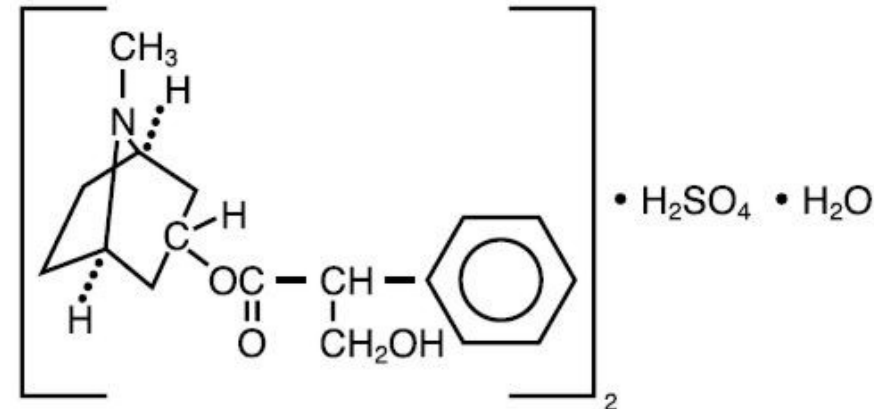


АЛКАЛОИДИ

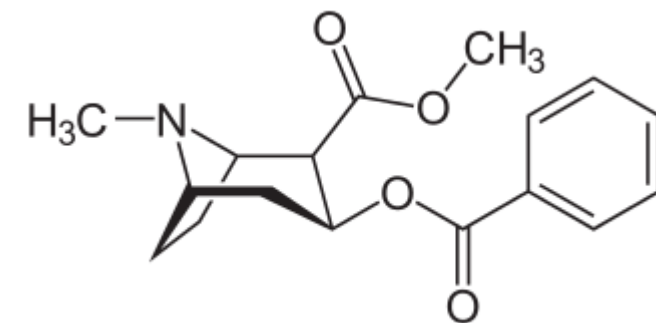
Предавања - доц. д-р Наташа Ристовска

ПОИМ

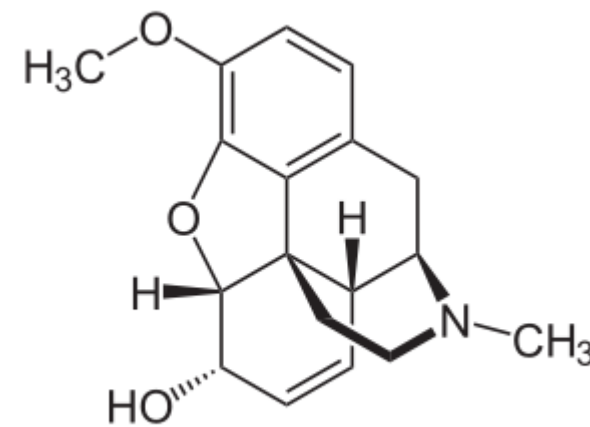
- Мејснер (почеток на XIX век): **природни состојки што реагираат слично на база** (алкалија), арапски al kaly = база (сода) и грчки eidos = слично.
- Заедничка карактеристика: присуство на **N** носител на базни својства.
- Алкалоиди се **базни азотни органски соединенија од растително, поретко од животинско потекло, со значителна фармаколошка активност.**



атропин сулфат



кокаин

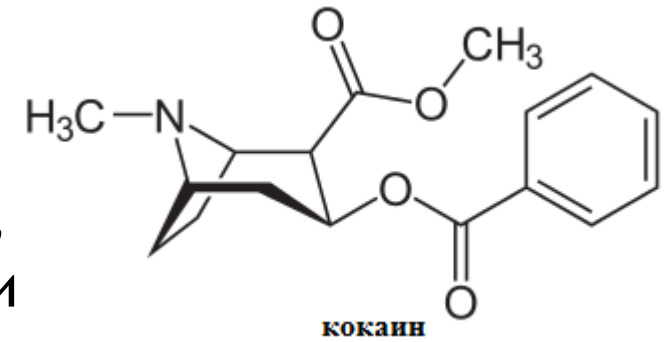


кодеин

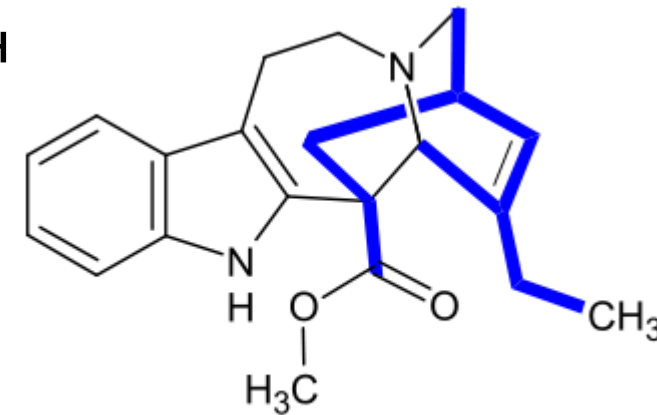
Алкалоид	Физиолошко дејство	Летална доза за човек
Атропин-сулфат	Ги шири зениците (мидијатрично дејство), го надразнува ЦНС	0,001 g
Кокаин-хлорохидрат	Локално анаестетичко дејство, ги парализира периферните нерви	0,05 g
Кодеин-фосфат	Го смирува кашлањето	0,1 g

БИОСИНТЕТСКО ПОТЕКЛО

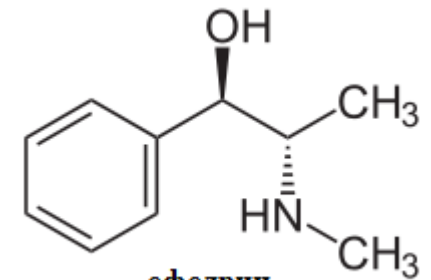
- Азотот биосинтетски потекнува од определена аминокиселина, па алкалоидите претставуваат сложени секундарни метаболити
- **Правилни (вистински) алкалоиди** се соединенија што се создаваат од аминокиселини, а азотот е дел од хетероцикличен прстен.
- **Псевдоалкалоиди** имаат исти својства со алкалоидите, но не настануваат од аминокиселини (терпеноидни алаклоиди).
- **Протоалкалоиди** имаат биосинтетско потекло од аминокиселини, но азотот не е дел од хетероцикличниот прстен, туку се јавува во страничната низа како амино група (ефедрин, серотонин, мескалин).
- Прости амини, пептиди, аминокиселини, порфирины, алкил амини, арилалкил амини кои содржат азот не претставуваат алкалоиди. **Сите останати соединенија со азот се сметаат за алкалоиди.**



кокаин



катарантин



ефедрин

РАСПРОСТРАНЕНОСТ

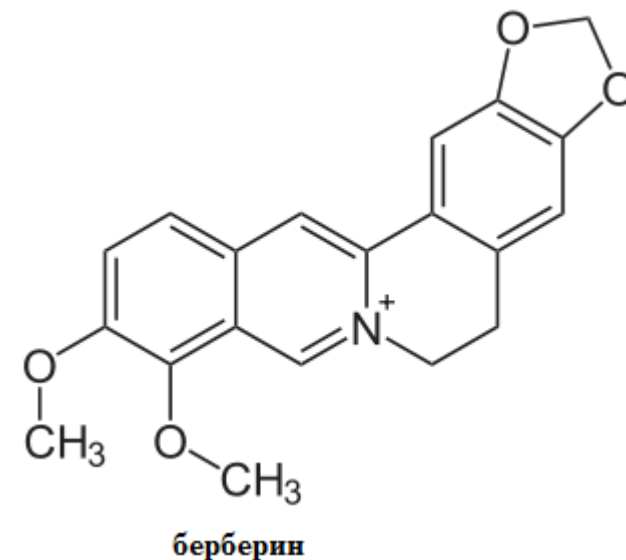
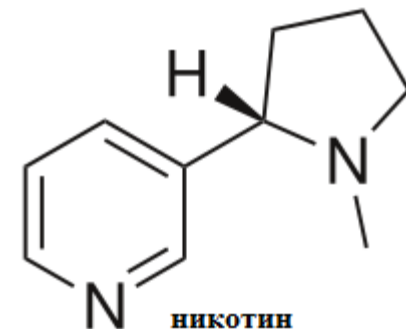
- ◎ **Соединенија на скриеносемени растенија** (Angiospermae) (10-15%)
 - Монокотиледони (amaryllidaceae, liliaceae)
 - Дикотиледони (apocinaceae, loganiaceae, papaveraceae, ranunculaceae, rubiaceae, solanaceae)
- ◎ Кај голосемени растенија - многу ретко
 - lycopodiaceae, алкалоиди деривати на лизин
- ◎ Кај нижи растенија - инцидентно
- ◎ Во габи - ретко
- ◎ Халуциногени габи (псилоцин) и *Claviceps purpurea* - ерголини

ЛОКАЛИЗАЦИЈА

- ◉ Само еден алкалоид (хиосциамин во лист од помамница)
- ◉ Најчесто Смеса од алкалоиди, од кои еден доминантен
 - Исто биосинтетско потекло, различни структури
 - Различни растителни органи може да содржат различни алкалоиди
- ◉ Се локализираат во периферните ткива (надворешни слоеви на кора на стебло, гранки, во корен или во семена обвивка).
- ◉ На ниво на клетка - сместени се во клеточниот сок.

