



ЛЕКЦІЯ 12-13

ТЕМА: Алкалоїди

План:

1. Алкалоїди: поняття, класифікація
2. Поширення та біологічна функція у рослинах
3. Біологічна дія
4. Найбільш відомі рослинні алкалоїди

1. Алкалоїди: поняття, класифікація

Алкалоїди – це група органічних азотвмісних речовин, переважно рослинного походження, що мають лужний характер та високий фізіологічний вплив на організм людини і тварин. Вперше алкалоїд морфін виділено з опію на початку ХІХ ст. Алкалоїди утворюються внаслідок вторинного обміну речовин. Всі вони містять азот, частіше у складі гетероциклічного кільця.

Присвоюючи назву алкалоїду, використовують видову або родову назву рослин-алкалоїдоносів з доданням суфікса «ін», наприклад, атропін з *Atropa belladonna*, стрихнін з *Strychnos nux vomica*, кокаїн – *Erythroxylon coca*. Іноді до назви алкалоїду додають префікс, щоб позначити інший алкалоїд з того ж рослинного джерела.

Класифікації алкалоїдів базуються на різних принципах. До останнього часу серед фахівців поширена модифікація класифікації О. П. Орехова, заснована **на побудові вуглецевоазотного скелета**. Виділяють основні типи алкалоїдів, що містять азот за межами кільця або у складі гетероциклу:

- 1) піролідину;
- 2) піперидину;
- 3) піридину;
- 4) піролізидину;
- 5) хінолізидину;
- 6) хіноліну;
- 7) ізохіноліну;
- 8) хіназоліну;
- 9) індолу;
- 10) дигідроіндолу, або беталаїну;
- 11) імідазолу;

ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ПРИРОДНИХ ЕКОСИСТЕМ



- 12) акридину;
- 13) пурину;
- 14) ізопреноїдні алкалоїди, або псевдоалкалоїди;
- 15) екзоциклічні алкалоїди, або протоалкалоїди.

Алкалоїди ще систематизують **за ботанічним або філогенетичним принципом**, поєднуючи в одну групу всі сполуки, що виділені з рослин одного роду (наприклад, алкалоїд іпекакуани, колхіцинові алкалоїди, алкалоїди секурінеги тощо). Рослини, що близько розташовані в ботанічній систематиці, містять, як правило, близькі за будовою алкалоїди, утворюючи природну групу. Це спостерігається в ряді рослин з родин *Solanaceae*, *Apocynaceae*, *Papaveraceae*.

Іноді алкалоїди поєднують **за фармакологічними властивостями**: алкалоїди – наркотичні анальгетики, м-холінолітики, алкалоїди, що збуджують ЦНС, та ін.

Часто використовується класифікація, яка бере до уваги **шлях біосинтезу** і відповідно до цього розподіляє їх на три групи:

- ✓ істинні алкалоїди, що мають гетероциклічні кільця і біосинтетично походять з алкалоїдогенних амінокислот, або з кислоти нікотинової чи антранілової;
- ✓ протоалкалоїди, що містять азот не у складі гетероциклів, але утворюються з амінокислот;
- ✓ псевдоалкалоїди (ізопреноїдні алкалоїди), що утворюються без участі амінокислот і об'єднуються в групу незалежно від наявності гетероциклу (практично всі псевдоалкалоїди мають терпеноїдне походження).

Істинні алкалоїди утворюють групи сполук, до складу яких входять гетероцикли. Вони біогенетично походять від амінів, які утворюються внаслідок декарбоксілювання амінокислот. На цей час відомі амінокислоти – біогенетичні попередники шести груп алкалоїдів:

- ✓ до групи **орнітину** належать піролідінові, піролізидинові, тропанові і деякі піридинові алкалоїди;
- ✓ **лізин** є попередником хінолізидинових алкалоїдів родини Fabaceae (тип лупінану) і деяких піперидинових алкалоїдів;

ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ПРИРОДНИХ ЕКОСИСТЕМ



- ✓ **тирозин** дає початок багатьом ізохіноліновим алкалоїдам;
- ✓ **триптофан** – прекурсор індольних, хінолінових алкалоїдів цинхони, деяких піридинових та піперидинових алкалоїдів;
- ✓ до біогенетичної групи **гістидину** належать імідазольні алкалоїди типу пілокарпіну;
- ✓ з **гліцину й аспарагінової кислоти** будуються пуринові алкалоїди.

