**АЛКАЛОИДЫ**

**Классификация**

***1. Алкалоиды, происходящие из орнитина***

1.1. Простые алкалоиды, полученные из орнитина



стахидрин

1.2.Хромоновые алкалоиды. Алкалоиды, содержащие циклы пирролидина, связанные с хромоновым циклом



хромон фисцин

1.3.Тропановые алкалоиды



гиосциамин

1.4.Пирролизидиновые алкалоиды

 ретроницин платифиллин

1.5. Прочие алкалоиды, происходящие из орнитина



Туберостемонин

***2. Алкалоиды, происходящие из лизина***

2.1. Простые пиперидиновые алкалоиды



лобелин



пиперин

2.2.Хинолизидиновые алкалоиды



цитизин термопсин



пахикарпин

***3. Алкалоиды, происходящие из аспарагиновой кислоты***



никотин анабазин

В обоих случаях пиридиновое кольцо образуется из аспарагиновой кислоты, пирролидиновое кольцо у никотина образовано из орнитина, пиперидиновое кольцо у анабазина – из лизина.

***4. Алкалоидыполикетидного происхождения***



кониин

***5. Алкалоиды, происходящие из антраниловой кислоты***

5.1. Простые алкалоиды, происходящие из антраниловой кислоты



дамасценин

5.2. Простые хинолиновыеалкалоиды



эхинопсин

5.3. Хиназолиновые алкалоиды



васицин

5.4. Акридиновые алкалоиды



меликопидин

5.5. Алкалоиды криптолипинового типа (производные хиндолина)



криптолипин

***6. Алкалоиды, происходящиечастично или полностью изфенилаланина или тирозина***

6.1. Простые тираминовые алкалоиды(фенилэтаноламины)



мескалин эфедрин

6.2. Амиды коричной кислоты



фагарамид

6.3. Индолизидиновые алкалоиды секуринеги



секуринин

6.4. Беталаиновые алкалоиды



R – β-Glu – бетанин; R – β-Glu-(2→1)-β-GluAc – амарантин

6.5. Изохинолиновые алкалоиды

6.5.1. Простые изохинолиновые алкалоиды



сальсолин

6.5.2. Бензилизохинолиновые алкалоиды



папаверин

6.5.3.Бисбензилизохинолиновые алкалоиды



пизоповетин



циклеанин

6.5.4. Секобисбензилизохинолиновые алкалоиды



балушистамин

6.5.5. Алкалоиды группы куларина



оксокуларин

6.5.6. Секокулариновые алкалоиды



секокуларидин

6.5.7. Алкалоиды типа канцентрина



канцентрин

6.5.8. Кветтаминовые алкалоиды



кветтамин

6.5.9. Дибензопирроколиновые алкалоиды



криптаустолин

6.5.10. Павиновые и изопавиновые алкалоиды



агремонин (павиновый тип)



амуренсин (изопавиновый тип)

6.5.11. Проапорфиновые алкалоиды



стефаглабрин

6.5.12. Апорфиновые алкалоиды

 

глауцин лириоденин

 

мениспорфин аристолоховая к-та А



талифаберин

6.5.13. Морфиновые алкалоиды



морфин

6.5.14. Дибензазециновые и хасубанановые алкалоиды



стефоделин

6.5.15. Протобербериновые алкалоиды



тетрагидропальматин



берберин



коридалин



ориенталидин



макранталин

6.5.16. Нарцеин и фталилдиизохинолиновые алкалоиды



нарцеин



гидрастин

6.5.17. Протопиновые алкалоиды



протопин

6.5.18. Роединовые алкалоиды



роедин

6.5.19. Спиробензилизохинолиновые алкалоиды



гипекорин

6.5.20. Бенз/c/фенантрединовые алкалоиды



хелидонин



сангвинарин



коридамин

6.5.21. Пленетилизохинолиновые алкалоиды



пленетилизохинолин

6.5.22. Гомоапорфиновые алкалоиды



крейсигин

6.5.23. Гомоэритриновые алкалоиды



шелхаммеридин

6.5.24. Колхициновые алкалоиды



колхицин

6.5.25. Дибензоциклогептиламиновые алкалоиды



джерусалемин

6.5.26. Алкалоиды эритрины и головчатотисса



эритралин β-эритролидин



харингтогенин (цефалотаксиновый алкалоид)

6.5.27. Алкалоиды амариллисовых



криптостилин галантамин



ликорин нарцикласин

6.5.28. Алкалоиды группы эметина



эметин

6.5.29. Фенантрениндолизидиновые и фенантренхинолизидиновые алкалоиды



тилофорин криптоплеурин

***7. Алкалоиды, происходящиеиз триптофана(индольные алкалоиды)***

7.1. Простые триптаминовые алкалоиды

грамин

7.2. Производные физостигмина



физостигмин

7.3. Карбазоловые алкалоиды



гликазолин экербегенин



гептазолидин



маханимбин



муррафолин С

7.4. β-карболиновые алкалоиды



гарман

7.5. Алкалоиды аристотелии



аристотелин

7.6. Алкалоиды боррерии



боррелин

7.7. Эрголиновые алкалоиды (алкалоиды спорыньи)