ФИЗИЧКИ СВОЈСТВА

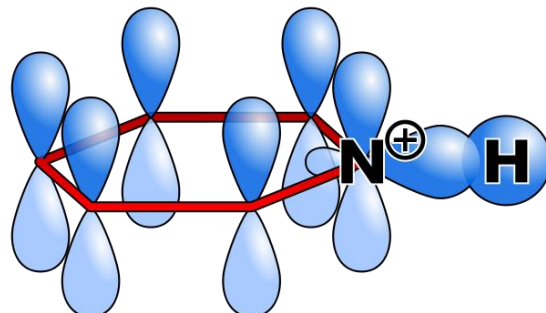
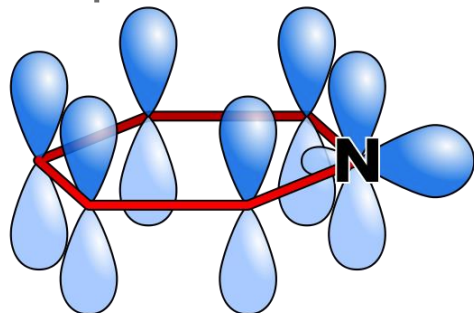
- Ниско-молекуларни соединенија ($M = 100-900$)
- Агрегатна состојба
 - Течности (не содржат кислород) - дестилација со водена пара (никотин)
 - кристални супстанции (содржат кислород): бели (најчесто), обоени (жолт - берберин)
- Оптички активни (физиолошка активност имаат левогирите)
- Дефинирана тт (пониска од $200\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- Не се раствораат во вода
- Се раствораат во неполарни и слабо поларни растворувачи
 - Добро се раствораат во алкохол, хлороформ, потешко во етер, ацетон, бензен, лигроин



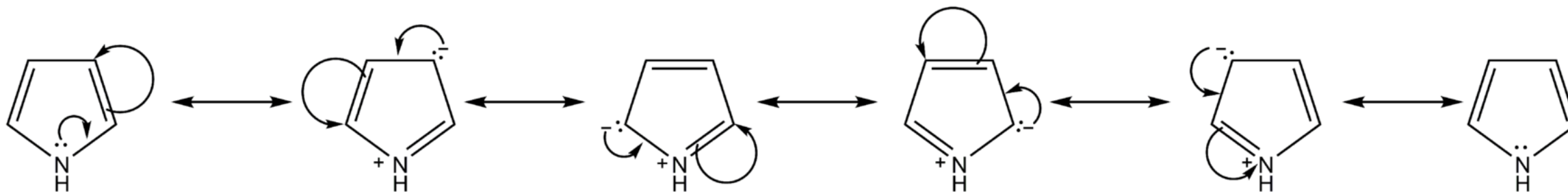
ХЕМИСКИ СВОЈСТВА

○ Влијание на неспарениот електронски пар на азотот

- хетероцикличните соединенија (пиридин, хиолин, изохинолин) имаат изразен базен карактер



- Неспарениот електронски пар учествува во ароматичниот карактер на прстенот (пирол, индол), алкалоидите покажуваат кисели својства



- Електрон-акцепторните групи ја намалуваат базноста
- Електрон-донорните групи ја зголемуваат базноста

ХЕМИСКИ СВОЈСТВА

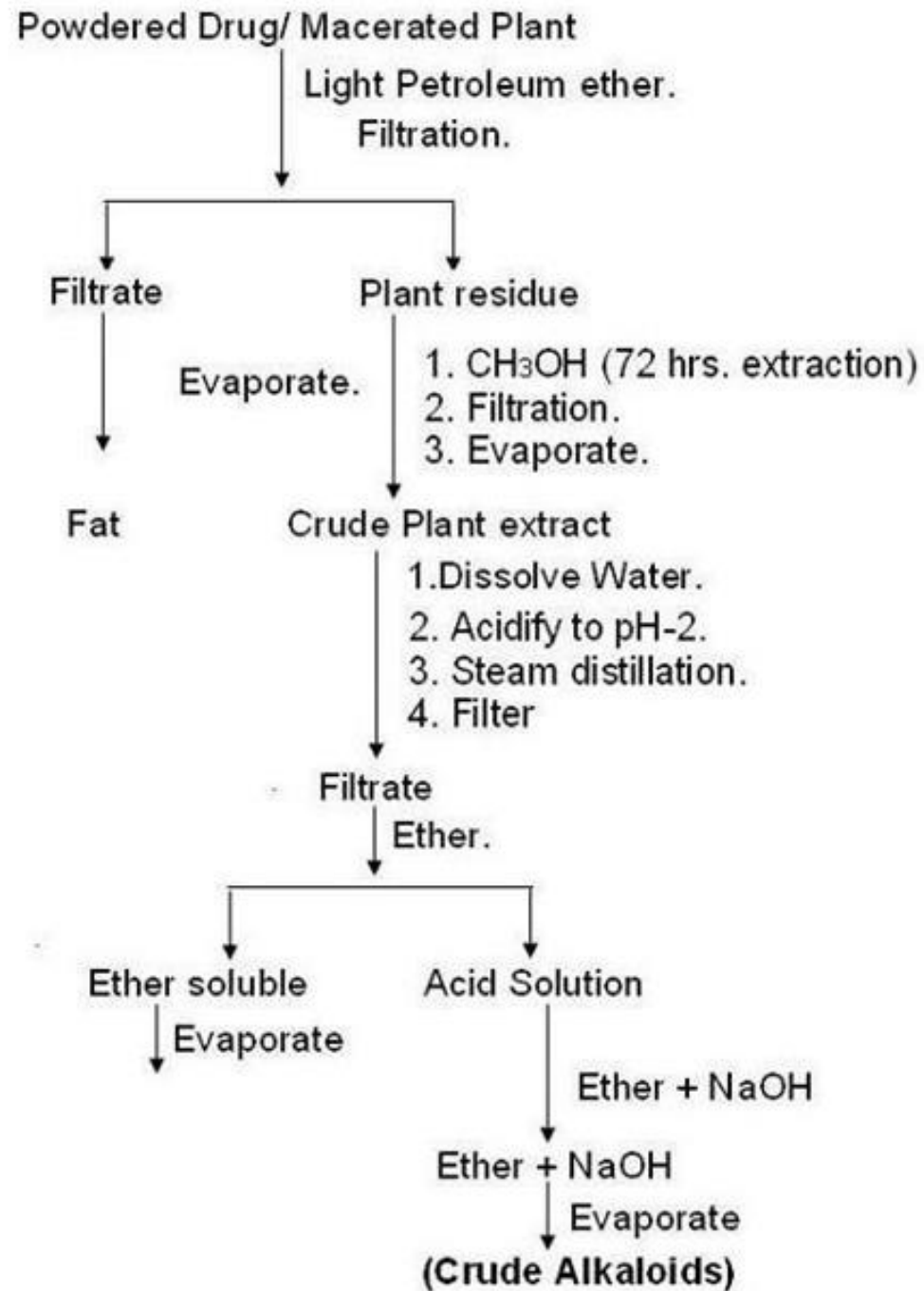
- ⦿ Реагираат со киселини и образуваат стабилни кристални соли
 - Со минерални киселини (хидрохлорид, сулфат, нитрат)
 - Со органски киселини (тартарат, цитрат, малеат, лактат)
- ⦿ Солите се растворливи во вода и разреден етанол, Не се растворливи во органски растворувачи

ИЗОЛИРАЊЕ НА ВКУПНИ АЛКАЛОИДИ

1. Приготвување на примерокот
2. Добивање на смеса од слободни алкалоиди
3. Екстракција со органски растворувач
4. Пречистување на цврстиот екстракт со алкалоиди
5. Фракционирање на алкалоидите