У синтезі деяких алкалоїдів бере участь **нікотинова кислота**. Біохімічна класифікація алкалоїдів не завжди дозволяє однозначно віднести той чи інший алкалоїд, особливо складної структури, до певної групи.

2. Поширення та біологічна функція у рослинах

Відомо близько 6000 алкалоїдів, понад 50 з них виявлено у сировині тваринного походження. Алкалоїдоноси становлять понад 10 % усіх рослин. Алкалоїди рідко зустрічаються в нижчих рослинах (гриби *Claviceps*, *Penicillium*), серед голонасінних зустрічаються не часто (роди *Ephedra* та *Taxus*), серед покритонасінних розподіл нерівномірний. У порядках *Salicales*, *Fagales*, *Cucurbitales* та *Oleales* алкалоїди не знайдені. Більш за все вони поширені в родинях порядків: *Caryophyllales* (*Chenopodiaceae*), *Magnoliales*, *Laurales*, *Ranunculales* (*Berberidaceae*, *Menispermaceae*, *Ranunculaceae*), *Papaverales* (*Papaveraceae*, *Fumariaceae*), *Rosales*, *Fabales*, *Rutales*, *Gentianales* (*Apocynaceae*, *Loganiaceae*, *Rubiaceae*, *Gentianaceae*, *Menyanthaceae*, *Asclepiadaceae*), *Convolvulales*, *Solanales*, *Campanulales* (*Companulaceae*, *Lobeliaceae*), *Asterales*.

У ході еволюції вищі рослини виробили так звану метаболічну екстракцію, або можливість накопичення вторинних сполук поза метаболічними центрами – звичайно у вакуолях та клітинній стінці.

Краще проілюструвати це на прикладі нікотину, який синтезується в коренях тютюнової рослини, а звідти надходить до листків, де й накопичується. Вторинні структурні модифікації часто відбуваються не там, де відбувається первинний синтез. Наприклад, циклічна система тропанових алкалоїдів формується в коренях дурману звичайного і звідти транспортується в листочки, де зазнає значних модифікацій.

ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ПРИРОДНИХ ЕКОСИСТЕМ



Алкалоїди накопичуються головним чином у тканинах чотирьох типів:

- 1) у тих, що активно ростуть;
- 2) в епідермальних та гіподермальних;
- 3) в обкладці судинних пучків;
- 4) у латексних судинах.

Алкалоїди знаходяться у вакуолях й тому не визначаються в молодих клітинах до вакуолізації. Вони рідко містяться в змертвілих тканинах, навіть у корі хінного дерева знаходяться виключно в паренхімі. Алкалоїди локалізуються переважно в певних органах рослин, наприклад, у хінного дерева – головним чином у корі, в аконіту – в бульбах, у кокаїнового куща – в листках, у болиголова – в плодах, у фізостигми – у насінні.

Алкалоїди, які знайдено у тварин, не завжди синтезуються самим організмом: іноді їх походження пов'язане з характером їжі.

Як правило, в рослині міститься суміш декількох алкалоїдів, іноді до 15–20, часто близьких за будовою (в маткових ріжках, траві катарантуса рожевого тощо), однак у деяких рослин знаходять усього один алкалоїд (наприклад, рицинін у рицині).

Багато алкалоїдів, особливо складної будови, специфічні для певних родів і навіть родин, що використовуються в систематиці і класифікації. Вміст алкалоїдів у сировині звичайно складає десяті й соті долі відсотка й рідко досягає 10–15 % (кора хінного дерева).