эргометрин

эрготамин



эргокристин



эргостин



эргокриптин

7.8. Монотерпеноидныеиндольные алкалоиды

7.8.1. Соединения образованные индольными алкалоидами и монотерпеновыми гликозидами



стриктозидин

7.8.2. Камптотециновые алкалоиды



камптотецин

7.8.3. Индолилхинолизидиновые алкалоиды



ангустин

7.8.4. Алкалоиды коринанта



гейсошизин

7.8.5. Триптаминкоринантовые алкалоиды



охролифуанин А

7.8.6. Аймалициновые алкалоиды



аймалицин

7.8.7. Оксиндольные алкалоиды

формосанан

7.8.8. Алкалоиды гельземиума



гельземин

7.8.9. Йохимбановые алкалоиды



йохимбин



резерпин

7.8.10.Акуамиллиновые алкалоиды



акуамиллин

7.8.11. Сарпагиновые алкалоиды



сарпагин

7.8.12. Аймалиновые алкалоиды



аймалин

7.8.13. Плейокарпаминовые алкалоиды



плейокарпамин

7.8.14. Алкалоиды хинного дерева



цинхонамин хинин

7.8.15. Алкалоиды чилибухи



стрихнин

7.8.16. Кондилокарпановые алкалоиды



кондилокарпин

7.8.17. Секодиновые алкалоиды



андрангинин

7.8.18. Алкалоиды аспидоспермы



аспидоспермидин венаистонин



виндолинин винкадин

7.8.19. Копсановые алкалоиды



копсин

7.8.20. Квебрахоминовые и пандолиновые алкалоиды



пандолин

7.8.21. Алкалоиды ибоги



ибогаин

7.8.22. Пиридинкарбазоловые алкалоиды



оливацин

7.8.23. Улеин-дазикарпидановые алкалоиды



нгоуниензин

7.8.24. Алкалоидыэбурн



винкамин

7.8.25. Бисиндольные алкалоиды



роксбургинин



винбластин

***8. Терпеноидные алкалоиды (исключая, происходящих от триптофана и тирозина)***

8.1. Монотерпеноидные алкалоиды



генцианин

8.2. Алкалоиды дендробиума



дендробинкрепидин

8.3. Алкалоиды кубышки



нуфаминдезоксинуфаридин



нуфлеин

8.4. Макроциклические сесквитерпеновые алкалоиды



эвонин

8.5. Алкалоиды эритрофлеума (дитерпеновые)

эритрофламин

8.6. С19 и С20дитерпеновые алкалоиды и их 4-нор аналоги



лаппаконитин

8.7. Различные дитерпеновые алкалоиды



таксин

8.8. Алкалоиды группы оливоретина



оливоретинD

8.9. Дафнифиллиновыетритерпеновыеалкалоиды



дафнифиллин

юзуримин

8.10. Стероидные алкалоиды

8.10.1. Прегнановый тип



Иредиамин А

8.10.2. Конаниновый тип



конанин

8.10.3. Спиросолановый и соланидиновый типы



соласонин



соланин

8.10.4. С–нор–D–гомостероидные алкалоиды



иервин



гермин

***9. Имидазольные алкалоиды (происходят из гистидина)***



пилокарпин

***10. Оксазольные алкалоиды***



аннулолинхалфординол

***11. Тиазольные алкалоиды***



хербамидD

***12. Пуриновые алкалоиды***



кофеин

**Физико-химические свойства**

Большинство алкалоидов, кроме атомов углерода, водорода и азота, содержат и атом кислорода. Есть алкалоиды, которые содержат еще и атом серы. По агрегатному состоянию отличаются алкалоиды содержащие кислород и не содержащие кислород.

Кислородсодержащие алкалоиды – кристаллические вещества с определенной температурой плавления, большинство бесцветные, реже окрашенные в желтый (берберин), оранжевый (сангвинарин) или красный (беталаины) цвета.

Бескислородные алкалоиды – маслянистые жидкости, легко перегоняются с водяным паром. К этой группе относятся никотин, конин, пахикарпин.

Алкалоиды имеют горький вкус, почти все не обладают запахом (исключение оставляют бескислородные алкалоиды, например, никотин). Многие алкалоиды обладают оптической активностью, как правило, один из изомеров имеет более высокую фармакологическую активность. Некоторые алкалоиды флюоресцируют в УФ-свете. Например, цитизин имеет фиолетовую флюоресценцию, а берберин – желто-зеленую.

Алкалоиды основания мало растворяются в воде и легко растворяются в органических растворителях. Здесь есть исключения, например, цитизин, кофеин и кодеин хорошо растворимы в воде.

