

РАЗДЕЛ 3 АЛКАЛОИДЫ

ТЕМА 4 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЛКАЛОИДОВ

- 1 Общая характеристика алкалоидов, их распространенность в растительном царстве
- 2 Функции алкалоидов в растениях, факторы, влияющие на их накопление.
- 3 Свойства алкалоидов и их применение.

1 Общая характеристика алкалоидов, их распространенность в растительном царстве.

Алкалоиды – азотсодержащие природные соединения основного характера. Название «алкалоид» было предложено в 1819г. К. Мейснером (от араб. *alqali* – щелочь и греч. *eidos* – подобный). До этого считалось, что в растениях образуются только кислые и нейтральные соединения, а в животных – щелочные.

При этом истинный алкалоид должен соответствовать четырем требованиям: атом азота является частью гетероциклической системы; сложная молекулярная структура соединения; значительная фармакологическая активность; растительное происхождение. В связи с открытием большого количества разнообразных по структуре веществ оказалось, что некоторые соединения, рассматриваемые большинством исследователей как алкалоиды, не отвечают всем требованиям. Например, пиперин не имеет основного характера, а колхицин и мескалин не являются гетероциклами.

В истории фитохимии вторичных соединений впервые в чистом виде были выделены именно алкалоиды. Таковым был морфин, названный в честь греческого бога сна Морфея и выделенный в кристаллическом виде в 1806г. немецким аптекарем Ф. Сертюрнером из опиума (от греч. *opos* – сок) – млечного сока мака снотворного (*Papaver somniferum*) – древнейшего лекарственного растения, использованию которого более 3000 лет. Хотя попытки получения действующих веществ лекарственных растений, предпринятые основателем фармакологии Парацельсом (1490-1541гг.) еще в XVIв., были безуспешными, «квинтэссенция» принципов его лечения и философии – «все есть яд, и все есть лекарство: одна только доза делает вещество ядом или лекарством» как нельзя лучше относится к алкалоидам.

Растения, содержащие алкалоиды, использовались человеком с древнейших времён как в лечебных, так и в рекреационных целях. Так, в Месопотамии лекарственные растения были известны уже за 2000 лет до н. э. В «Одиссее» Гомера упоминается подаренное Елене египетской царицей снадобье, дарящее «забвенье бедствий». Считается, что речь шла о средстве, содержавшем опиум. В I–III веках до н.э. в Китае была написана «Книга домашних растений», в которой упоминалось медицинское использование эфедры и опийного мака. Листья коки использовались индейцами Южной Америки также с древних времён.

Экстракты растений, содержащие ядовитые алкалоиды, такие как аконитин и тубокурарин, использовались в древности для изготовления отравленных стрел.

Изучение алкалоидов началось в XIX веке. В 1804 году немецкий аптекарь Фридрих Сертюрнер выделил из опиума «снотворный принцип» (лат. *princĭpium somniferum*), который он назвал «морфием» в честь Морфея, древнегреческого бога сновидений (современное название «морфин» принадлежит французскому физику Гей-Люссаку).

Значительный вклад в химию алкалоидов на заре её развития внесли французские исследователи Пьер Пеллетье и Жозеф Каванту, открывшие, в частности, хинин (1820) и стрихнин (1818). Также в течение нескольких последующих десятилетий были выделены ксантин (1817), атропин (1819), кофеин (1820), кониин (1827), никотин (1828), колхицин (1833), спартеин (1851), кокаин (1860) и другие алкалоиды.

Полный синтез алкалоида впервые осуществлён в 1886 г. для кониина немецким химиком Альбертом Ладенбургом путём взаимодействия 2-метилпиридина с ацетальдегидом и восстановления получившегося 2-пропенилпиридина с помощью натрия.

Появление в XX веке спектроскопии и хроматографии послужило толчком к ускоренному развитию химии алкалоидов. К настоящему времени идентифицировано более 15000 алкалоидов, их содержат почти 20% сосудистых растений. Алкалоиды найдены у бактерий, грибов, морских беспозвоночных (асцидии, губки и др.), насекомых и даже млекопитающих, хотя численно представлены гораздо меньше, чем у растений. Считается, что богаты ими эволюционно продвинутые покрытосеменные (семейства пасленовые, маковые, мареновые, бобовые, лютиковые, кутровые, лилейные и др.). У голосеменных, хвощей и плаунов встречаются единичные представители, а у мхов и водорослей с их низким уровнем организации они полностью отсутствуют.

Концентрация алкалоидов в растениях обычно невелика – сотые и десятые доли процентов; при содержании 1-3% на сухую массу их относят к высокоалкалоидным. Рекордсменами являются выведенные селекцией сорта хинного дерева или цинхоны (*Cinchona* sp., 40 видов), содержащие в коре до 16-20% хинина напротив 2-2.5% у дикорастущих форм. Обычно в растении присутствует смесь алкалоидов, иногда более 100 как у барвинка розового. Они часто близки по своему строению, поэтому получили название эрголиновых, колхициновых и др.; среди них один или несколько основных алкалоидов содержатся в большем количестве, а остальные являются минорными производными. Для некоторых растений характерно наличие единственного алкалоида, например, рицинина в семенах клещевины *Ricinus communis* (Молочайные), обуславливающего их смертельную ядовитость и который удаляется при производстве касторового масла. Таксономически родственные виды часто содержат сходные алкалоиды, что используется в современной систематике (хемотаксономия) и на основании филогенетического принципа позволило успешно провести целенаправленный поиск и идентификацию новых алкалоидов. Хемоспецифичность у близкородственных видов и родов имеет место, как правило, в случае сложных по строе-

нию соединений. Тогда как некоторые относительно простые алкалоиды, например, кофеин, обнаружены у 7 неродственных видов. Главный алкалоид рода *Nicotiana* (Пасленовые) – никотин – присутствует также в 13 других систематически далеких семействах.

В клетках алкалоиды содержатся в форме водорастворимых солей органических (яблочная, лимонная, винная и др.) и неорганических кислот клеточного сока, поэтому обнаруживаются только в вакуолизированных клетках и локализуются главным образом в активно растущих тканях, эпи- и гиподермальных клетках, обкладке сосудистых пучков, млечниках. Они редко присутствуют в омертвевших тканях, даже в коре хинного дерева находятся в живых клетках паренхимы. Алкалоиды часто накапливаются в специализированных клетках – идиобластах таким образом, что происходит дегенерация протопласта, а клеточная стенка пропитывается веществами как бы «запечатывающими» алкалоиды внутри клеток, концентрация которых может в 70 раз превышать токсичную дозу для фитопатогенных грибов.

2 Функции алкалоидов в растениях, факторы, влияющие на их накопление

Наиболее старая точка зрения причисляла алкалоиды к «отбросам» жизнедеятельности, как конечным продуктам распада азотистых соединений по аналогии с мочевой кислотой и мочевиной у животных. Основным аргументом служили факты увеличения содержания и разнообразия алкалоидов с возрастом у некоторых растений. Хотя эта точка зрения не могла объяснить очевидное – почему «отбросы» имеют столь сложную структуру и не присутствуют у всех растений, поднятие вопроса о значении алкалоидов для самих растений было принципиально важным для развития фитохимии и физиологии.

Выдвинутое позже положение причислило алкалоиды к запасным и транспортным веществам, связанным, в первую очередь, с азотно-белковым обменом. Оно подтверждается фактами повышения содержания алкалоидов при усиленном азотном питании, а также транспорта в надземные органы из корней, где происходит их биосинтез и одновременно первичная ассимиляция азота. Отсюда алкалоиды рассматриваются как одна из форм обезвреживания аммиака и резервирования азота. Вместе с тем, как указывалось выше, среди запасных веществ семян у алкалоидоносных растений они часто отсутствуют.

Алкалоиды принято относить к важным конститутивным элементам химической защиты растений от поедания фитофагами и инфекций разной этиологии. Хорошо известно, что ядовитые для домашних животных высокоалкалоидные сорта люпина *Lupinus polyphyllus* (Бобовые) в отличие от выведенных «сладких» (безалкалоидных) устойчивы к фузариозу и мучнистой росе. В последнее время получены доказательства, что алкалоиды могут быть вовлечены и в систему индуцибельной защиты. Так, концентрация никотина у табачных растений *N. tabacum* возрастает при патологиях (заражение вирусом табачной мозаики) и атаке насекомых почти в 10 раз, причем даже в интактных листьях синтезируется N-ацилникотин, к которому чувствительны никотин-резистентные фитофаги. На примере дикого табака *N. attenuata* показано усо-

вершенствование отношений жертва-хищник в процессе химической коэволюции: растения не вырабатывают никотин при нападении именно никотин-устойчивых форм насекомых, а усиливают биосинтез летучих монотерпеноидов, привлекающих естественных врагов специализированных фитофагов. Детекция растением чувствительности к никотину вредителей, по-видимому, определяется составом слюны путем образования конъюгатов жирных кислот с аминокислотами.

Показана индукция биосинтеза защитных вторичных метаболитов, в том числе алкалоидов разных групп, через увеличение пула стрессового фитогормона жасминовой кислоты и ее летучего производного – метилжасмоната, о чем свидетельствуют положительные результаты обработки *in vitro* экзогенным метилжасмонатом более чем 140 видов растений. Аналогично внесение другого стрессового фитогормона абсцизовой кислоты к каллусной культуре раувольфии змеиной повышало содержание алкалоидов на 50-80 %. Был сделан вывод об их фитонцидной роли, поскольку инфицирование данной культуры *Botrytis cynerea* показало резкое транзитное увеличение алкалоидов у поверхностных клеток, непосредственно контактирующих с патогеном.

Интересным представляется распределение алкалоидов у *Coffea arabica*: в почках, когда листья полностью закрыты двумя прилистниками и восковым слоем, содержание кофеина низкое. При формировании листьев оно увеличивается с максимумом у развернутых листьев, а затем снижается с последующим накоплением в развивающихся плодах. Следовательно, при развитии листа механическая защита сменяется химической, а с возрастом более важным становится защита репродуктивных органов.

Однако накопление алкалоидов не является универсальной защитой от фитофагов. Известно, что козы охотно и без вреда для себя поедают листья табака, кролики – красавки и люпина, поскольку их слюна содержит вещества, связывающие определенные алкалоиды; хотя большинство домашних животных подвержено отравлениям, что необходимо учитывать при выпасе. Специализированные фитофаги, прежде всего насекомые, в процессе коэволюции научились использовать алкалоиды растений для собственной защиты. Например, колорадский жук, питающийся исключительно пасленовыми (картофель, томаты, баклажаны) широко распространился по всему земному шару, благодаря концентрированию в своем организме растительных антифидантов (стероидные алкалоиды). Личинки киноварного мотылька *Tyria jacobaea*, питаясь листьями крестовника *Senecio jacobaea* (Сложноцветные), накапливают пирролизидиновые алкалоиды и сохраняют их даже при метаморфозах. В специальных пахучих органах (коремата) у самцов бабочек они модифицируются в феромоны, используемые для аттракции самок. При этом коремата пропорциональна количеству алкалоидов, съеденных личинкой, и, таким образом, определяет вероятность спаривания особей. У самцов другого вида не менее 50% пирролизидиновых алкалоидов изолируется в сперматофорах и «передается» самкам при спаривании, что затем обуславливает химическую защиту яиц.

В последнее время неожиданное развитие получила выдвинутая в середине XX в. точка зрения о корреляции содержания алкалоидов с NO. Так, обра-

ботка суспензионной культуры барвинка розового *C. roseus* источником NO нитропруссидом (10мМ/л) вызывала увеличение суммы индольных алкалоидов почти в 2 раза, чего не наблюдали в присутствии специфической NO-«ловушки». С другой стороны, опиатный алкалоид морфин (10^{-9} М) стимулировал высвобождение NO из мышечной ткани нематод, тогда как структурный антагонист налоксон (10^{-7} М) блокировал этот процесс. Логично предположить, что регуляция биосинтеза защитных соединений, в том числе алкалоидов, может осуществляться по принципу обратной положительной связи через усиление образования модулятора – NO.

Существует предположение о рострегулирующей, по меньшей мере в отдельные этапы жизненного цикла, функции алкалоидов. Так, удаление боковых цветочных почек у *N. tabacum* приводило к задержке роста корня, с одной стороны, и к резкому уменьшению содержания никотина в листьях, с другой. Интересно, что у клеток каллуса в присутствии кинетина метка экзогенного никотина обнаруживается во фракции белков, в его отсутствии – во фракции мембран и клеточных оболочек; при этом роль индуктора ризогенеза берет на себя никотин. Аналогичную ситуацию наблюдали в случае с никотином и ауксином. Алкалоиды могут выступать в качестве фотосенсибилизаторов, которые усиливают чувствительность клеток к отдельным лучам спектра, ускоряя процессы роста и развития, в частности, плодоношения. Возможно этим объясняется преимущественная локализация алкалоидов в эпи- и гиподермальных клетках, причем максимум их содержания чаще всего приходится на период цветения. Вместе с тем алкалоиды могут ингибировать прорастание семян, особенно других видов, то есть проявлять аллелопатические свойства, влияющие на взаимоотношения в фитоценозах.

