



СПХФУ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ХИМИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

АЛКАЛОИДЫ

Общая характеристика

Стандартизация

Лекция №1

к. фарм. наук., доцент Котова Надежда Ивановна

Алкалоиды

(от лат. alcali-щелочной и греч. eidos-вид)

азотсодержащие органические основания растительного, реже животного происхождения, часто сложного строения, не являющиеся белками или продуктами их разложения и обладающие, как правило, сильными биологическим действием

Алкалоид - щелочеподобный

1804 г – получен технический морфин – французский фармацевт Сеген

1806 г – получен морфин в чистом виде – немецкий фармацевт Сертюрнер, разработал метод выделения морфина и выяснил, что морфин содержит атом азота и является основанием

	Год выделения	Установлено строение	Синтез
ХИНИН	1820	1907	1945, Вудворд
РЕЗЕРПИН	1952	1954	1956, Вудворд

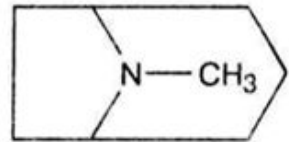


Классификация

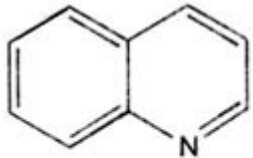
Ботаническая



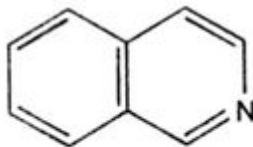
объединяет алкалоиды, выделенные из одного рода или семейства (напр., Solanaceae, Papaveraceae и др.)



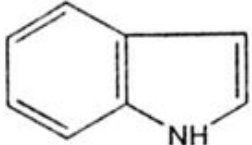
Тропан



Хинолин



Изохинолин



Индол



Фармакологическая

например, м-холиномиметики, наркотические анальгетики и др

атропин

кокаин

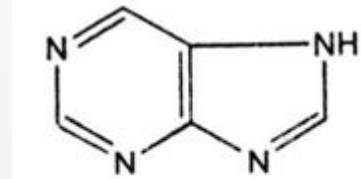
хинин

хинидин

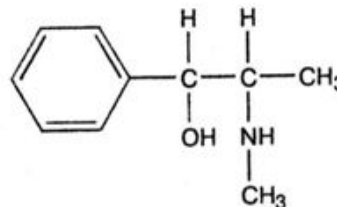
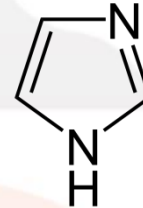
папаверин

морфин

резерпин



Пурин



Эфедрин



Химическая

(разработана акад. Ореховым) в основе лежит строение гетероцикла

кофеин

теофиллин

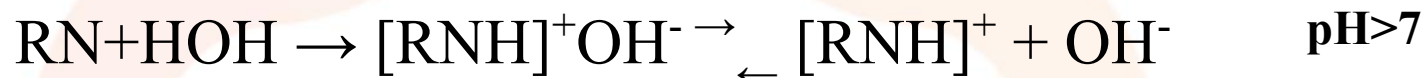
теобромин

пилокарпин

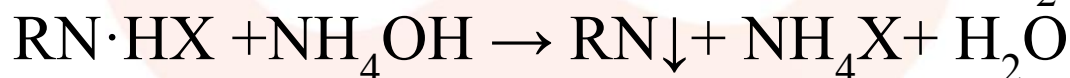
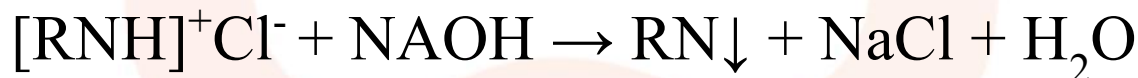
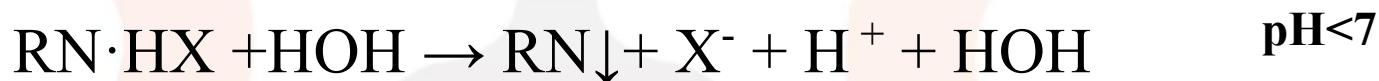
Ациклические (экзоциклические) алкалоиды с азотом в боковой цепи

По своему строению алкалоиды являются третичными (реже вторичными) аминами (R_3N или RN). Алкалоиды основания образуют с кислотами соли (по типу аммониевых солей): $R_3N + HX \rightarrow R_3N \cdot HX$. Наиболее сильные основания – атропин ($K_B = 4,5 \cdot 10^{-5}$), кодеин ($K_B = 9 \cdot 10^{-7}$); наиболее слабый - кофеин ($K_B = 4,1 \cdot 10^{-14}$), который даже не образует солей с минеральными кислотами