Основные (щелочные) свойства алкалоидов выражены в различной степени. Благодаря основному характеру алкалоиды образуют соли с кислотами разной степени прочности. Соли алкалоидов хорошо растворимы в воде и этиловом спирте (особенно в разбавленном), плохо или совсем не растворимы в органических растворителях (хлороформ, этиловый эфир и др.). Правда существуют отдельные исключения из общего правила, например, сульфат хинина плохо растворим в воде, а гидробромидскополамина растворяется в хлороформе.

В растениях алкалоиды находятся чаще всего в виде солей и растворены в клеточном соке вакуолей. Соли образованы с широко распространенными органическими кислотами – яблочной, лимонной, щавелевой, винной.

Некоторые алкалоиды представляют собой сложные эфиры (атропин, скополамин) и подвергаются гидролизу кислотами и щелочами.

**Методы выделения**

В основу принципиальной схемы выделения алкалоидов положены следующие этапы:

1. Экстракция растительного сырья

2. Отделение суммы алкалоидов от других экстрактивных веществ

3. Разделение алкалоидов и очистка индивидуальных веществ

***Экстракция алкалоидов***

Выбор растворителя зависит от типа алкалоидов, их физико-химических свойств типа растительного материала и поставленной задачи. При необходимости извлечения из растения кроме алкалоидов соединений других классов с целью комплексного использования сырья применяют полярные растворители, например, спирты, с последующей отгонкой растворителя и переводом алкалоидов в виде их солей в водную фазу, а соединений других классов в органическую. Чаще использую целевую экстракцию алкалоидов, извлекая их в виде оснований из подщелоченного растительного материала малополярными органическими растворителями.

Из органических растворителей в промышленности для экстракции алкалоидов чаще всего используют дихлорэтан, который дешев и обладает универсальными свойствами. Одним из лучших растворителей для алкалоидов красавки является диэтиловый эфир, однако в промышленности его в настоящее время почти не применяют из-за взрыво- и пожароопастнисти.

Иногда удается подобрать экстрагент, преимущественно извлекающий целевое соединение. Например, хлороформ экстрагирует соли некоторых алкалоидов. Это свойство использовано в технологии получения глауцина из мачка желтого: гидрохлорид глауцина экстрагируют хлороформом из водного раствора суммы гидрохлоридов алкалоидов.

Экстракции органическим растворителем предшествует подщелачивание растительного материала NaOH или NH4OH для перевода алкалоидов из солевых форм, в которых они находятся в растительном сырье в форму свободных оснований. При экстракции алкалоидов органическими растворителями в виде оснований, экстракт содержит меньшее количество сопутствующих веществ, нежели при экстракции их водными растворами в виде солей.

Метод водной экстракции алкалоидов в форме солей кажется наиболее простым и экономичным. Однако в ряде случаев водная экстракция в производственных условиях сопряжена с существенными технологическими трудностями. В частности она непригодна для извлечения действующих веществ из клубней растений, содержащих большое количество крахмала, вызывающего набухание сырья и затрудняющего фильтрование. Здесь целесообразнее отжимать сок растения, как поступают в случае стефании гладкой, либо использовать органические растворители. Аналогичные трудности возникают при обработке растительного материала, содержащего водорастворимые белковые вещества, способствующие образованию эмульсий при дальнейшей обработке водного раствора органическими растворителями.

Обычно для экстракции алкалоидов в виде солей используют не воду, а водные растворы неорганических (HCl, H2SO4) или органических (CH3COOH) кислот, чтобы получить более прочные соли алкалоидов с сильными кислотами.

В последние годы показано, чтоN-окиси алкалоидовдовольно широко распространены в растениях. N-окиси гораздо менее основны, чем третичные основания, но гораздо более полярны и лучше растворимы в воде. Как правило, N-окиси выделяются с трудом из-за плохой растворимости в органических растворителях. Поэтому их часто превращают в третичные основания восстановлением бисульфитом натрия, цинковой пылью и др.

***Получение суммы алкалоидов и разделение по фракциям***

***Концентрирование суммы алкалоидов***

Отделение суммы алкалоидов или индивидуальных алкалоидов от соединений других классов достигается:

1) обработкой экстракта органического растворителя, водным раствором органической или минеральной кислоты, с последующим подщелачиванием и извлечением выделившихся оснований подходящим органическим растворителем;

2) подщелачиванием водного извлечения и экстракции алкалоидов в форме оснований органическим растворителем;

3) сорбцией водно-кислотного экстракта на катионите с последующей десорбцией подходящим методом (кислотой, солями, спиртовым раствором аммиака и др.) и регенерацией суммы оснований обычными методами;

В ряде производств из экстрактов растительного сырья сумму алкалоидов удается выделить в виде труднорастворимых соединений. Четвертичные алкалоиды сангвинарин и хелеритрин можно выделить в виде труднорастворимых бисульфатов при обработке дихлорэтановых экстрактов серной кислотой. В производстве гликоалкалоидов используют осаждение алкалоидов, например, α-томатидина, из метанольного раствора холестерином, образующего с α-томатидином молекулярное соединение в соотношении 1:1. Полученные комплексы разрушают горячим диметилсульфоксидом или кислотой.

