в

этаноле, хлороформе и воде. Атропин применяют: как спазмолитическое средство, в глазной практике для расширения зрачков, как антидот при отравлениях веществами ацетилхолинэстеразного действия (например, мускарином, пилокарпином, диизопропилфторфосфатом (ДФФ), наркотиками).

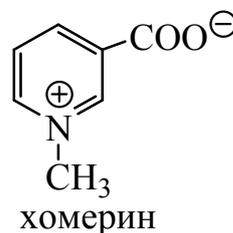
Кокаин содержится в листьях кустарника кока (*Erythroxylon Coca* L.) – представляет собой бесцветное кристаллическое вещество горького вкуса, хорошо растворим в воде и этаноле. Кокаин является эффективным местно-анестезирующим веществом, благодаря чему его гидрохлорид долгое время использовался в хирургической и зубоврачебной практике. Из-за высокой токсичности и возникновения болезненного привыкания (наркозависимости) применение кокаина в медицинской практике в настоящее время ограничено.

#### 6.4. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ПИРИДИНА



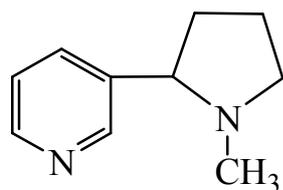
Пиридиновые алкалоиды разделены на три подгруппы:

- 1) содержащие только пиридиновый гетероциклический фрагмент;
- 2) содержащие еще дополнительно ковалентно-связанный с пиридином гетероциклический фрагмент;
- 3) содержащие конденсированный с пиридиновым кольцом алициклический фрагмент.

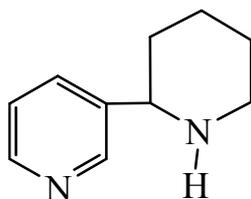


К первой подгруппе относятся тригонелин и хомерин.

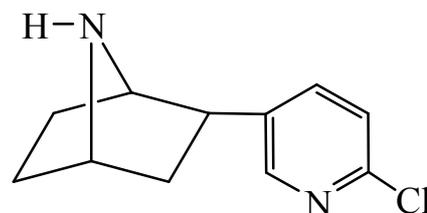
Тригонелин содержится в семенах пажитника (*Trigonella* L.) и в кофейных зернах (*Coffea* L.). Хомерин относится к алкалоидам животного происхождения, он выделен из морских ежей.



никотин



анабазин



эпибатидин

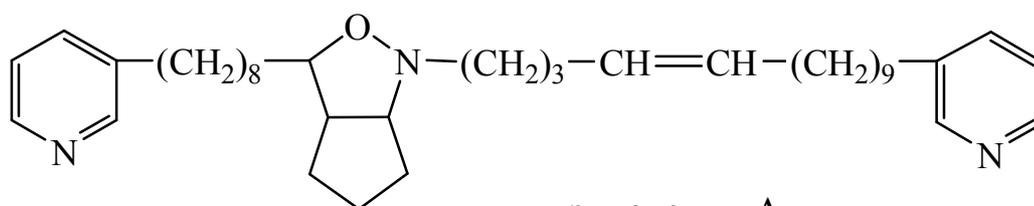
Наибольшее значение имеют алкалоиды второй подгруппы.

**Никотин** содержится в листьях различных видов табака и махорки (*Nicotiana tabacum* L., *Nicotiana Rustica* L.), в меньших количествах в томатах, картофеле, баклажанах, зелёных болгарских перцах. Представляет собой гигроскопическую маслянистую жидкость с неприятным табачным запахом и жгучим вкусом. Никотин легко смешивается с водой, проникает через кожу. В малых концентрациях никотин сначала возбуждает вегетативные нервные ганглии, а затем блокирует их так, что они не реагируют ни на какие возбуждения. Это и является одним из основных факторов, отвечающих за формирование зависимости курения табака. Токсичен (смертельная доза 40 мг/кг), является мутагеном и ератогеном для некоторых низших насекомых. Никотин используется как инсектицид.