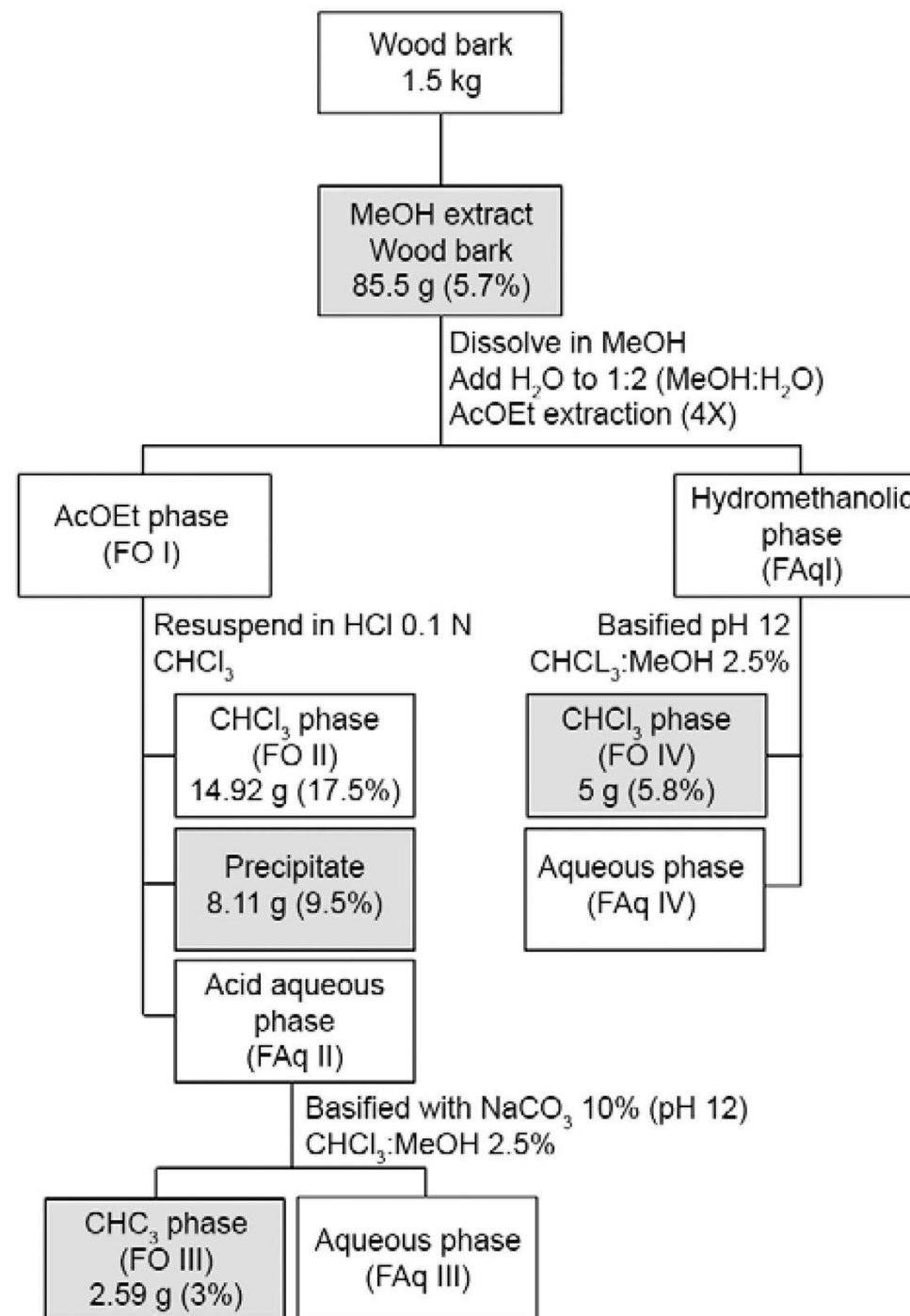
ЕКСТРАКЦИЈА НА АЛКАЛОИДИ ВО КИСЕЛА СРЕДИНА

- ◉ Уситнување на сув растителен материјал (пулверизирана дрога)
- ◉ Деолеирање на дрога (Екстракција со петролетер, хексан), по потреба, да се отстранат маслата
- ◉ Екстракција на вкупни алкалоиди со метанол, концентрирање на екстракт
- ◉ Додавање на вода, Закиселување до $pH=2$, (сол на алкалоид),
- ◉ Дестилација со водена пареа,
- ◉ бистрење на воден раствор,
- ◉ таложење со база до алкална средина,
- ◉ екстракција на слободниот алкалоид со органски растворувач.
- ◉ Разделување на алаклоиди со слична хемиска структура



ЕКСТРАКЦИЈА ВО АЛКАЛНА СРЕДИНА

- Се врши алкализација со (NH_4OH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$ или NaOH), при што се добиваат два слоја: воден и органски.
- Во органскиот слој остануваат алкалоид базите. Во водениот слој солите на алкалоиди со помала базност (феноксидни)
- Концентрирање на органскиот екстракт.
- Третирање со воден раствор на слаба киселина (1-5% HCl , лимонска, винска).
- Органскиот слој го сочинуваат неутралните алкалоиди. Киселиот воден раствор содржи соли на базните алкалоиди (тартарати, цитрати).
- Комбинираниите водни фракции се перат со органски растворувач, по чие евапорирање се добиваат вкупните базни алкалоиди.
- Во киселиот воден екстракт остануваат кватернерните алкалоиди.

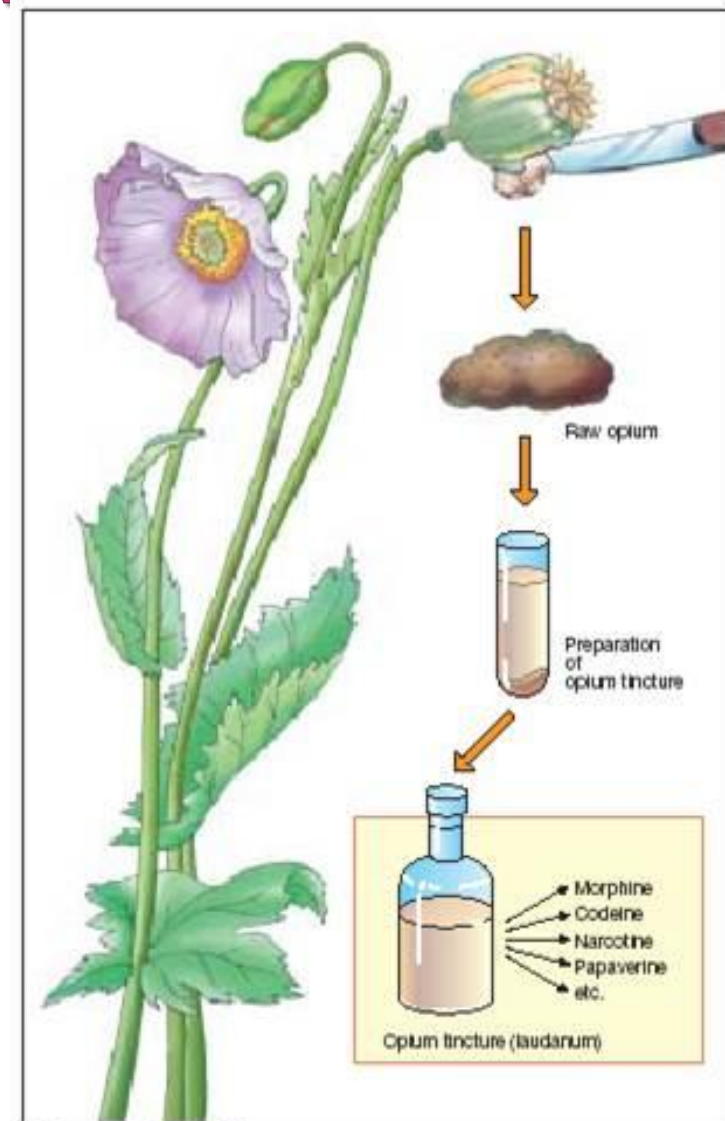


ДЕСТИЛАЦИЈА СО ВОДЕНА ПАРЕА

- ⦿ Постапка за изолирање на течни алкалоиди (никотин, анабазин, спартеин)
- ⦿ Во базен воден раствор
- ⦿ Концентрирање
- ⦿ Закиселување со воден раствор
- ⦿ Продукт е кристална супстанца, алкалоидот е во форма на сол.