Для выделения низкомолекулярных алкалоидов может быть использована перегонка в вакууме. Например, перегонкой суммы алкалоидов из семян анабазиса в вакууме (3-4 мм рт. ст.) получен жидкий алкалоид анабазин и кристаллический лупинин.

***Методы разделения алкалоидов***

*1.Разделение алкалоидов разгонкой в вакууме*

Разделение жидких алкалоидов или отделение жидких алкалоидов от кристаллических можно осуществить разгонкой в вакууме. Если жидкие алкалоиды существенно различаются температурами кипения их довольно легко можно отделить друг от друга фракционной вакуум-перегонкой. В качестве примера отделения жидкого алкалоида от кристаллических можно привести промышленный способ получения алкалоида пахикарпина (жидкий) из травы софоры толстоплодной, когда выделенную сумму алкалоидов нагревают в вакууме до 160-210 ◦С (Рост.=15-20 мм рт. ст.) и отгоняют пахикарпин. В методике количественного определения пахикарпина в траве софоры толстоплодной выделенную смесь алкалоидов нагревают с водой и отгоняют пахикарпин согласно закону Дальтона о парциальных давлениях. К отгону добавляют избыток раствора серной кислотой и оттитровывают его NaOH.

*2. Разделение алкалоидов на основе разной растворимости*

2.1. *Кристаллизация.*Метод основан на различной растворимости алкалоидов оснований или их солей в некоторых растворителях. Примером такого разделения может быть разделение двух основных алкалоидов крестовника плосколистного платифиллина и сенецифиллина, путем образования их виннокаменной соли, которая у платифиллина плохо растворима в спирте и выпадает в осадок, а у сенецифиллина хорошо растворяется в спирте. Другим похожим примером является отделение алкалоида берберина от других алкалоидов барбариса (пальматина, ятроризина) в виде бисульфата, который плохо растворяется в спирте и воде, в отличие от сульфатных солей указанных алкалоидов.

2.2.*Избирательная жидкость-жидкостная экстракция*. Если в предыдущем случае использовалась плохая растворимость алкалоидов в определенных растворителях, в данном варианте напротив хорошая селективная растворимостьотдельных алкалоидов. Например, соли отдельных алкалоидов могут растворяться в органических растворителях, что позволяет их избирательно экстрагировать из водных растворов. В качестве примера можно привести избирательную экстракцию глауцина гидрохлорида из водного раствора насыщенного хлоридом натрия хлороформом, в методике его получения из травы мачка желтого.

*3. Разделение алкалоидов по основности*

Важный критерий при разделении алкалоидов константа кислотности (ионизации)рКА, позволяющая определить область рН в которой алкалоид менее всего ионизирован и переходит в органическую фазу из водных растворов.

Алкалоиды могут иметь различную основность в зависимости от радикалов у атомов азота и в общей структуре алкалоидов. Чем больше алифатических радикалов у атома азота, тем более сильными основаниями являются алкалоиды, а ароматические радикалы уменьшают основность алкалоидов. Например, возрастание основности происходит в ряду NH2CH3→NH(CH3)2→ NH(CH3)3, и напротив уменьшение основности происходит в ряду NH2(C6H5) ←NH2(C6H5)2 ←NH2(C6H5)3. Подобное влияние радикалов на основность алкалоидов связано с тем, что алифатические группировки электродонорные и, следовательно, усиливают электроотрицательность азота и увеличивают у него плотность электронов, а ароматические, карбонильные, карбоксильные и другие – акцепторные, они оттягивает электроны и уменьшают основность. Международной ассоциацией химиков принято основность всех соединений выражать черезрКА (отрицательный логарифм константы кислотности). При этом исходят из того, что каждому основанию соответствует в растворе сопряженная кислота. Вода как растворитель обладает как кислотными, таки и основными свойствами:

Н2О + Н2О = Н3О+ + ОН–

Алкалоид, проявляя себя основанием в воде, взаимодействует с протоном по следующему уравнению:

R3N + Н2О=R3NH++ ОН–

Приведенная реакция обратима, одновременно протекает следующий процесс:

R3NH+ + Н2О=R3N+ Н3О+

Приведенные уравнения демонстрируют, что вода ведет себя как кислота и как основание. В чистой воде и в любом водном растворе (при постоянной температуре) произведение концентраций ионов водорода и гидроксила постоянно и равно 1∙10-14 (-lg KW=14).