**Анабазин** содержится так же в растениях семейства табака (*Nicotiana* L.) и в ежовнике безлистном (*Anabasis aphylla* L.), из которого его выделяют в промышленности. Анабазин представляет собой бесцветную жидкость, по фармакологическому действию похож на никотин. Используется как средство, облегчающее отвыкание от курения табака. Сульфат анабазина применяется как инсектицид для опрыскивания плодовых и овощных культур.

При окислении никотина и анабазина образуется никотиновая кислота.

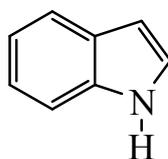
**Эпибатидин** представитель алкалоидов, которые являются ядами животных. Этот алкалоид был выделен из кожи ядовитой эквадорской жабы (*Epipeleobates tricolor* Dendrobatidae). Неопиоидный анальгетик, в 200 раз более эффективен, чем морфин. Эпибатидин получен синтетически и является перспективным объектом для создания мощных анальгетиков, не приводящих к наркотическому привыканию.



пиринодемин А

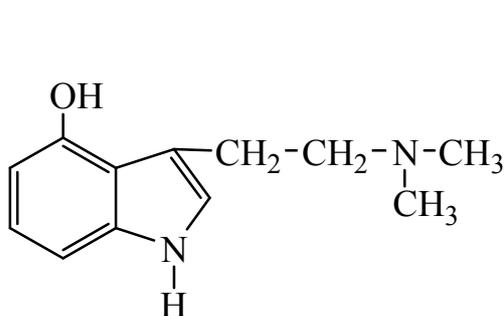
К третьей группе относится пиринодемин А, выделенный из морских губок (*Amphimedon sp*). Пиринодемин А обладает мощной цитотоксической активностью против лейкемии.

### 6.5. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ИНДОЛА

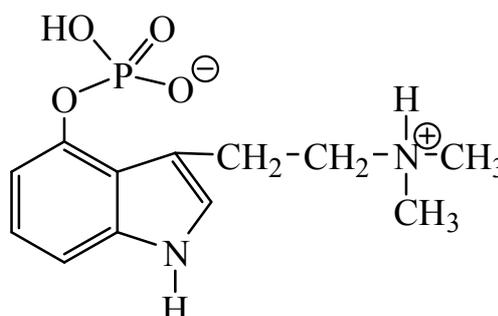


Самая многочисленная группа алкалоидов. Ими богаты, в первую очередь, растения семейства мареновых (*Rubiaceae*), крутовых (*Aprocynaceae*), логаниевых (*Loganiaceae*).

Основной биологической активностью является стимулирование центральной нервной системы (ЦНС), антиаритмическое, антигипертензивное, сосудорасширяющее, транквилизирующее действие и др.

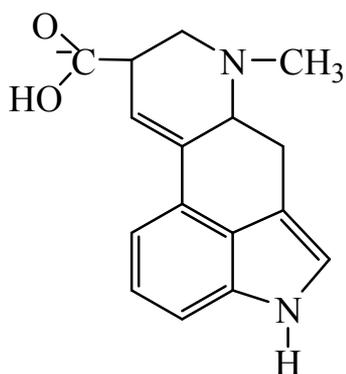


псилоцин

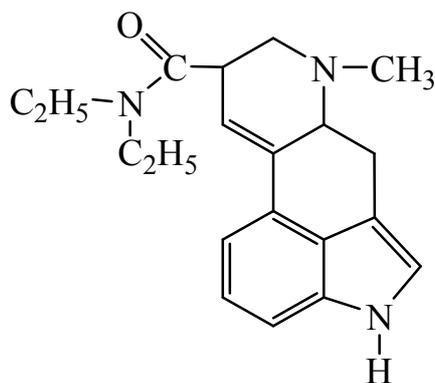


псилоцибин

Псилоцин, псилоцибин обнаруживается в большинстве галлюциногенных грибов (*Psilocybe semilanceata* и *P. mexicana*). Псилоцибин дефосфорилируется в кишечнике в псилоцин, который непосредственно оказывает психоактивное действие. Действие псилоцибина сравнимо с непродолжительным эффектом ЛСД. Псилоцибин находится под международным запретом.



