

ALKALOIDI



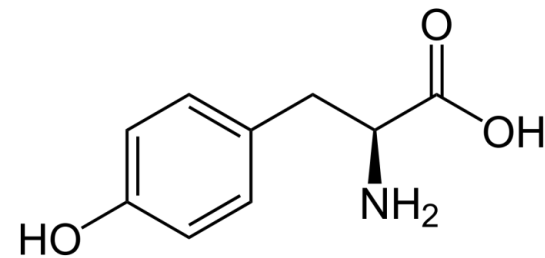
Farmakognozija I
Mijat Božović

8. Derivati tirozina



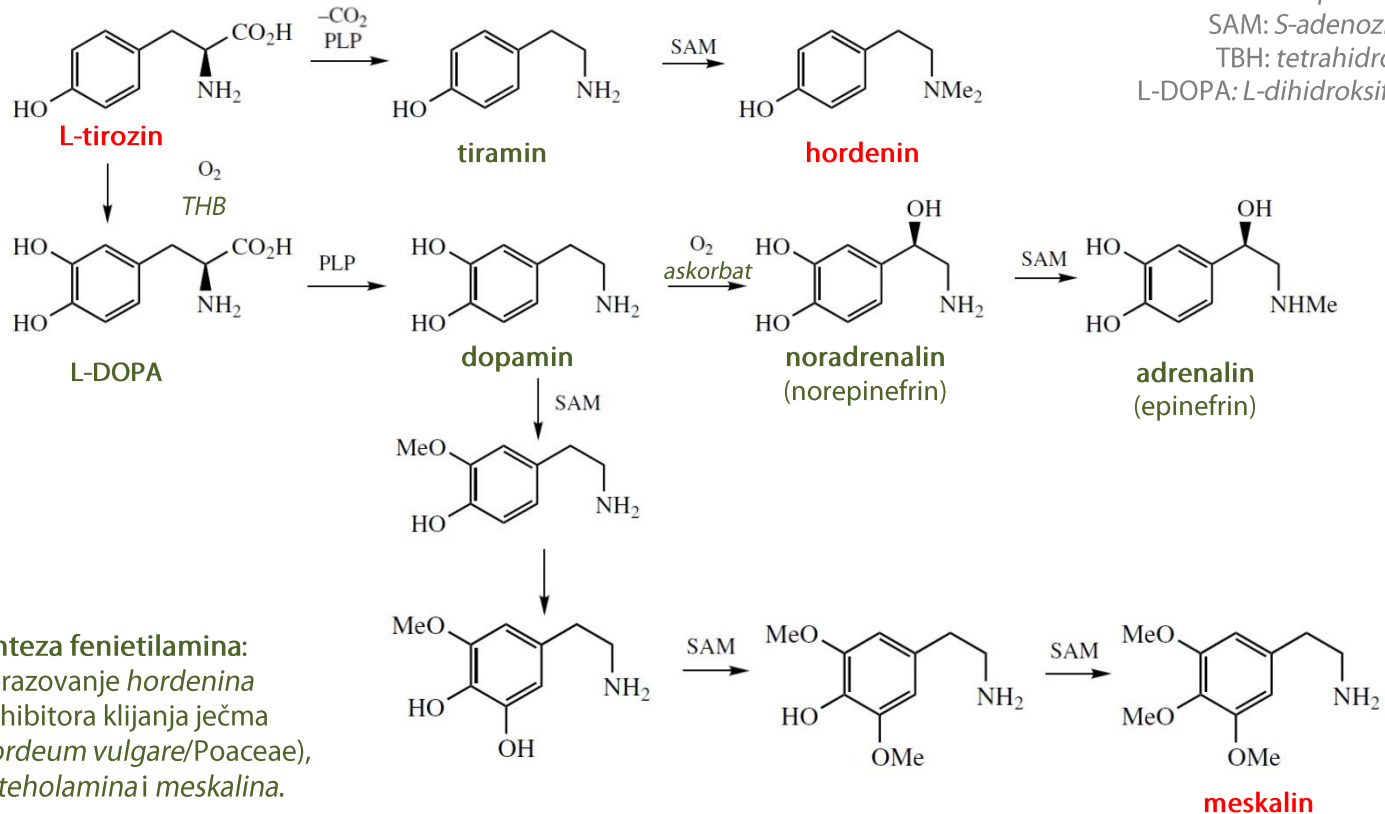
Obezbjeđuje C_6C_3 (C_6C_2 i C_6C_1) i C_6C_2N gradivne jedinice.