Исходя из изложенного, силу основности соединений можно выражать константой кислотности сопряженной кислоты, обратно пропорциональной константе основности:

KА =, pKА = 14 – pKВ

Константы кислотности и основности некоторых алкалоидов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Алкалоиды | Отрицательный лога-рифм константы основ-ности КВ (рКВ) | Отрицательный лога-рифм константы кислот-ности КА (рКА) |
| Атропин | 4,30 | 9,70 |
| Кодеин | 6,05 | 7,95 |
| Кофеин | 11,39 | 2,61 |

С кислотами алкалоиды образуют соли. Механизм солеобразованиия – действие протона на неподеленную пару электронов азота с образованием координационной и ионной связи, т.е. возникновение семиполярной (полуполярной) связи. Происходит полное присоединение молекулы кислоты с образованием соли и последующей диссоциацией на катион и анион.

H2O

R3N: + НCl = R3N:+HCl–↔ [R3NH]++ Cl–

Чем выше основность алкалоидов, тем легче они образуют соли. Слабые основания солей не образуют, например кофеин.

Поскольку в одном растении находятся алкалоиды с разной основностью, их можно предварительно разделить на фракции, проводя экстракцию при разных значениях рН растворов. Слабоосновные алкалоиды извлекаются при низких значениях рН, сильноосновные – при высоких.

В качестве одного из примеров можно привести технологию получения алкалоида аймалина из альтернативного сырья – биомассы раувольфии змеиной. Высушенная биомасса содержит сумму алкалоидов (более 2%), в том числе аймалин, резерпин, серпентин.

Константы кислотности и основности некоторых алкалоидов раувольфии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Алкалоиды | Отрицательный лога-рифм константы основ-ности КВ (рКВ) | Отрицательный лога-рифм константы кислот-ности КА (рКА) |
| Резерпин | 7,6 | 6,4 |
| Аймалин | 5,85 | 8,15 |
| Серпентин | <4 | >10 |

Аймалин – основание средней силы основности, т.к. содержит метильную группу у атома азота в положении 2 и отсутствует в положении 2-3 двойная связь.

Сначала биомассу экстрагируют 50% этиловым спиртом, затем спирт отгоняют и извлекают алкалоиды из водного остатка хлороформом предварительно подщелочив ее аммиаком до рН=9,5-10. Аймалин избирательно экстрагируют из хлороформного раствора лимонно-фосфорным буферным водным раствором (рН=5,5-5,6). Аймалин переходит в буферный раствор, а более слабые основания остаются в хлороформе.

Аналогичный подход использован в методик количественного определения гиндарина в клубнях с корнями стефании гладкой. Клубни с корнями стефании гладкой содержат наряду с гиндарином и другие алкалоиды – стефаглабрин, циклеанин, ротундин и др., среди которых гиндарин является наиболее слабым основанием. По методике измельченное сырье стефании гладкой экстрагируют хлороформом, предварительно смочив его аммиаком. Из полученного хлороформного раствора алкалоиды извлекают 10% раствором серной кислоты. Объединённые кислотные извлечения доводят раствором аммиака до pН=5, и обрабатывают хлороформом, взбалтывая каждый раз в течение 5 минут. Как наиболее слабое основание гидарин окажется в хлороформном растворе и будет отделен от других алкалоидов.

*4. Разделение алкалоидов хроматографическими методами*

Чаще других для разделения алкалоидов используют окись алюминия и силикагель. Разделение основано на разном сродстве к сорбенту и элюирующим растворителям разделяемых соединений. Хроматография на окиси алюминия применена в технологической схеме получения глауцина из травы мачка желтого. В технологии получения алкалоидов спорыньи, разработанной вВИЛАРе также используется колоночная хроматография на окиси алюминия. Сначала с колонки вымывается эрготамин, обладающий более слабыми основными свойствами, затем при элюировании более полярным растворителем вымывается эргометрин с более сильными основными свойствами.

В аналитических методиках чаще используется хроматографическое разделение алкалоидов на тонкослойных пластинах с силикагелем, в качестве примеров можно привести методику количественного определения глауцина в траве мачка желтого и методику определения алкалоидов хелеретнина и сангвинарина в траве маклеи. В последние годы для аналитических определений алкалоидов широко используется метод ВЭЖХ.

**Качественный анализ алкалоидов**

Для обнаружения алкалоидов в растительном сырье чаще всего используют общие (осадочные), специфические (цветные) реакции и хроматографию.

Реакции осаждения позволяют установить наличие алкалоидов даже при незначительном содержании их в сырье. Они основаны на том, что алкалоиды при взаимодействии с некоторыми веществами образуют нерастворимые в воде соединения. Это главным образом соли тяжелых металлов, комплексные иодиды, комплексные неорганические кислоты и некоторые органические соединения кислотного характера. Для проведения качественных реакций из растительного сырья готовят водно-кислотное извлечение.

Наиболее часто используют следующие реактивы:

**1. Йод и его растворы.**

1. Реактивы Вагнера (1 г I2 и 2г KI в 50 мл Н2О) и Бушарда (2 г I2 и 5г KI в 100 мл Н2О) с алкалоидами образуют бурые осадки.