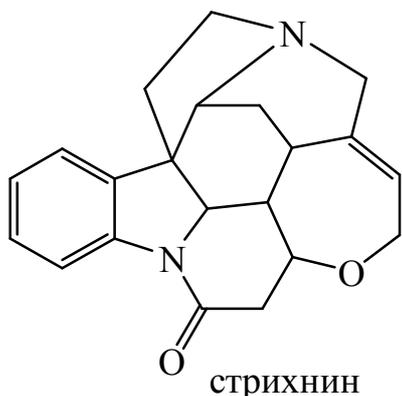
лизергиновая кислота



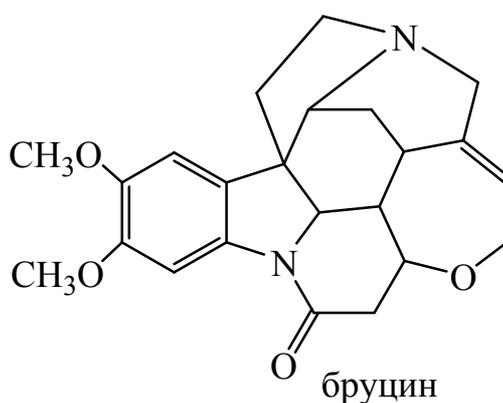
ЛСД

Лизергиновая кислота и ее замещенные амиды содержатся в спорынье (*Claviceps purpurea* Tulane) – грибе, паразитирующем на некоторых злаках, в том числе, на ржи и пшенице. «Антониев огонь», болезнь известная с давних времен, наблюдается при отравлении алкалоидами спорыньи. Алкалоиды спорыньи, их синтетические аналоги действуют на центральную и периферическую нервную системы, они широко применяются в медицине.

Синтетическим производным лизергиновой кислоты является диэтиламид (ДЛК или ЛСД). ЛСД является самым сильным галлюциногеном, достаточно всего 0,002–0,01 мг/кг, чтобы вызвать психические расстройства, нарушить баланс серотонина в мозге в течение 24 ч. Летальная доза 0,2 мг/кг.



стрихнин



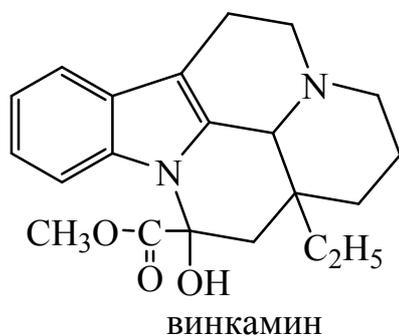
бруцин

Стрихнин и бруцин содержатся в чилибухе (*Strychnos nux-vomica* L.). Нитрат стрихнина применяется как стимулирующее ЦНС средство.

Бруцин возбуждает центральную нервную систему, вызывает судороги двигательной мускулатуры конечностей, шеи и лица, которые усиливаются при действии звука и света. По фармакологическому действию бруцин напоминает стрихнин, но менее ядовит.

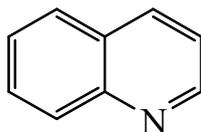


Резерпин является главным алкалоидом индийского растения раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina* Benth.). Он обладает сильным гипотензивным и транквилизирующим действием, имея при этом низкую токсичность, благодаря чему используется при лечении гипертонии.



Винкамин (девинкан), содержится в наземной части барвинков малого и прямого (*Vinca minor* L. и *Vinca erecta* Regel et Schmalh), улучшает мозговое кровообращение, расширяет сосуды, стимулирует метаболизм в ЦНС. Обладает гипотензивным, спазмолитическим и седативным действием. Повышает умственную работоспособность, облегчает процесс запоминания. Его синтетический аналог кавинтон (винпоцетин) обладает аналогичным действием.