- Aromatična aminokisjelina koja je derivat puta šikiminske kisjeline;
- Obrazuje feniletilamine (*protoalkaloide*) i jednostavne tetrahidroizohinolinske alkaloide;
- Grupe u kojima fenolna oksidativna spajanja igraju ključnu ulogu: modificirani benziltetrahidroizohinolinski, fenetilizohinolinski i terpenoid tetrahidroizohinolinski alkaloidi.



L-tirozin

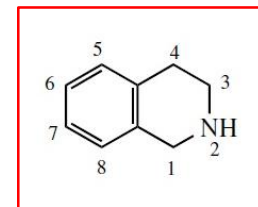
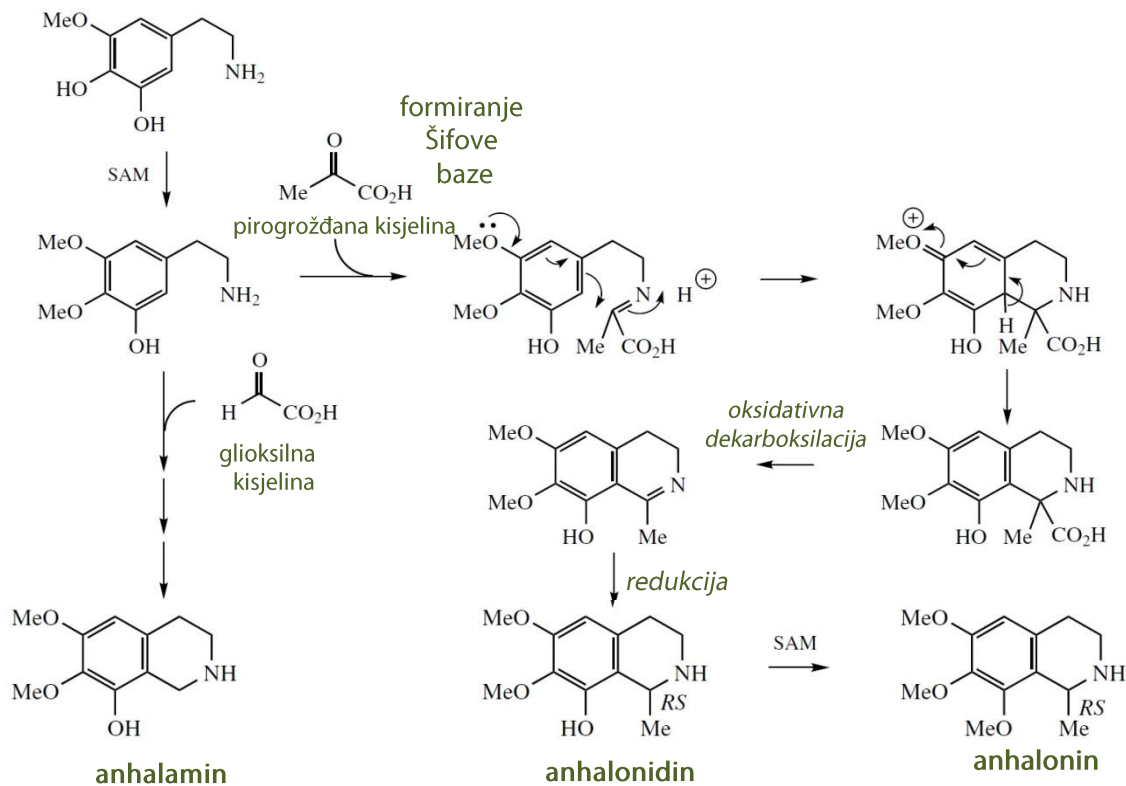
Feniletilamini



