

ALKALOIDI



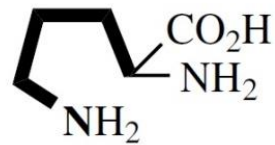
Farmakognozija I
Mijat Božović



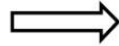
1. Derivati ornitina

Obezbjeđuje C₄N gradivnu jedinicu (pirolidinski alkaloidi).

- Obično kao pirolidinski prsten ali i dio tropanskih alkaloida;
- Nепroteinska aminokisjelina; nastaje od *arginina* (kod životinja) odnosno *glutaminske kisjeline* (kod biljaka).



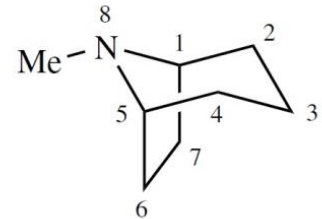
L-ornitin



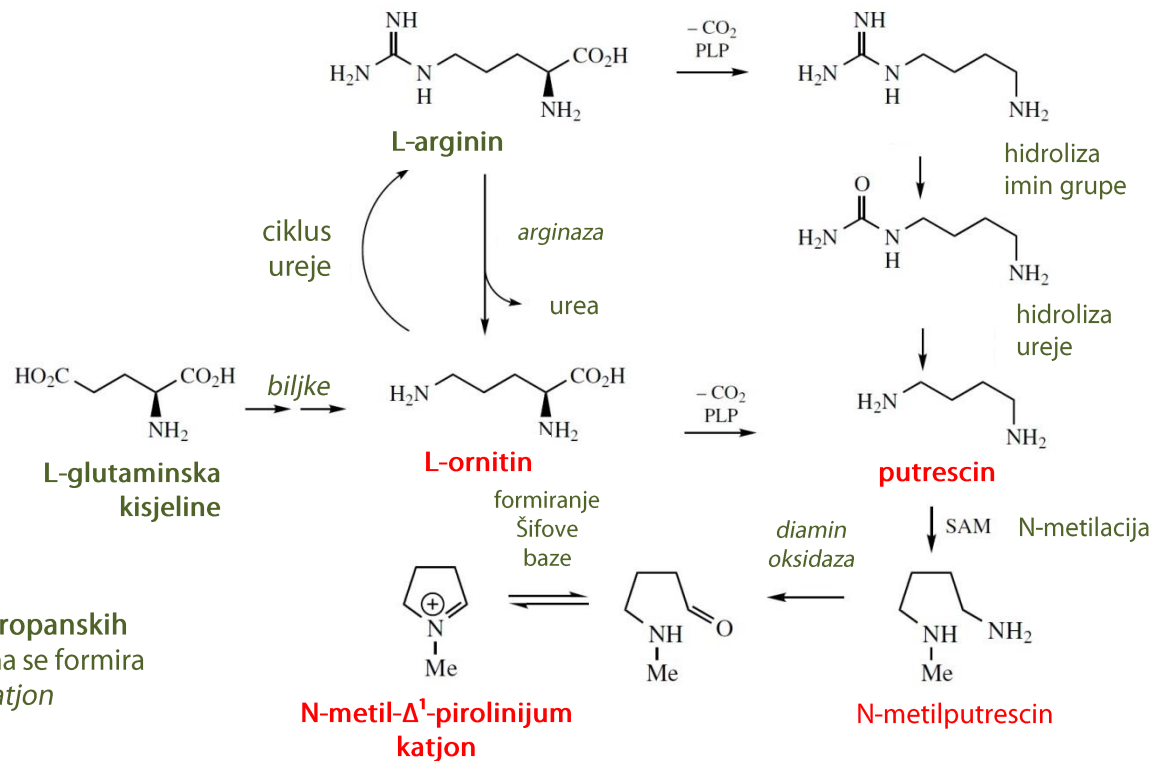
pirolidin C₄N



tropan



Pirolidinski i tropanski alkaloidi

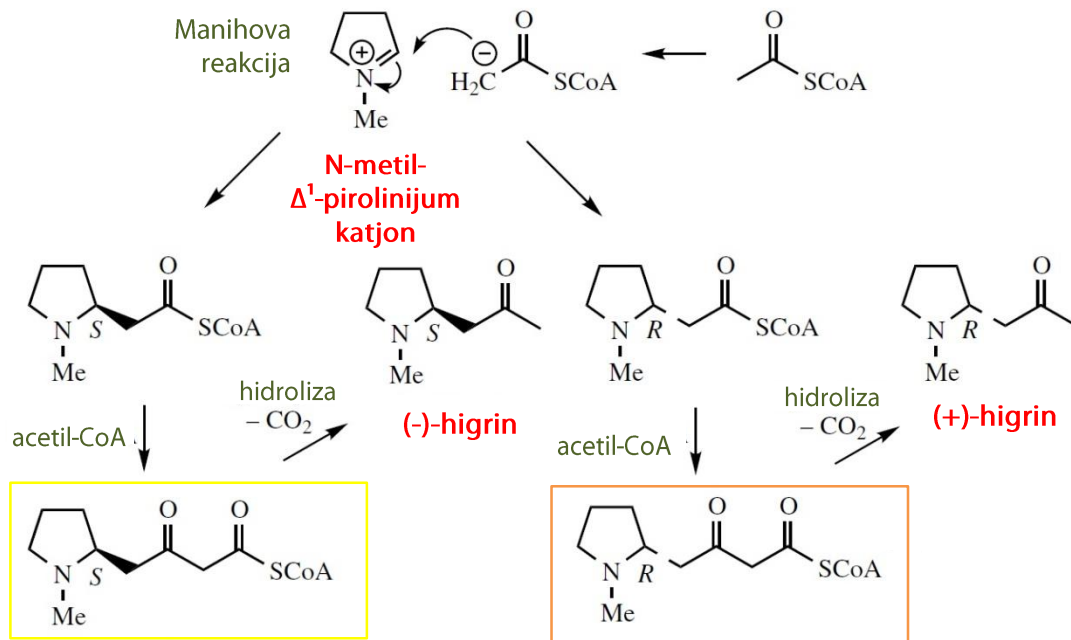


Sinteza pirolidinskih i tropanskih alkaloida: koraci u kojima se formira *N*-metil-Δ¹-pirolinijum katjon