Коливання вмісту алкалоїдів можливі при сушінні та зберіганні сировини. При повільному сушінні нестійкі алкалоїди (особливо складні ефіри) розкладаються. Наприклад, при швидкому сушінні протягом 5–6 год при температурі 60 °C листя дурману містить 0,54 % алкалоїдів, а після тривалого сушіння (7 днів у затінку) — тільки 0,35 %. Вміст алкалоїдів знижується при зберіганні сировини у вологих приміщеннях. Тривалий час біологічні функції алкалоїдів у рослинному світі були неясні. Частіш за все їх вважали кінцевими продуктами обміну речовин. Динаміка накопичення алкалоїдів у різних органах рослини є доказом їх використання як запасного азотистого матеріалу.

Пізніше було з'ясовано, що алкалоїди активно залучаються до обмінних процесів. Одна з теорій відводить їм роль рослинних гормонів та каталізаторів. Для доказу наводять



ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ПРИРОДНИХ ЕКОСИСТЕМ

факт існування N-оксидних форм алкалоїдів. При диханні рослин алкалоїд окислюється до пероксиду, який переходить до N-оксиду, а активний кисень використовується рослиною для подальшого фітохімічного процесу.

У підземних органах алкалоїди регулюють обмін речовин та ріст кореневої системи. Виділяючись у ґрунт, захищають рослину від ґрунтових бактерій, а можливо, й від поїдання тваринами, тобто вони – антифіданти.

Алкалоїди є сенсibiliзаторами. Вони посилюють чутливість рослинних клітин до світла і прискорюють перебіг фази утворення й розвитку генеративних органів.

Через високі полярні властивості та розчинність у воді N-оксиди не видобувають при екстракції алкалоїдів неводними розчинниками. Можливо, такі форми алкалоїдів є артефактами, які утворюються при екстракції третинних алкалоїдів. Відомі N-оксиди піридинового, хинолізидинового, ізохінолінового, індольного ряду. Останні мають велике значення як галюциногени (резерпін, стрихнін).

Але яку б теорію не прийняли, все ж залишається невідомим, чому алкалоїди містяться тільки в деяких рослинах, а більшість може обходитися без них.

3. Біологічна дія

Стисло описати усі види фармакологічної активності алкалоїдів неможливо. Висвітливо деякі з них. Механізми дії деяких алкалоїдів на організм людини добре вивчені. Ці речовини діють на специфічні рецептори або впливають на активність ферментів.

Рецептори отримали свою назву завдяки чутливості до природних медіаторів та їхніх антагоністів. Наприклад, чутливі до ацетилхоліну рецептори називають холінергічними, чутливі до адреналіну — адренергічними. У свою чергу холінергічні рецептори поділяють на м-холінорецептори (ті, що чутливі до мускарину) та н-холінорецептори (чутливі до нікотину). Відомі різні підтипи адренергічних рецепторів, що позначаються літерами α_1 , α_2 , β_1 , β_2 . Виділяють H₁- і H₂-гістамінові, дофамінові, серотонінові, опіюїдні та ін. Стимуляція або блокада рецепторів (у тому числі природними алкалоїдами чи синтетичними аналогами і похідними) призводить до попередження, а також лікування патологічних станів.

ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ПРИРОДНИХ ЕКОСИСТЕМ



Алкалоїди досить сильно впливають на активність ферментів. Дія деяких з них пов'язана з індукцією або зниженням активності ензимів. Наприклад, фізостигмін, неостигмін та інші антихолінестеразні засоби знижують активність ацетилхоліну.

Алкалоїди-аналептики безпосередньо або рефлекторно збуджують життєво важливі центри довгастого мозку. Їх застосовують при станах, що пов'язані з пригніченням ЦНС, при асфіксії, колапсі, серцевій недостатності тощо.