**2. Комплексные йодиды металлов.**

1. Реактив Майера – тетрайодмеркурат калия (K2HgI4) – образует осадки белого или желтоватого цвета. Реакцию с реактивом Майера широко используют для проверки полноты экстракции алкалоидов при их количественном определении (в листьях красавки, белены, дурмана, траве эфедры хвощевой и др.). Некоторые алкалоиды (кофеин, колхицин) этим реактивом не осаждаются.

2. Реактив Марме – тетрайодкадмиат калия (K2CdI4) – образует осадки белого или желтоватого цвета. Кофеин этим реактивом не осаждается.

3. Реактив Драгендорфа – калия тетрайодовисмутат (KBiI4) – образует оранжевые или красно-бурые осадки. Реакцию с реактивом Драгендорфа используют для обнаружения алкалоидов крестовника плосколистного в качественном анализе и алкалоидов травы термопсиса очередноцветкового в количественном анализе. В Европейской фармакопее широко используется для обнаружения алкалоидов методом ТСХ, в варианте с дополнительным опрыскиванием пластинок нитритом натрия.



**3. Реактивы комплексных неорганических кислот (высокомолекулярные неорганические вещества кислого характера).**

1. Реактив Бертрана – раствор кремневольфрамовой кислоты (SiO2∙ 12WO3∙ 4H2O) образует белые аморфные осадки. Используют для качественного определения алкалоидов в листьях барбариса, для проверки полноты экстракции алкалоидов в методиках количественного определения в траве крестовника плосколистного и чистотела, листьях и корнях барбариса, семенах дурмана индейского.

2. Реактив Шейблера – раствор фосфорновольфрамовой кислоты (H3PO4∙ 12WO3∙ 2H2O) образует белые аморфные осадки.

3. РеактивЗоненштейна – растворфосфорномолибденовойкислоты (H3PO4 ∙ 12MoO3 ∙ 2H2O) образуетжелтоватыеаморфныеосадки.

**4. Органические вещества кислотного характера.**

1. Раствор пикриновой кислоты [C6H2(OH)(NO2)3] дает осадки желтого цвета. Реакцию используют для осаждения алкалоида скополамина при его гравиметрическом определении в семенах дурмана индейского.

2. Раствор пикролоновой кислоты [C6H4(NO2)∙ C3N2(OH)(NH2)(CH3)] дает осадки желтого цвета.

3. Раствор танина образует беловатые или бурые осадки.

Специфические цветные реакции основаны на окислении, конденсации, дегидратации алкалоидов концентрированными кислотами и другими окислителями. Используют:

1. H2SO4 (конц.) – качественная реакция на берберин в корне барбариса – оранжево-красное окрашивание.

2. HNO3 (конц.) – качественная реакция на берберин в корне барбариса – красно-бурое окрашивание.

3. Раствор K2Cr2O7 и H2SO4 (конц.) – качественная реакция на стрихнин в семенах чилибухи – красно-фиолетовое окрашивание.

4. Раствор K2Cr2O7 и HNO3 (конц.) – качественная реакция на бруцин в семенах чилибухи – оранжево-красное окрашивание.

В анализе также могут быть использованы реактив Эрдмана – смесь H2SO4 (конц.) и HNO3 (конц.), реактив Марки – раствор формалина в H2SO4 (конц.), реактив Фреде ­– раствор молибдата натрия в H2SO4 (конц.).

Для ряда алкалоидов существуют групповые качественные реакции, например, реакция Витали-Морена на тропановые алкалоиды.





Частные реакции основаны также на специфических свойствах алкалоидов и наличия в их структуре функциональных групп. Например, реакция на алкалоиды спорыньи – алкалоиды переводят в соли винной кислоты и добавляют реактив Ван-Урка (H2SO4 (конц.) + FeCl3 + п-ДМАБА) – появляется фиолетовое окрашивание.





Эту реакцию используют для подтверждения подлинности сырья, а также в методе количественного определения.

Еще один пример частной реакции – реакция на алкалоид эфедрин с CuSO4 в щелочной среде. Образуется комплекс синего цвета.



Цветная реакция (фиолетовое окрашивание) с хромотроповой и серной кислотой используется в методике колориметрического определения алкалоидов в траве чистотела большого.





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

Если проводят поиск алкалоидосодержащих растений, то всегда выполняют 5-10 реакций с общеалкалоидными реактивами, т.к. чувствительность реакций различна. Обычно эти реакции выполняют капельным методом на часовых стеклах.