PLP: piridoksal fosfat

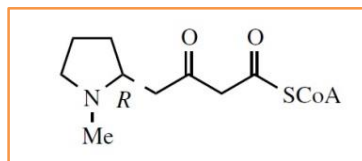
SAM: *S*-adenozilmetionin

Pirolidinski i tropanski alkaloidi

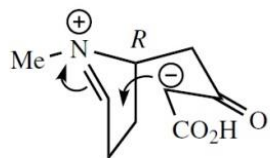


Sinteza pirolidinskih i tropanskih alkaloida: obrazovanje alkaloida *higrina*

Pirolidinski i tropanski alkaloidi



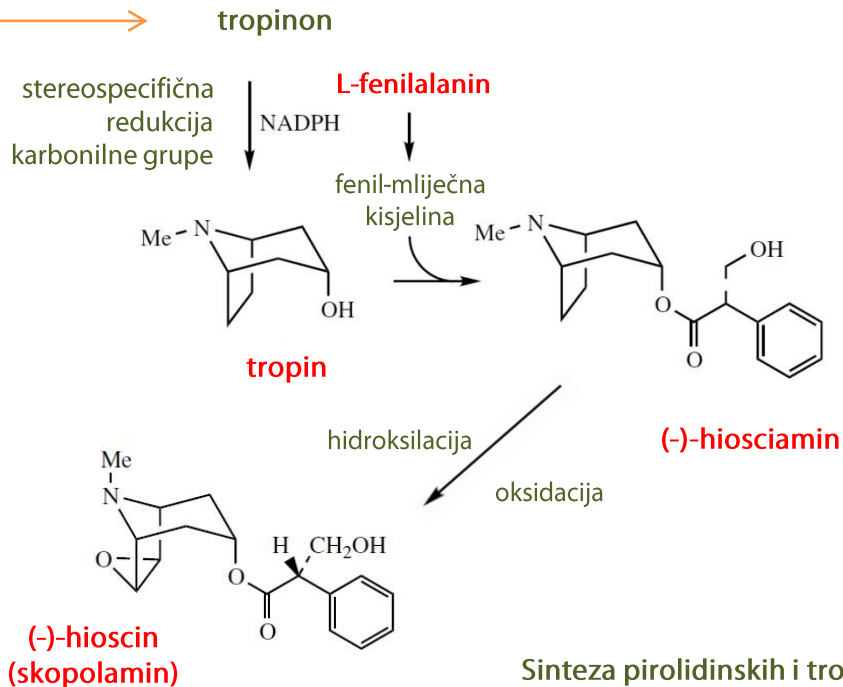
hidroliza



intramolekularna
Manihova
reakcija

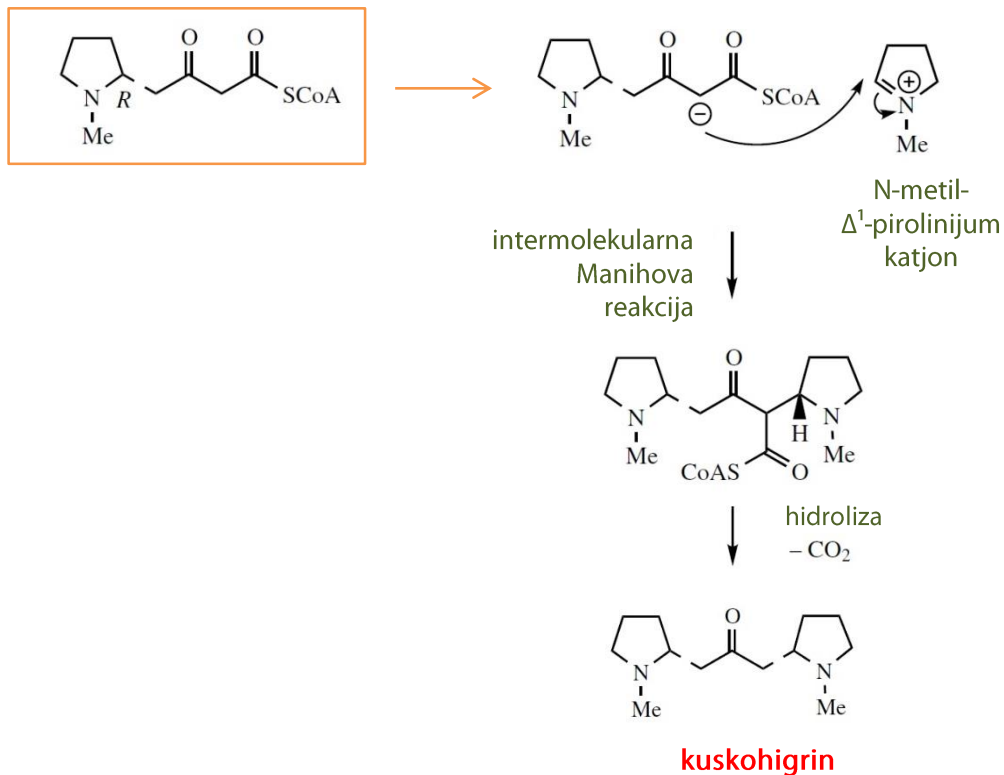


tropinon



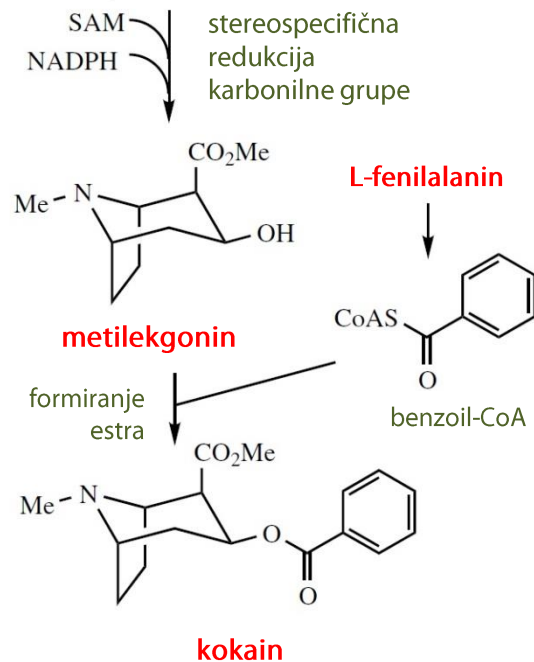
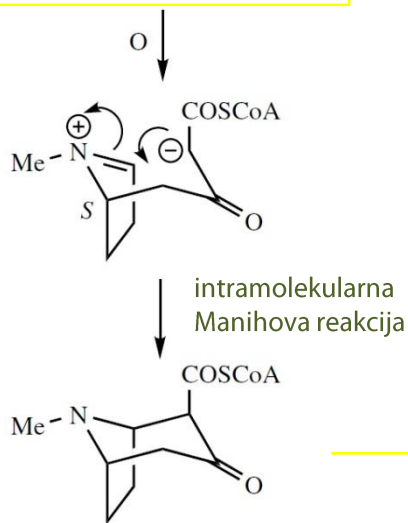
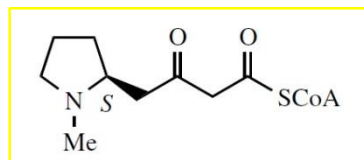
Sinteza pirolidinskih i tropanskih
alkaloida: obrazovanje *tropina*,
hiosciamina i *skopolamina*

Pirolidinski i tropanski alkaloidi



Sinteza pirolidinskih i tropanskih alkaloida: obrazovanje *kuskohigrina*

Pirolidinski i tropanski alkaloidi



Sinteza pirolidinskih i tropanskih alkaloida:
obrazovanje ekgoninskih derivata

Tropanski alkaloidi



biološki
izvor

Midrijatične Solanaceae vrste

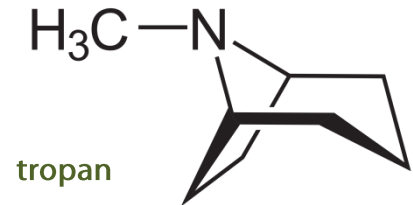
Atropa, Datura, Hyoscyamus, Duboisia, Scopolia, Mandragora



- U osnovi je *tropanski skelet*;
- Preko 200 otkrivenih; sporadično i u vrstama porodica Erythroxylaceae, Convolvulaceae, Dioscoreaceae, Brassicaceae i Euphorbiaceae.



Alkaloidi



Tropanski alkaloidi

- Estri alkohola tropanskog skeleta (*tropan-3 α -ol* kao osnovni) i alifatičnih i aromatičnih kiselina;
- Nestabilni i podložni promjenama (racemizaciji ili hidrolizi);
- Najvažniji je (-)-**hiosciamin**: estar *tropanola* i *tropinske kiseline*; racemični oblik je (\pm)-**atropin**;
- (-)-**skopolamin** je estar sa *skopanolom*; njegov racemični oblik je (\pm)-**atrosin**;
- Estri optični inaktivne *atropinske* kiseline: pr. **apostatropin** i njegov dimer **beladonin**.



Hiosciamin & atropin



djelovanje

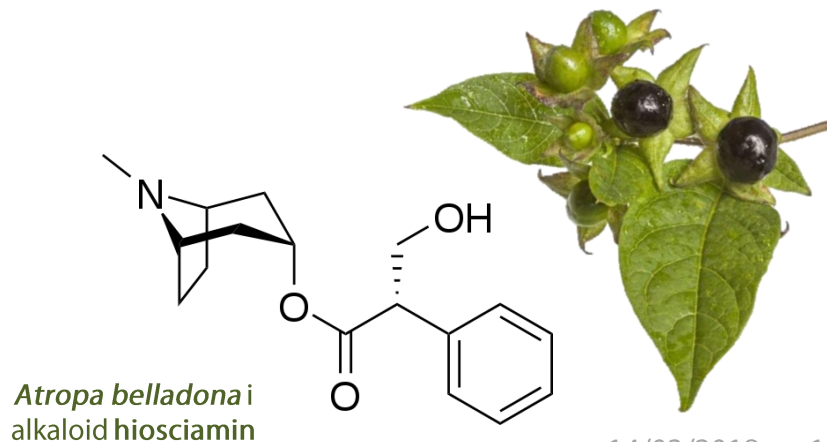
- Antagonisti **muskarinskih** receptora: kompetitivno *inhibiraju vezivanje acetilholina* za receptore;
- Izazivaju **ubrzavanje rada srca** zbog prevage adrenergičke aktivnosti poslije blokade muskarinskih receptora;
- U visokim dozama izazivaju *perifernu vazodilataciju*;
- Izazivaju *relaksaciju* i *smajuju pokretljivost* glatke muskulature;
- Prouzrokuju *gubitak tonusa* i peristaltike glatke muskulature organa digestivnog trakta;
- *Blokiraju bronhospazam* izazvan acetilholinom;
- **Umanjuju sekreciju** pljuvačke, suza, znoja, sluzi u organima respiratornog trakta i fermentata u organima digestivnog trakta;
- U oku izazivaju **pasivnu midrijazu** (parališu mišiće pupile), povećavaju *intraokularni pritisak*.

Hiosciamin & atropin



primjena

- Kao preanestetičko sredstvo;
- Za izazivanje *midrijaze* u oftalmologiji;
- Za opuštanje akutnog bolnog spazma glatke muskulature;
- Kao **antidot** kod trovanja pečurkama, organofosfornim jedinjenjima i nekim gasovima.



Skopolamin



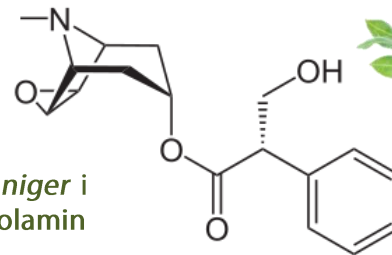
djelovanje

- Parasimpatolitička aktivnost je identična ali po intenzitetu slabija od aktivnosti hiosciamina;
- Djeluje *sedativno* na CNS, u visokim dozama izaziva *delirijum i halucinacije* te *depresiju* CNSa; djeluje i *hipnotički*.



primjena

- U terapiji *parkinsonizma*; za opuštanje akutnog, bolnog spazma glatke muskulature i prevenciju mučnine prilikom putovanja.



Hyoscyamus niger i
alkaloid skopolamin



Ekgoninski alkaloidi



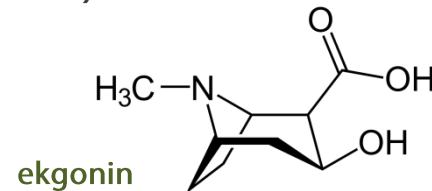
biološki
izvor

Cocae folium

Erythroxylum coca, Erythroxylaceae



- Ekgonin je tropan-3 β -ol-2 β -karboksilna kisjelina;
- Gradi dvojne estre sa *metanolom i benzojevom kisjelinom* (kokain/metilbenzoilekgonin) odnosno derivatima *cimetne kisjeline* (cinamilkokain/metilcinamilekgonin).



Kokain



djelovanje

- Kokain izaziva periferu vazokonstrukciju;
- Lokalno anestezirajuće dejstvo povezano je sa blokadom transporta jona kroz membranu neurona i ometanjem prenosa signala.