4. Найбільш відомі рослинні алкалоїди

Кокаїн – алкалоїд (*Erythroxylum coca* кокаїнового куща *Erythroxylaceae*). Рослина походить з Перу, Болівії, культивується. Листки містять 0,7–1,5 % алкалоїдів, серед яких кокаїн, циманоїл-кокаїн, труксилін. Співвідношення цих основних алкалоїдів варіюється в залежності від сорту куща. Серед інших алкалоїдів знайдені екгонін і рідкі алкалоїди — гігрин, гігролін, кускгігрин, дигідрокускгігрин, тропаккокаїн. Листки справляють тонізуючу дію при стомленні, підтримують м'язову енергію і тамують почуття голоду. Кокаїн та його солі (кокаїну гідрохлорид) були першими анестетиками, але зараз застосовуються тільки як місцеві анестезуючі засоби в офтальмології, хірургії вуха, горла, носа і ротової порожнини. Постійне надмірне застосування кокаїну призводить до наркотичної залежності — у кокаїністів руйнується нервова система, що призводить до швидкої смерті.

Ацетилхолін – природна речовина, хімічний передавач нервового збудження у холінергічних синапсах. Синтезується в живих організмах з холіну й оцтової кислоти за участю ензиму холінацетилтрансферази і розкладається під впливом холінестерази. Міститься у грибах, рослинах, наприклад, у грициках (*Capsella bursa pastoris*), кропиві (*Urtica dioica*) тощо.

Дофамін (3,4-діоксифенілетиламін) – важлива фізіологічно активна речовина, відноситься до катехоламінів, є проміжним продуктом у біосинтезі норадреналіну з тирозину. Дофамін – це специфічний нейромедіатор для дофамінових рецепторів. Крім того, дофамін – попередник меланіну, норадреналіну й адреналіну. Зниження кількості дофаміну у нервовій тканині призводить до паркінсонізму. Дофамін міститься у саротамнусі віниковім – дереві (*Sarothamnus*



ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ПРИРОДНИХ ЕКОСИСТЕМ

scoparius), бананах (*Musa sapientium*). Біогенетичним прекурсором дофаміну є L-ДОФА (3,4-дигідроксифеніланін).

Норадреналін [1-(3,4-диоксифеніл)-2-аміноетанол], утворюється з дофаміну, подібно до якого є медіатором нервового збудження у симпатичній нервовій системі. Активує аденілатциклазу, що запускає механізм розщеплення глікогену і ліполіз. За судинозвужуючою активністю сильніший за адреналін, але спазмолітична дія його слабша; менше впливає на обмін речовин (не підвищує рівень цукру в крові). У мікрокількості міститься у бананах, картоплі, померанці (*Citrus aurantium*). Норадреналіну гідротартрат застосовується у медицині.

Мескалін – біогенний амін з галюциногенними властивостями; міститься у деяких кактусах, наприклад *Anhalonium lewinii* (пейотль) і *Opuntia spp.* З лікувальною метою не використовують.

Колхіцинові алкалоїди (трополонові алкалоїди) налічують близько 30 сполук, які утворюються головним чином, шляхом сполучення похідних α-феніланіну та α-тирозиу.

Колхіцин. Молекули колхіцинових алкалоїдів складаються з трьох конденсованих кілець, одне з яких (кільце С) є трополоном, а кільце В – гідрованим трополоном. З використанням мічених атомів було доведено, що трополонове кільце утворюється із залишку α-тирозиу шляхом поширення циклу. Колхіцин не можна назвати типовим алкалоїдом, бо він є нейтральною сполукою. Похідні відрізняються гідрокси-, метокси-, метилдигідроксигрупами у кільці А і метоксигрупами кільця С. Аміногрупа кільця В первинна, або містить замісники – метильну (колхамін), ацетильну (колхіцин) та інші групи. Трополонове кільце легко трансформується в ароматичне. Колхіцинові алкалоїди мають антимиіотичну активність. Колхамін менш токсичний за колхіцин. Обидві сполуки є каріопластичними отрутами, блокують поділ клітин на стадії метафази і тому можуть затримувати розвиток злоякісної тканини. Вони також пригнічують лімфо- та лейкоцитоз. Раніше колхіцин і його саліцилат застосовували як болетамувальні засоби при подагрі і суглобовому ревматизмі. Колхіцин використовують у селекції для отримання поліплоїдних форм рослин.