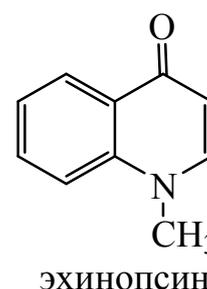
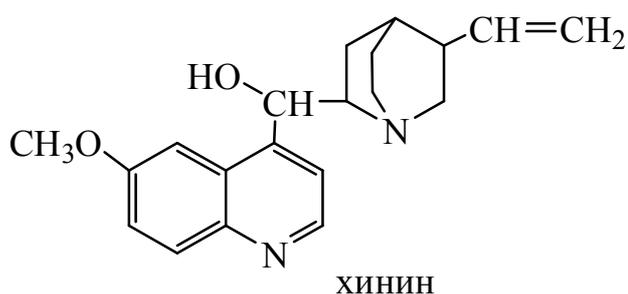
## 6. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ХИНОЛИНА



Данная группа алкалоидов (около 300 представителей) встречается в 14 семействах растений, в некоторых микроорганизмах и животных. Наиболее богаты ими растения семейства рутовых (*Rutaceae*), мареновых (*Rubiaceae*),

парнолистниковых (*Zygophyllaceae*) и сложноцветных (*Compositae*). Большое число алкалоидов выделено из хинной коры – коры южно-американских растений рода цинхона (*Cinchona succirubra* Pavon, *C. officinalis* L., *C. ledgeriana* Moens ex Trimen и др.).

Алкалоиды данной группы угнетают центральную нервную систему и терморегулирующие центры, понижают возбудимость сердечной мышцы, возбуждают мускулатуру матки. Обладают высокой противомаларийной активностью.

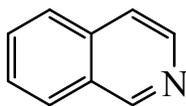


Хинин – наиболее важный алкалоид этой группы (был открыт в 1820 г.), бесцветные кристаллы очень горького вкуса, плохо растворимые в воде. Хинин снижает возбудимость ЦНС и оказывает умеренное успокаивающее действие, обладает жаропонижающим и обезболивающим действием. Хинин – первое лекарство, которым стали лечить малярию. Противомаларийное свойство связано с тем, что хинин оказывает сильно токсичное действие на протоплазму низших организмов, особенно переносчиков малярии. Хинин быстро выводится из организма. Соли хинина используют в акушерской практике для возбуждения и усиления родовой деятельности

Эхинопсин содержится в семенах мордовника обыкновенного и шароголового (*Echinops ritro* L. и *E. sphaerocephalus* L.), в малых дозах оказывает возбуждающее действие на животных, в больших – вызывает судороги с последующим общим угнетением.

Нитрат эхинопсина – стимулятор центральной и периферической нервной системы, по фармакологическому действию близок к стрихнину, но гораздо менее токсичен.

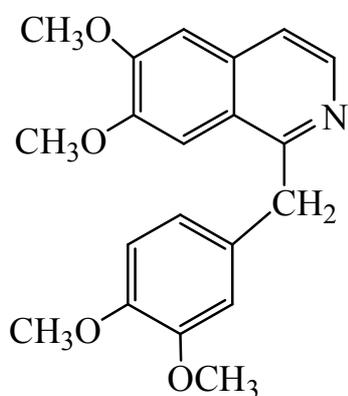
## 7. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ИЗОХИНОЛИНА



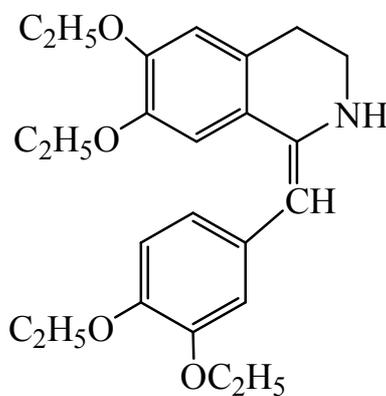
Одни из широко встречающихся алкалоидов. Всего насчитывается более 1000 представителей, содержащихся в 30 семействах. Ими богаты растения семейства анновых (*Annonaceae*), барбарисовых (*Berberidaceae*), лавровых (*Lauraceae*), магнолиевых (*Magnoliaceae*), маковых (*Papaveraceae*), лютиковых (*Ranunculaceae*) и др.