Алкалоиды участвуют в поддержании ионного баланса клеток благодаря хелатирующей способности и основным свойствам, что предполагает наличие корреляции между содержанием органических кислот и алкалоидов. Например, в *N. rustica* наряду со значительным количеством никотина содержание лимонной кислоты достигает до 18% от сухого веса листьев, что используется для ее промышленного получения.

Следует отметить, что в зависимости от определенной ситуации алкалоиды могут выступать в качестве окислителей, стабилизаторов, метилирующих агентов, антиоксидантов и биокатализаторов биохимических процессов. Это и вышеизложенное предполагают полифункциональную роль алкалоидов в растениях.

Наблюдается значительная изменчивость содержания алкалоидов в зависимости от внешних и внутренних факторов:

- органоспецифичных и онтогенетических. Части лекарственных растений, максимально накапливающие физиологически активные вещества, служат лекарственным сырьем и являются видоспецифичными (Государственная фармакопея, 1990). Это справедливо и в отношении высокоалкалоидных растений. Например, у белены черной *Hyoscyamus niger* и дурмана *Datura stramonium* (Пасленовые) наиболее высокое содержание алкалоидов в семенах, тогда как у мака снотворного и барвинка розового – в зрелых семенах их практически нет.

Установлено изменение спектра алкалоидов и в онтогенезе: у 2-недельных проростков мака обнаруживаются только наркотин, на 2-й месяц произрастания – кодеин, морфин, папаверин, к фазе опийной спелости в зеленых коробочках, когда достигается максимум содержания алкалоидов, появляются тебаин и нарцеин. Изучение чистотела большого *Chelidonium majus* (Маковые) показало, что наиболее высокое содержание алкалоидов (2,3%) наблюдается в самом начале вегетации, после выхода из-под снега, и осенью в конце цветения. При этом их накопление резко возрастает в двулетнем возрасте и в дальнейшем существенно не меняется. Часто алкалоиды накапливаются не в тех органах, где были синтезированы. Так, никотин синтезируется в корнях табачного растения *Nicotiana tabacum*, откуда с пасокой поднимается в надземные органы и накапливается в компартментах клеток мезофилла листа (вакуоль, ЭПР, пластиды). Установлено, что циклическая система алкалоидов пасленовых формируется в корнях, а в листьях претерпевает значительные модификации. Колебания содержания алкалоидов в определенных органах могут быть также связаны:

с динамикой биосинтетических и транспортных процессов, в том числе суточных, что до настоящего времени остается слабо изученным;

- климатических. Хорошо известно, что наибольшее количество алкалоидоносных растений произрастает в субтропической и тропической зонах, тогда как в умеренной – их количество гораздо меньше. Еще Ч. Дарвин отмечал, что болиголов крапчатый (*Conium maculatum*), сильно ядовитое растение в привычных условиях произрастания, утрачивает способность к синтезу алкалоида кониина в горах. Кстати, сок этого растения, смешанный с опиумом, служил официальным ядом, использовавшимся для исполнения смертных приговоров в Древней Греции и Римской империи; им был отравлен философ Сократ (IV в. до н.э.), хотя в истории этот факт приписывается другому растению – веху ядовитому или цикуте (*Cicuta virosa*) из того же семейства зонтичных. Аналогично растения, использовавшиеся в качестве официального орудия смерти в Древнем Китае, - виды аконита или борца (*Aconitum* sp.), в Швеции содержат следы алкалоидов. Эфедра при произрастании в Европе почти теряет алкалоиды, тогда как в Средней Азии эти же виды являются высоко алкалоидными;

- сезонных. Обычно содержание алкалоидов повышается в надземных органах к фазе цветения, к осени оно постепенно снижается, а заморозки могут уменьшать до следовых количеств. Например, после осенних заморозков смертельно ядовитую чемерицу *Veratrum lobelianum* (Лилейные), которая используется в противопедикулезных средствах, домашние животные поедают без вреда (уровень алкалоидов снижается до 0.01%), как и другой источник инсектицидов – пустынную траву ежовника или анабазиса безлистного *Anabasis aphylla* (Маревые);

- освещенности. Интенсивность солнечного света и продолжительность его действия, как правило, положительно влияют на накопление алкалоидов. Известно, что ультрафиолетовые лучи способствуют их биосинтезу, поэтому в условиях высокогорья (оптимум 1500-2000 м над уровнем моря) отмечается увеличение содержания алкалоидов у целого ряда видов (хинное дерево, красавка, крестовник и др.);

- почвенно-субстратных. Считается, что обеспеченность минеральными веществами, в первую очередь, азотом положительно влияет на содержание алкалоидов: увеличение в 2-10 раз отмечали в табаке, дурмане, люпине, ячмене и т.д. В то же время оно не выявлено для картофеля и барвинка. Увеличение выхода алкалоидов из сырья может происходить и за счет повышения урожая свежей массы растений. Большой объем экспериментального материала получен на культуре клеток и тканей разных видов лекарственных растений, где с помощью мутагенеза и варьирования условий культивирования штаммов-сверхпродуцентов удалось повысить содержание фармакологически ценных соединений.

Таким образом, содержание алкалоидов генетически детерминировано, находится под контролем развития организма и реализуется в зависимости от комплекса внутренних и внешних условий. Выявление эколого-физиологических особенностей накопления алкалоидов имеет не только важное теоретическое, но и практическое значение для оптимизации сбора лекарственного сырья, а также условий культивирования лекарственных растений, в том числе *in vitro*.

3 Свойства алкалоидов и их применение

Большинство кислородосодержащих алкалоидов – твердые кристаллические вещества без запаха, с горьким вкусом, бесцветные, лишь некоторые из них окрашены. Примером является алкалоид оранжевого цвета сангвинарин, который содержится в чистотеле большом (*Chelidonium majus*) и алкалоид желтого цвета берберин из барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris*). Алкалоиды, не содержащие кислорода, являются летучими жидкостями с неприятным запахом (кониин, пахикарпин, никотин, анабазин). Алкалоиды, имеющие асимметрический атом углерода, как правило, оптически активны.

Алкалоиды – довольно слабые органические основания. Наиболее сильные основные свойства проявляет кодеин, наиболее слабые – кофеин. Алкалоиды хорошо растворимы в неполярных органических растворителях (спирт, эфир, бензол и др.), в редких случаях – в воде (кофеин, эфедрин и эргометрин).

Алкалоиды связаны в растениях в соли, образованные широко распространенными в растительном мире органическими кислотами (яблочной, винной, лимонной, щавелевой и т.п.). В некоторых случаях в образовании солей участвуют специфические кислоты, например, в опийном маке – меконовая кислота, в хинном дереве – хинная кислота.

Соли алкалоидов – белые кристаллические вещества, растворимые в воде и, как правило, нерастворимые или малорастворимые в органических растворителях. Есть и исключения. Так, например, папаверина гидрохлорид растворим в хлороформе и спирте. В растениях соли алкалоидов содержатся в клеточном соке. Поэтому в растениях алкалоиды, как правило, накапливаются в вакуолях обычно в активно растущих тканях, в обкладках сосудисто-волокнистых пучков, в млечниках.

Применение алкалоидов. В настоящее время известно около 12000 индивидуальных алкалоидов, однако на алкалоидность исследовано всего лишь около 5 % всех видов растений.

Растения, содержащие алкалоиды, издавна использовались как яды и колдовские зелья. Широко применялись алкалоиды в обрядах. Шаманы ели мухоморы, чтобы общаться с духами, варяжские воины – для возбуждения боевого духа. Индейцы Южной Америки употребляли кактусы, в Азии курили гашиш и опиум.

Галлюциногенные свойства растений были известны еще в Средневековье, поэтому ведьмы и колдуны использовали для приготовления зелий такие растения, как дурман, белена и беладонна.

Тысячелетия насчитывает применение алкалоидов в качестве лекарств. Около 170 лет назад, когда были открыты первые алкалоиды, в медицине началась эра алкалоидов.

Ученый В.С. Соколов, подчеркивая значение алкалоидов для медицины, отметил, что «открытие алкалоидов для медицины означало то же, что и открытие железа для мировой культуры».

У алкалоидов много лечебных свойств.

1. У них слабее, чем у других лекарственных препаратов, выражено побочное действие.

2. Действие алкалоидов проявляется быстро, что очень важно при ряде заболеваний.

3. У алкалоидов отсутствует кумулятивный эффект.

Отмеченные свойства объясняют повышенный интерес химиков, криминалистов, фармакологов, врачей, физиологов и биохимиков к физиологической активности алкалоидов.

В XX в. алкалоидные растения – источники этих веществ, стали выращивать в специальных хозяйствах, а перед селекционерами была поставлена задача создания новых сортов мака, белены, паслена, беладонны.

К алкалоидным лекарственным препаратам относятся атропин, морфин, кодеин, кофеин, хинин, папаверин, резерпин, эфедрин, платифиллин, раунатин и др. и их синтетические аналоги: дибазол, но-шпа, новокаин, лидокаин, промедол и др.

Среди них имеются обезболивающие (морфин, кодеин), противоопухолевые (винбластин, винкристин) средства, расширяющие (атропин, гиосциамин) и суживающие зрачок (физостигмин, пилокарпин), стимуляторы центральной нервной системы (стрихнин, бруцин) и седативные препараты (скополамин).

Некоторые алкалоиды стимулируют сердечную деятельность и повышают кровяное давление (эфедрин, эпинефрин), а другие – снижают кровяное давление (резерпин, протоквератрин А).

Алкалоиды служат противоядиями, например, при отравлениях морфием и фосфорорганическими инсектицидами используется атропин.

Выдающуюся роль сыграли препараты алкалоидов в борьбе с паразитическими организмами.

Известным антигельминтным препаратом является пельтьерин. Хинин стал оружием против малярийного плазмодия.

Еще одно направление использования алкалоидов – приготовление стимулирующих напитков. Алкалоидные растения являются сырьем, из которого изготавливают кофе, чай, какао, тонизирующие напитки (кока-кола, пепси-кола и др.).

Производство сигарет, папирос, сигар основано на использовании сырья, содержащего алкалоид никотин. Годовое производство листьев табака превышает 5 000 000 т.

В сельском хозяйстве такие алкалоиды как никотин, анабазин и др. используют для борьбы с вредителями различных культур.

Алкалоиды имеют ряд отрицательных свойств.

Многие алкалоиды – сильные яды, способные вызывать отравления с летальным исходом. При применении некоторых алкалоидов развивается пристрастие, лекарственная зависимость (наркомания). Впервые это было обнаружено при использовании морфина, а потом и на других алкалоидах (кодеин и др.).

Спектр биологического действия алкалоидов связан с их структурой. Незначительные изменения в химическом строении приводят к резкому различию физиологических свойств.

Например, алкалоид табака (*Nicotiana tabacum*) никотин является ядовитым веществом, сульфат никотина используется в сельском хозяйстве как инсектицид, никотиновая кислота широко распространена в природе и способствует росту растений, а амид никотиновой кислоты является незаменимым веществом для человека, отсутствие его в пище приводит к пеллагре.

Почти все алкалоиды образуются из аминокислот, и лишь немногие – другим образом. Если алкалоиды образуются не из аминокислот, их называют **псевдоалкалоидами**.

Азотсодержащие соединения (метиламин, триметиламин и другие простые амины), а также аминокислоты и продукты их превращений, хотя и обладают основными свойствами, к алкалоидам не относят.

Протеиногенные амины (тирамин др.) и бетаины (стахидрин, тригонеллин и др.) рассматриваются как переходные соединения. Из классификаций алкалоидов, для фармакогнозии по-видимому, наиболее приемлема та, которая предложена акад. А.П. Ореховым. В основе ее лежит положение N в молекуле и структура гетероцикла. Большинство алкалоидов – гетероциклические соединения (с N в цикле) – это **истинные алкалоиды**, или **эуалкалоиды**.

Но небольшое число алкалоидов содержат N в боковой цепи или даже вообще являются ациклическими соединениями. Это – **протоалкалоиды**.