Реакция среды водных растворов или вытяжек оснований алкалоидов щелочная, вследствие гидролиза:



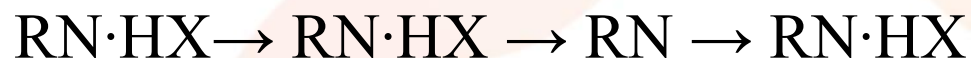
Соли алкалоидов в водных растворах могут диссоциировать и реакция среды их растворов, как правило, слабокислая:



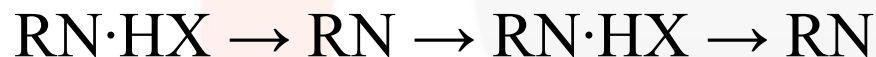
Способы получения

1. Выделение из растительного сырья

- В виде солей



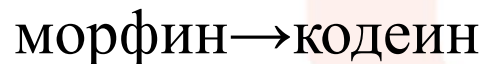
- В виде основания



- Перегонка с водяным паром (применяется достаточно редко)

2. Синтетический способ: атропин, пуриновые алкалоиды, эфедрин, папаверин

3. Полусинтетический способ:



Методы идентификации



Осадительные (общеалкалоидные) реакции:

Эти неспецифические реакции позволяют установить наличие алкалоидов даже при незначительном их содержании (реакция проводится на наличие основного атома азота). Алкалоиды (и их синтетические азотсодержащие аналоги) при взаимодействии с некоторыми реактивами образуют нерастворимые в воде соединения. Общеалкалоидными реактивами могут быть соли тяжелых металлов, комплексные йодиды, комплексные кислоты и некоторые органические соединения кислотного характера



Цветные реакции (капельные, специфические):

В отличие от общеалкалоидных реакций данная группа реакций является специфической, т.е., результат позволяет идентифицировать конкретный алкалоид. Но дают данные реакции только алкалоиды некоторых групп, прежде всего производные морфинана (морфин, кодеин, этилморфин и их соли и др.), бензилизохинолина (папаверин, дротаверин и их соли). Данные реакции также являются капельными, отличаются быстротой и простотой выполнения.

Все реактивы для данной группы реакций готовятся на концентрированных кислотах, прежде всего на концентрированной серной кислоте.



Групповые реакции идентификации алкалоидов

(проводятся на группу близких по структуре веществ):

- мурексидная проба (групповая реакция на алкалоиды, производные пурина)
- реакция Витали-Морена (групповая реакция на алкалоиды, производные тропана, подгруппа атропина)
- таллейохинная проба (групповая реакция на алкалоиды, производные хинолина)



Методы идентификации

Физические,
физико-химические

ИК-спектроскопия

УФ-спектрофотометрия

Хроматография
(БУХ, ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ)