Данная группа обладает широким спектром биологической активности: противомикробной, спазмолитической, гипотензивной, желчегонной, анестезирующей, противокашлевой и противовоспалительным действием. Но в тоже время губительной особенностью большинства данных алкалоидов является сильное привыкание, ведущее к наркомании.

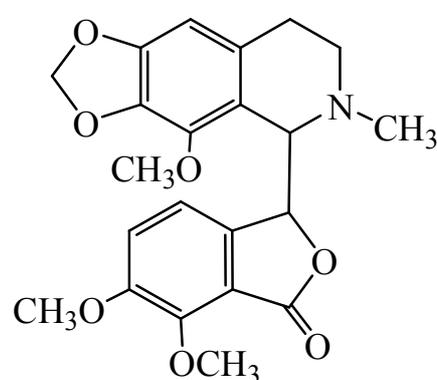
Из широкого разнообразия данных алкалоидов можно выделить следующие структурные группы: бензилизохинолиновые (папаверин), фенантренизохинолиновые (морфин), диизохинолиновые (берберин).



папаверин



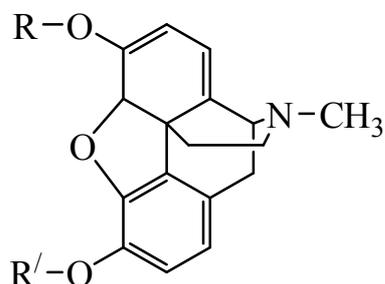
но-шпа



наркотин

Папаверин и наркотин содержатся в высушенном млечном соке опийного мака (*Papaver somniferum* L.). Папаверин нерастворим в воде, растворим в горячем спирте и хлороформе, оказывает сосудорасширяющее действие, применяется в качестве эффективного противосудорожного средства. Наркотин по фармакологическому действию сходен с морфином, но значительно менее активен.

Синтетический аналог папаверина **но-шпа** имеет явное структурное сходство с прототипом. **Но-шпа** – эффективный препарат при спазмах гладкой мускулатуры как нервной, так и мышечной этиологии.



R = R' = -H, морфин;  
 R = -CH<sub>3</sub>, R' = -H, кодеин;  
 R = R' = -CH<sub>3</sub>, тебаин;  
 R = R' = -COCH<sub>3</sub>, героин.

Морфин, кодеин и тебаин содержатся в высушенном соке опийного мака (*Papaver somniferum* L.). Морфин плохо растворим в воде и в спирте, хорошо в щелочах. Морфин применяется как сильное обезболивающее средство. Кодеин наряду с терпингидратом входит в состав микстуры от кашля. Тебаин наркотическим действием не обладает, но токсичен и в медицине не применяется. Морфин, его производные и синтетические аналоги, относящиеся к классу наркотических анальгетиков, называют *опиатами*.

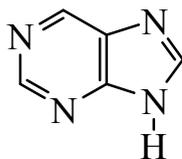
Героин (диацетат морфина) полусинтетический опиоидный наркотик, в несколько раз токсичнее морфина, вызывает очень сильное привыкание. В медицинской практике героин запрещен.



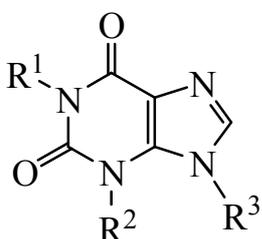
Изохинолиновые алкалоиды содержатся в корне барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris* L.), важнейшим из которых является берберин.

Берберин понижает артериальное давление, замедляет сердечную деятельность, вызывает сокращение матки, усиливает отделение желчи; применялся ранее для лечения лейшманиоза и малярии. Сульфат берберина применяют в качестве желчегонного средства при хроническом гепатите, холецистите, желчнокаменной болезни.