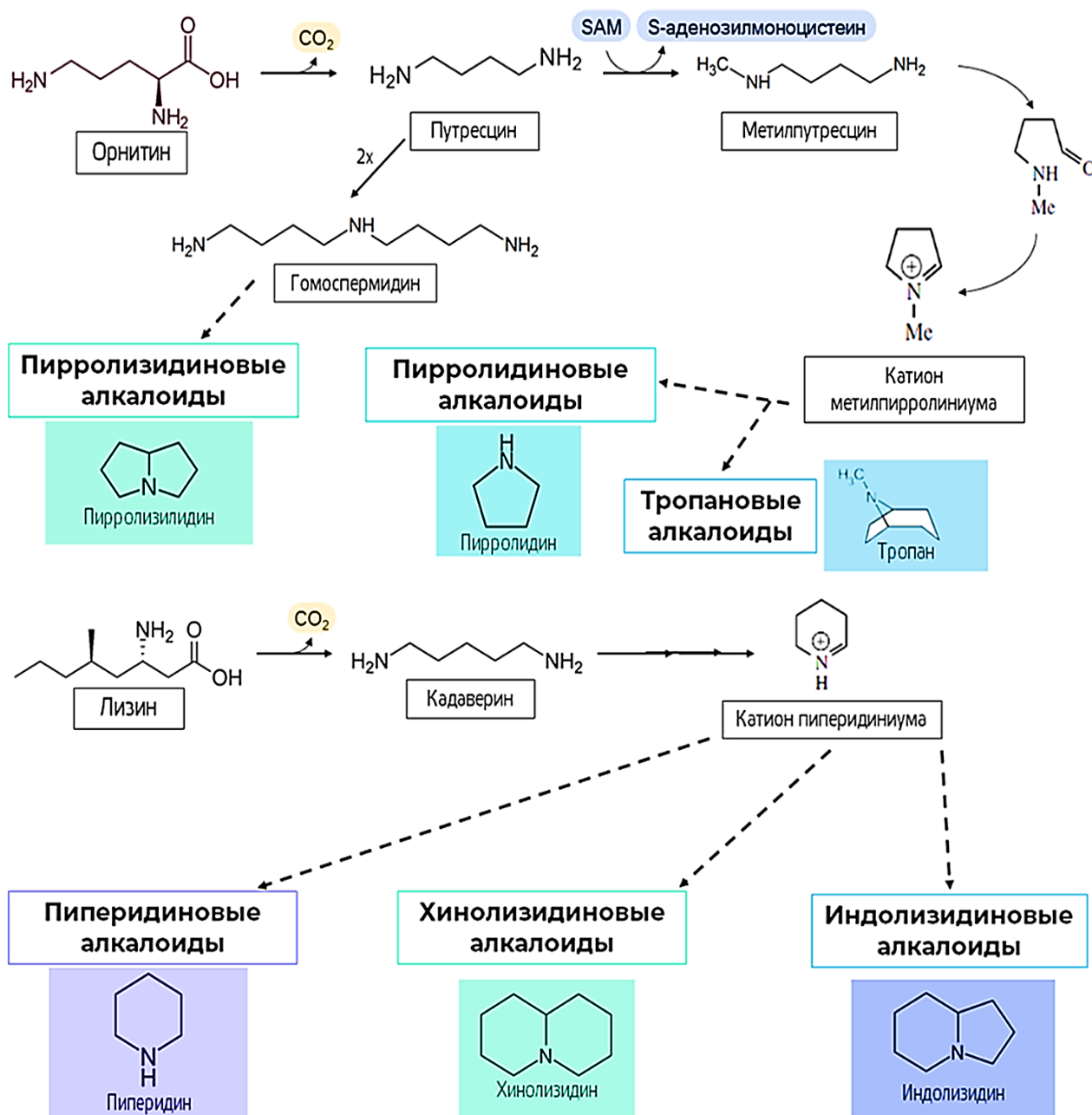
ТЕМА 5. ИСТИННЫЕ АЛКАЛОИДЫ.

1 Биосинтез алкалоидов.

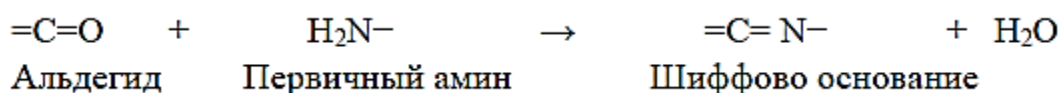
2. Классификация алкалоидов, характерные представители, свойства.

1 Биосинтез алкалоидов

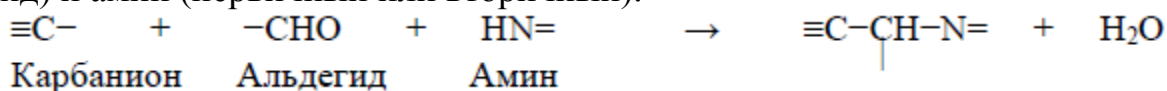
Биосинтез алкалоидов требует формирования N-гетероциклической системы путем включения алифатически связанного азота аминокислот. На первоначальных этапах осуществляются реакции, характерные для обмена аминокислот – декарбоксилирование (ферменты – декарбоксилазы), окислительное дезаминирование (аминооксидазы) и переаминирование (аминотрансферазы). В результате образуются основные реагенты в биосинтезе алкалоидов – амины (при декарбоксилировании аминокислот) и альдегиды (при окислительном дезаминировании аминокислот).



Процессы циклизации и конденсации, в результате которых образуются C–N–, C=N–, C–C–связи базовой структуры гетероциклов, осуществляются с помощью трех групп реакций, первая из которых связана с образованием шиффовых оснований, причем соединения с карбонильными и аминогруппами реагируют иногда спонтанно:

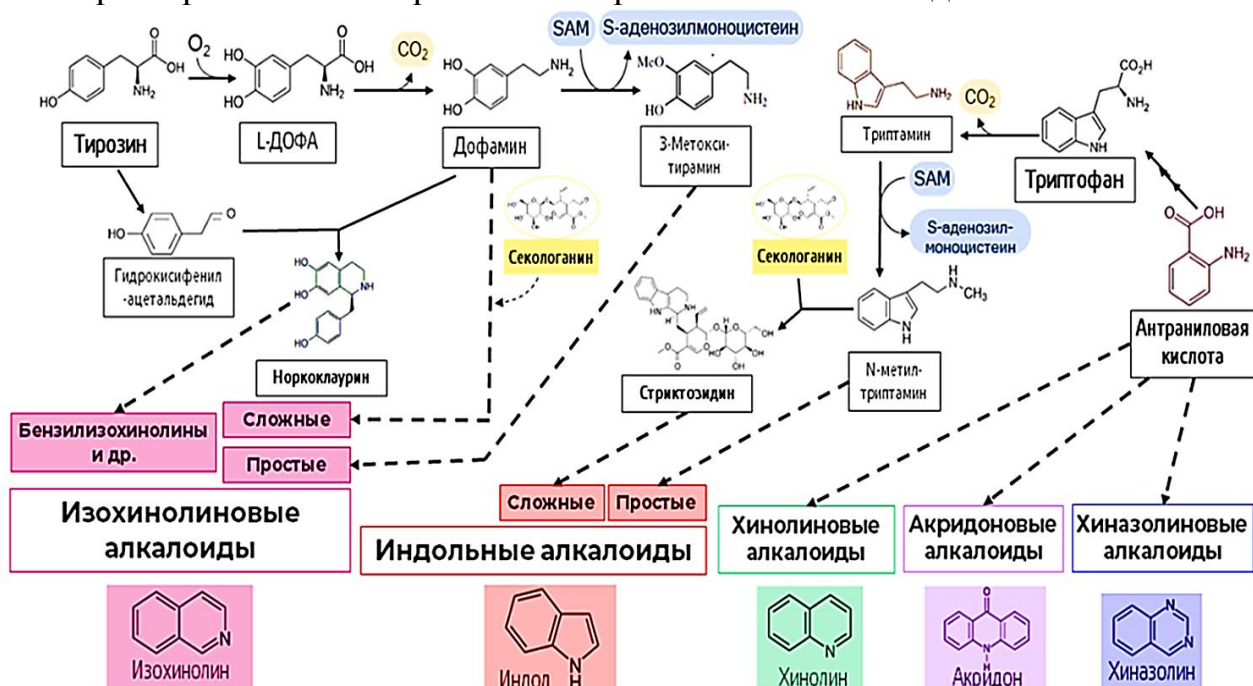


Вторая реакция – альдольной конденсации, названа реакцией Манниха, которая, как правило, приводит к образованию шиффова основания и циклизации молекулы. Она включает вещество, способное образовывать карбанион за счет отщепления кислотного водорода, карбонильное соединение (обычно альдегид) и амин (первичный или вторичный):



В третьей группе реакций происходит окислительное сочетание фенольных колец.

Далее следует модификация базовой структуры – при этом у алкалоидов особую роль играет метилирование в отличие от терпеноидов, для которых более характерно гликозилирование с образованием гликозидов.



Метилирование алкалоидов часто происходит на стадии ациклического соединения, направляя циклизацию: донором метальной группировки, как правило, выступает метионин. Первым в молекуле метилируется кислород с образованием метоксильной группы, затем азот. Метильные группы переносятся с помощью ферментов метилтрансфераз. Кроме стабилизации молекулы алкалоидов, метилирование уменьшает их токсичность, увеличивает разнообразие модифицированных форм.

2 Классификация алкалоидов, характерные представители, свойства.

Классификация алкалоидов была впервые предложена А.П. Ореховым, основоположником отечественной школы химии алкалоидов. В ее основу положено строение азотсодержащих гетероциклов, было выделено 16 основных групп, в том числе растительных аминов (алкалоидов без гетероциклов). Эта удобная классификация широко используется до сих пор, но она не отражает

биогенетических связей. Обширная работа с применением меченых предпологаемых предшественников позволило в 1950-ые гг. американским ученым Т. Робинсону и Р. Хегнауэру установить, что алкалоиды просходят из 7-8 аминокислот. Алкалоиды были разделены на три группы: истинные, прото- и псевдоалкалоиды. Истинные алкалоиды – N-гетероциклические соединения, тогда как протоалкалоиды имеют азот только боковой цепи. Псевдоалкалоиды имеют углеродный скелет изопреноидного происхождения с включением азота на последних этапах биосинтеза, причем необязательно с участием аминокислот.

Алкалоиды классифицируют также по филогенетическому признаку, объединяя в одну группу все соединения, выделенные из растений одного рода (алкалоиды хинного дерева, безвременника, красавки, опиаты и др.).

Далее приводится характеристика представителей некоторых групп истинных алкалоидов.

Производные пирролидина. Пирролидин (азолидин, тетрагидропиррол, тетраметиленимин) – циклический амин с четырьмя атомами углерода в цикле.

К производным пирролидина относят простой по своей структуре стахидрин – метилированное производное пролина, пролинбетаин. Бетаинами называют соединения, у которых азот в результате метилирования становится четвертичным. В литературе приводится путь биосинтеза стахидрина непосредственно через метилирование пролина. Однако в других источниках образование этого N-гетероцикла рассматривают через декарбоксилирование аминокислоты орнитина с образованием симметричного промежуточного продукта диамина путресцина с последующей циклизацией.

Являясь основным алкалоидом люцерны посевной *Medicago sativa* (Бобовые), обладающим выраженным аллелопатическим эффектом, стахидрин способствует угнетению конкурентов – растений других видов. Постепенно накапливаясь в ризосфере, он начинает негативно влиять и на собственные растения, что приводит к изреживанию многолетних посевов самой люцерны. Содержится также в траве пустырника сердечного.

Производные пиперидина. Пиперидин – шестичленный насыщенный цикл с одним атомом азота. Впервые пиперидин был выделен из черного перца. Токсичен как при попадании на кожу, так и при вдыхании паров.

Пиперин – алкалоид, находящийся в различных сортах перечных. Содержание пиперина колеблется от 1-2 % в длинном перце до 5-9 % в черном и белом перце.

Черный перец получают из незрелых плодов растения *Piper nigrum* – многолетнего вьющегося растения, вид рода Перец (*Piper*) семейства Перечные (*Piperaceae*). Для того чтобы их очистить и подготовить к сушке, плоды быстро обваривают в горячей воде. Тепловая обработка разрушает клеточную стенку перца, ускоряя работу энзимов, отвечающих за «побурение». Плоды затем сушат на солнце или при помощи машин в течение нескольких дней. За это время оболочка плода усушивается и темнеет вокруг семени, образуя тонкий сморщенный слой черного цвета. Высушенные таким образом плоды называются горошинами черного перца.

Белый перец представляет собой зрелые семена черного перца, лишенные околоплодника. Обычно для получения белого перца зрелые плоды замачивают в воде приблизительно на одну неделю. В результате замачивания оболочка плода разлагается и размягчается, после чего ее отделяют и сушат оставшиеся семена. Существуют и альтернативные способы отделения оболочки от семян перца, в том числе механические, химические и биологические.

Белый перец имеет светло-серый цвет, обладает более тонким вкусом, благородным и сильным ароматом. Эта пряность имеет почти такое же применение, как и черный перец.