Поляриметрия

Установление чистоты

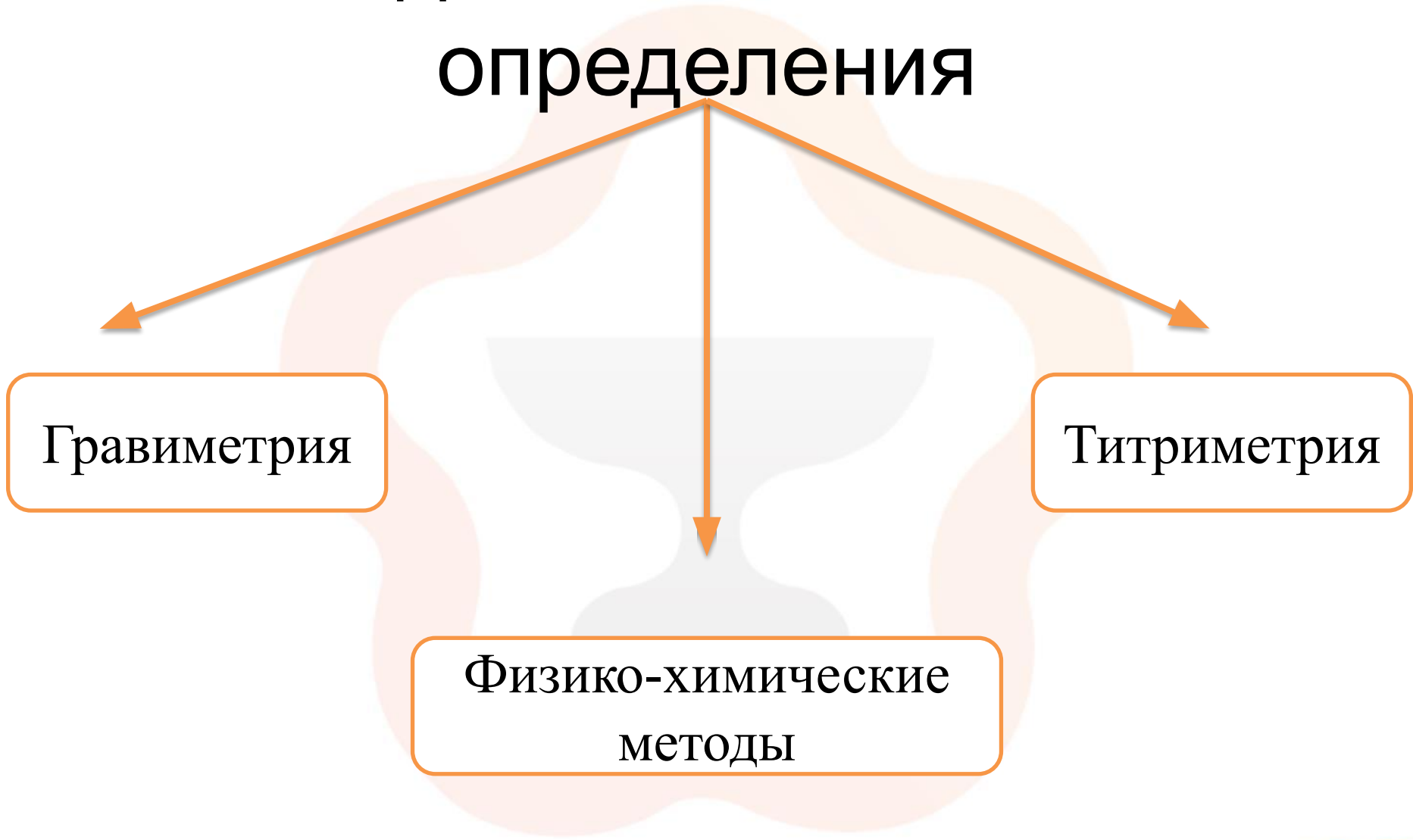
- Температура плавления
- Прозрачность и бесцветность растворов
- Кислотность-щелочность, рН
- Потеря в массе при высушивании
- Посторонние примеси (побочные алкалоиды)
- Оптическая активность (поляриметрия)
- Органические растворители
- Примеси хлориды, сульфаты
- Сульфатная зола (стандартное содержание 0,1%)
- Тяжелые металлы (0,001%)

Методы количественного определения

Гравиметрия

Титриметрия

Физико-химические
методы



Гравиметрия

- Метод извлечения
- Осаждение



$$\% = m_{\text{осадка}} \cdot K \cdot 100\% / m_{\text{навески}}$$

$$K = (M_{\text{осаждаемой формы (соли алк.)}} \cdot m) / (M_{\text{осажденной формы (осн. алк.)}} \cdot n)$$

(m, n – стехиометрические коэффициенты)

$$K > 1$$

Титриметрия

- Кислотно-основное титрование
 - В неводных растворителях
 - В водных растворителях
 - Ацидиметрия
 - Алкалиметрия
- Метод осаждения
- По аниону
 - Аргентометрия (метод Фаянса, метод Фольгарда)
 - Меркуриметрия
- Частные методы

Метод осаждения (обратная йодометрия)

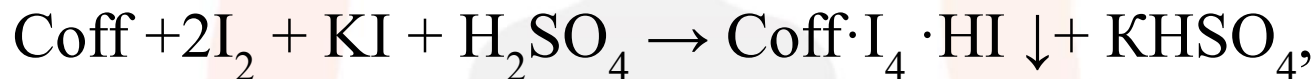
Обратная йодометрия в данном случае проводится после осаждения алкалоида в виде осадка (полийодида или перйодида) определенного состава избытком титрованного раствора йода.

Известно, что целый ряд алкалоидов (кофеин, теобромин, кокаина гидрохлорид и др.) способен осаждаться йодом в кислой среде в виде перйодидов: это могут быть как основания, так и соли:



Данный осадок затем отделяют фильтрацией, а избыток йода оттитровывают раствором тиосульфата натрия (индикатор – раствор крахмала).