**Количественный анализ алкалоидов**

Единой универсальной методики количественного определения алкалоидов в растительном сырье не существует, т.к. их химическая структура и свойства различны. Однако для близкородственных алкалоидов разработаны групповые методики (например, для тропановых алкалоидов, встречающихся в различных видах растений). Методики определения алкалоидов, используемые в отечественной НД разрабатывались когда метод ВЭЖХ только входил в аналитическую практику и поэтому предполагают длительную многоэтапную процедуры очистки от сопутствующих веществ. Здесь используются практически все методы очистки и разделения алкалоидов, о которых говорилось выше – жидкостная экстракция алкалоидов в форме оснований и солей, разделение алкалоидов по силе основности, хроматография (колоночная, ТСХ и даже бумажная). Для конечного определения алкалоидов чаще других используется метод кислотно-основного титрования, основанный на щелочных свойствах определяемых соединений. Реализуется он, как правило, в варианте обратного титрования, когда к очищенной сумме алкалоидов добавляется избыток тированного раствора кислоты, который оттитровывают щелочью. Для алкалоидов, у которых основные свойства выражены совсем слабо, применяется метод кислотного-основного титрования в неводных растворителях, как правило, с потенциометрическим определением точки эквивалентности. Если алкалоиды способны поглощать свет УФ или видимый для их определения используют СФ-метрию (берберин в корнях барбариса, колхицин в безвременнике, сангвинарин и хелетрин в маклейе и др). В ряде случаев используют образование окрашенных продуктов алкалоидов с некоторыми реактивами и фотометрируют растворы в видимой области спектра (определение алкалоидов в спорынье после добавления реактива ван-Урка, определение алкалоидов в траве чистотела после реакции с хроматроповойи серной кислотами). Своеобразным ноу-хау отечественных ученых является разработанными ими метод экстракционной фотометрии алкалоидов. Он основан на том, что с рядом водорастворимых индикаторов алкалоиды способны образовывать комплексы, которые растворяются в органических растворителях. Избирательно извлекая индикатор (больше других для этих целей оказался подходящим тропеолин 000-II) алкалоидсодержащим раствором в органический растворитель (чаще всего хлороформ), его затем фотометрируют в видимой области спектра. Также нашла применение в количественном анализе способность алкалоидов образовывать нерастворимые осадки с некоторыми реактивами. В частности для определения гравиметрическим методом алкалоида скополамина в семенах дурмана индейского его осаждают из раствора пикриновой кислотой.

В Европейской фармакопее также применяются различные методы определения алкалоидов, в том числе и кислотно-основное титрование, кислотно-основное титрование в неводных растворителях, прямая спектрофотометрия и фотометрия окрашенных продуктов взаимодействия алкалоидов с реактивами, однако на первое место вышел метод ВЭЖХ с СФ-детектированием алкалоидов, который позволяет значительно упростить методику и повысить точность, чувствительность и специфичность определения.

**Стандартизация ЛРС, содержащего алкалоиды, Европейской фармакопеей**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ЛРС** | **Качественное определение** | **Количественное определение** | |
| **Показатель** | **Метод определения** |
| Листьябольдо (Peumusboldo) | ТСХ, KBiI4 + NaNO2 (болдин) | Суммаалкалоидов | ВЭЖХ с СФ-детектированием при 304нм |
| Корневища гид-растиса (Hydrastiscanadensis) | ТСХ, УФ (берберин, гидрастин) | Берберин, гидрастин | ВЭЖХ с СФ-детектированием при 235нм |
| Листьядурмана (Daturastramon-ium) | ТСХ, KBiI4 + NaNO2 (гиос-циамин, гиосцин) | Суммаалкалоидов | Кислотно-основ-ное титрование (обратное титро-вание) |
| Травадымянки (Fumariaofficina-lis) | ТСХ,УФ, KBiI4(протопин) | Суммаалкалоидов | Потенциометри-ческое кислотно-основное титро-вание в неводных растворителях |
| Корни ипекакуа-ны (Cephaelisipe-cacuanha, C. acu-minata) | ТСХ,УФ, I2(эме-тин, цефалин) | Суммаалкалоидов | Кислотно-основ-ное титрование (обратное титро-вание) |
| Семенаколы (Co-lanitida, C.acumi-nata) | ТСХ,I2в KI(кофеин) | Кофеин | ВЭЖХ с СФ-детектированием при 272нм |
| Листьякрасавки (Atropabella-donna) | ТСХ, KBiI4 + NaNO2 (гиос-циамин, гиосцин) | Суммаалкалоидов | Кислотно-основ-ное титрование (обратное титро-вание) |
| Опийсырец (Papaver somni-ferum) | ТСХ, KBiI4 + H2SO4 (морфин, кодеин, папаве-рин,носканин)  FeCl3 (красное) | Морфин, кодеин | ВЭЖХ с СФ-детектированием при 280нм |
| Плоды перца (Capsicumannu-um) | ТСХ, дихлорхи-нонхлоримид в метаноле + NH3 (капсаицин, ди-гидрокапсаицин) | Суммаалкалоидов | ВЭЖХ с СФ-детектированием при 225нм |
| Корни стефаниичетырехтычинко-вой (Stephania tetranda) | ТСХ,I2в этаноле (тетрандрин) | Сумма тетрандрина и фангхинолина | ВЭЖХ с СФ-детектированием при 280нм |
| Корахинногоде-рева (Cinchonapubescens, C. ca-lisaya, C. ledgeria-na) | ТСХ, HCOOH+ УФ (хинидин, хинин); йодпла-тиновыйреактив (хинидин, хинин, цинхонин, цинхо-нидин) | Сумма алкалоидов (из них алкалоидов хининового ряда 30-60%) | СФ-метрия при 316 и 348 нм |
| Трава чистотела (Chelidoniummajus) | ТСХ, KBiI4 + NaNO2 (папаве-рин) | Суммаалкалоидов | ФЭК при 570 нм после реакции с H2SO4 и хромотро-повой к-той |
| Траваэфедры (Ephedra sinica, E. intermedia, E. equisetina) | ТСХ,нингидрин(эфедрин) | Эфедрин | ВЭЖХ с СФ-детектированием при 207нм |