Зеленый перец, как и черный, получают из незрелых плодов. Засушенные зеленые горошины обрабатывают таким образом, чтобы сохранить зеленый цвет, например, с применением диоксида серы или путем лиофилизации (сухой сушки).

Незрелые, высушенные на солнце и вполне зрелые, вымоченные в воде, высушенные на солнце и освобожденные от мясистого околоплодника плоды перца черного изредка используют в медицине как средство, способствующее пищеварению.

Кониин – сильный яд нервно-паралитического действия, основной алкалоид и ядовитое начало болиголова пятнистого (*Conium maculatum*). Впервые выделен в 1826 году французскими фармацевтами Пеллетье и Каванту. В связи с высокой токсичностью кониина он не применяется в медицине. Токсические свойства болиголова были известны еще в глубокой древности. Согласно литературным данным, в Древней Греции для исполнения смертных приговоров применялся настой цикуты – зонтичного растения, внешне очень похожего на болиголов, но содержащего в своем составе другие ядовитые вещества. Однако, дошедшее до нас подробное описание казни Сократа (469-399 г. до н. э.), оставленное Платоном, свидетельствует о том, что в качестве средства отравления применялся именно содержащий кониин болиголов, а не цикута.

В настоящее время встречаются случайные отравления растениями, содержащими кониин. Это имеет место при употреблении в пищу корня болиголова (вместо хрена) или его листьев (вместо петрушки). Отмечены случаи отравления плодами болиголова при ошибочном применении их вместо плодов аниса. Также имели место случаи отравления скота свежей травой, в которой находились растения, содержащие кониин.

Кониин быстро всасывается в кровь из пищеварительного тракта. После всасывания он вызывает паралич окончаний чувствительных и двигательных нервов, а также поражает центральную нервную систему, сначала возбуждая, а затем парализуя ее. После приема кониина усиливается слюнотечение, может появиться тошнота, рвота, понос, головокружение, расстройство зрения. Весьма характерен т. н. «восходящий» паралич, сопровождающийся полной потерей чувствительности и подвижности охваченных им частей тела. Он начинается со ступней и далее распространяющийся вверх на туловище, пока не достигнет диафрагмы, вследствие паралича которой и наступает смерть от удушья.

Лобелин – алкалоид, содержащийся в растении лобелия вздутая *Lobelia inflata*, сем. колокольчиковых (Campanulaceae). Травя лобелии содержит более

15 алкалоидов, сумма которых достигает 0,6 процентов. Основным алкалоидом является лобелин. В медицинской практике применялся в качестве аналептика, как стимулятор дыхания, в качестве вспомогательных средств для отвыкания от курения. Таблетки, содержащие лобелин, выпускаются для этой цели под названием «Лобесил». Каждая такая таблетка содержит 0,002 г (2 мг) лобелина гидрохлорида.

Производные тропана. Тропан – третичный амин, тропановое ядро входит в состав молекул тропановых растительных алкалоидов содержащихся в растениях семейств пасленовых, вьюнковых и эритроксиловых. Основные тропановые алкалоиды являются сложными эфирами спиртов, исходно содержащих по-разному ориентированную - эндо- или экзо-гидроксогруппу присоединенную к 3-му атому углерода в молекуле и являются производными тропина или псевдотропина.

Атропин – антихолинергический (м-холиноблокатор), растительный алкалоид, содержащийся в различных растениях семейства пасленовых: например, в красавке (*Atropa belladonna*), белене (*Hyoscyamus niger*), разных видах дурмана (*Datura stramonium*) и др. Средняя летальная доза 400 мг/кг. Применяют атропин при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазме, холецистите, желчнокаменной болезни, при спазмах кишечника и мочевых путей, бронхиальной астме, для уменьшения секреции слюнных, желудочных и бронхиальных желез, при брадикардии, развившейся в результате повышения тонуса блуждающего нерва. В глазной практике атропин применяют для расширения зрачка с диагностической целью (при исследовании глазного дна, определении истинной рефракции и др.), а также для терапевтических целей при острых воспалительных заболеваниях (ирите, иридоциклите, кератите и др.) и травмах глаза; вызываемое атропином расслабление мышц глаза способствует его функциональному покою и ускоряет ликвидацию патологического процесса. В связи с влиянием, оказываемым атропином на холинергические системы мозга, было предложено использовать его в психиатрической практике для лечения психозов (аффективных, параноидных, кататонических и других состояний). Так называемая атропинокоматозная терапия предусматривает применение больших доз атропина.

Гиосциамин – алкалоид, изомерный с атропином, М-холиноблокатор, встречается в семенах и соке белены, в семенах белладонны и дурмана, в корневище *Scopolia japonica* и *Scopolia carniolica*. Содержание его в семенах достигает 0,5 %. В медицине употребляется чистый, кристаллический и аморфный, представляющий собой бурый остаток, после выделения кристаллического гиосциаминина. Его физиологическое действие на глаза и сердце очень сходно с действием атропина, на нервную систему влияет угнетающе, почему нередко употребляется в разных препаратах, как успокаивающее боли и в психиатрии. Гиосциамин, как и прочие алкалоиды атропинового ряда, является неселективным блокатором м-холинорецепторов. Снижает секрецию желез желудка, слюнных желез, желез слизистой оболочки глотки, трахеи, бронхов, потовых желез. Уменьшает тонус и моторику гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, понижает тонус бронхов, желчевыводящих путей, мочевы-

водящих путей. Повышает частоту сокращений сердца и сердечный выброс. Вызывает расширение зрачков, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации.

Кокаин – алкалоид тропанового ряда, широко распространенный наркотик. Обладает местным анестезирующим действием и мощным стимулирующим воздействием на центральную нервную систему человека, вызывая чувство эйфории. Наряду с другими алкалоидами содержится в растениях рода Эритроксилюм (*Erythroxylum*), прежде всего в кокаиновых кустах (*Erythroxylum coca*), распространенных в тропической зоне Южной Америки, в которых выполняет функцию инсектицида, препятствующего поеданию листьев.

Изначально широко применялся в медицинских целях, но к началу XX века был почти полностью вытеснен из медицинской практики более совершенными препаратами. В настоящее время является вторым по значимости после опиатов «проблемным наркотиком» – наркотическим веществом, злоупотребление которым представляет собой значительную социально-экономическую проблему. В связи с географической близостью районов культивирования кокаинового куста и производства преимущественно употребляется в Северной и Южной Америке, на долю которых приходится 70 % мирового потребления кокаина; на долю Западной Европы приходится 22 %.

Кокаин и листья коки относятся к Списку I Единой конвенции о наркотических средствах ООН, подразумевающему самый жесткий контроль. Регулярное употребление кокаина вызывает психологическую зависимость. При длительном употреблении кокаина появляются отрицательные клинические эффекты, включающие нарушения сна, памяти и внимания, утомляемость, потерю веса, аритмию, стенокардию, депрессию и склонность к суициду, навязчивые идеи и галлюцинации; возможны церебральный инсульт и инфаркт миокарда.

История употребления кокаина насчитывает более пяти тысяч лет. В качестве психостимулятора листья коки задолго до прибытия испанцев использовались южноамериканскими индейцами, коренными жителями северных Анд, в медицинских и религиозных целях, а также как средство для снятия усталости, уменьшения чувства голода и жажды и для поднятия настроения.

В империи инков коку специально культивировали. Жевание листьев коки было недоступно для простолюдинов, а распространено только среди жрецов, знати и в ряде государственных структур: инки не использовали верховых животных, и все срочные сообщения доставлялись гонцами, которые для преодоления усталости и повышения выносливости брали с собой сушеные листья коки; воинам перед длинными походами выдавались порции листьев коки, что ускоряло передвижение и позволяло преодолевать значительные расстояния.

Только пришедшие в Перу испанцы-энкомендеро начали давать коку индейцам, работавшим на плантациях и в рудниках, иногда целиком оплачивая ею рабский труд местных жителей, и сгонять индейцев в места произрастания коки для ее сбора и заготовки, то есть именно с испанским завоеванием, развернувшимся в 1524 году, и началось массовое употребление коки среди местного населения.

Католическая церковь попыталась запретить индейцам употребление коки. Лимским Собором 1567 года жевание коки было признано языческим обрядом. Однако эти запреты натолкнулись на протесты местного населения, да и самих испанских поселенцев, поскольку кока являлась одним из важнейших источников дохода учрежденного в 1542 году вице-королевства Перу и, соответственно, Испанской империи. Начиная с 1575 года, европейцы полностью взяли торговлю листьями коки под свой контроль. 82 % европейцев в Перу оказались так или иначе заняты в этой сфере.

В XVI веке коку завезли в Европу и начали использовать в медицинских целях, в частности для лечения переломов и гноящихся ран.

Алкалоид коки впервые был выделен в 1855 году германским химиком Фридрихом Гедке, который назвал полученный алкалоид эритроксилином. Первый синтез кокаина удалось провести в 1897 году Рихарду Вильштеттеру.

С 1879 года начались исследования возможностей применения кокаина в анестезии. Карл Коллер положил начало использованию кокаина в офтальмологии, Генрих Квинке применил кокаин как анестетик при лечении позвоночника.

В 1859 году итальянский доктор Паоло Мантегацца опубликовал отчет от экспериментов с кокаином. Описав ощущения, которые наступали при жевании листьев, автор предположил, что растение может использоваться в «борьбе против налета на языке и газов, а также для отбеливания зубов». В 1863 году под впечатлением от публикации П. Мантегаццы химик Анжело Мариани начал производство вина, получившего название «вина Мариани» – настойки на листьях коки, в которой алкоголь служил растворителем, способствуя выделению кокаина из листьев.

В 1876 году листья коки сделали своего рода спортивным допингом: вплоть до 1885 года британские мастера спортивной ходьбы на ходу жевали листья, добиваясь таким образом улучшения результатов.

В 1883 году Теодор Ашенбрандт рекомендовал кокаин к употреблению военнослужащим баварской армии.

В 1884 году Фрейд приступил к исследованиям психостимулирующих свойств кокаина, на собственном опыте проверяя его клинические эффекты. Он издал статью («Über Coca»), в которой пропагандировал кокаин как лекарство от депрессии, различных неврозов, сифилиса, алкоголизма, морфийной наркомании, сексуальных расстройств, и начал активно применять кокаин в своей психотерапевтической практике. Также в 1885 году американская фирма Parke-Davis начала продажу кокаина в разных формах, включая раствор для внутривенных инъекций, к которому прилагалась игла.

В 1885 году на рынок поступило изобретение Джона Пембертона – газированный напиток Кока-Кола, содержащий кокаин. В состав этого напитка входили листья коки и орехи кола, чем и было обусловлено название напитка. В 1906 году после принятия в США федерального закона «О чистоте пищи и лекарств», из напитка кокаин был полностью выведен; в качестве стимулирующего ингредиента был оставлен лишь кофеин.

По всему побережью Миссисипи работники использовали кокаин в качестве стимулирующего средства, причем белые работодатели повсеместно поощряли чернокожих к его использованию.

В 1912 году кокаин рассматривался в числе других наркотических веществ на Опиумной Конвенции. Выяснилось, что это смертельно опасное вещество: только в США к этому времени было зафиксировано 5 тысяч смертельных случаев, связанных с его употреблением. В 1914 году в США закон Харрисона о налогах на наркотические средства наложил серьезные ограничения на распространение кокаина. Он был официально объявлен наркотиком, а в 1922 году поставлен вне закона.

В 1963 году кока и кокаин по решению ООН были внесены в список запрещенных веществ. Тем не менее, употребление наркотика в разных его модификациях лишь росло.

Расстройство, связанное с употреблением кокаина, острое и хроническое, оказывает множество эффектов на все системы организма. Острое расстройство, характеризуется разрушительными клиническими симптомами, в первую очередь сужением сосудов и повышением кровяного давления.

В настоящее время в медицине кокаин практически не используется; существуют единичные работы, посвященные его использованию в хирургии глаза и офтальмологии, но описанные в них методики не получили широкого распространения в связи с проблемами приобретения медицинских препаратов кокаина и существованием не менее эффективных препаратов, не вызывающих наркотической зависимости.

Производные пиридина, пирролизидина и хинолизидина

Пиридин – шестичленный ароматический гетероцикл с одним атомом азота, бесцветная жидкость с резким неприятным запахом; смешивается с водой и органическими растворителями.

Никотин – алкалоид пиридинового ряда, содержащийся в растениях семейства пасленовых (*Solanaceae*), преимущественно в листьях и стеблях табака (концентрация в сухом от 0,3 до 5 % по массе), махорки (2-14 %), в меньших количествах – в томатах, картофеле, баклажанах, зеленом перце. Никотиновые алкалоиды (анабазин и др.) также присутствуют в листьях коки. Биосинтез никотина происходит в корнях, а накопление никотина – в листьях. Никотин является ядовитым для некоторых насекомых; вследствие этого никотин раньше широко использовался как инсектицид, а в настоящее время в том же качестве продолжают использоваться производные никотина — такие, как, например, имидаклоприд.