## 8. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ПУРИНА



Немногочисленная группа алкалоидов растительного и животного происхождения, всего известно 30 представителей. Наиболее важными являются кофеин, теofilлин и теобромин. Основными источниками являются растения семейства чайных (*Theaceae*), мареновых (*Rubiaceae*) и стеркуловых (*Sterculiaceae*).



$R^1=R^2=R^3 = -CH_3$ , кофеин;

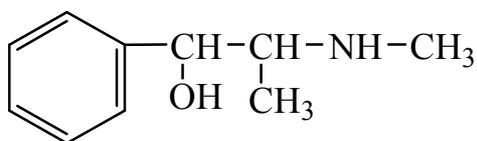
$R^1=R^2 = -CH_3$ ,  $R^3 = -H$ , теofilлин;

$R^1 = -H$ ,  $R^2=R^3 = -CH_3$ , теобромин.

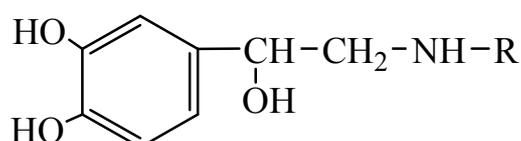
**Кофеин** – эффективное средство, возбуждающее ЦНС и стимулирующее работу сердца, приводит к повышению умственной и физической работоспособности. Большие дозы могут, приводить к истощению нервных клеток. Используется при отравлениях наркотиками, при спазмах сосудов головного мозга. **Теofilлин** и **теобромин** обладают сильным мочегонным свойством, являются диуретиками. Пуриновые алкалоиды извлекают из отходов переработки чая или низкосортного кофе, однако большую часть получают синтетически из доступной и дешевой мочевой кислоты.

## 9. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ФЕНЭТИЛАМИНА

Алкалоиды группы фенэтиламина не имеют в основе своего скелета гетероциклов. Алкалоиды этой группы обладают высокой физиологической активностью.



эфедрин



где  $R = -H$ , норадrenalин;  
 $R = -CH_3$ , адrenalин.

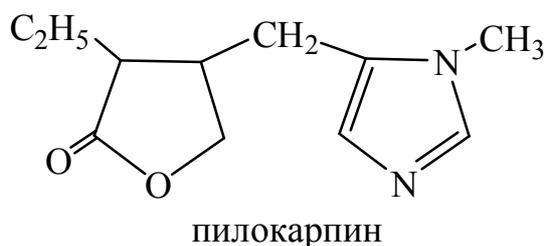
Эфедрин получают из травы эфедры хвощевой (*Ephedra equisetina* Bunge). По своему строению и по фармакологическому действию эфедрин близок к адреналину и норадреналину. Адреналин – катехоламиновый гормон мозгового вещества надпочечников, а норадреналин – его предшественник. Адреналин участвует в регуляции сердечной деятельности, обмена углеводов. При физиологических стрессах он выделяется в кровь («гормон страха»).



Мескалин в небольших количествах содержится в кактусах лофофора (*Lophophora williamsii*) и трихоцереусовых (*Trichocereae Cactoideae*). Психоделик, энтеоген обладает галлюциногенным свойством, синтезируется искусственным путём. В большинстве стран производство и распространение мескалина запрещено законом.

## 10. ПРОЧИЕ ГРУППЫ АЛКАЛОИДОВ

В этом разделе приводятся алкалоиды разных групп, каждый из которых представляет интерес с точки зрения медицинского применения.



Пилокарпин выделен из листьев растений рода пилокарпус (*Pilocarpus* Vahl), представляет собой вязкую жидкость. Содержит в молекуле насыщенное пятичленное лактонное кольцо и остаток имидазола. Пилокарпин вызывает усиление секреции пищеварительных и бронхиальных желез, сужение зрачка с одновременным уменьшением внутриглазного давления. Применяется при глаукоме и других заболеваниях глаз.