Нікотин міститься у листках і насінні тютюну і махорки (*Nicotiana spp.*), які використовують для паління. Батьківщина



ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ПРИРОДНИХ ЕКОСИСТЕМ

махорки – Мексика і Техас. Тютюн – давня культура індіанців, що поширилася по всій Америці до появи там європейців. Культивується в Криму, на Кавказі, в Середній Азії. Листки містять від 0,3 до 6 % нікотину, в залежності від сорту, клімату та інших факторів. Нікотин – безбарвна рідина, пекуча на смак, без запаху. На повітрі окислюється й набуває тютюнового запаху, переганяється з водяною парою. Сильна отрута, гальмує діяльність нервової системи; за ступенем дії наближається до синильної кислоти (токсична доза для людини 50–100 мг). Водний розчин сульфату нікотину використовують для боротьби зі шкідливими комахами. З нікотину можна отримувати нікотинову кислоту і нікотинамід (вітамін РР). У медицині тютюн безпосереднього використання не має. Нікотин входить до складу жувальної гумки, яку застосовують для відвикання від паління. У гомеопатії використовуються сухі листки тютюну поточного року при розладах вегетативної нервової системи, в основному – парасимпатичної: запамороченні з холодним потом, блюванні, морській хворобі, судомах м'язів; невриті зорового нерва, ларингіті із сухим кашлем, гіпертонічній хворобі, колапсі, облітеруючому ендартеріїті, токсикозах вагітних.

Папаверин – сильний спазмолітик, виділений вперше з опію, де він міститься в кількості близько 1 %. Біогенетично походить з дофаміну, минаючи стадію утворення норлауданозоліну. Папаверин є слабкою основою внаслідок відсутності метильного радикалу при С-1 і метилювання усіх чотирьох гідроксилів. Для медичного застосування папаверин отримують синтезом. Широко використовують як спазмолітичні засоби синтетичні аналоги папаверину: но-шпу, дібазол, тифен тощо.

Наркотин становить значну частину алкалоїдів опію (близько 10 %). Він збуджує дихальний центр, потенціює анальгетичну дію морфіну і не має наркотичних властивостей.

Кодеїн – метиловий ефір морфіну. Міститься в опії у малих дозах (близько 0,5 %). Алкалоїд отримують напівсинтезом. У порівнянні з морфіном замість фенольного гідроксилу має метоксильну групу, що веде до послаблення пригнічуючого впливу на ЦНС. Як анальгетик самостійно не використовується. Застосовують при кашлі. У терапевтичних дозах викликає слабку ейфорію, при тривалому прийманні можлива пристрасть до препарату.

ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ПРИРОДНИХ ЕКОСИСТЕМ



Морфін – головний алкалоїд опію, має фенольний характер. Продуктами біохімічних перетворень морфіну є тебаїн і кодеїн. Молекула морфіну має метильований третинний азот, що обумовлює його основні властивості. Алкалоїд утворює солі з кислотами, з лугами по фенольному гідроксилу – феноляти. При метилюванні морфіну отримують кодеїн, при етилюванні – етилморфін, при ацилюванні – героїн, при відщепленні двох молекул води – апоморфін. Аналогічно з кодеїну напівсинтезом утворюють похідні дигідрокодеїнону – текодин і гідрокдон. Морфін – це наркотичний анальгетик, який призначають хворим у випадках, коли не діють інші знеболюючі ліки. Зловживання морфіном призводить до наркотичної залежності – морфінізму, що супроводжується глибокими психічними розладами і поразкою всіх внутрішніх органів.

Алкалоїди кураре побудовані за біс-бензилізохіноліноловим типом. Кураре, або південно-американську стрільну отруту, одержували із суміші екстрактів кори або стебел чилібухи *Strychnos spp.* та з хондодендрону *Chondrodendron tomentosum*. Термін кураре походить від індіанських слів «woogari» або «urari», що означає «отрута».