Наименование «никотин» происходит от латинского названия табака *Nicotiana tabacum*, которое, в свою очередь, придумано в честь Жана Нико – посла Франции при португальском дворе, который в 1560 году отправил немного табака королеве Екатерине Медичи, порекомендовав его как средство от мигрени.

Никотин был издавна известен в неочищенном виде как наружное средство для лечения болезней кожи. В 1843 году Луи Мельсеном была найдена эм-

пирическая формула никотина. Первый синтез оптически активного (S)-никотина был проведен в 1982 году.

Как только никотин попадает в организм, он быстро распространяется по крови и может преодолевать гематоэнцефалический барьер. В среднем достаточно 7 секунд после вдыхания табачного дыма, чтобы никотин достиг мозга. Период полувыведения никотина из организма составляет около двух часов. Никотин, вдыхаемый с табачным дымом при курении, составляет малую долю никотина, содержащегося в табачных листьях (большая часть вещества сгорает). Количество никотина, абсорбируемого организмом при курении, зависит от множества факторов, включая вид табака, от того, вдыхается ли весь дым и используется ли фильтр. В случае с жевательным и нюхательным табаком, которые помещаются в рот и жуются или вдыхаются через нос, количество никотина, попадающего в организм, гораздо больше, чем при курении табака.

Исторически никотин часто использовался в медицинских целях. В настоящее время также разрабатывается использование никотина для лечения различных заболеваний. Наиболее распространенным направлением является доставка никотина в организм альтернативными путями для лечения никотиновой зависимости. Исследуется возможность применения никотина и в других областях, например, в качестве болеутоляющего, средства от синдрома дефицита внимания, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, колита, герпеса, туберкулеза и шизофрении.

В начале XX века никотин был основным инсектицидом, применяемым для защиты растений. Для этих целей использовали никотин в виде чистого вещества, его сульфат, табачную пыль, причем наибольшей активностью обладало чистое вещество, которое также токсично для млекопитающих. Причина инсектицидного действия никотина та же, что и причина токсичности: при высоких дозах он блокирует никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Позже на смену никотину пришли его синтетические аналоги: имидаклоприд, ацетамиприд и другие.

Никотин чрезвычайно токсичен для холоднокровных животных. Действует как нейротоксин, вызывая паралич нервной системы (остановка дыхания, прекращение сердечной деятельности, смерть). Токсичен в высоких дозах и для теплокровных животных.

Многократное употребление никотина вызывает физическую и психическую зависимости.

Анабазин содержится в ежовнике безлистном (*Anabasis aphylla*), а также в табаке. По фармакологическим свойствам близок к никотину, цитизину и лобелину. Гидрохлорид анабазина – лекарственное средство, снижает влечение к курению. Сульфат анабазина применяется как инсектицид для опрыскивания плодовых и овощных культур. Анабазин – сырье для получения никотиновой кислоты. Анабазин присутствует в следовых количествах в табачном дыме и может быть использован как индикатор того, что человек был подвержен воздействию табачного дыма.

Пирролизидин – соединение, представляющее собой систему из двух пирролидиновых колец, имеющих общий атом азота. Представляет собой бесцветную маслянистую жидкость с аминным запахом.

Алкалоид платифиллин содержится в крестовнике широколистном. Крестовник широколистный (золотая трава) – *Senecio platyphyllus*. Листья крестовника широколистного содержат высокоактивные алкалоиды – платифиллин, сарацин, сенецифиллин и сенеционин, которые относятся к производным гелиотридана. Эти действующие вещества формируют основу химического состава крестовника широколистного (золотой травы). Наиболее известным фитопрепаратом, вырабатываемым из листьев крестовника, является платифиллин.

Алкалоиды, относящиеся к производным гелиотридана, обладают атропиноподобными свойствами и являются парасимпатиколитическими химическими веществами.

Платифиллин по своим периферическим м-холинолитическим свойствам уступает аналогичному действию атропина, однако отличается специфически выраженным ганглиоблокирующим влиянием и оказывает спазмолитический (миотропный) эффект. Платифиллин применяют в качестве спазмолитического и холинолитического средства при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечной колике, спастических колитах, холециститах, дискинезии желчевыводящих путей, при печеночной и почечной коликах и др. Назначают его также при ранних стадиях гипертонической болезни, стенокардии, при спазмах сосудов головного мозга и для лечения бронхиальной астмы.

В глазной практике платифиллин применяют для расширения зрачка. Действие препарата на зрачок кратковременно и продолжается примерно 5–6 ч, поэтому платифиллин довольно редко используется при лечении глазных болезней.

При передозировке платифиллина появляются сухость во рту, расширение зрачков, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Хинолизидин – гетероциклическое соединение.

Люпинин – алкалоид, содержащийся в некоторых видах люпина. Наиболее богаты им семена. Легко растворим в воде, спирте, хлороформе, эфире. Хуже растворим в петролейном эфире, из которого кристаллизуется в виде крупных бесцветных призм. Сильное основание, вытесняет аммиак из его солей. Содержаться во всех частях растений люпина, но более всего в семенах, менее в зеленой массе. Алкалоиды термостабильны и хорошо растворимы в воде. Токсическая доза для крупного рогатого скота 20 мг/кг, смертельная 30 мг/кг. При остром отравлении алкалоид люпинин действует на центральную и вегетативную нервную систему, вызывая возбуждение с последующим угнетением, поражением центра дыхания и блокадой Н-холинорецепторов соматических нервов (курареподобное действие); обладает гепатотоксическим и фотосенсибилизирующим действием.

Хинин – основной алкалоид коры хинного дерева с сильным горьким вкусом, обладающий жаропонижающим и обезболивающим свойствами, а также выраженным действием против малярийных плазмодиев. Это позволило в

течение длительного времени использовать хинин как основное средство лечения малярии. Сегодня с этой целью применяют более эффективные синтетические препараты, но по ряду причин хинин находит свое применение и в настоящее время.

Производные изхинолина, индола и пурина

Изохинолин – гетероциклическое соединение.

Морфин – главный алкалоид опиума, содержание которого в опиуме составляет в среднем 10 %, что значительно больше, чем других алкалоидов. Содержится в маке снотворном (*Papaver somniferum*) и в других видах мака. Морфин был первым алкалоидом, полученным в очищенном виде. Однако распространение морфин получил после изобретения инъекционной иглы в 1853 году. Он использовался (и продолжает использоваться под строгим контролем) для облегчения боли. Кроме того, его применяли в качестве лечения опиумной и алкогольной зависимости. Широкое применение морфина во время Американской гражданской войны, согласно предположениям, привело к возникновению «армейской болезни» (морфиновой зависимости) у более чем 400 тысяч человек. Но по возвращении домой более 90% прекратили прием морфина.

В 1874 году из морфина синтезировали диацетилморфин, более известный как героин. Морфиновая наркомания (морфинизм) появилась вскоре после того, как был изобретен метод применения морфия путем подкожного впрыскивания. В начале XX века многие врачи становились морфинистами. Во врачебной среде существовало мнение, что врач, понимающий пагубность морфинизма, способен при необходимости самостоятельно применить морфий для себя, избегая пагубного пристрастия благодаря информированности. Практика показала, что мнение это было ошибочным.

Кодеин – 3-метилморфин, алкалоид опиума, используется как противокашлевое лекарственное средство центрального действия, обычно в сочетании с другими веществами, например, с терпингидратом. Обладает слабым наркотическим (опиатным) и болеутоляющим эффектом, в связи с чем используется также как компонент болеутоляющих лекарств (например, пенталгина). По характеру действия кодеин близок к морфину, но болеутоляющие свойства выражены слабее; сильно выражена способность уменьшать возбудимость кашлевого центра. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание. Меньше тормозит также деятельность желудочно-кишечного тракта. На некоторых людей оказывает наоборот, возбуждающее действие, с сильно выраженной бессонницей. При применении высоких доз подобно другим опиатам может вызывать эйфорию. Нередко при приеме большого количества таблеток некоторых кодеиносодержащих лекарств возможно серьезное отравление. При регулярном применении кодеина наблюдается явление привыкания (подобное привыканию к героину и другим препаратам группы опиоидов).

Тебаин (параморфин) является опиумным алкалоидом. Содержание тебаина в опиуме: до 0,2 процента. Название возникло предположительно от Фиванского легиона. В терапевтических целях тебаин не используется из-за высокой токсичности. В ряду опийных алкалоидов тебаин по физиологическому

действию наиболее удален от морфина и является судорожным ядом, а не наркотиком.

Гидрастин – алкалоид, содержащийся в корнях травянистого растения желтокорень канадский *Hydrastis canadensis* L., и других растений семейства лютиковых (Ranunculaceae), растущих в Северной Америке. Выделен в 1851 году американским химиком Альфедом Дюраном. Гидролиз гидрастина приводит к образованию гидрастинина, который был запатентован Байер как кровоостанавливающий препарат в 1910-х годах. Индейцы Северной Америки использовали корни гидрастиса для лечения самых разнообразных болезней – рака, лихорадки, пневмонии, туберкулеза, диспепсии, коклюша, болезней сердца, печени, уха, глаза. Корень растения обладает наркотическим действием, его настойка использовалась как тонизирующее средство. В Европе растение и гидрастин стали применяться только в конце 19 века. Особенно часто применялся в гинекологии, при маточных кровотечениях, при болезненных и неправильных менструациях и при болезнях яичников.

Ликорин (нарциссин, галантин) – алкалоид, содержащийся в ряде растений семейства Амариллисовых, особенно в растениях родов кливия, кринум, галантус, унгерния. Ликорин усиливает секрецию бронхиальных желез, обладает анальгезирующими, жаропонижающими, противовоспалительными свойствами. В малых дозах оказывает отхаркивающее действие, в больших – вызывает рвоту. Ликорин и его производные (дигидроликорин, диацетилликорин, диацетилдигидроликорин) обладают противоопухолевыми свойствами. Ликорин является ингибитором роста и размножения клеток высших растений, морских водорослей и дрожжей.

Индольные алкалоиды – класс алкалоидов, содержащих в своей структуре ядро индола или его производных. Один из наиболее многочисленных классов алкалоидов (наряду с изохинолиновыми). Известно более 4100 индольных алкалоидов. Значительная часть индольных алкалоидов содержит также изопреноидные структурные элементы. Многие индольные алкалоиды обладают физиологической активностью, некоторые из них находят применение в медицине. Биогенетическим предшественником индольных алкалоидов является аминокислота триптофан.

Стрихнин – индоловый алкалоид, выделенный в 1818 г. Пеллетье и Кавенту из рвотных орешков – семян чилибухи (*Strychnos nux-vomica*). Чрезвычайно токсичен. Может использоваться в качестве пестицида. Главный алкалоид семян чилибухи, произрастающей в тропических районах Азии и Африки. Семя чилибухи – рвотный орех содержит наряду со стрихнином другие алкалоиды (бруцин и др.). Количество стрихнина и бруцина составляет не менее 2,5 %. Стрихнин и другие препараты чилибухи возбуждают ЦНС и в первую очередь повышают рефлекторную возбудимость. Под влиянием стрихнина рефлекторные реакции становятся более генерализованными, при больших дозах стрихнина различные раздражители вызывают появление сильных болезненных тетанических судорог.

Резерпин – алкалоид, выделенный из растения раувольфия змеиная *Rauvolfia serpentina*. Раувольфия змеиная – вечнозеленый кустарник семейства

Кутровые (Аросупасеае), произрастающий в Индии, Мьянме, Индонезии, иногда культивируется. Видовой эпитет *serpentina* («змеиная») растение получило за то, что в Индии его издавна применяли при укусах змей, и у своих хижин крестьяне держали по 2-3 таких куста. Первоначально, до появления современных нейролептических средств, резерпин применяли для лечения психических заболеваний. В настоящее время резерпин как антипсихотическое средство применяют редко, в основном его используют как антигипертензивное средство для лечения артериальной гипертензии. Назначают чаще в сочетании с другими антигипертензивными средствами (диуретики и др.).

Под влиянием резерпина постепенно понижается систолическое и диастолическое давление при разных формах и стадиях гипертонической болезни. Лучший эффект наблюдается в ранних стадиях гипертонической болезни, при отсутствии выраженных органических изменений сердечно-сосудистой системы. Гипотензивный эффект относительно долго сохраняется после прекращения приема резерпина.

Пурин – простейший представитель имидазо-пиримидинов.

Кофеин – алкалоид пуринового ряда, бесцветные или белые горькие кристаллы. Является психостимулятором, содержится в кофе, чае и многих прохладительных напитках.