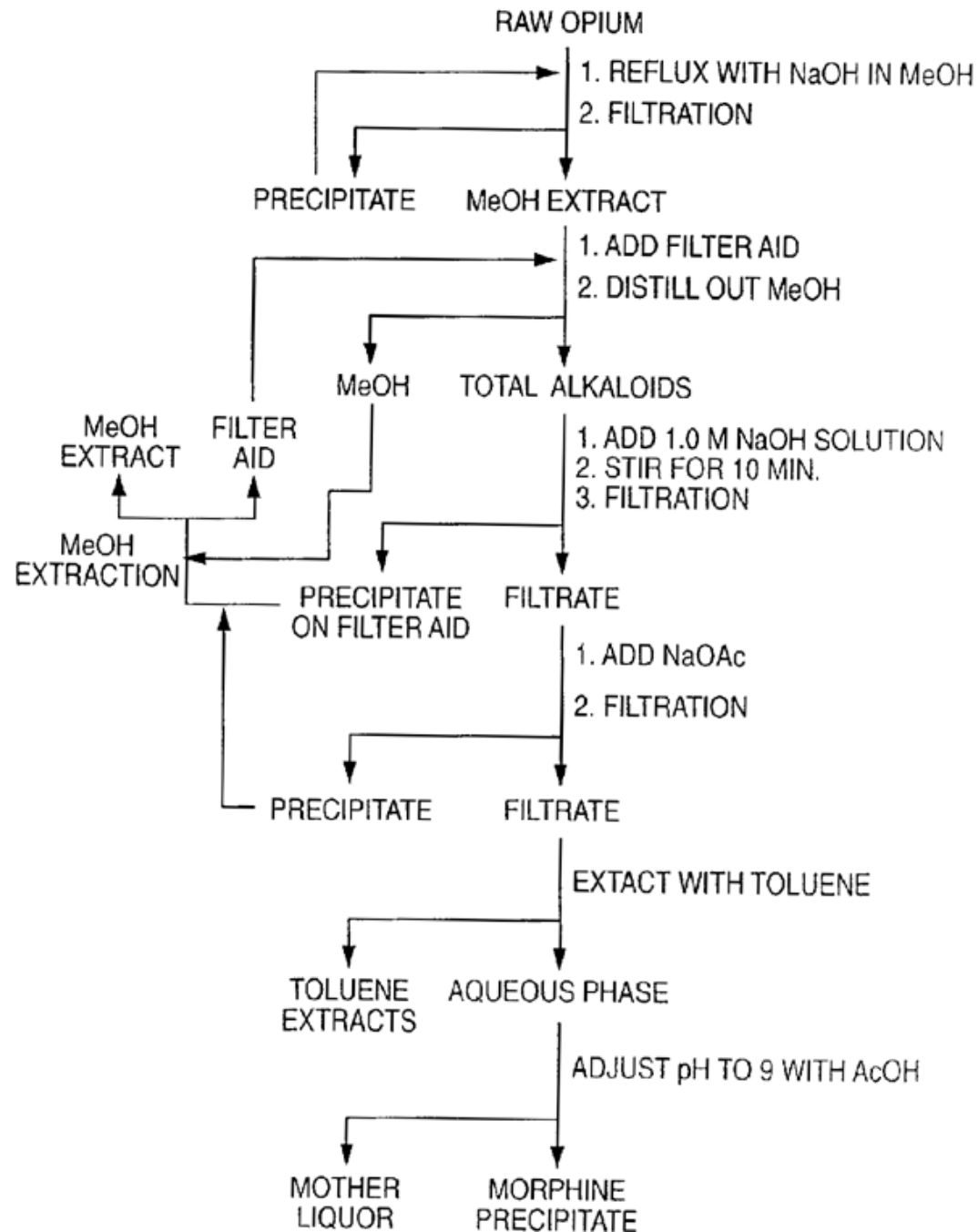
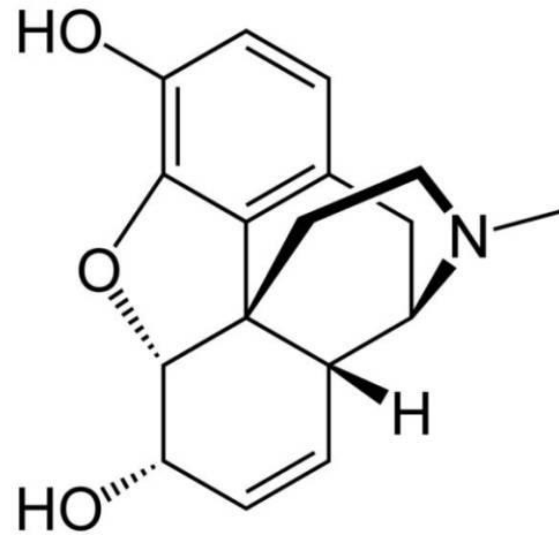
ИЗОЛАЦИЈА НА ФЕНОЛНИ АЛКАЛОИДИ

- Претставници на фенолни алкалоиди: морфин, цефелин
- Екстракција со базен раствор од NaOH.
- Исолување со амониум хлорид.
- Екстракција со органски растворувач.
- Евапорирање



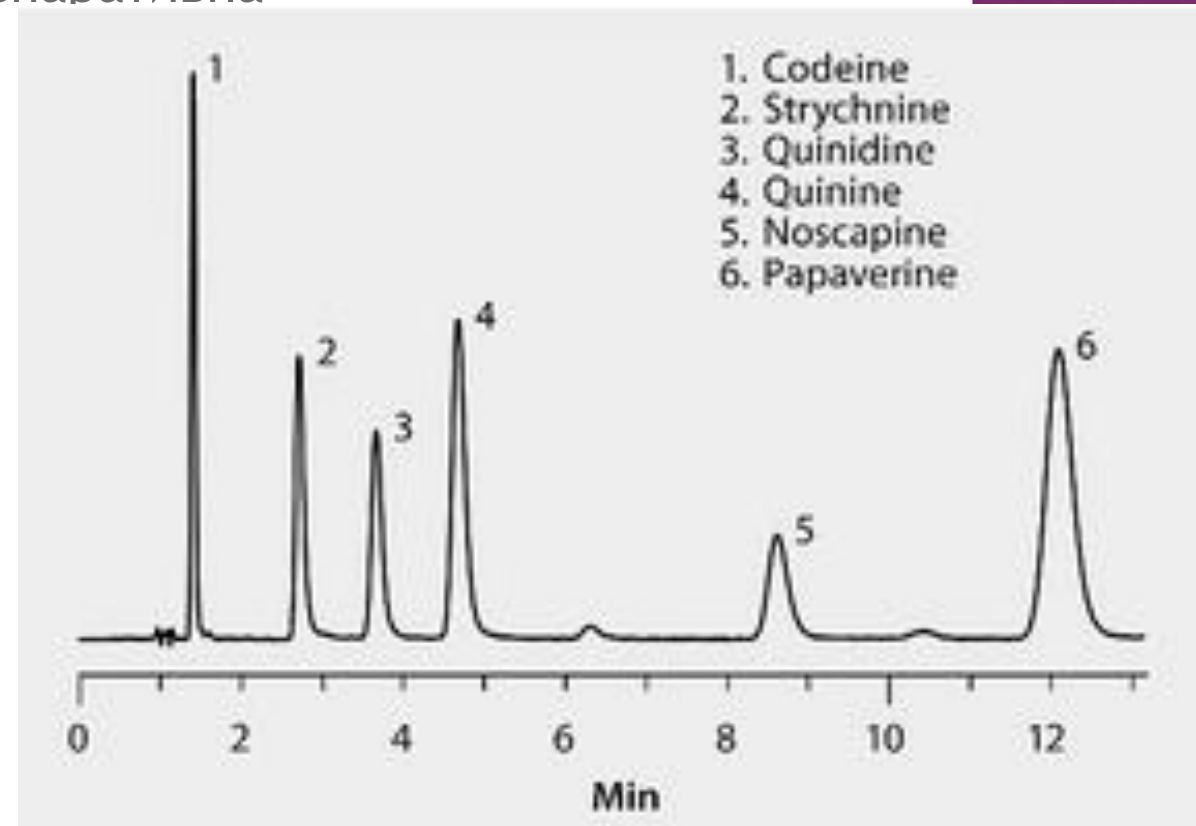
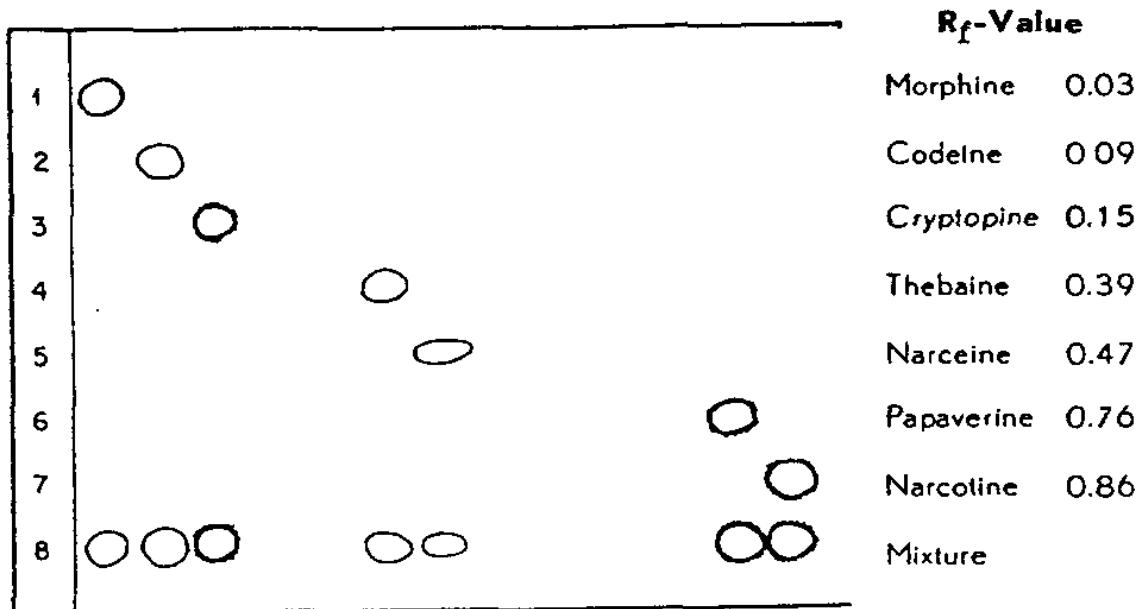
A. From poppy to morphine

MORPHINE PURIFICATION PROCESS



ПРЕЧИСТУВАЊЕ

- Прекристализација (еден алкалоид е застапен во поголемо количество)
- Пр: кинин сулфат + натриум карбонат (pH = 6) = кинин
- Хроматографски методи:
 - Тлс, јонско-изменувачка хроматографија, препаративна хроматографија, HPLC.