PLP: *piridoksal fosfat*
 SAM: *S-adenozilmetionin*
 TBH: *tetrahidrobiopterin*
 L-DOPA: *L-dihidroksifenilalanin*

Sinteza fenietilamina:
 obrazovanje *hordenina*
 (inhibitora klijanja ječma
Hordeum vulgare/Poaceae),
 kateholamina i *meskalina*.

Jednostavni tetrahidroizohinolini



tetrahidroizohinolin

Sinteza jednostavnih tetrahidroizohinolina: obrazovanje anhalamina, anhalonidina i anhalonina.

Alkaloidi pejotl kaktusa



biološki
izvor

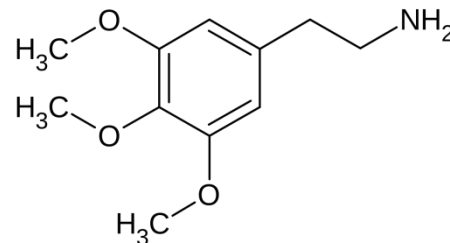
Peyotl

Lophophora williamsii, Cactaceae

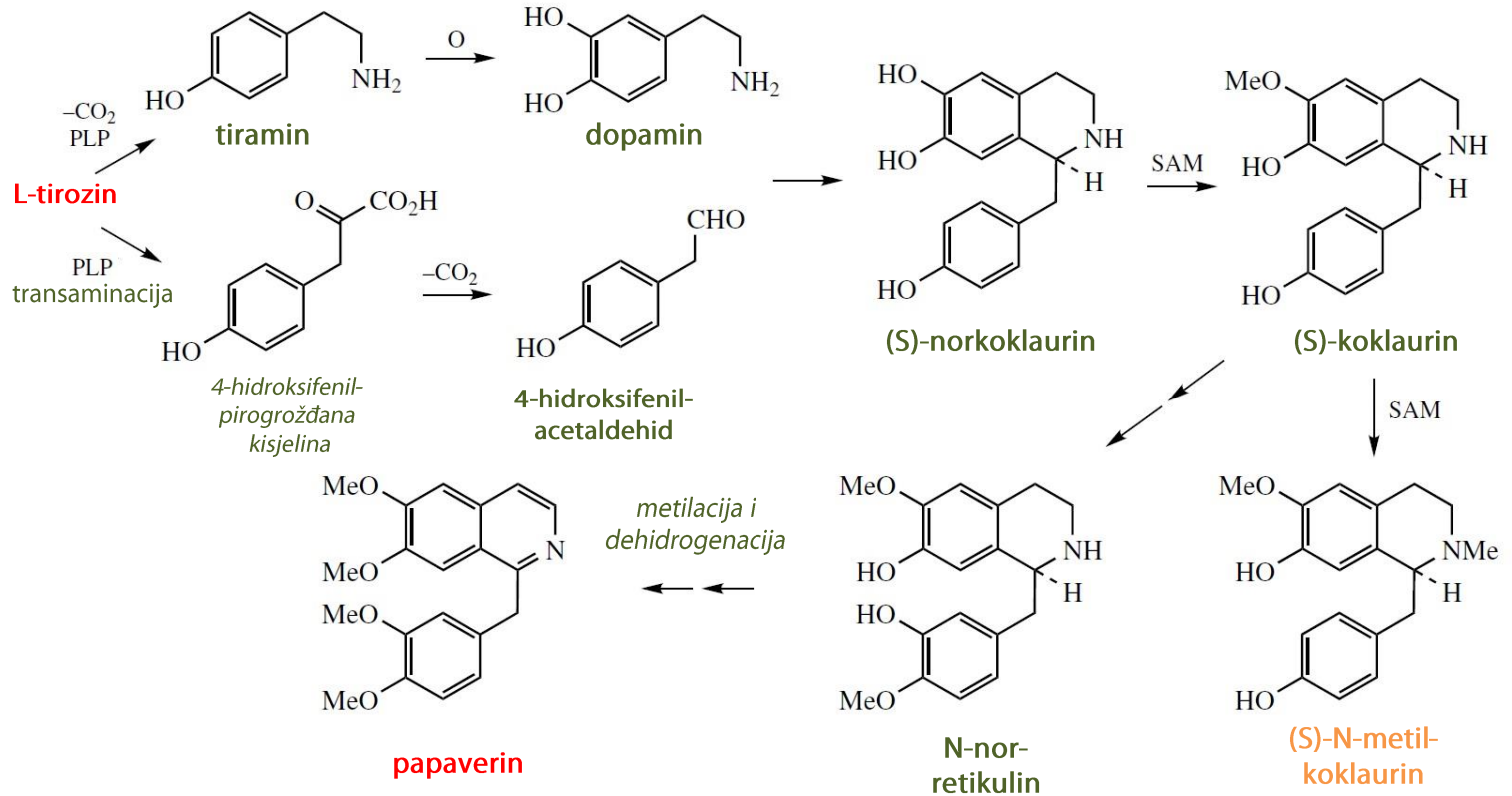


- **Meskalin** (3,4,5-trimetoksifeniletamin) je dominantan sastojak a pored njega zastupljeni su i tetrahidroizohinolinski alkaloidi anhalonidin, anhalonin i anhalamin.

Meskalin je uljasta tečnost sa jakim psihoaktivnim i halucinogenim svojstvima; djeluje na CNS i izaziva jake slušne i vizuelne halucinacije.

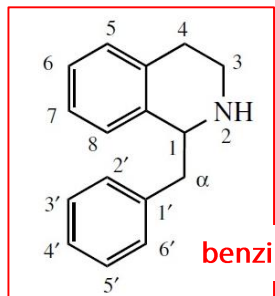


Benziltetrahydroizohinolini

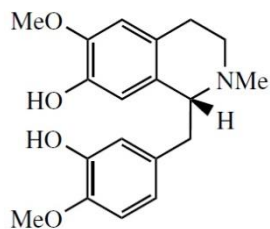


Sinteza benziltetrahydroizohinolinskog skeleta:
obrazovanje intermedijera (S)-N-metil-koklaurina i alkaloida papaverina.