Кофеин содержится в растениях, таких, как кофе, чай, какао, падуб парагвайский (мате), гуарана, кола и некоторых других. Он синтезируется растениями для защиты от насекомых, поедающих листья, стебли и зерна, а также для поощрения опылителей.

У животных и человека он стимулирует центральную нервную систему, усиливает сердечную деятельность, ускоряет пульс, вызывает расширение кровеносных сосудов (преимущественно сосудов скелетных мышц, головного мозга, сердца, почек), усиливает мочеотделение, снижает агрегацию тромбоцитов (однако в некоторых случаях отмечаются противоположные эффекты). В медицине кофеин применяется в составе средств от головной боли, при мигрени, как стимулятор дыхания и сердечной деятельности при простудных заболеваниях, для повышения умственной и физической работоспособности, для устранения сонливости. В малых дозах оказывает стимулирующее воздействие на нервную систему. При длительном применении может вызывать слабую зависимость – теизм. В больших дозах вызывает истощение. Под воздействием кофеина ускоряется сердечная деятельность, поднимается кровяное давление, примерно на 40 минут улучшается настроение, за счет высвобождения дофамина, но через 3-6 часов действие кофеина проходит: появляется усталость, вялость, снижение трудоспособности.

Теобромин (от *Theobroma cacao* «какао») – алкалоид пуринового ряда, изомерен теофиллину. Бесцветные кристаллы горького вкуса, нерастворимые в воде. Впервые выделен А. А. Воскресенским в 1841 году из семян какао, или какао-бобов. Кроме какао, где теобромин (1,5 %) содержится вместе с кофеином, он находится также в небольших количествах в орехах кола и в некоторых видах падубовых.

В медицине препарат теобромин применяется для лечения бронхолегочных заболеваний. Также используют двойную соль теобромона с салициловым натрием, известную под названием диуретин.

Экспериментальные исследования показали, что теобромин, столь близкий по химическому составу к кофеину, имеет с последним аналогичное действие, вызывая в терапевтических дозах возбуждение сердечной мышцы и увеличивая количество мочи путем раздражения почечного эпителия.

Для добывания теобромона употребляются либо растертые семена какао, освобожденные от жира, или спадающая на шоколадных фабриках пыль какао.

Количество теобромона, содержащегося в шоколаде, слишком мало, чтобы вызвать отравление у человека. Чтобы вызвать интоксикацию, его концентрация должна достигнуть минимум 1000 мг на килограмм веса (в 100 г молочного шоколада содержится 150-220 мг теобромона, то есть около 35 килограмм шоколада на человека весом 70 кг).

Но при грейпфрутовой диете возникает риск передозировки из-за замедления его метаболизации.

Однако животные, у которых метаболизация теобромона происходит медленнее, вполне могут отравиться шоколадом. Наиболее частыми жертвами отравления становятся собаки, с возможным летальным исходом (средняя летальная доза для них составляет 300 мг/кг). Кошки (и особенно котята) еще более чувствительны к теобромину (средняя летальная доза - 200 мг/кг).

Теofilлин (Theophylline) - алкалоид, присутствующий в листьях чайного куста; оказывает на организм диуретическое (мочегонное) действие и расслабляет гладкую мускулатуру (особенно бронхов). Препараты, в состав которых входит теofilлин, применяются главным образом для лечения бронхиальной астмы. Торговые названия: лаема (Lasma), про-вент (Pro-Vent).

ТЕМА 6. ПРОТОАЛКАЛОИДЫ И ПСЕВДОАЛКАЛОИДЫ

1 Общая характеристика, классификация и свойства протоалкалоидов.

2 Общая характеристика псевдоалкалоидов.

3 Соланидин и соланин в картофеле

4 Полиаминные и циклопептидные алкалоиды

1 Общая характеристика и классификация и свойства протоалкалоидов.

Протоалкалоиды - низкомолекулярные относительно простые азотсодержащие соединения, имеющие, как правило, генетическую связь с аминокислотами. Они встречаются довольно часто в растениях разных семейств, но обычно не накапливаются в них.

Протоалкалоиды представляют собой сравнительно немногочисленную группу растительных оснований, но ее представители достаточно известны благодаря своим практически полезным свойствам. Наиболее широко известным является эфедрин, который применяется при лечении аллергических заболеваний (бронхиальная астма, вазомоторный насморк, крапивница и др.); колхамин

используется при лечении некоторых видов раковых заболеваний; колхицин – хороший супрессант.

Инсектицидной активностью обладает алкалоид красного мухомор – мускарин. Кукоамин А обнаружил гипотензивную активность и сильное селективное ингибирование трипанотионредуктазы.

Основным структурным признаком этой группы алкалоидов является экзоциклическая аминная функция. Даже при наличии циклических фрагментов в молекулах таких алкалоидов, атом азота остается ациклическим.

Протоалкалоиды делят на три группы:

1. Алифатические, включающие около 40 представителей и обнаруженные в 15 семействах. Пример – сферофизин из сферофизы солонцовой.

2. Фенилалкиламины, из которых самая большая группа – фенилэтиламиновые протоалкалоиды. Они имеют более 100 представителей и найдены в 37 семействах, например, эфедрин из эфедры хвощевой и капсаицин из перца однолетнего.

3. Колхициновые алкалоиды (колхамин и колхицин из безвременника великолепного). Довольно специфичная группа, включающая до 30 представителей. Пока обнаружены только в семействе лилейных и ирисовых

Свойства протоалкалоидов.

Алифатические протоалкалоиды

Сферофизин – алкалоид, выделенный из растения сферофиза солончаковая, семейства бобовые, произрастающего в Средней Азии, Сибири, на Алтае. Белый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. Легко растворим в воде (1:2), спирте (1:3,5), растворах едких и углекислых щелочей. Обладает ганглиоблокирующей активностью, стимулирующим влиянием на мускулатуру матки. Применяют в акушерско-гинекологической практике при слабой родовой деятельности, кровотечениях в послеродовом периоде и атониях матки как средство, ускоряющее обратное развитие матки и способствующее прекращению кровотечений.

Эфедрин – психоактивный ядовитый алкалоид, содержащийся (наряду с псевдоэфедрином и N-метилэфедрином) в различных видах эфедры, в том числе в эфедре хвощевой (*Ephedra equisetina*), растущих в горных районах Средней Азии и Западной Сибири, и *Ephedra monosperma*, растущей в Забайкалье.

Эфедрин в своей естественной форме использовался в традиционной китайской медицине со времен империи Хань (206 г. до н. э. – 220 г. н. э.) в качестве противоастматического лекарственного средства и психостимулятора. Впервые эфедрин был выделен из хвойника двухколоскового в 1885 году японским химиком и фармакологом Нагаи Нагаеси, но только в 1929 году он его синтезировал. Промышленное производство эфедрина в Китае началось в 1920-е годы, когда Мерк и Ко начали продавать лекарство, известное как эфетонин.

Эфедрин в качестве средства системного действия и назального сосудосуживающего является устаревшим препаратом, во многих странах признан малоэффективным и небезопасным, так как потенциально способен вызывать лекарственную зависимость, а также провоцировать заболевания сердечно-сосудистой системы.

На сегодняшний день применяется в качестве более длительно действующего заменителя адреналина, при анемизации и в составе анестезирующих препаратов местного действия.

По фармакологическому действию – симпатомиметик, стимулирует альфа- и бета-адренорецепторы. Действуя на варикозные утолщения эфферентных адренергических волокон, способствует выделению норадреналина в синаптическую щель. Кроме того, оказывает слабое стимулирующее влияние непосредственно на адренорецепторы. Вызывает вазоконстрикторное, бронходилатирующее и психостимулирующее действие. Повышает общее периферическое сосудистое сопротивление и системное артериальное давление, увеличивает минутный объем кровообращения, частоту сердечных сокращений и силу сердечных сокращений, повышает тонус скелетных мышц, концентрацию глюкозы в крови. Тормозит перистальтику кишечника, расширяет зрачок (не влияя на accommodation и внутриглазное давление). Стимулирует ЦНС, по психостимулирующему действию близок к амфетамину.

В большинстве стран вещество относится к группе наркотических средств и допингу, поэтому строго запрещено для приема спортсменами. Реализация и применение препаратов с содержанием активного вещества свыше 10 % категорически запрещено на законодательном уровне.

Применение эфедрина в спорте обусловлено его воздействием на организм. Алкалоид усиливает силу и выносливость, повышает способность к физическим нагрузкам и помогает достичь поставленной цели. Активное вещество усиливает спортивные показатели.

Медикаменты, содержащие эфедрин, способствуют жиросжиганию и повышению энергетического потенциала. Благодаря данному свойству вещество активно применяется спортсменами в процессе сушки тела. Оно позволяет быстро сжечь подкожный жир, сделав мышцы более плотными, сухими и рельефными.

Эфедрин активизирует метаболизм и ускоряет выработку белка в мышцах. Он увеличивает выносливость и снижает утомляемость. Это позволяет сделать тренировку более интенсивной, продолжительной и результативной.

Несмотря на полезные свойства, алкалоид имеет ряд противопоказаний, способен вызвать опасные побочные действия и внесен в список запрещенных допинг-добавок.

Дополнительно алкалоид оказывает гипотензивное и антигистаминное действие. Это позволяет снизить проявление аллергической реакции: ринит, кашель и кожные высыпания.

Препарат, стимулируя нервную систему, улучшает настроение, повышает бодрость и помогает бороться с депрессией. Он активизирует умственную и физическую активность.

В Конвенции ООН о борьбе против незаконного оборота наркотических средств эфедрин входит в таблицу I – вещества, непосредственно используемые при изготовлении наркотиков.

Капсаицин – алкалоид, содержащийся в различных видах стручкового перца *Capsicum* (например, в плодах перца овощного его содержится около 0,03

%). Чистый капсаицин представляет собой бесцветное кристаллическое вещество со жгучим вкусом. Алкалоид практически нерастворим в водных растворах щелочей, но легко растворяется в органических растворителях, этиловом спирте и жирах. Обладает химической стойкостью.

Капсаицин принадлежит к фармакологической группе «Раздражающие средства природного происхождения». Он раздражает верхние дыхательные пути, кожу и слизистые оболочки. Переносимая концентрация 0,004 мг/л при экспозиции 2 мин. Является компонентом спиртовой настойки и медицинского пластыря, используемых как отвлекающее и обезболивающее средство, а также мази от обморожения.

Колхицин – алкалоид трополонового ряда, основной представитель семейства колхициновых алкалоидов (гомоморфинанов).

Наиболее известный источник колхицина – безвременник осенний (*Colchicum autumnale* L.). Биосинтез колхицина в растениях идет, подобно морфинановым алкалоидам, из фенилаланина и тирозина через гомоморфинандиеноны.

Популярный мутаген. Является сильным антимиотиком, связывающимся с белком тубулином, образующим микротрубочки, и, вследствие этого, блокирующим деление клеток на стадии метафазы. Применяется (наравне с колхаминном – деацетилированным производным колхицина) для получения полиплоидных форм растений и кариотипирования.

После обработки колхицином образуются преимущественно миксоплоидные растения. Реже возникают переклинальные и секториальные химеры. Однако в процессе онтогенеза миксоплоидных растений мозаика химерности меняется, и в результате чаще всего обнаруживаются периклинальные химеры. В дальнейшем может происходить «расхимеривание».

С 1970-х годов используется в селекции фаленопсисов и других орхидных.

Колхицин используют для лечения подагры (для уменьшения боли) и профилактики амилоидоза при семейной средиземноморской лихорадке.

К колхициновым алкалоидам относятся около 30 соединений, имеющих общую структуру и отличающихся заместителями в кольце А (гидроксильные, метокси- и метилendioксигруппы), кольце С (гидроксильные, метоксигруппы), заместителями аминогруппы кольца В (без заместителей, метильная, ацетильная, формильная и иные группы).

Колхициновые алкалоиды находят в растениях семейства лилейных, в частности, в растениях родов безвременник (*Colchicum*), мерендера (*Merendera*), глориоза (*Gloriosa*). В природе они образуются в основном из тирозина и фенилаланина через гомоморфинандиеноновые основания. Их наличие обусловило использование безвременников как лекарственных растений с древнейших времен.

Колхицин и его салицилат используются для купирования приступов подагры и суставного ревматизма. Колхициновые алкалоиды являются митотическими ядами, что позволило использовать их как полиплоидирующие вещества

в биологии (колхиплоидия). Колхамин применяется в медицине как противоопухолевое средство.

Мескалин – психоделик, энтеоген из группы фенилэтиламинов. (*Lophophora williamsii*) и Эхинопсис (*Echinopsis pachanoi*, *Echinopsis peruviana*); синтезируется искусственным путем из галловой кислоты, также может быть синтезирован из ванилина. В большинстве стран производство и распространение мескалина запрещено законом (в том числе в России).