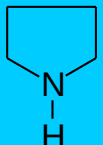
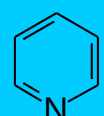
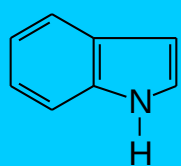
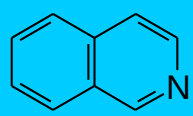
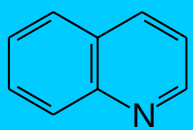
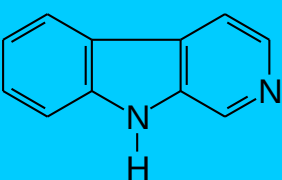


ИДЕНТИФИКАЦИЈА

- Користење на таложни реагенси: фосфор-молибденска киселина, Мајеров реагенс, Драгендорфов реагенс, Вагнеров реагенс....
- Боени реакции: Виталиева реакција - тропански, Ван-уркова за ергот алкалоиди, мурексидна за пурински деривати.
- Квалитативна анализа: хроматографски техники
- Идентификација преку познати физички својства:
 - сублимиран хинин има виолетова боја
 - Боење на плунка (берберин - жолто)

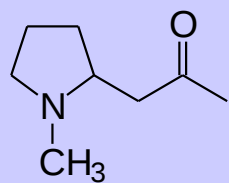
КЛАСИФИКАЦИЈА НА АЛКАЛОИДИ

- Хемиска класификација според структурата на хетероцикличниот прстен со азот.
- Поврзана со биосинтетското потекло: Деривати на некоја од аминокиселините: орнитин, лизин, фенилаланин, тирозин, триптофан, хистидин или антранилна киселина.
- Кај псевдоалкалоидите (терпеноидни): прекурсорот има терпенска природа, аминокиселината се вклучува подоцна во биосинтезата.

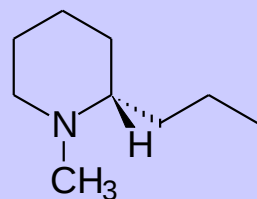
						
Furan	Pirolidin	Piridin	Indol	Izohinolin	Hinolin	β-Karbolin
Pilokarpin	Atropin	Nikotin	Fizostigmin	Papaverin	Hinin	Johimbin
	Kokain		Strihnin			
	Skopolamin		Ergot alkaloidi			

ПОДЕЛБА СПОРЕД ХЕМИСКА СТРУКТУРА

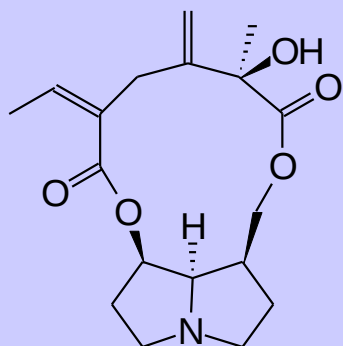
- ⦿ Алкалоиди со ароматична структура од типот фенилетиламин (ефедрин, хорденин, мескалин)
- ⦿ Алкалоиди со пиролидински и пиридински прстен (никотин, хигрин, кускхигрин)
- ⦿ Алкалоиди со пиридински и пиперидински прстен (кониин, арекаидин, пиперин, лобелин, анабазин)
- ⦿ Алкалоиди со кондензирани пиролидински и пиперидински прстени (атропин, скополамин, кокаин)
- ⦿ Алкалоиди со хинолидински прстен (хинин, цинхонин)
- ⦿ Алкалоиди со изохинолински и фенантренски прстен (папаверин, наркотин, морфин, кодеин, тебаин, берберин)
- ⦿ Алкалоиди со индолов прстен (хармин, јохимбин, резерпин, стрихнин)



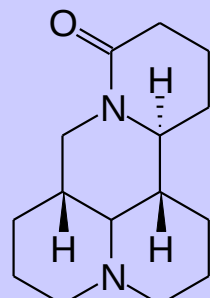
Higrin (A)



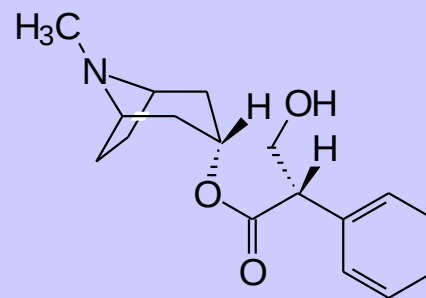
N-Metilkonin (B)



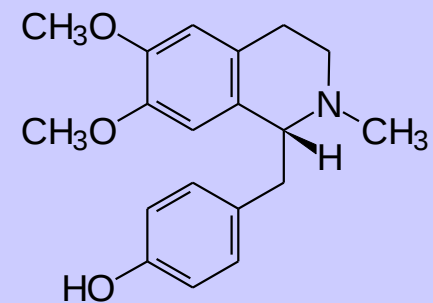
Senecifilin (C)



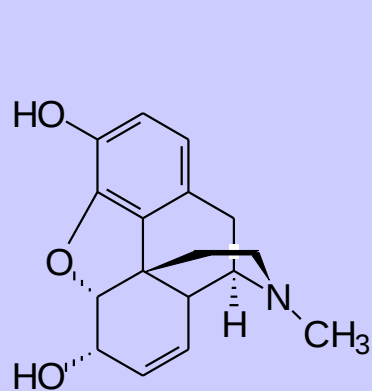
Matrin (D)



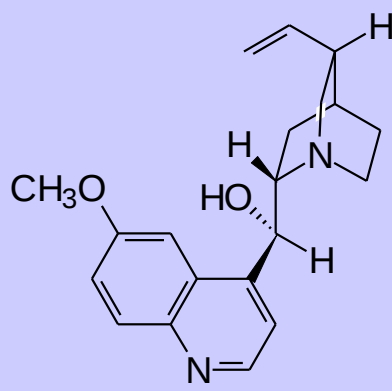
Hiosciamin (E)



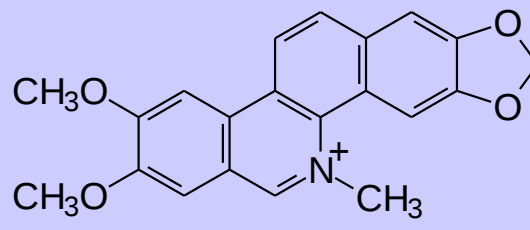
(-)-Armepavin (F)



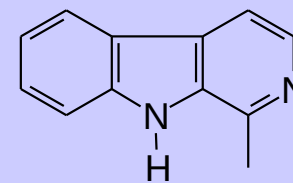
Morfin (F)



Hinin (J)

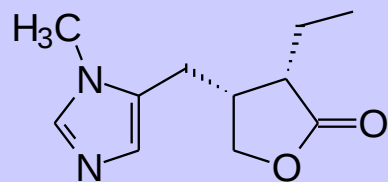


Nitidin (F)

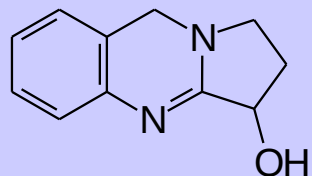


Harman (G)

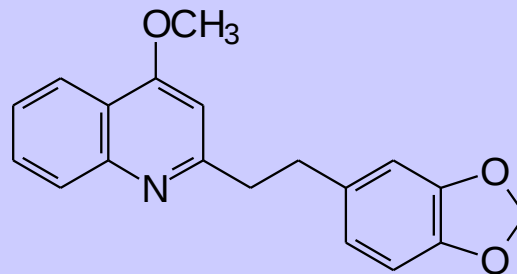
- A: Pirolidinski
- B: Piperidinski
- C: Pirolizidinski
- D: Hinolizidinski
- E: Tropanski
- F: Izohinolinski
- G: Indolski



Pilokarpin (H)



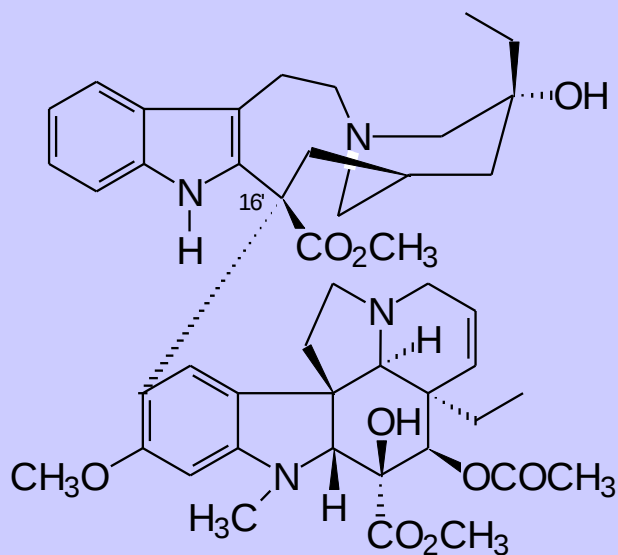
Vazicin (I)



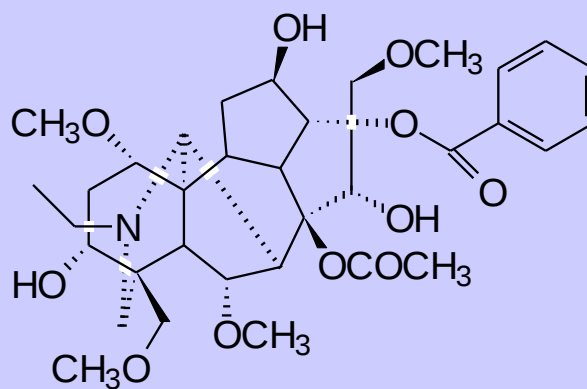
Kusparin (J)