**Стандартизация ЛРС, содержащего алкалоиды,**

**российскими НД (ГФ XIV, ФС)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ЛРС** | **Качественное определение** | **Количественное определение** | |
| **Показатель** | **Метод определения** |
| Красавки трава ГФ ХIV | ТСХ, KBiI4 | Суммаалкалоидов | Кислотно-основ-ное титрование (обратное титро-вание) |
| Красавки листья  ГФ ХIV | ТСХ, KBiI4  Р. Витали-Морено (+HNO3 + KOH) | Суммаалкалоидов | Кислотно-основ-ное титрование (обратное титро-вание) |
| Белены черной листья ГФ ХIV | ТСХ, KBiI4 | Суммаалкалоидов | Кислотно-основ-ное титрование (обратное титро-вание) |
| Дурмана обыкновенного листья ГФ ХIV | ТСХ, KBiI4 | Суммаалкалоидов | Кислотно-основ-ное титрование (обратное титро-вание) |
| Термопсиса ланцентного траваГФ ХIV | ТСХ, KBiI4 | Суммаалкалоидов | Кислотно-основ-ное титрование (обратное титро-вание) |
| Чистотела большого трава  ГФ ХIV | H2SO4 (осадок оранжевого цвета) | Суммаалкалоидов | ФЭК при 570 нм после реакции с H2SO4 и хромотро-повой к-той |
| Чемерицы Лобеля корневища с корнями ГФ ХIV |  | Сумма алкалоидов | Кислотно-основ-ное титрование (обратное титро-вание) |
| Корни барбариса  (ФС 42-1152-78) | H2SO4 (оранжево-красное); HNO3 (красно-бурое); H2O2 (фиолето-вое) (берберин) | Берберин | СФ-метрия при 420 нм |
| Семена дурмана индейского  (ФС 42-1005-90) |  | Скополамин | Гравиметрия после реакции с пикри-новой кислотой |
| Листья катаран-туса розового  (ФС 42-1106-81) |  | Винбластин | Экстракционная ФЭК при 490 нм после реакции с тропеолином 000-II |
| Трава крестовни-ка плосколистно-го (ФС 42-602-87) | ТСХ, KBiI4(платифиллин, сенецифиллин) | Платифиллин | Экстракционная ФЭК при 490 нм после реакции с тропеолином 000-II |
| Трава маклейи  (ФС 42-2666-89) |  | Сумма сангвина-рина и хелерет-рина | СФ-метрия при 452нм |
| Трава мачка желтого  (ФС 42-1117-89) |  | Глауцин | Экстракционная ФЭК при 420 нм после реакции с тропеолином 000-II |
| Трава термопсиса очередноцветко-вого  (ФС 42-1281-79) |  | Цитизин | СФ-метрия при 311 нм |
| Рожки спорыньи эрготаминовогоштамма  (ФС 42-1432-80) |  | Сумма алкалоидов, эрготамин | ФЭК при 540 нм после реакции с реактивом ван-Урка |
| Рожки спорыньи эрготоксинового штамма  (ВФС 42-458-75) |  | Сумма алкалоидов, эрготоксин | ФЭК при 540 нм после реакции с реактивом ван-Урка |
| Трава барвинка малого  (ВФС 42-1728-87) |  | Сумма алкалоидов | Кислотно-основ-ное титрование (обратное титро-вание) |
| Клубнелуковицы безвременника свежие  (ФС 42-2082-83) |  | Колхамин | СФ-метрия при 364 нм |
| Побеги эфедры хвощевой  (ФС 42-525-72) |  | Сумма алкалоидов | Кислотно-основ-ное титрование (обратное титро-вание) |
| Трава аконита белоустого  (ВФС 42-1666-95) |  | Лаппаконитин с сопутствующи-ми алкалоидами | СФ-метрия |
| Корневища с корнями аконита северного  (ВФС 42-2420-94) | ТСХ, УФ (лаппаконитин) | Лаппаконитин с сопутствующи-ми алкалоидами | СФ-метрия |
| Плоды перца стручкового  (ГОСТ 1460-89) |  | Сумма капсаициноидов | СФ-метрия |