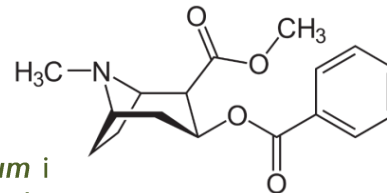


primjena

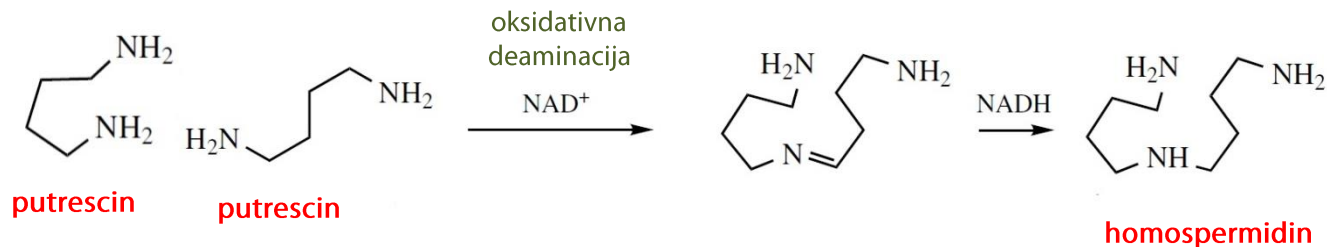
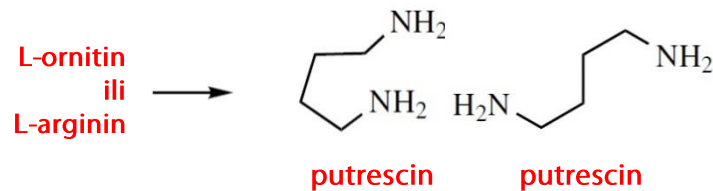
- Soli kokaina u oftalmologiji i otorinolaringologiji.

Alkaloidi

Cocae folium i
alkaloid kokain

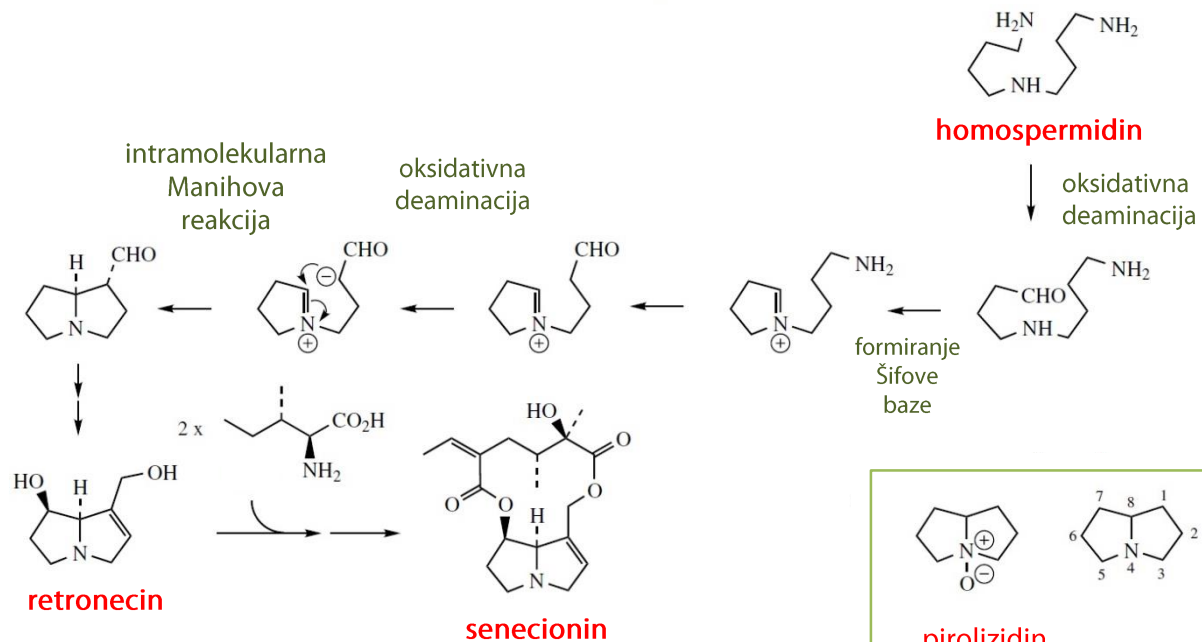


Pirolizidinski alkaloidi



Sinteza pirolizidinskih alkaloida:
obrazovanje *homospermidina*

Pirolizidinski alkaloidi



Sinteza pirolizidinskih alkaloida:
obrazovanje *retronecina* i *senecionina*

Senecio-alkaloidi



biološki
izvor

Vrste porodica *Asteraceae* i *Boraginaceae*

Senecio, *Eupatorium*, *Tussilago* (Asteraceae)

Heliotropium, *Echium*, *Symphytum* (Boraginaceae)

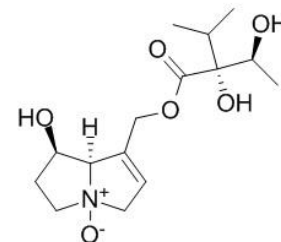


- U biljci uglavnom kao N-oksidi;
- Estri aminoalkohola (**necin baze**) i jedne ili više monokarboksilne odnosno dikarboksilne kisjeline (**necin kisjeline**).



Mijat Božović

antikancerogeni agens
indicin-N-oxid
iz *Heliotropium indicum*



14/03/2018

17

Senecio-alkaloidi

- ***Necin kisjeline***: alifatične mono- i dikarboksilne sa 5, 7, 8 i 10 C-atoma;
- Jednostavne kisjeline: pr. *angelinska* i *tiglinska*;
- Specifične kisjeline: pr. *laziokarpinska*, *senecioninska*, *jacobineninska*, *retronecinska*;
- Sljedeći tipovi pirolizidinskih alkaloida:
 - *estri OH grupe na C₉ sa monokarboksilnim kisjelinama,*
 - *diestri monokarboksilnih kisjelina preko OH grupa na C₇ i C₉, i*
 - *makrociklični estri sa dikarboksilnim kisjelinama sa OH grupama na C₇ i C₉.*

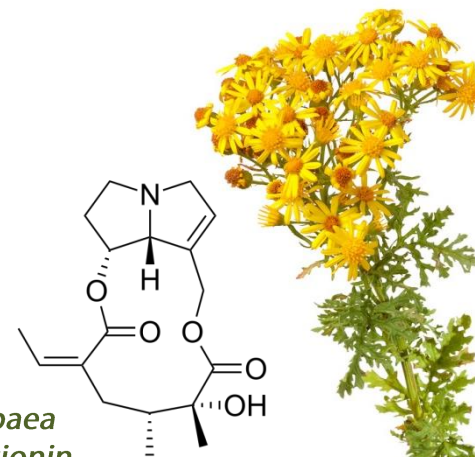


Senecio-alkaloidi



djelovanje

- Brojna djelovanja *in vitro* (zbog pirolnih estara koji nastaju kao produkti metabolizma ovih alkaloida);
- Jaki alkilirajući agensi; vezuju se za nukleofile (DNK, proteine): citotoksično, hepatotoksično, mutageno dejstvo itd.



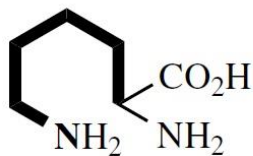
Senecio jacobaea
i alkaloid *senecionin*

2. Derivati lizina

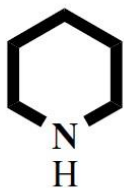
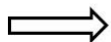


Obezbjeđuje C₅N gradivnu jedinicu (piperidinski alkaloidi).

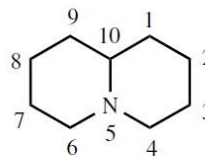
- Lizin je homolog *ornitina*: koristi analogne puteve za sintezu alkaloida;
- Dodatna metil-grupa znači formiranje 6-članog piperidinskog prstena;
- C₅N⁺ gradivni blok: *indolizidinski* i *hinolizidinski* alkaloidi.