Vrste alkaloida

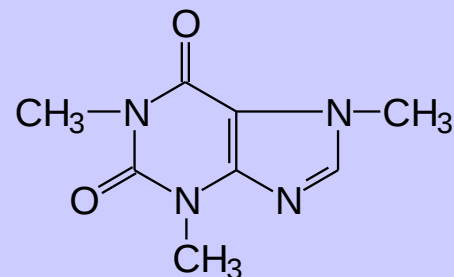
- A: Pirolidinski
- B: Piperidinski
- C: Pirolizidinski
- D: Hinolizidinski
- E: Tropanski
- F: Izohinolinski
- G: Indolski
- H: Imidzolski
- I: Hinazolinski
- J: Hinolinski
- K: Purinski



Leurozidin (G)



Akonitin



Kofein

ПОДЕЛБА НА АЛКАЛОИДИ СПОРЕД БИОСИНТЕТСКО ПОТЕКЛО

- ◉ **Деривати на орнитин и на лизин**
 - Тропански алкалоиди (деривати на тропан и на екгонин: кокаин)
 - пиперидински алкалоиди (лобелин, пиперин и кавицин)
 - Пироллизидински алкалоиди
 - Индолизидински алкалоиди
- ◉ **Деривати на фенилаланин и на тирозин**
 - Фенилетиламински алкалоиди (ефедрин, мескалин)
 - Исохинолински алкалоиди (папверин, берберин; морфинански: морфеин, кодеин, наркотин)
- ◉ **Деривати на триптофан**
 - Прости амини и карболински алкалоиди
 - Езерински
 - Ерголински
 - Монотерпенски индолни алкалоиди (јохимбин, стрихнин)
- ◉ **Стероидни алкалоиди**
- ◉ **Терпенски алкалоиди**
- ◉ **Деривати на хистидин**
 - Пурински алкалоиди (кофеин, теобромин, теофилин)

ФАРМАКОЛОШКА АКТИВНОСТ И ПРИМЕНА

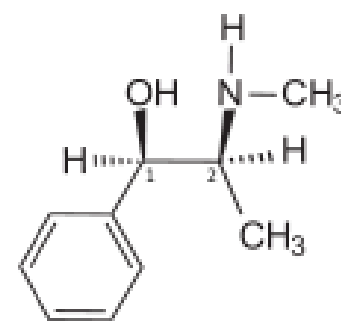
- ◉ Дејство врз ЦНС како депресанти: морфин, скополамин; како стимуланти: стрихнин, кофеин.
- ◉ Дејство врз вегетативен нервен систем: ефедрин, јохимбин, атропин, никотин
- ◉ Како локални анестетици: кокаин
- ◉ Антималарично дејство: хинин
- ◉ Антибактериско дејство: берберин
- ◉ Цитостатично дејство: винбластин, винкристин, ...

АЛКАЛОИДИ СО АРОМАТИЧНА СТРУКТУРА ОД ТИПОТ ФЕНИЛ ЕТИЛ АМИН (ПСЕВДОАЛКАЛОИДИ)

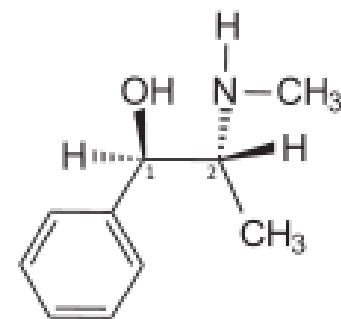
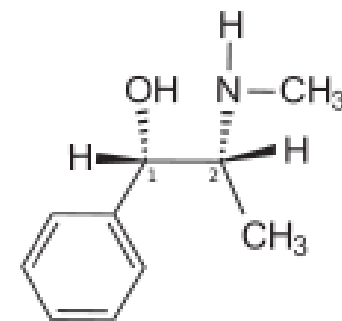
Ефедрин

- Дрога: осушениот надземен, зелјест дел од растението во цвет (*Ephedrae herba* - *herba efedre*, *Ephedra sinica* Stapf. - *Ephedraceae*)
- Состав: фенилетиламински алкалоиди (0,5 - 2 %)-ефедрин и псеудоефедрин, флавоноиди и проантоцијанидини
- Дејство: индиректен симпатомиметик, со слично, но послабо дејство од адреналин. Псеудоефедринот покажува антиинфламаторно дејство.
- Примена: терапија на астма, бронхитис (бронходилататорно дејство), грозници. Како капки при терапија на болести на нос и очи: ги собира крвните садови и дејствува како слаб локален анаестетик.

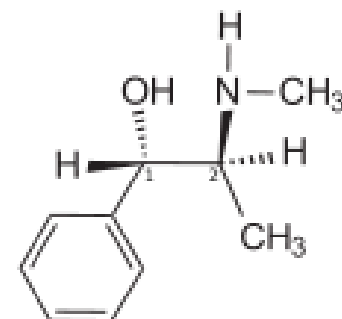
(1R,2S)-(-)-Ephedrine



(1S,2R)-(+)-Ephedrine



(1R,2R)-(-)-Pseudoephedrine



(1S,2S)-(+)-Pseudoephedrine

ИЗОЛАЦИЈА НА ЕФЕДРИН

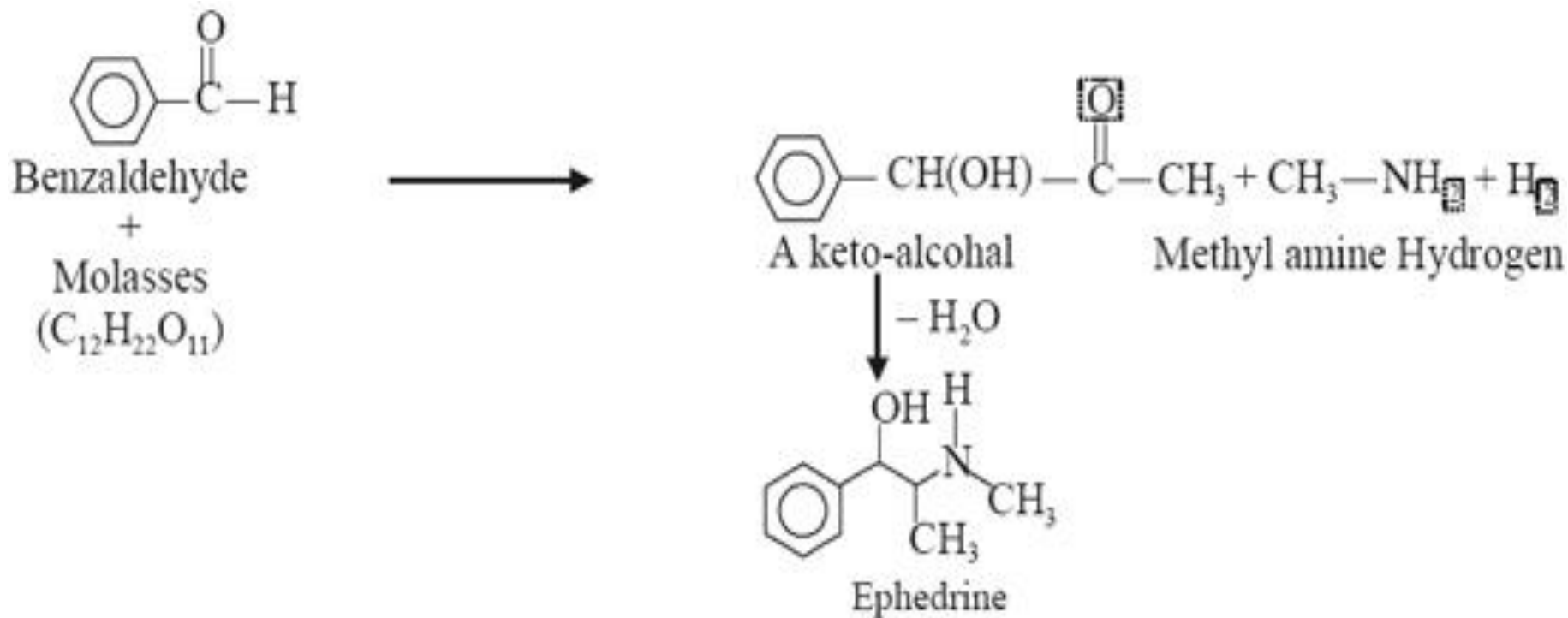
- ◉ Вообичано од видовите *Ephedra sinica* (1-3 %) and *E. equisetina* (2 %), или од *E. Vulgaris* каде се наоѓа во смеса со псеудоефедрин.
- ◉ Дрога: осушениот надземен, зелјест дел од растението во цвет (*Ephedrae herba* - herba efedre, *Ephedra sinica* Stapf. - Ephedraceae)
- ◉ Екстракција на сув растителен материјал (дрога), наизменично со етер и разреден воден раствор на HCl.