Пример:



$f=1/4$

Осадок нужно отделить обязательно, т.к. он может быть оттитрован тиосульфатом. Обязательна постановка контрольного опыта.

$$\%_{\text{coff}} = T_{(\text{I}_2/\text{coff})} \cdot (V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{к}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{о}}) \cdot K \cdot V_{\text{мер.колбы}} \cdot 100\% / a \cdot V_{\text{мер.пипетки}}$$

Осадительные методы (определение солей алкалоидов по аниону): аргентометрия и меркуриметрия

Повторить теорию и разновидности данных методов, изучавшихся на 3 курсе.

Используется для определения солей алкалоидов с галогеносодержащими кислотами.

Аргентометрия

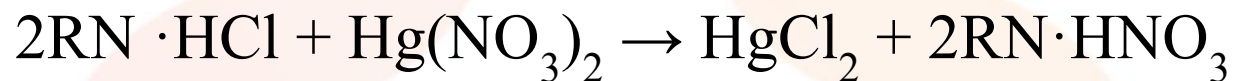
Для гидрохлоридов и гидробромидов алкалоидов чаще всего используют аргентометрию по методу Фаянса с адсорбционным индикатором бромфеноловым синим в среде разведенной уксусной кислоты:



Также можно в необходимых случаях определять обратным методом Фольгарда (в азотнокислой среде, особенно бромиды).

Для солей алкалоидов и их синтетических заменителей (азотистых оснований) не рекомендуется проводить определение по методу Мора (т.к., в этом методе должна быть нейтральная реакция среды, а соли алкалоидов имеют кислую реакцию, что способствует растворению осадка хромата серебра в точке эквивалентности)

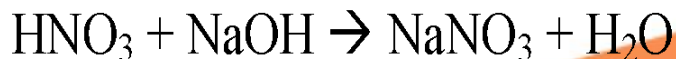
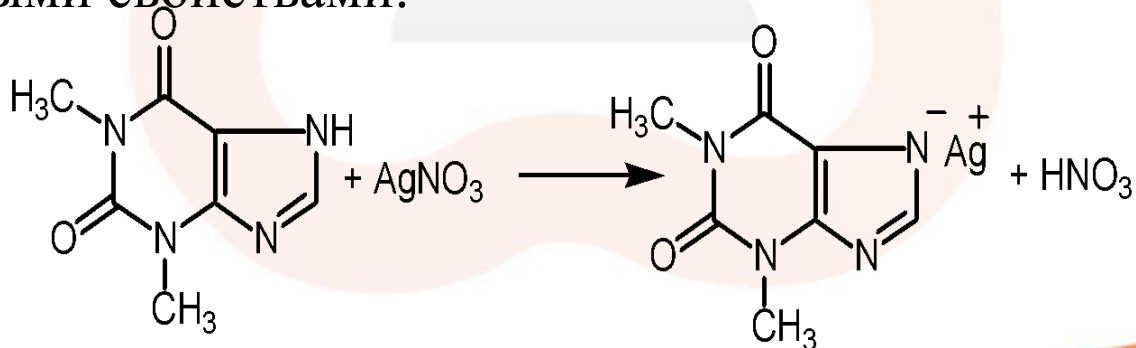
Можно титровать галогеноводородные соли алкалоидов **меркуриметрически**: среда азотнокислая, титрант – раствор нитрата ртути $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$, индикатор - раствор дифенилкарбазона (для хлоридов и бромидов – химизм его работы повторить) – в т.э. наступает сине-фиолетовое окрашивание:



Примеры частных методов количественного определения алкалоидов:

-куприметрическое определение эфедрина гидрохлорида;

-косвенная нейтрализация - сочетание аргентометрии с алкалиметрией - для теофиллина и теобромина, обладающих амфотерными свойствами:



Физико-химические методы

- СФ-метрия (в основном используется для количественного определения препаратов алкалоидов в готовых лекарственных средствах (формах))
- ФЭК (определение атропина сульфата в инъекционном растворе)
- Экстракционная фотометрия
- Нефелометрия (это определение, основанное на измерении степени мутности раствора)
- Ионно-обменная хроматография (например, для анализа прозерина)
- Поляриметрия
- ГЖХ
- ВЭЖХ

$$\% = \frac{A_x \times C_{cm} \times 100}{A_{cm} \times C_x} = \frac{A_x \times a_{cm} \times W_x \times 100}{A_{cm} \times a_x \times W_{cm}}$$

$$\% = \frac{Ax \times W}{A_{1cm}^{1\%} \times b \times a}$$



Спасибо за внимание