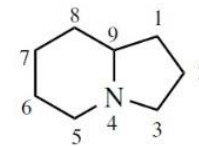
L-lizin



piperidin C₅N

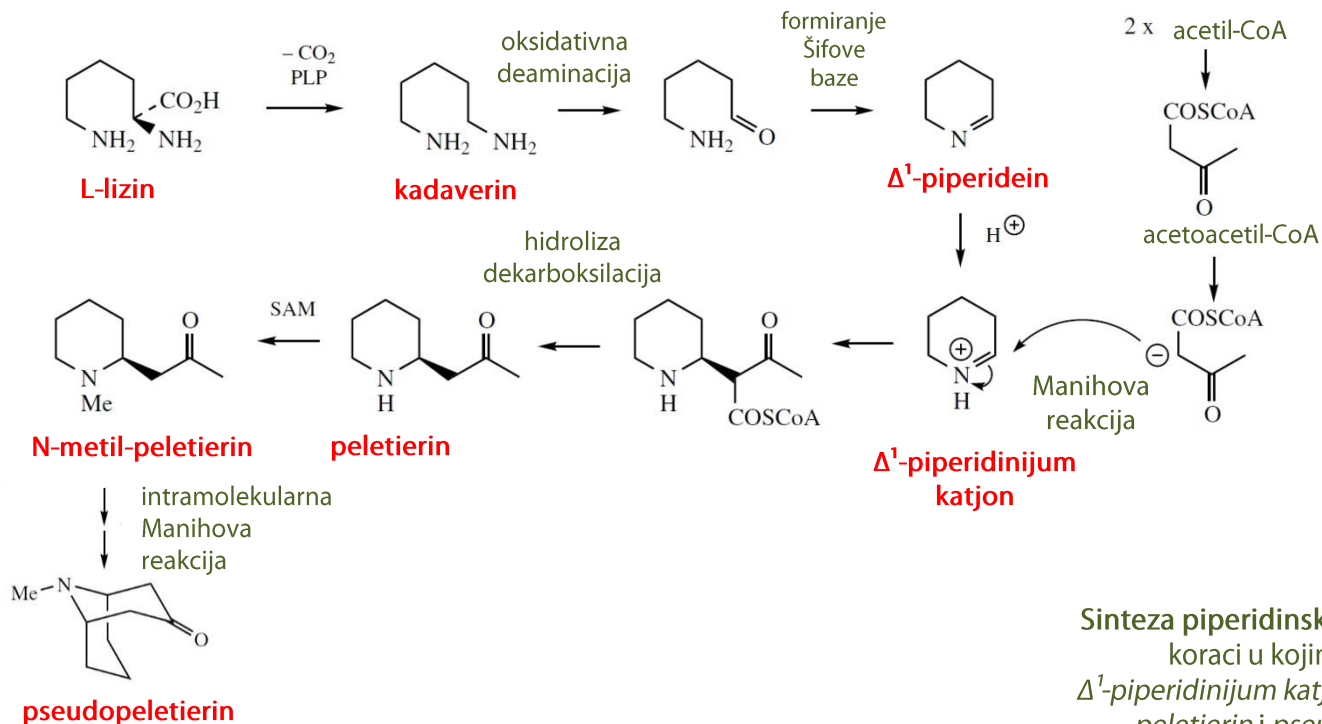


hinolizidin



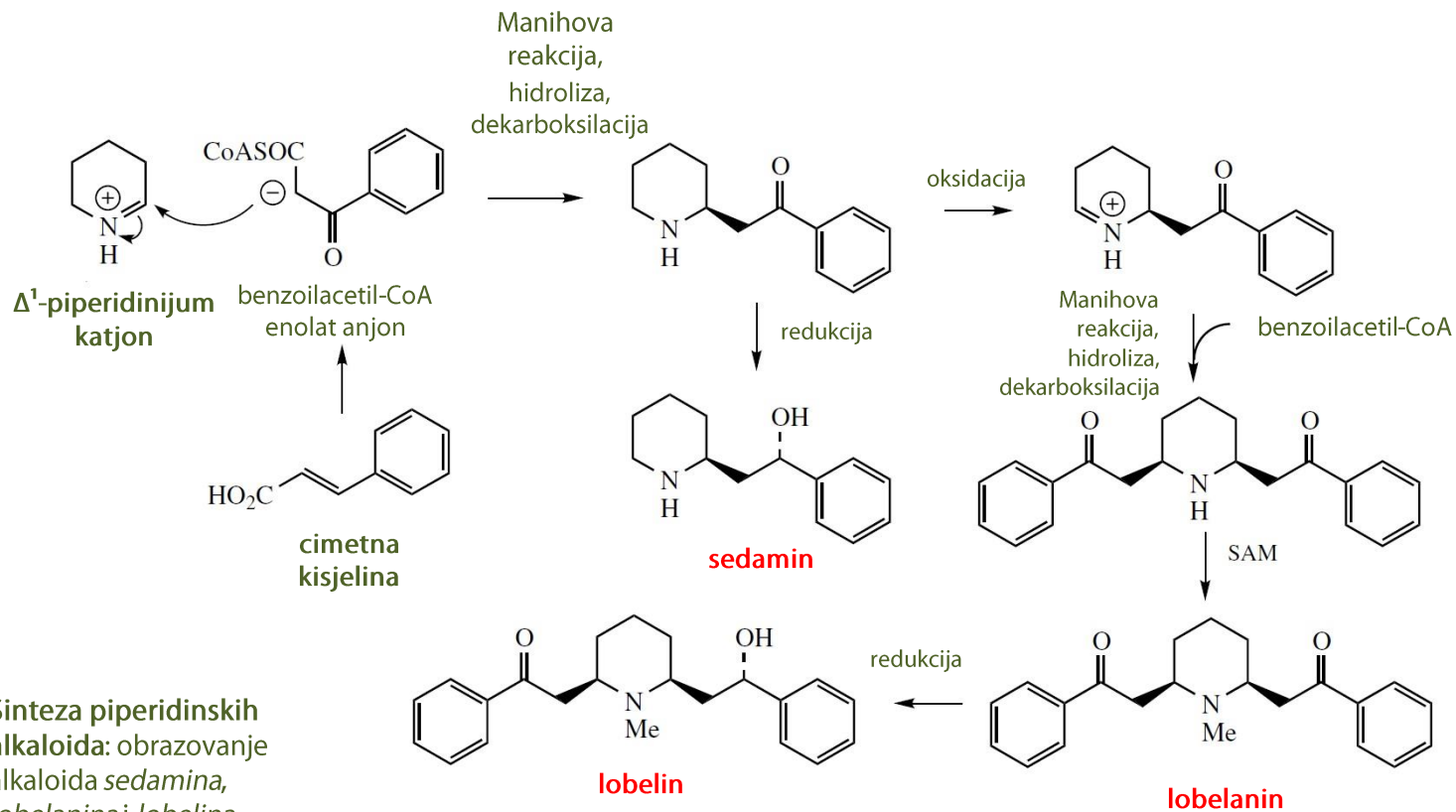
indolizidin

Piperidinski alkaloidi



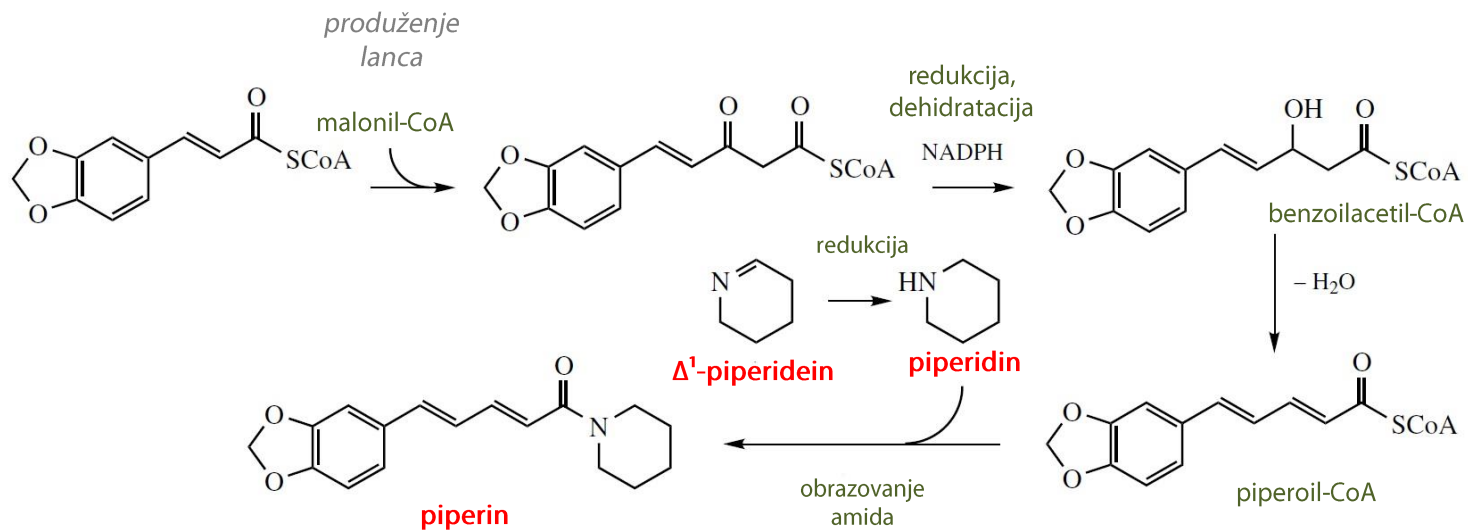
Sinteza piperidinskih alkaloida:
 koraci u kojima se formira
 Δ^1 -piperidinium katjon i alkaloidi
 peletierin i pseudopeletierin

Piperidinski alkaloidi



Sinteza piperidinskih alkaloida: obrazovanje alkaloida sedamina, lobelanina i lobelina

Piperidinski alkaloidi



Sinteza piperidinskih alkaloida:
obrazovanje alkaloida *piperina*

Alkaloidi kore šipka



biološki
izvor

Granati cortex

Punica granatum, Punicaceae

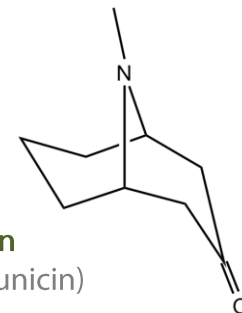


djelovanje

- Prisutni alkaloidi sprječavaju pričvršćavanje crijevnih parazita za glatku muskulaturu crijeva (antihelmintičko dejstvo).



Alkaloidi



pseudopelletierin
(granatonin, pseudopunicin)

Lobelijski alkaloidi



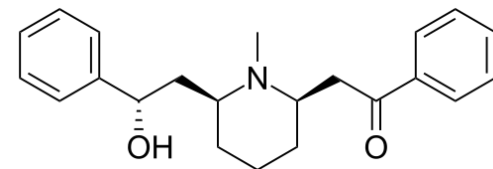
Lobeliae herba

biološki
izvor

Lobelia inflata, Campanulaceae



- Derivati N-metilpiperidina koji na položajima C₂ i C₆ imaju fenil radikale;
- **Lobelin** je ketoamino-alkohol koji se javlja i u redukovanom (**lobelanidin**) i oksidovanom (**lobelanin**) obliku.



lobelin

Lobelijski alkaloidi



djelovanje

- **Lobelin stimulira centar za disanje i poboljšava respiraciju:**
 - *u obliku hidroklorida **stimulira CNS, naročito centar za disanje – stimulira hemioreceptore u karotidnom sinusu i na taj način refleksno povećava frekvenciju i dubinu disanja;***
- **Lobelin prvo stimulira a onda paralizira ganglije.**



primjena

- **Antiastmatici agensi;**
- **Parenteralno se koristi lobelin-sulfat za stimulaciju disanja novorođenčadi (oživljavanje) i kod trovanja nekim gasovima ili lijekovima koji djeluju depresivno na CNS.**