О галлюциногенных свойствах некоторых кактусов издавна знали индейцы различных племен и употребляли эти растения во время религиозных церемоний.

Мескалин в Мексике и на территориях, которые сейчас являются Соединенными Штатами Америки, активно использовался на протяжении веков. Шаманы коренных американцев применяли это вещество, чтобы проводить специальные лечебные ритуалы. Конечно же, сегодня всем ясно, что мескалин нельзя назвать лечебным средством. Но благодаря своим галлюциногенным свойствам, он мог снимать боль и давать людям ощущения, которые их отвлекали. Стоит отметить, что шаманы никогда не использовали мескалин для развлечения. Соответственно индейцев ни в коем случае нельзя называть наркоманами. У них все было под строгим контролем. Шаманы знали о свойствах мескалина, понимали, где он содержится, добывали его в нужных количествах и применяли лишь по мере необходимости.

Наверное, именно поэтому даже сегодня индейцы могут использовать галлюциногенное средство для своих ритуалов и это не карается законом.

Сан-Педро – это кактус, который растет в Южной Америке. Там же можно найти и другой вид растения, содержащий мескалин – Перуанский факел. А на юго-западе Мексики и США есть еще кактус-пейот. Из него тоже добывают мескалин. Стоит сразу же отметить, что хранение и перевозка этого вещества карается законом. Но это не мешает местным наркоторговцам находить способы добывать мескалин и транспортировать его не только в разные штаты, но в разные страны.

Галлюциногенные кактусы имеют так называемые пуговицы – то есть образования-выступы, которые есть на верхних частях растения. Эти выступы обрезают, чтобы потом их разжевывать или заваривать из них чай.

Стоит отметить, что помимо кактуса Сан Педро такой эффект галлюцинаций может дать и синтетически полученное вещество. Его добывают из галловой кислоты, которая есть в чае и дубовой коре. Также мескалин можно получить и из ванилина. Его выпускают в виде таблеток и капсул. Такие синтетические препараты могут негативно влиять на организм. Точнее, на человека негативно влияют любые виды наркотиков, но если они еще и являются синтетикой, то намного быстрее наносят вред органам.

Впервые мескалин был получен из кактуса пейот (*Lophophora williamsii*) 23 ноября 1897 немецким химиком Артуром Хеффтером (кроме пейота, мескалин содержится также в кактусах Сан-Педро *Echinopsis pachanoi*, которые более популярны, нежели пейот, так как вырастают быстрее последнего). Позд-

нее, в 1919 году, Эрнст Шпет впервые синтезировал мескалин химическим путем.

В 1927 году в Германии был опубликован первый научный труд, посвященный эффектам мескалина «Der Meskalinrausch».

В мае 1953 года Олдос Хаксли впервые пробует мескалин в дозировке 400 мг и в 1954 году публикует эссе «Двери восприятия», описывающее его эксперимент.

Средняя дозировка для перорального применения у мескалина гидрохлорида составляет 300 мг. Эффект начинает проявляться через 45-60 минут после употребления. Пик активности длится около 4 часов, после чего происходит спад продолжительностью также 4 часа. Сульфат мескалина немного менее активен при той же дозе.

Психотропные эффекты: галлюцинации с открытыми глазами, галлюцинации с закрытыми глазами, изменение мыслительного процесса, эйфория, мистические переживания, иррациональность мыслительного процесса, ускоренность мыслительного процесса, заторможенность действий.

Мескалин – это достаточно мощный галлюциноген, который очень похож на ЛСД. Но таблетки – полностью синтетические, а значит и наносит больше вреда. А виды кактуса содержащих мескалин – природные источники, которые хотя бы не содержат химических примесей. Поэтому эффект от мескалина немного ниже и стоит он дороже.

Самая главная особенность этого вещества в том, что оно имеет действительно долгосрочный эффект. Например, те же грибы действуют два-три часа. И «приход» от них начинается через несколько минут после приема. А вот эти мощные галлюциногены начинают свое воздействие через один, а то и два часа. Кстати, если человек не знает про такую особенность, не почувствовав эффекта сразу же, он может принять вторую дозу. Это приведет к неприятным последствиям. В частности, психическим нарушениям.

Мескалин действует на организм около двенадцати часов. Из них где-то четыре-пять часов вещество находится на своем пике активности, а потом начинается медленное затухание, которое продолжается столько же времени.

Какой эффект от мескалина и что происходит с организмом? Этот вопрос всегда интересует тех, кто хочет попробовать и тех, кто столкнулся с человеком, употребляющим мескалин. Сразу же стоит отметить, что это вещество, как и любой другой галлюциноген, нарушает восприятие происходящего. А это может привести к серьезным последствиям. Люди с чувствительной психикой могут видеть страшные вещи или настолько сильно «выпасть из реальности», что потом не смогут вернуться без помощи специалистов.

Побочные эффекты: головокружение, диспептические расстройства (рвота), тахикардия, расширение зрачков, чувство жары или холода, головная боль, чувство тревоги, сухость слизистых оболочек, сухость в ротовой полости, спутанность сознания.

Итак, что же чувствует человек, употребив кактусы с мескалином.

Очень усиливается сенсорное и перцептивное восприятие реальности. То есть, человек начинает видеть мир очень ярким, а даже тихие звуки кажутся

ему невероятно громкими. Также все перцептивные переживания смешиваются. Происходит неврологический феномен, когда людям кажется, что они могут услышать цвет или рассмотреть звук.

Искажается восприятие времени. Появляется чувство, что все вокруг движется очень медленно, а значит и самому нужно замедлиться. Если человек идет по улице так, словно пытается ступить по тонкому льду, есть большой шанс на то, что он под мескалином. Кроме того, он перестает адекватно воспринимать пространство и объекты. Например, ему может казаться, что у какого-то предмета нет границ. Еще одно проявление влияния мескалина – это ощущение того, что тело стало чересчур легким или тяжелым.

Кактусы мескалина также вызывают изменения мышления. Это выражается через отсутствие сосредоточенности. То есть, человек пытается смотреть на какой-то предмет или сформулировать какую-то мысль, но у него не выходит, как он не старается. Вместо этого сознание постоянно «прыгает» от одного объекта к другому, из-за чего в голове образовывается «каша».

Кактус Сан Педро со своим мескалином (как, впрочем, и другие виды растения), может вызывать очень сильные перепады настроения. Причем часто они бывают критическими. То есть, в какой-то момент человек начинает ощущать чувство бесконечного счастья и радости, а уже через минуту он падает в пучины отчаяния и начинает считать, что в жизни нет ничего хорошего, а значит и жить не стоит. Также под мескалином люди могут вести себя очень обеспокоенно, паниковать из-за мелочей или совершенно обычных вещей, которые им просто не могут нанести вреда. Из-за этого поведение часто становится неадекватным и человек действительно может нанести вред себе и окружающим, но не из-за реальной проблемы, а из-за паники, вызванной мескалином.

Неадекватность суждений и невозможность решать проблемы. Употребляя вещество, многие говорят о том, что чувствуют, как расширяется их сознание. Но когда человека под мескалином просят рассказать о его мыслях и ощущениях, очень часто он ведет себя странно, не может собраться и сформулировать даже элементарные тезисы. Причем в глубине сознания он понимает, что действительно сказать, однако выразить этого не может.

Мескалин действует не только на психику, но и на физическое состояние человека. Именно поэтому наркотик категорически не рекомендуют людям, у которых имеются проблемы с давлением, сердечно-сосудистой системой. После приема мескалина может наблюдаться резкое повышение давления, ускорение пульса. Также поднимается температура, человек часто дышит, у него кружится голова, начинается озноб. Если человек употребил слишком большую дозу, скорее всего, у него начнется рвота и тошнота.

Мескалин находится в списке I наркотических средств, запрещенных в Российской Федерации. В США мескалин, как и пейот, находится в Списке I. Это значит, что продажа, покупка, хранение, владение и распространение этих веществ без лицензии Управления по борьбе с наркотиками запрещены. Другие кактусы, содержащие мескалин, такие как Сан Педро, тоже контролируются.

Мускарин – алкалоид, содержащийся в грибах. Название происходит от латинского названия красного мухомора. В мухоморах содержание мускарина не превышает 0,02 %. Мускарин также получают синтетическим путем.

Мускарин избирательно возбуждает холинергические рецепторы, расположенные на постсинаптических мембранах клеток различных органов у окончаний постганглионарных холинергических нервов. Именно поэтому такие рецепторы называют М-рецепторами, или мускариновыми рецепторами. Вещества, которые возбуждают такие рецепторы, называют мускариноподобными, или М-холиномиметиками, а вещества, подавляющие их активность – М-холиноблокаторами. В отличие от ацеклидина и пилокарпина, мускарин не проникает через гематоэнцефалический барьер, поскольку является четвертичным амином.

Мускарин не нашел применения в медицинской практике. Он используется только в экспериментальных исследованиях при изучении строения и функции холинорецепторов и холинергических процессов.

Токсикологическое значение мускарина заключается прежде всего в отравлении грибами, которые его содержат. Для таких отравлений характерен так называемый мускариновый синдром: гиперсаливация (повышенное слюноотделение), потоотделение, рвота, понос, брадикардия, легкое сужение зрачков, нарушение зрения, усиление перистальтики. В тяжелых случаях наступают коллапс, нарушения дыхания, отек легких. Симптомы отравления возникают через 0,5-2 ч после приема мускарина или мускариносодержащих грибов. Смертельная доза мускарина для человека – 0,525 грамма, которые содержатся в 4 килограммах свежих красных мухоморов. Регулярный прием может вызывать наркотическую зависимость.

Механизм действия мускарина почти тот же самый, как у ряда боевых отравляющих веществ, среди которых можно назвать Зарин: эти вещества являются ингибиторами холинэстеразы. Картина отравления также похожа. Главными антидотами являются вещества из одной группы (холиноблокаторы), что лишний раз подчеркивает тождество.

2 Общая характеристика псевдоалкалоидов

Псевдоалкалоиды – соединения, похожие на алкалоиды, биогенетическими предшественниками которых не являются аминокислоты. К этой группе относятся, в первую очередь, терпеноидные и стероидные алкалоиды. Пуриновые алкалоиды, такие как кофеин, теобромин и теофиллин, иногда относят к псевдоалкалоидам в связи со спецификой их биосинтеза. Некоторые авторы относят к псевдоалкалоидам такие соединения, как эфедрин и катинон, которые, хотя и происходят от аминокислоты фенилаланина, но атом азота приобретают не от нее, а в результате реакции трансаминации.

Приставка «псевдо» в названии псевдоалкалоидов связана со спецификой их биосинтеза: он отличается от общего алкалоидного и ближе к изопреноидному. Обычно их подразделяют на две подгруппы: терпеноидные и стероидные алкалоиды.

В корневищах и корнях валерианы найдены алкалоиды валерин, хатинин. Обладают седативными свойствами.

Актинидин – производное пиридина, содержащееся в экстракте корня валерианы лекарственной и актинидии. Является феромоном для многих видов насекомых. Привлекает кошачьих из-за сходства его запаха с запахом непеталактона, содержащегося в котовнике кошачьем.

Алкалоиды кубышки желтой оказывают сильное протистоцидное действие. Нуфлеин – составная часть контрацептивных препаратов. Линимент лютеинурина применяется при трихомонадном кольпите. Дендробин – алкалоид декоративной орхидеи Дендробиум благородный.

Аконитин – органическое соединение, чрезвычайно токсичный алкалоид растений рода аконит (борец), нейротоксин. Близкий ему по свойствам алкалоид зонгорин обладает сходными свойствами, но меньшей токсичностью. Растительный яд небелковой природы, содержащиеся в различных видах аконита (*Aconitum*), во всех его частях, особенно в листьях и корнях. Обладает судорожно-паралитическим действием, которое обусловлено стойким повышением натриевой проницаемости возбудимых (нервных и мышечных) мембран и их деполяризации вследствие этого. При нанесении на кожу вызывают зуд с последующей анестезией. Быстро поглощается через слизистые и кожу, очень быстро кишечником.

При приеме внутрь наблюдается: зуд в различных участках тела; парестетические ощущения; учащение и затем замедление дыхания; понижение температуры тела и озноб; обильное потовыделение, слюнотечение; боль в области сердца и аритмия (вплоть до фибрилляции желудочков); паралич скелетных мышц и прогрессирующая адинамия; расширение зрачков и нарушение цветовосприятия; головокружение; мышечные фибрилляции и судороги конечностей. Смерть наступает в результате остановки сердца и паралича дыхания.

Дельфинин – дитерпеновый (аконитовый) алкалоид. Первый алкалоид, выделенный из растений рода Живокость (*Delphinium*) французскими химиками Брандесом и Лассонье в 1819 г. Содержится во многих видах Живокости – *Delphinium staphisagria*, *Delphinium consolida*, *Delphinium elatum*. Ядовитое вещество. По действию походит на аконитин, угнетает периферическую нервную систему, но без влияния на зрение, вызывает покраснение кожи. Может стать причиной паралича сердечной мускулатуры.