ДОБИВАЊЕ НА ЕФЕДРИН

1. Ферментациски метод

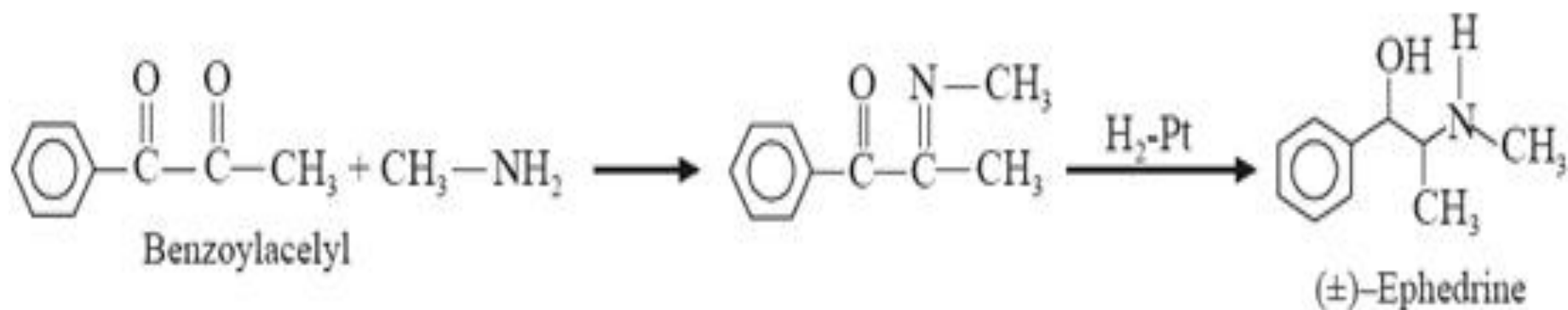
- ферментација на смеса од меласа и бензалдехид. Во смесата од реакциониот продукт метил бензилалкохол кетон и метиламин се пропушта свежо приготвен гас H_2 .



ДОБИВАЊЕ НА ЕФЕДРИН

2. Синтетички методи

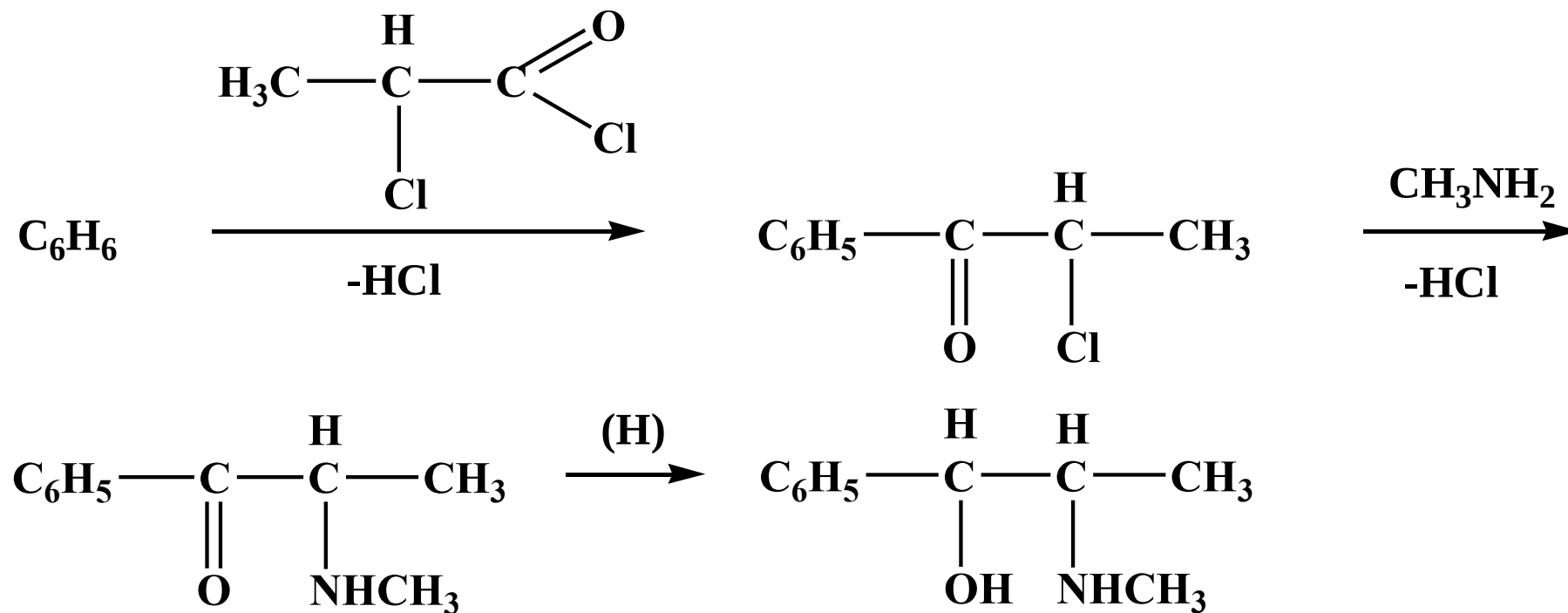
- Manske го синтетизирал 1929, со каталитичка редукција на 1-фенипропан-1,2-дион (бензоилацетил) во присуство на метиламин во метанолен раствор:



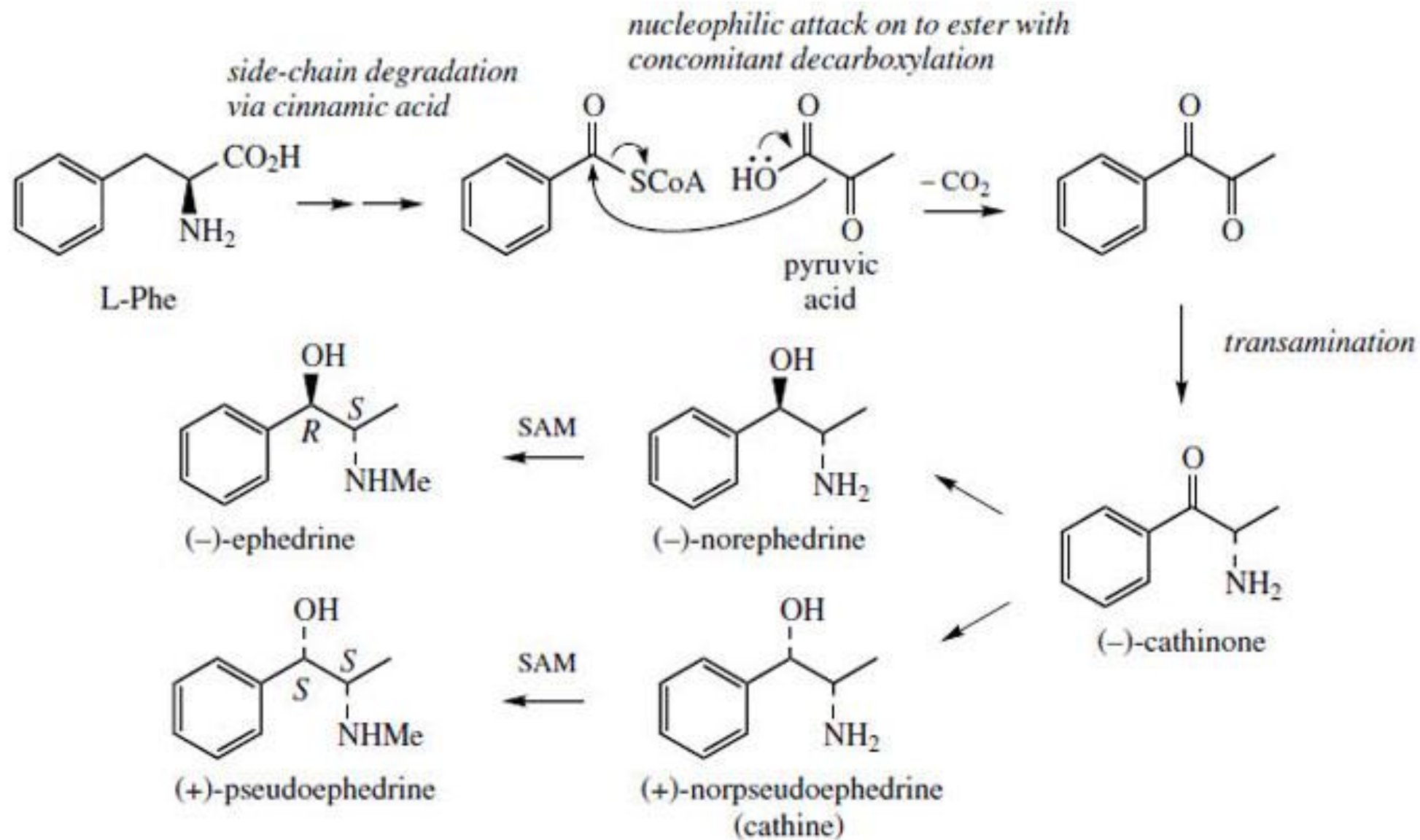
ДОБИВАЊЕ НА ЕФЕДРИН

2. Синтетички методи

- Fridel-Crafts-ово ацилирање на бензен со хлорид на хлоропропанска киселина во присуство на катализатор AlCl_3 .
- Добиениот хлороетилфенилкетон со метиламин образува аминокетон, кој се редуцира до ефедрин.