Alkaloidi bibera



biološki
izvor

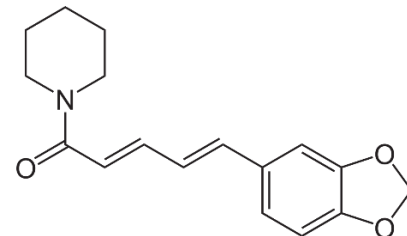
Piperis fructus

Piper nigrum, Piperaceae



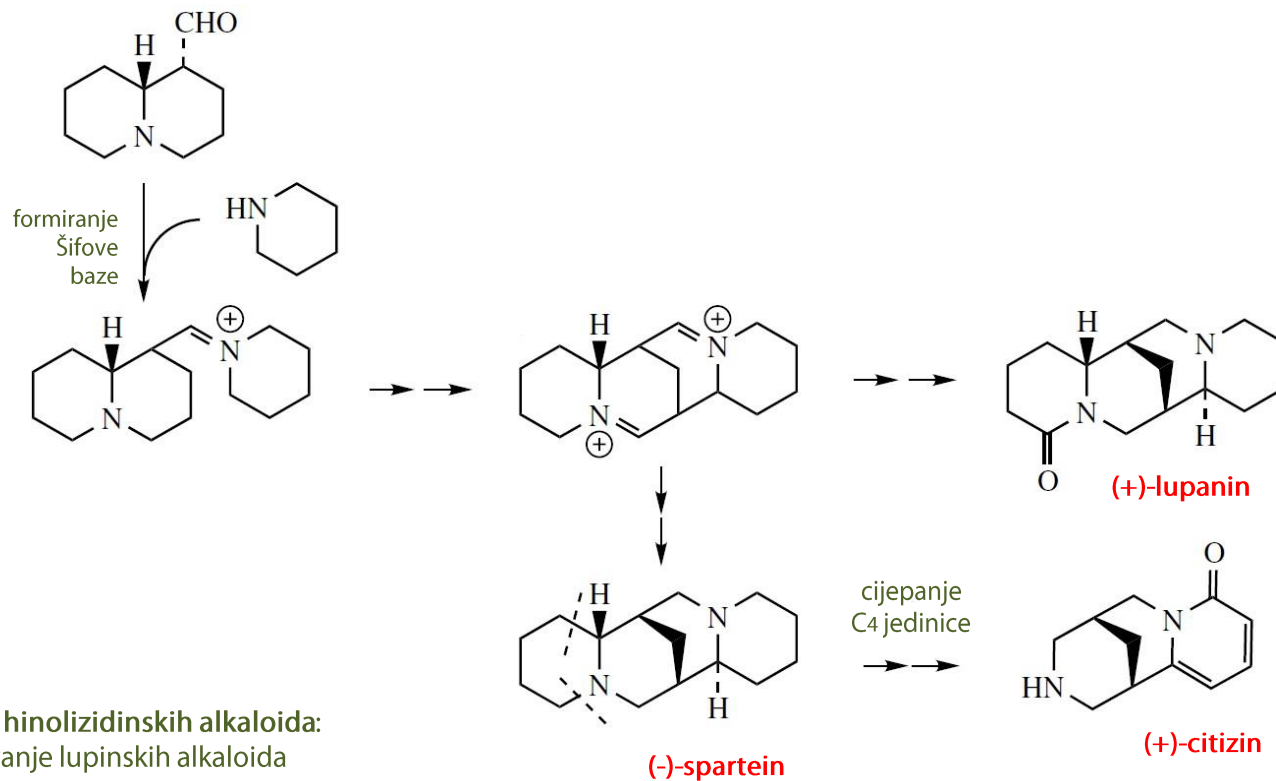
djelovanje

- Piperin izaziva depresiju CNSa; dokazano je antikonvulzivno djelovanje piperina kod pacova;
- Antioksidantna aktivnost sastojaka bibera.



piperin

Hinolizidinski alkaloidi



Lupinski alkaloidi



biološki
izvor

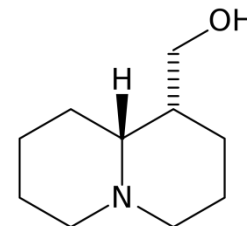
Toksične Fabaceae vrste

Lupinus, Cytisus, Laburnum



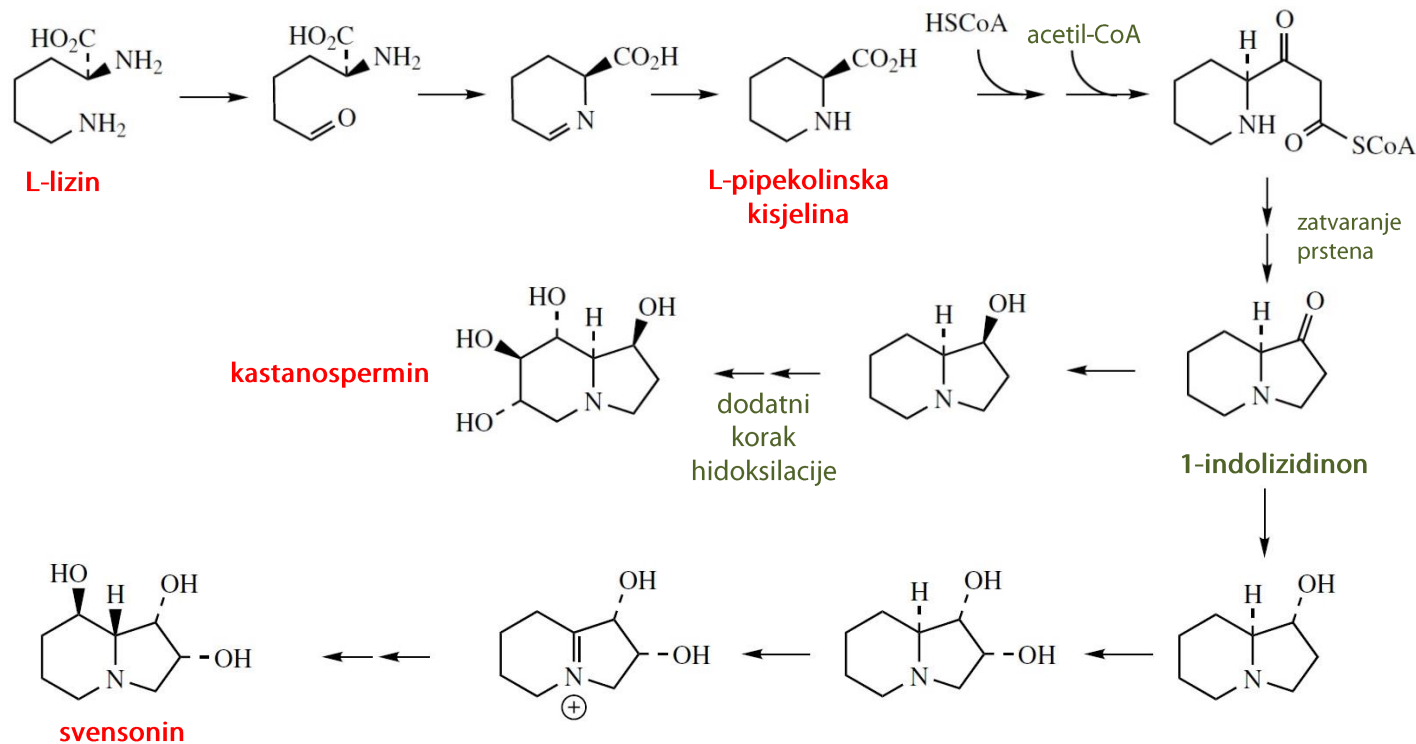
djelovanje

- **Ganglioplegici**: blokiraju prevođenje impulsa i sprječavaju depolarizaciju postsinaptičke membrane;
- **Sparteina** u obliku sulfata kao **antiaritmik**.



lupinin

Indolizidinski alkaloidi



Sinteza indolizidinskih alkaloida:
obrazovanje *kastanospermina* i *svensonina*

Svensonin & kastanospermin



biološki
izvor

Toksične Fabaceae vrste

Swainsona, Castanospermum, Astragalus, Oxytropis



- Hibridi pirolizidinskih i hinolizidinskih alkaloida.



djelovanje

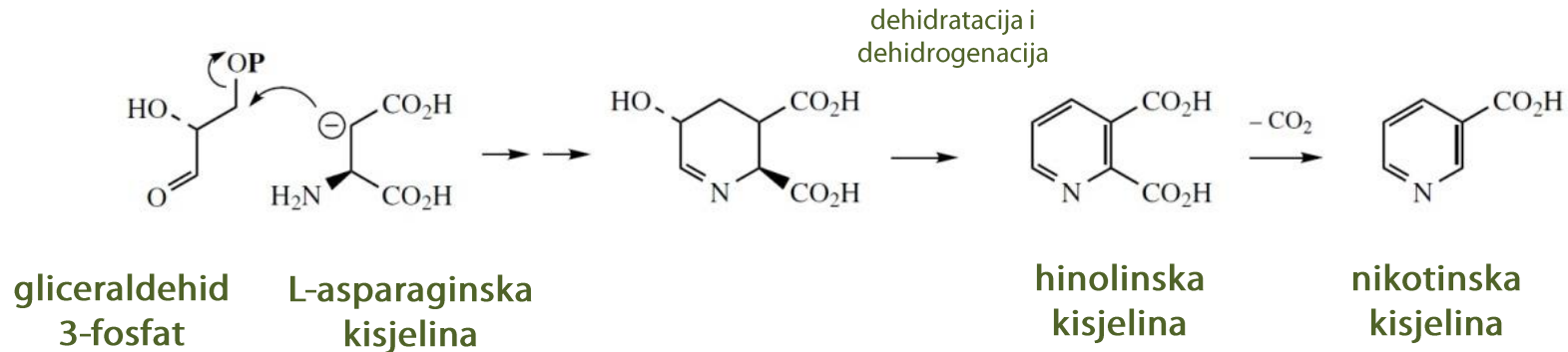
- Inhibiraju glukozidaze u *in vivo* sistemima: **antivirusno djelovanje** (protiv HIV i HCMC);
- *Kastanospermin* je potencijalni **antidijabetični, antikancerogeni i imunostimulirajući agens.**