Акронихия является родом из 50 видов растений семейства рутовых. Содержит алкалоид акроницин.

Стероидные алкалоиды содержат в молекуле скелет 3-метил-1,2-циклопентенофенантрена. Выделены из растений семейств лилейных, пасленовых, самшитовых. Включают около 270 представителей. Некоторые стероидные алкалоиды обладают гипотензивным, спазмолитическим, бронхорасширяющим, противовоспалительным, противогрибковым действием.

Часто различают четыре группы стероидных алкалоидов, которые выделяют из растений родов паслен (*Solanum*), чемерица (*Veratrum*), голаррена (*Holarrhena*), фунтумия (*Funtumia*), самшит (*Buxus*). Наибольшее значение имеют алкалоиды чемерицы и паслена. Алкалоиды паслена представляют инте-

рес как потенциальные источники стероидов. Некоторые из них проявляют фунгистатическую активность. Внутри этой группы различают алкалоиды типа томатидина из диких томатов (*Solanum lycopersicum*) и алкалоиды типа соланидина, выделенные из растений рода паслен.

Чемерица отличается содержанием большого количества алкалоидов. В ней найдены: йервин, рубийервин, изорубийервин, псевдойервин, протовератридин, протовератрин, гермерин, термин. Алкалоиды откладываются преимущественно в корневище: общее количество алкалоидов в нем может достигать до 1%; содержание алкалоидов в наземных частях растений – стеблях, листьях, соцветиях, семенах – относительно меньше. Алкалоиды чемерицы, преимущественно протовератрин и йервин, первоначально возбуждают, а в последующем парализуют центральную нервную систему и окончания парасимпатических, чувствительных, секреторных нервов. Появляются дрожь, судорожные подергивания мышц, слюнотечение, рвота, понос, затруднение глотания, потеря чувствительности, нарушение дыхания и работы сердца. Протовератрин вызывает сильное сужение зрачка. На отравление алкалоидами типа вератрина особенно своеобразно реагирует поперечнополосатая мышца; это своеобразие заключается в сильном сокращении мышц и в значительном удлинении периода ее расслабления.

Самшит содержит алкалоид буксин. В токсических количествах буксин обуславливает появление рвоты, поносов, клонических судорог и смерть от остановки дыхания. В эксперименте 750 г листьев самшита оказались смертельными для лошади. Уже в античные времена самшит применялся в качестве лекарственного растения как средство против кашля, желудочно-кишечных болезней, а также хронических лихорадок, например, малярии. Как средство против малярии, якобы, сравним по действию с хинином. В наши дни препараты из самшита из-за своей токсичности используются редко, поскольку их весьма сложно точно дозировать. Передозировка может привести к рвоте, судорогам и даже приводит к летальному исходу. Гомеопаты и сейчас используют самшит как, якобы, средство против ревматизма.

Все части растения и особенно листья ядовиты. Самшит содержит около 70 алкалоидов, среди прочих циклобуксин D. В листьях и коре содержание алкалоидов составляет около 3 %. Смертельная доза циклобуксина D для собак составляет 0,1 мг на килограмм веса тела при пероральном приеме.

3 Соланидин и соланин в картофеле

Соланидин – это ядовитый стероидный алкалоид, встречающийся в растениях семейства пасленовых, таких как картофель и *Solanum americanum* (паслен). В организм человека соланидин также может попасть при употреблении гликоалкалоидов из картофеля, альфа-соланина и альфа-чаконина. При гидролизе сахаров этих гликоалкалоидов в организме выделяется часть соланидина. Соланидин содержится в сыворотке крови здоровых людей, употребляющих в пищу картофель. При прекращении потребления картофеля уровни соланидина в сыворотке заметно падают. Соланидин, поступающий из пищи, может храниться в организме человека довольно длительное время. Исследователи пола-

гают, что он может высвобождаться в периоды метаболического стресса с возможностью негативных последствий. Через ингибирование холинэстеразы соланидин вызывает нервно-мышечные симптомы.

Соланин – растительный гликозид (алкалоид). Является ядовитым органическим соединением. Химически родственен стероидам, содержится в растениях семейства паслен. Относится к контаминантам. Поступление в организм человека и животного большого количества соланина сопровождается отравлением. Агликон представлен стероидным алкалоидом соланидином, углеводная часть – остатками трех моносахаридов (глюкозы, галактозы, рамнозы). Обладает горьким вкусом и наряду с другими алкалоидами предохраняет растения от поедания животными. Сходный по строению и токсичности гликозид растений рода паслен – чаконин (он же хаконин).

Содержится в любой части растения – в листьях, плодах, стеблях, клубнях и т. д. Наибольшее содержание соланина наблюдается в незрелых ягодах паслена черного (*Solanum nigrum*) и во всех частях паслена сладко-горького (*Solanum dulcamara*). В клубнях употребляемого в пищу картофеля содержится до 0,05 % соланина (в проросших, позеленевших клубнях уровень соланина значительно выше), причем наибольшая концентрация соланина наблюдается непосредственно в кожуре и в ростках. Соланин не содержится в томатах (помидорах), несмотря на то, что они тоже рода пасленовых растений. В томатах содержится томатин. Который схож с соланином, но в десятки раз менее токсичен, чем соланин.

Соланин обладает фунгицидными и инсектицидными свойствами, исполняя роль природной защиты растений. Соланин вызывает возбуждение, а затем угнетение нервной системы, разложение эритроцитов. Для человека и животных соланин может быть токсичен. Благодаря значительному уменьшению содержания соланина в современном картофеле интоксикации стали редки. После чистки в клубне остаются лишь 5-10 % от исходного соланина. Отравление соланином возможно после употребления нескольких килограммов нечищеного, термически необработанного, незрелого картофеля. Если в клубне есть позеленевшие области, то содержание соланина в них заметно выше, поэтому при чистке картофеля такие области лучше срезать.

Отравление соланином проявляется такими симптомами, как тошнота, рвота, боли в животе, головная боль, диарея, дезориентация, расширение зрачков и повышение температуры; в тяжелых случаях наблюдаются делирий, кома и судороги.

α -Хаконин – стероидный гликоалкалоид, содержащийся в растениях семейства пасленовых (*Solanaceae*). Натуральный токсикант, вырабатывающийся в зеленом картофеле и дающий картофелю горький вкус. Клубни вырабатывают этот гликоалкалоид в ответ на стресс, снабжая растение свойствами инсектицидов и фунгицидов.

Картофельные бунты в Российской империи – массовые выступления удельных (1834 год) и государственных (1840-1844 года) крестьян в России. Бунты были вызваны насильственным введением посадки картофеля по инициативе министра П. Д. Киселева. Клубни картофеля имеют свойство зеленеть

при хранении на свету, что является индикатором повышенного содержания в них ядовитого соланина. Употребление в пищу одного позеленевшего клубня вместе с кожурой может привести к серьезному отравлению. Вследствие невежества и отсутствия достоверной информации это приводило к гибели людей и общему протесту. Бунты были подавлены правительственными войсками.

Введение картофеля в сельское хозяйство Европы протекало медленно. Хотя европейцы познакомились с картофелем в Новом свете уже в 16 веке, только к концу 17 века он начинает занимать заметное место в сельском хозяйстве Англии, а в других странах появляется еще позднее. Введение новой культуры сталкивалось с сопротивлением крестьянства. Особенно серьезные проблемы возникали при попытках вводить посадки картофеля «сверху», административными методами. Так, в Пруссии в 1745 г., чтобы заставить крестьян сажать картофель, приходилось прибегать к наказаниям и военной силе. Однако это помогало мало, и введение новой культуры затянулось на десятилетия.

В 1834 г. Департамент уделов разослал предписание посеять картофель на казенных запашках как средство предотвращения голода в результате возможного неурожая зерновых. Данная мера встретила сопротивление крестьян, причем картофель зачастую уже был им известен, его самостоятельно сеяли на огородах, так что протесты были направлены именно против посадок картофеля на общественных запашках.

Отдельные исследователи отмечают также суеверия в отношении картофеля и связанные с этим эсхатологические настроения. Грубое вмешательство мелких местных властей в повседневную жизнь крестьянства, непонимание крестьянами сути проводившихся реформ, атмосфера слухов и недоверия, а также вскрывшиеся факты подлогов привели к волне бунтов. В 1843 принудительные общественные посевы картофеля были отменены, упор делался на пропаганду и премирование за разведение «сего овоща преимущественно на полях». В итоге картофель прочно вошел в сельскохозяйственный обиход, особенно в регионах, где крестьянство не могло в полной мере обеспечить себя хлебом в силу малоземельности или плохих почв.

4 Полиаминные и циклопептидные алкалоиды

Полиаминные алкалоиды – производные путресцина, спермидин и спермин.

Путресцин – биогенный амин. В тканях организма путресцин – исходное соединение для синтеза двух физиологически активных полиаминов – спермидина и спермина. Эти вещества наряду с путресцином, кадаверином и другими диаминами входят в состав рибосом, участвуя в поддержании их структуры.

Спермин – химическое соединение класса алифатических полиаминов. Участвует в клеточном метаболизме, найден во всех эукариотических клетках, в живых организмах образуется из спермидина. Обнаружен в разнообразных тканях большого числа организмов, является фактором роста у некоторых бактерий. При физиологическом pH существует в виде поликатиона. Спермин ассоциируется с нуклеиновыми кислотами и предположительно участвует в стабилизации их спиральной структуры, в частности, у вирусов.

Все живые организмы от бактерий до млекопитающих содержат в своем химическом составе алифатические амины путресцин, кадаверин, спермидин и спермин. Эти вещества давно привлекли к себе внимание науки. Эти метаболиты играют важную, но до конца не понятую, роль в регуляции основных биохимических и физиологических процессов. В частности, их обмен нарушается при злокачественном росте. В растительных тканях биосинтез полиаминов усиливается при дефиците калия. Биогенетическим предшественником их служит аминокислота аргинин.

Кроме повсеместно присутствующих соединений, некоторые растения синтезируют полиаминовые алкалоиды, представляющие собой алкилированные и ацилированные производные полиаминов. Отталкиваясь от особенностей химического строения, их можно подразделить на три структурных типа. К первому принадлежат нециклические ацильные и алкильные производные, из которых значительное внимание было уделено выделенному из некоторых видов пасленовых солапальметину. Он обладает достаточно высокой цитотоксической и противоопухолевой активностью, но, к сожалению, повреждают почки, что исключает их практическое применение.

Ацилированные амины также вырабатываются ядосекретирующих железах ос и пауков. Такую химическую структуру имеет, например, нейротоксический компонент осиног яда филлантотоксин. Спермидин и спермин, ацилированные непредельными кислотами, дают начало другому структурному типу полиаминовых алкалоидов. Он характеризуется тем, что из ацильных производных, благодаря внутримолекулярной реакции Михаэля и другим способам присоединения по двойной связи, образуются гетероциклические структуры. Например, превращение 17-18 лежит в основе биосинтеза алкалоида хвощей пальюстрина и ингредиента конопли каннабисативена.

В листьях растения *Homalium pronyense* содержатся производные спермина, например хопромин, в образовании которых принимают участие две молекулы α,β -ненасыщенной кислоты. В этом же растении находятся аналоги, подобные хомалину, образованные с участием кислоты коричной. Алкалоидом с восьмичленным циклом является хомалин, полученный из листьев филиппинского дерева хомалиума пронийского *Homalium pronyense* в 1999 году.

С участием циннаматов строятся также молекулы полиаминовых алкалоидов третьего структурного типа. К нему относятся мостиковые макроциклические соединения, такие как эфедранин из корней эфедры или хаenorпин из *Chaenorhinum minus*. Пептидные алкалоиды содержат в молекуле остаток пептида, обычно циклический (поэтому часто их называют циклопептидными алкалоидами). Пептидные алкалоиды наиболее распространены в растениях семейства крушиновых (Rhamnaceae). Содержатся в листьях, коре, корнях и других частях растений от 0,02 до 1 %. Включают более 70 представителей.

Различают пептидные алкалоиды, содержащие 13-, 14- и 15-членные кольца. Наиболее многочисленную группу алкалоидов с 14-членным кольцом делят на типы: 1) франгуланина; 2) интегеррина; 3) амфибина-Б. Для алкалоидов 1-го типа характерно наличие группировки простого эфира, образованного гидроксистириламином и гидроксиейцином. Аминокислоты, входящие в их

состав, имеют, как правило, липофильный характер. Характерная черта алкалоидов 2-го типа наличие в их кольце остатка фенилсерина. Алкалоиды 3-го типа отличаются присутствием в их молекуле фрагмента транс-3-гидроксипролина.