БИОСИНТЕЗА НА ЕФЕДРИН



ИДЕНТИФИКАЦИЈА НА ЕФЕДРИН ХИДРОХЛОРИД

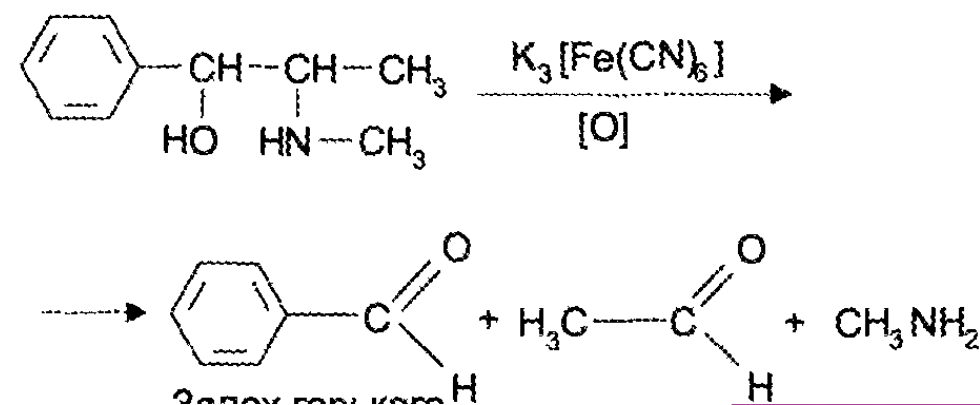
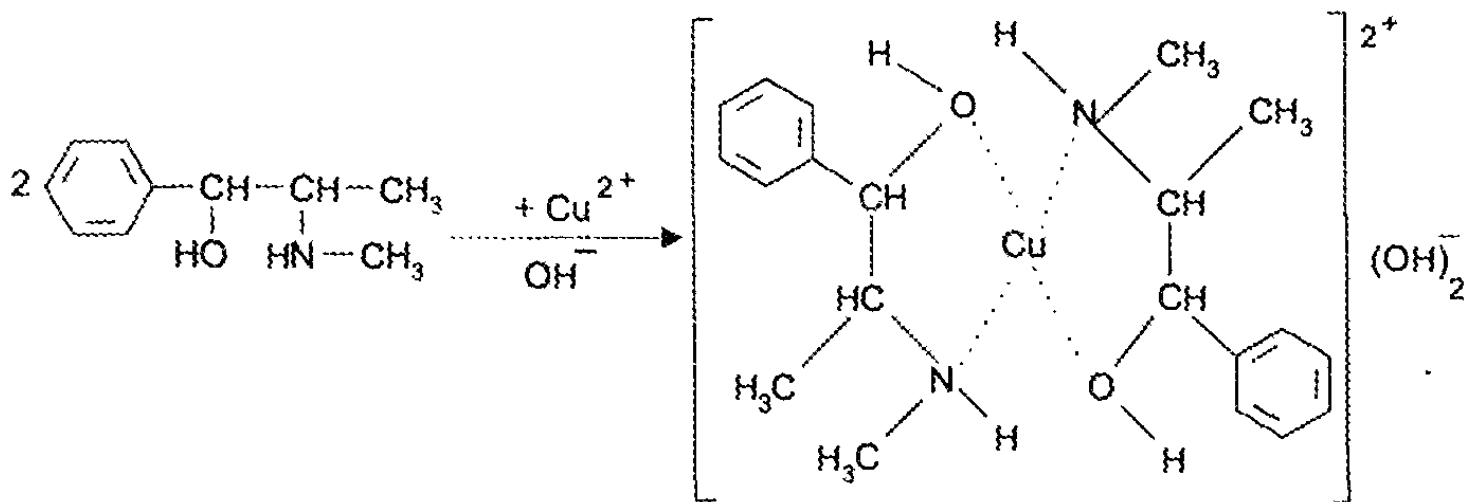
Физички својства

- ◉ Безбојни игличести кристали или бел прав, со горчлив вкус.
- ◉ Растворлив во вода, не таложи во алкален раствор (разлика од други алкалоиди), растворлив во алкохол, нерастворлив во етер.
- ◉ Температура на топење 216°C .
- ◉ Специфична ротација: -33° до -36° во 5 % воден раствор.

ИДЕНТИФИКАЦИЈА НА ЕФЕДРИН ХИДРОХЛОРИД

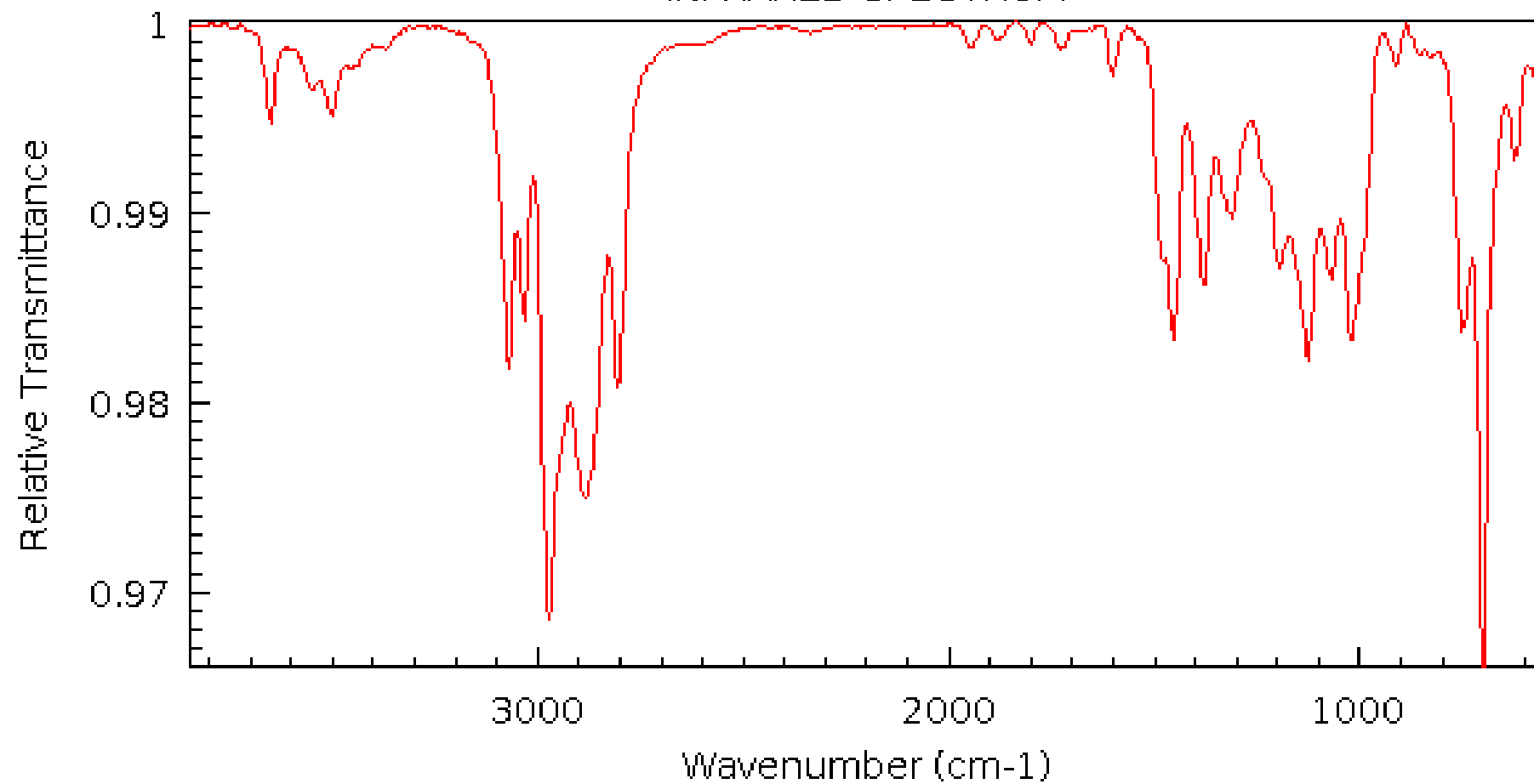
Хемиски својства

- Реакција за хлориди
- Со CuSO_4 во присуство на NaOH , се образува сино обоен комплекс. При екстракција со етер, етерскиот слој се обојува црвено-виолетово, водениот останува син.



- При загревање со $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, се чувствува миризба на бензалдехид (горчлив бадем).

Ephedrine
INFRARED SPECTRUM



ФЕНИЛЕТИЛАМИНСКИ АЛКАЛОИДИ

- ⦿ Мескалин- (3,4,5-триметоксифенилетиламин)
- ⦿ Хординин
- ⦿ Мескалин дејствува стимулативно на ЦНС, предизивува халуцинации слични на оние предизвикани од синтетскиот халуциноген LSD.
- ⦿ Нема примена во терапијата
- ⦿ Парчиња сув кактус (Пејотл) се користат за зголемување на работоспособноста и физичката сила кај домородечкото население во регионите на Мексико и средна Америка.