3. Derivati nikotinske kisjeline

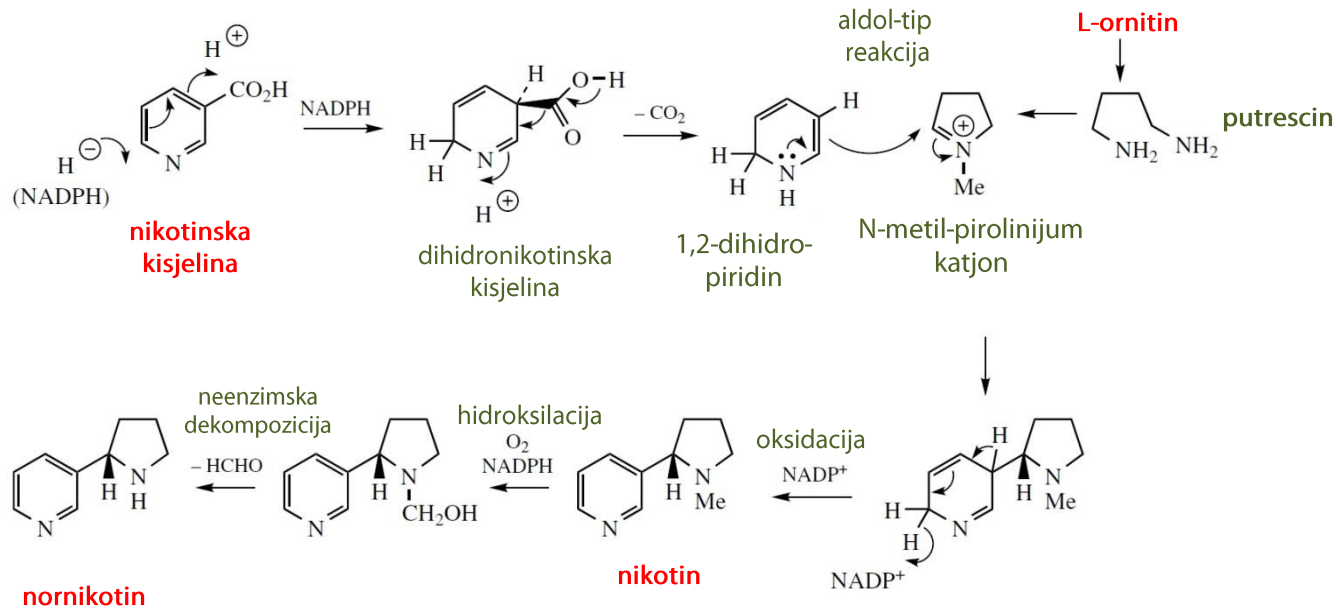


Sadrže piridinsko jezgro (piridinski alkaloidi).

- Nikotinska kisjeline (niacin, vitamin B₃) *nastaje od triptofana* ali se kod biljke duvan koriste *gliceraldehid-3-fostat* i *asparaginska kisjeline* kao prekursori;
- Pored piridinskog, pirolidinski (*nikotin*) i piperidinski (*anabazin*) prsten.

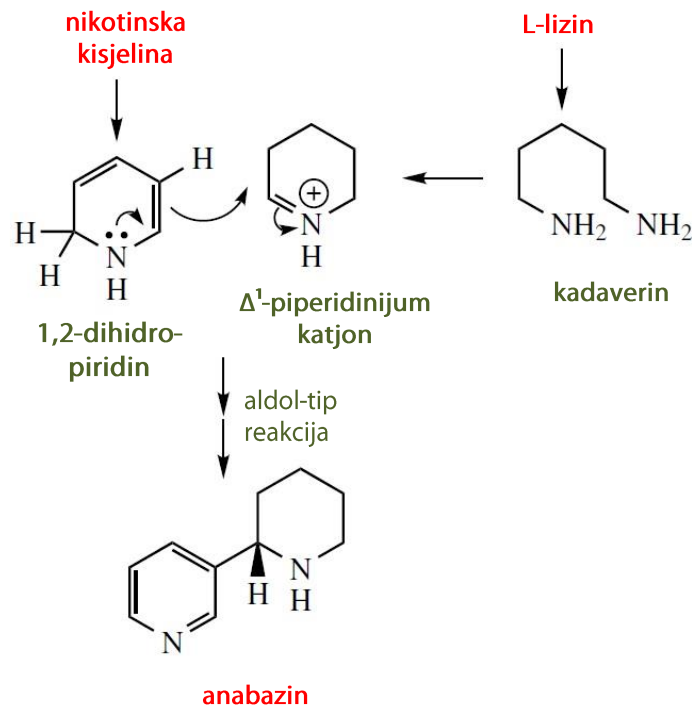


Piridinski alkaloidi



Sinteza piridinskih alkaloida:
obrazovanje *alkaloida duvana*

Piridinski alkaloidi



Sinteza piridinskih alkaloida:
obrazovanje *anabazina* koji se srijeće kao glavni alkaloid u herbi *Anabasis aphylla* (Chenopodiaceae); svijetložuta je uljasta tečnost koja se u biljnom tijelu nalazi u obliku rastvorenih soli sa oksalnom kiselinom; poznati je kontaktni insekticid

Nikotin



biološki
izvor

Nicotianae folium

Nicotiana tabacum, Solanaceae



djelovanje

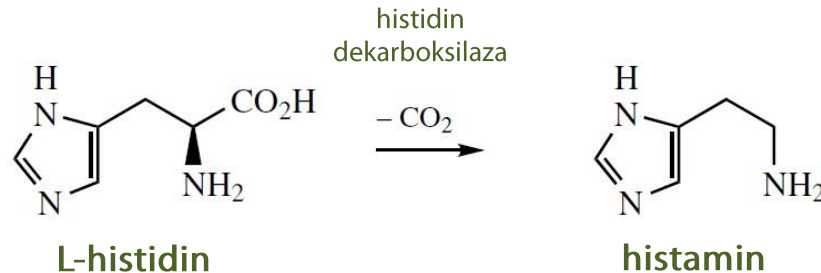
- Nikotin djeluje na **vegetativni nervni sistem** kratkom stimulacijom koja prelazi u trajnu depresiju svih vegetativnih ganglija;
- Slično djeluje i na **CNS** i **skeletnu muskulaturu**: uvijek prvo **stimuliše** pa onda **parališe**;
- Izaziva **vazokonstrukciju** i **povećava arterijski pritisak**.

4. Derivati histidina



Imidazolno jezgro formirano je još u prekursoru (imidazolni alkaloidi).

- Tipičan alkaloid ove grupe je **histamin**: uključen je u alergijske odgovore ljudskog organizma na ubode insekata i polenske alergije;
- **Glavni efekti histamina**: dilatacija krvnih sudova, inflamacija i otok tkiva, sužavanje disajnih puteva i anafilaktički šok (zbog pada krvnog pritiska);
- Rijetki među biljkama: u nekim Rutaceae i Cactaceae vrstama.



Alkaloidi jaborandusa



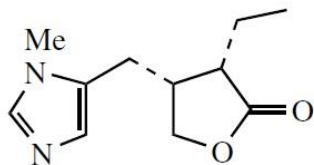
Jaborandi folium

biološki
izvor

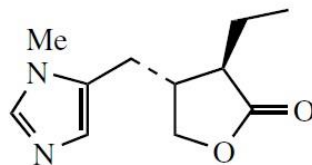
Pilocarpus jaborandi, *P. microphyllus*, Rutaceae



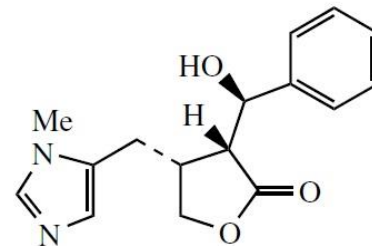
- Histidin je prekursor *pilokarpina*, *izopilokarpina* i *pilozina*.



pilokarpin



izopilokarpin



pilozin

Alkaloidi jaborandusa



djelovanje

- **Pilokarpin** ispoljava muskarinsku aktivnost acetilholina;
- Izaziva *kontrakciju mišića sfinktera pupile i cilijarne muskulature* što izaziva *kontrakciju dužice i miozu*; dreniranje tečnosti je time povećano pa se **smanjuje očni pritisak**;
- Pojačava **sekreciju** u organizmu, spazam glatke muskulature i uslovljava **bradikardiju**.



primjena

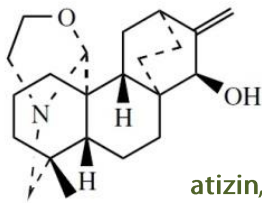
- Pilokarpin se koristi u obliku kapi i masti (1-2%) u oftalmologiji u **terapiji glaukoma**.

5. Terpenski alkaloidi

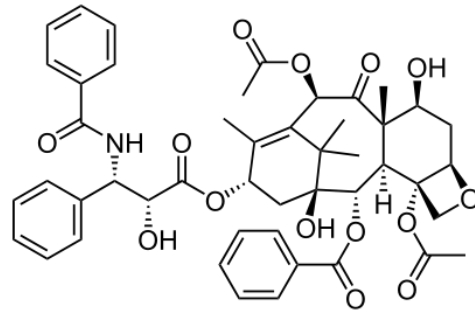


Pripadaju pseudoalkaloidima.

- Obrazuju se *izoprenskim biosintetičkim putem* (kao i svi terpenoidi);
- Malo su zastupljeni u terapiji;
- Monoterpenski: *Nuphar, Nymphaea* (Nymphaeaceae);
- Diterpenski: *Delphinium, Consolida* (Ranunculaceae), *Taxus* (Taxaceae).



atizin,
izolovan iz *Delphinium* vrsta



taksol,
antikancerogeni agens
izolovan iz *tise*

Alkaloidi jedića



Aconiti tuber

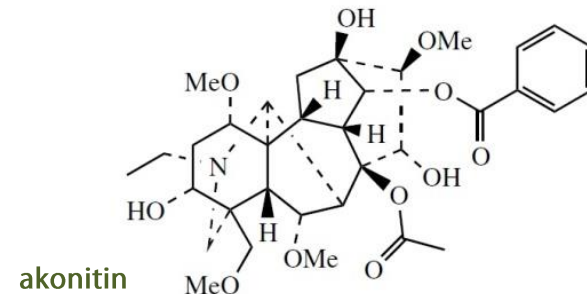
biološki
izvor

Aconitum pentheri, Ranunculaceae



djelovanje

- Alkaloidi izazivaju paralizu završetaka perifernih nerava;
- Najznačajniji je **akonitin**; manje doze izazivaju aritmiju, a djeluju i lokalno anestetički i midrijatično.



6. Steroidni alkaloidi



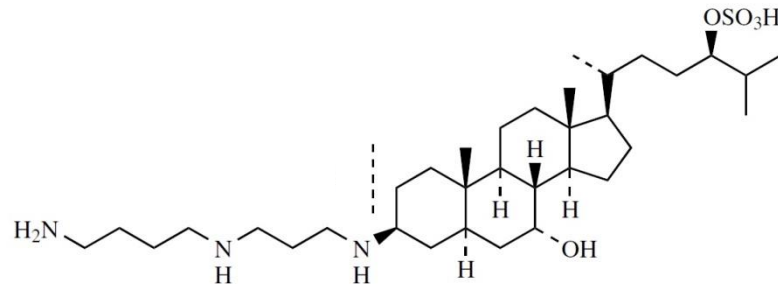
Pripadaju pseudoalkaloidima.