Йохімбін – головний алкалоїд кори *Pausinystalia yohimbe*, син. *Corynanthe yohimbe* може існувати у формі 32 оптичних ізомерів. Йохімбін є симпатолітиком, знижує тиск крові. Застосовується у вигляді йохімбіну гідрохлориду (препарат йохімбін) як тонізуючий засіб при імпотенції і клімактерії.

Стрихнін – головний алкалоїд насіння чилібухи *Strychnos spp.*. Стрихнін належить до сильних рослинних отрут. У терапевтичних дозах збуджує ЦНС, підвищує в першу чергу, рефлекторну збудливість спинного мозку. Під впливом стрихніну підвищується виділення адреналіну наднирковими залозами. Тривале застосування стрихніну подовжує позитивні рефлекси (тривають близько двох місяців після припинення вживання препарату).

Бетаніни, або беталоноїни, також належить до похідних дигідроіндолу. Це забарвлені сполуки, що містять азот. Вперше виділені з роду *Centrosperma*. Характерні для буряка червоного *Beta vulgaris spp. esculenta*. Відомо, що у 10% людей при вживанні в їжу буряку ці природні барвники не перетворюються на безбарвні сполуки, а виводяться з сечею у

ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ПРИРОДНИХ ЕКОСИСТЕМ



незмінному вигляді. Ця генетична схильність може бути використана у діагностичній медицині.

Хінін – найважливіший з хінних алкалоїдів, які є специфічними для видів хінного дерева (*Cinchona*) і реміджії (*Remija*). Відомі чотири діастереоізомери хініну, всі вони синтезовані. Хінін виробляють з кори хінного дерева - . Сировиною є кори різних видів, рас і гібридів дикорослих та культивованих хінних дерев. Вирощують в Колумбії, Еквадорі, Перу, Болівії. У гомепатії використовується кора різних видів хінного дерева. При різкому послабленні серцевої діяльності, падінні кров'яного тиску, гемолізі крові, гематерії, дерматиті, ураженні слухового нерва до глухоти і зорового – до сліпоті. Основне показання до застосування – сильна слабкість від втрати рідин: крові, слини, поту, шлункового соку та ін.

Кофеїн – 1,3,7-триметилксантин, головний алкалоїд насіння кофе *Coffea spp.* Поширений в родинях *Theaceae*, *Sapindaceae*, *Aquifoliaceae*, *Sterculiaceae*, а в малих кількостях – в інших рослинах. Кофеїн впливає на кору головного мозку, зменшує стомленість, покращує зір, слух, розумову діяльність, здатність сприймати зовнішні подразники навколишнє середовище. Він стимулює послаблену діяльність серця, посилює систолу при серцевій недостатності, розширює судини мозку, серця, скелетної мускулатури, легень, нирок, шкіри. Навпаки, судини черевної порожнини звужуються під дією кофеїну. Кофеїн є антагоністом алкоголю і наркотичних речовин. Встановлено, що добова доза кофеїну може становити 1,5 г. Насіння коли містить кофеїн і теобромін у вільному стані й у вигляді танатів. У свіжому насінні кофеїн міститься у вигляді глікозиду коланіну (колакатехін), який гідролізується на глюкозу, кофеїн і кола-дубильні речовини. Під час сушіння цей комплекс руйнується, утворюються вільні алкалоїди і насіння забарвлюється в червоний колір. Четверте місце серед рослин світу, які містять кофеїн і з яких виготовляють напої (після чаю, кави та какао), є листя мате – парагвайський чай, падуб парагвайський.

Теобромін є головним алкалоїдом насіння какао *Theobroma cacao*. Часто супроводить кофеїн, наприклад у листках чаю, горішках кола. Дія теоброміну спазмолітична й діуретична.

Теобромін і теофілін – стимулятори серцевої діяльності. Вони розширюють судини серця та нирок, розслаблюють



ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ПРИРОДНИХ ЕКОСИСТЕМ

мускулатуру бронхів, посилюють сечовиділення. Алкалоїди застосовуються при недостатності кровозабезпечення міокарда, як сечогінні засоби, входять до складу гіпотензивних і антиаритмічних засобів.