- Vode porijeklo od MEP i puta mevalonske kisjeline;
- Na osnovu broja C-atoma osnovnog skeleta: sa 21, sa 24 i sa 27 C-atoma;
 - **C21 alkaloidi:** derivati pregnana, N je supstituent na C3 i/ili C20 položajima;
 - **C24 alkaloidi:** derivati cikloartenola, N je supstituent na C3 i/ili C20 položajima;
 - **C27 alkaloidi:** 1) *solanidin*, 2) *spirosolan*, 3) *C-nor-D-homo* tip i 4) tip *cevana*.

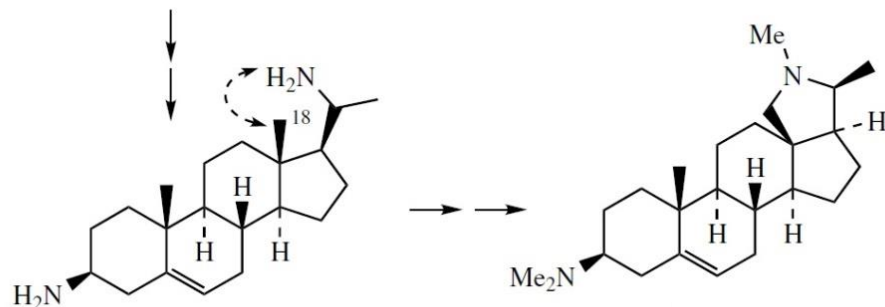
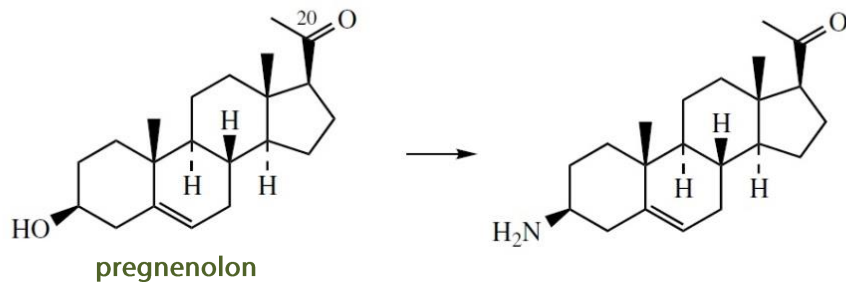
C21 alkaloidi

- Kod biljaka u vrstama porodica Apocynaceae i Buxaceae;
- C21 derivati pregnana su značajni *animalni hormoni* i intermedijeri na putu sinteze drugih steroidnih derivata (*kardiotoničkih heterozida*);
- Steroidni poliamin **skvalamin** izolovan iz jetre ajkule *Squalus acanthius*: jaka antimikrobna aktivnost.

skvalamin,
antimikrobni agens širokom spektra:
protiv bakterija, gljiva, protozoa i virusa (uključujući i HIV);
sadrži poliaminski lanac *spermidin* koji je široko
rasprostranjen u živom svijetu

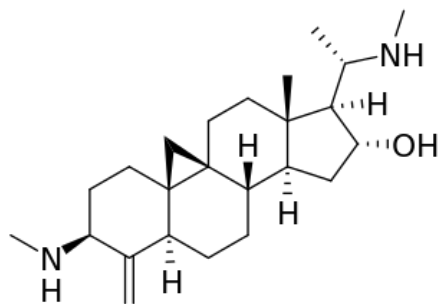


C21 alkaloidi *Holarrhena* vrsta

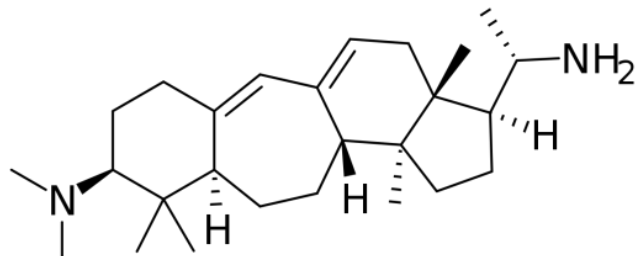


C24 alkaloidi

- Kod vrsta porodice Buxaceae;
- Pored klasičnog skeleta cikloartenola (pr. ciklobuksin) neki na položaju C4 imaju uvedenu metil grupu ili imaju 7-člani prsten koji nastaje otvaranjem skeleta u položaju 9,10 i uklapanjem ciklopropanskog prstena (pr. buksamin kod *Buxus sempervirens*).



ciklobuksin



buksamin

C27 alkaloidi

- Kod vrsta porodica Liliaceae:
 - *solanidin tip*,
 - *C-nor-D-homo tip*: C-skelet gubi jedan atom a prsten D se proširuje i dolazi do kondenzacije indolizidinskog prstena,
 - *tip cevana*: reciklizacijom i uvođenjem piperidinskog N na položaj C18 što vodi stvaranju heksacikličnog skeleta;
- Kod vrsta porodice Solanaceae:
 - *spirosolan tip*: pr. *solasonin* i *tomatin*,
 - *solanidin tip*: pr. *solanin*.



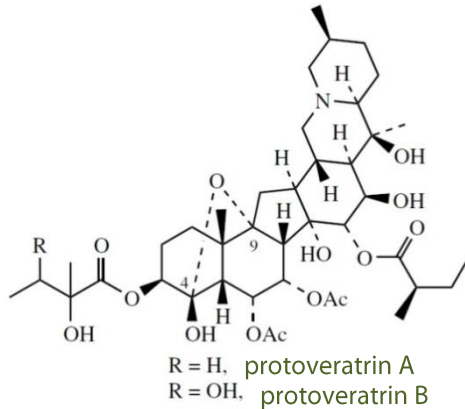
Alkaloidi čemerike



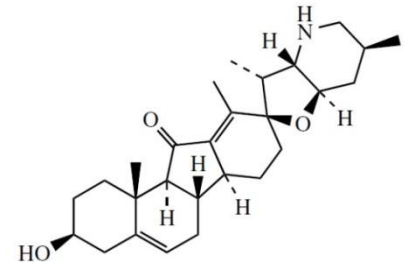
biološki
izvor

Veratri radix et rhizoma

Veratrum album, V. nigrum, V. viride, Liliaceae

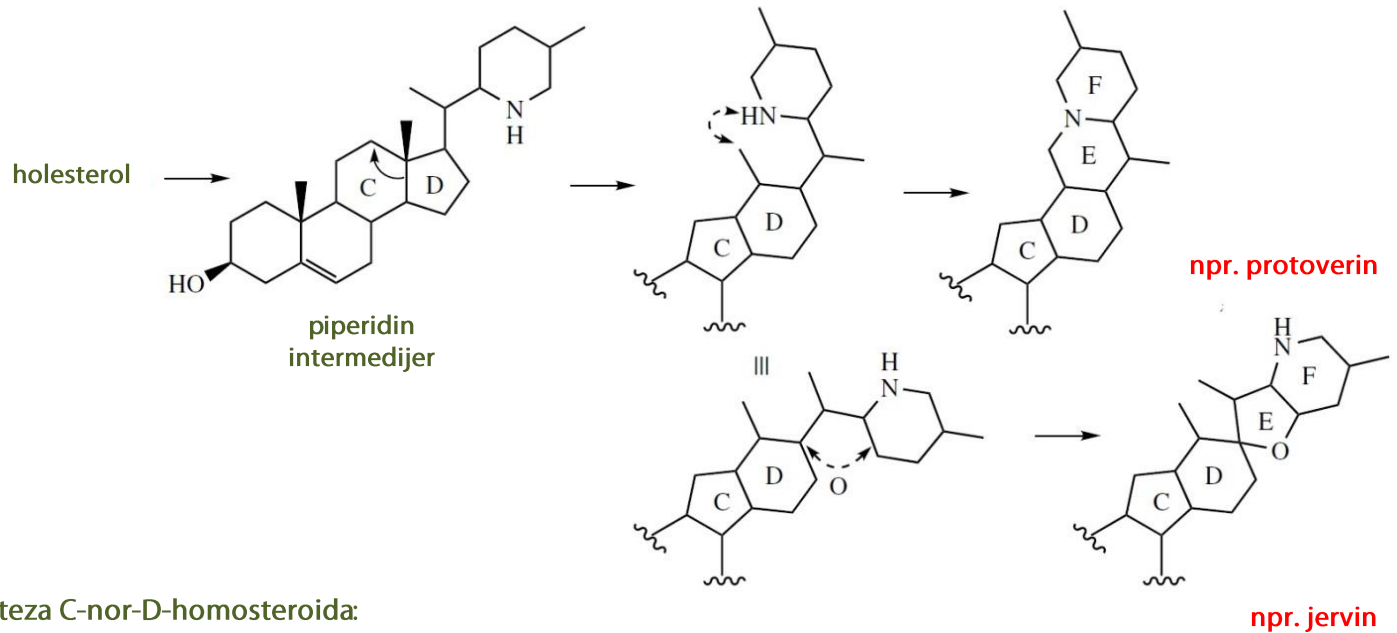


protoveratrin, estri *protoverina* ;
karakterišu se fuzijom 2 dodatna 6-člana prstena na osnovni C-nor-D-homo skelet; hipotenzivni su agensi



jervin, primjer tipičnog homosteroida;
pokazuje teratogene efekte

Alkaloidi čemerike



Sinteza C-nor-D-homosteroida:
prekursor je *holesterol* a promjene počinju
gubitkom grupe na C12 poziciji

Solanum-alkaloidi

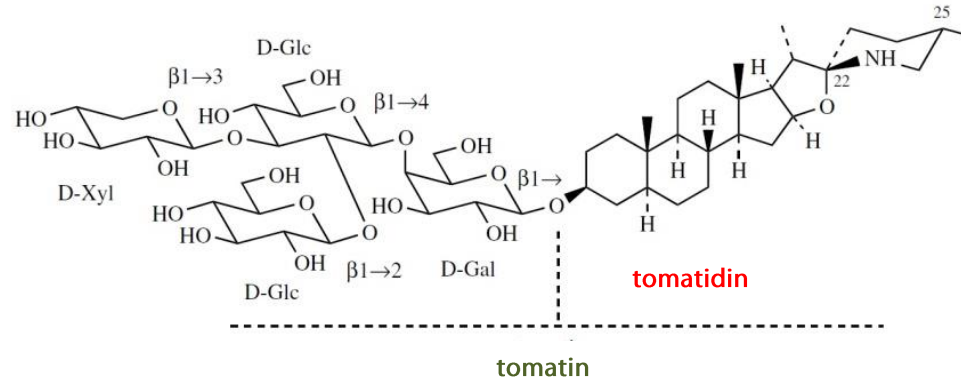


biološki
izvor

Mnoge Solanum vrste

S. dulcamara, *S. nigrum*, *S. pseudocapsicum*,
S. tuberosum, *S. laciniatum*, Solanaceae

- U biljnom tkivu kao heterozidi: povezani sa tri- ili tetrasaharidima.

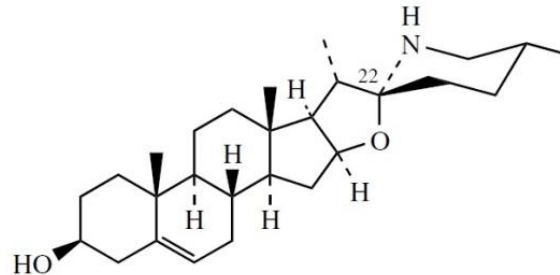


Solanum-alkaloidi

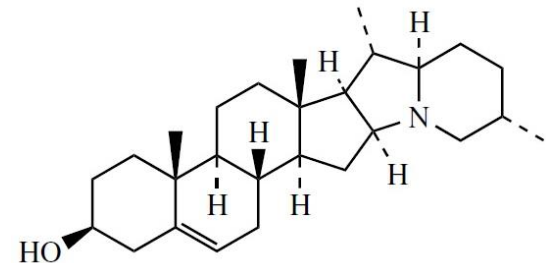


djelovanje

- Antimikrobno djelovanje;
- Droge se koriste kao **diuretici** i eksterno kod **neuralgija**; kao sirovine za ekstrakciju steroidnih alkaloida koji služe kao osnov za polusintetičko dobijanje *steroidnih hormona*.



solasodin: pripada *spirosolanskom* tipu gdje je N u sastavu *okso-azospirodekanske* strukture



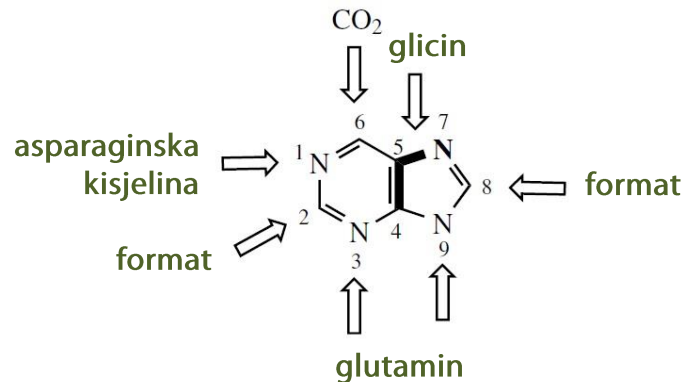
solanidin: pripada *solanidinskom* tipu koji sadrži indolizidinski ostatak

7. Purinski alkaloidi



Pripadaju pseudoalkaloidima.

- Ne vode porijeklo niti od jedne određene aminokisjeline;
- Purinski skelet nastaje kondenzacijom *pirimidinskog* i *imidazolinskog jezgra*: postupno se usložnjava vezivanjem manjih jedinjenja primarnog metabolizma a najznačajnije je **glicin** koji obezbjeđuje C₂N jedinicu.

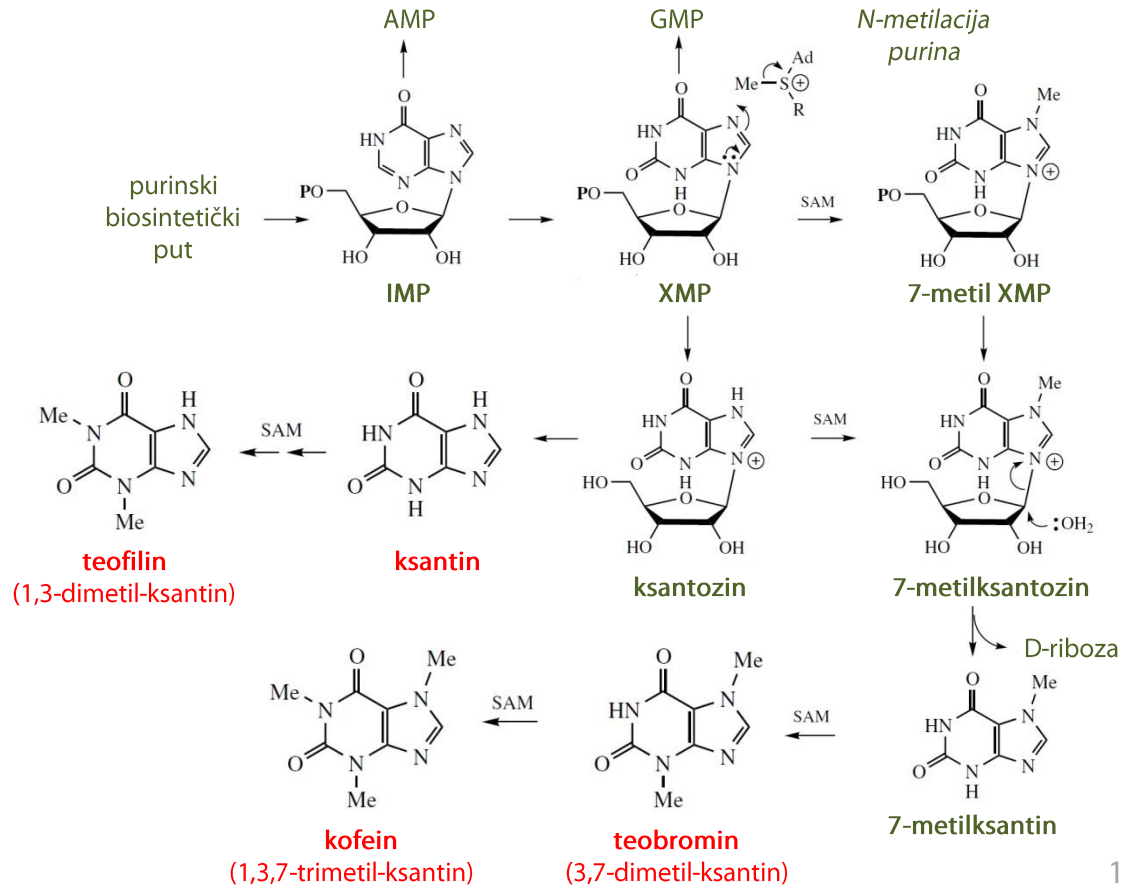


Purinski derivati

- Purin je amfoternog karaktera i rastvara se u toploj vodi i rastvaračima koji sadrže hlor (*razlika u odnosu na klasične alkaloide*);
- Porijeklo purinskih derivata je blisko vezano za porijeklo *purinskih baza* – adenina i guanina;
- Sinteza nukleotida AMP (*adenozin-5-monofosfata*) i GMP (*guanozin-5-monofosfata*) odvija se od IMP (*inozin-5-monofosfata*) i XMP (*ksantozin-5-monofosfata*);
- Purinski alkaloidi nastaju od XMP: *ksantini* (2,6-dioksimurini), oksidovani purinski derivati, rijetko su zastupljeni u biljkama a najrasprostranjeniji su kofein, teobromin i teofilin.



Putevi sinteze



Kofein



biološki
izvor

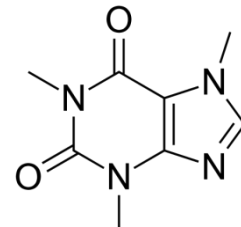
Coffeae semen, Theae folium, Colae semen

Coffea arabica (Rubiaceae), *Thea sinensis* (Theaceae),
Cola nitida, *C. acuminata* (Sterculiaceae)



djelovanje

- *Poboljšava respiraciju: povećava osjetljivost centra za disanje prema CO₂;*
- *Poboljšava kognitivne sposobnosti; smanjuje osjećaj zamora; izaziva ubrzanje rada srca; djeluje kao slab diuretik.*



Teobromin



biološki
izvor

Cacao semen, Theae folium, Colae semen

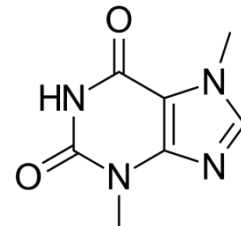
Theobroma cacao (Sterculiaceae), *Thea sinensis* (Theaceae),
Cola nitida, *C. acuminata* (Sterculiaceae)



djelovanje

- Dilatira krvne sudove bubrega i povećava **glomerularnu filtraciju** (djeluje umjereno *diuretično*);
- Na disanje djeluje kao kofein ali značajno slabije.

Alkaloidi



Teofilin



biološki
izvor

Theae folium, Colae semen

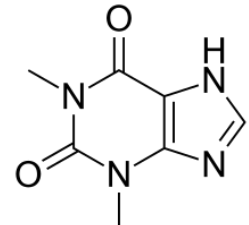
Thea sinensis (Theaceae),

Cola nitida, C. acuminata (Sterculiaceae)



djelovanje

- Nespecifični *dilatator glatke muskulature bronhija*;
- Kao i teobromin, dilatira krvne sudove bubrega i povećava glomerularnu filtraciju (djeluje umjereno *diuretično*), a djeluje i na disanje (kao kofein ali značajno slabije).



Pitanja?



- Koji su alkaloidni derivati ornitina?
- Šta su hiosciamin, atropin i skopolamin?
- Odakle se izoluje kokain?
- Koji su alkaloidni derivati lizina?
- Koji su derivati nikotinske kisjeline?
- Koji su alkaloidi jaborandusa?
- Šta je akonitin?
- Koji su steroidni alkaloidi?
- Šta su kofein, teobromin i teofilin?