Benziltetrahidroizohinolini

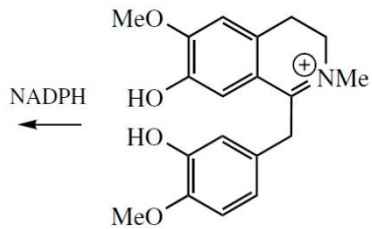


benziltetrahidroizoholin

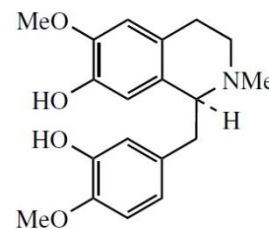


(R)-retikulin

morfinani

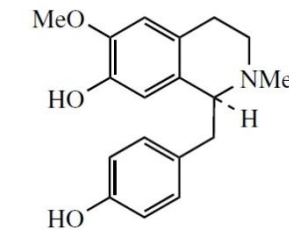


1,2-dehidroretikulinijum katjon



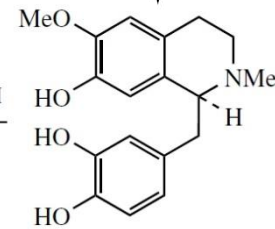
(S)-retikulin

aporfini
protoberberini
benzofenantridini



(S)-N-metil-koklaurin

O₂
askorbat



(S)-3'-hidroksi-N-metilkoklaurin

NADPH

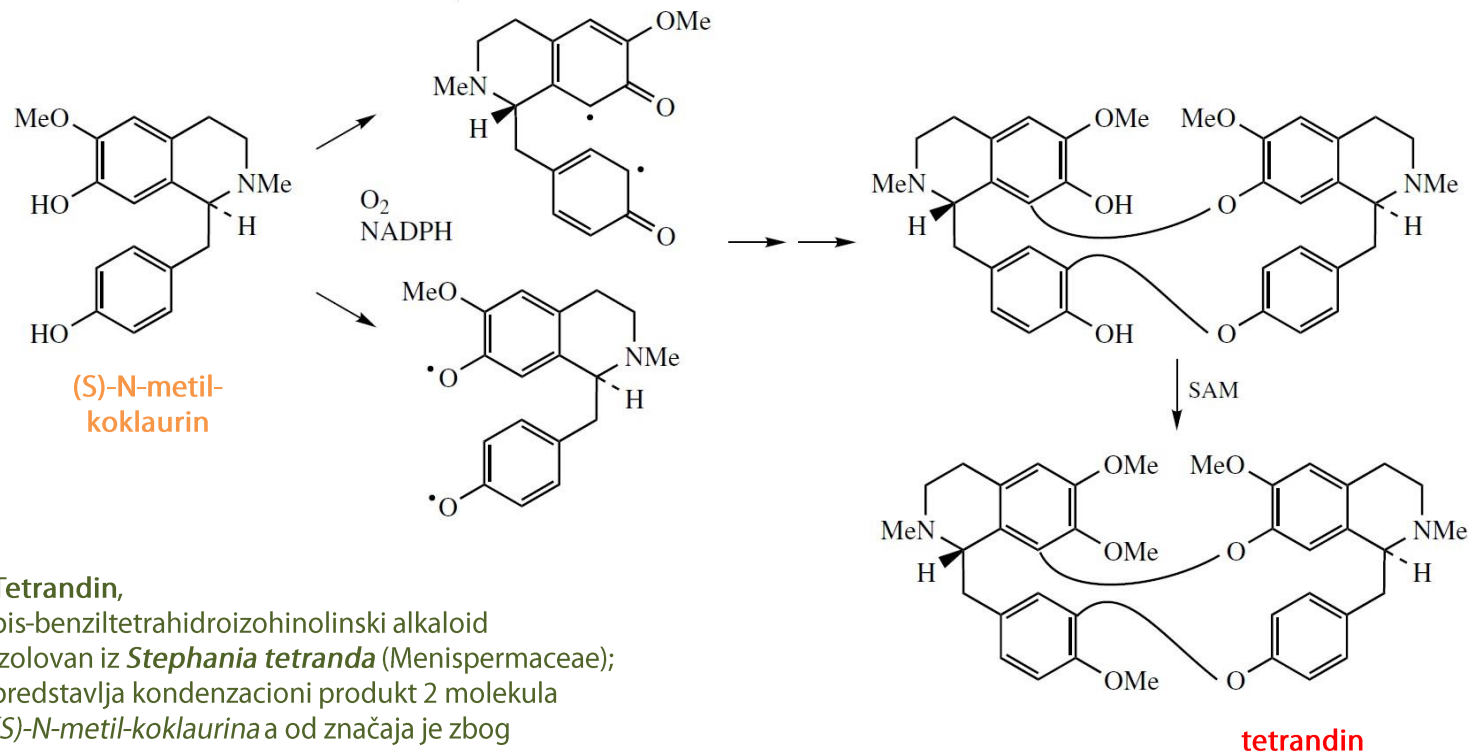
NADP⁺

SAM

Sinteza benziltetrahidroizohinolinskog skeleta:

obrazovanje *retikulina*, ključnog intermedijera u nastanku drugih alkaloida.

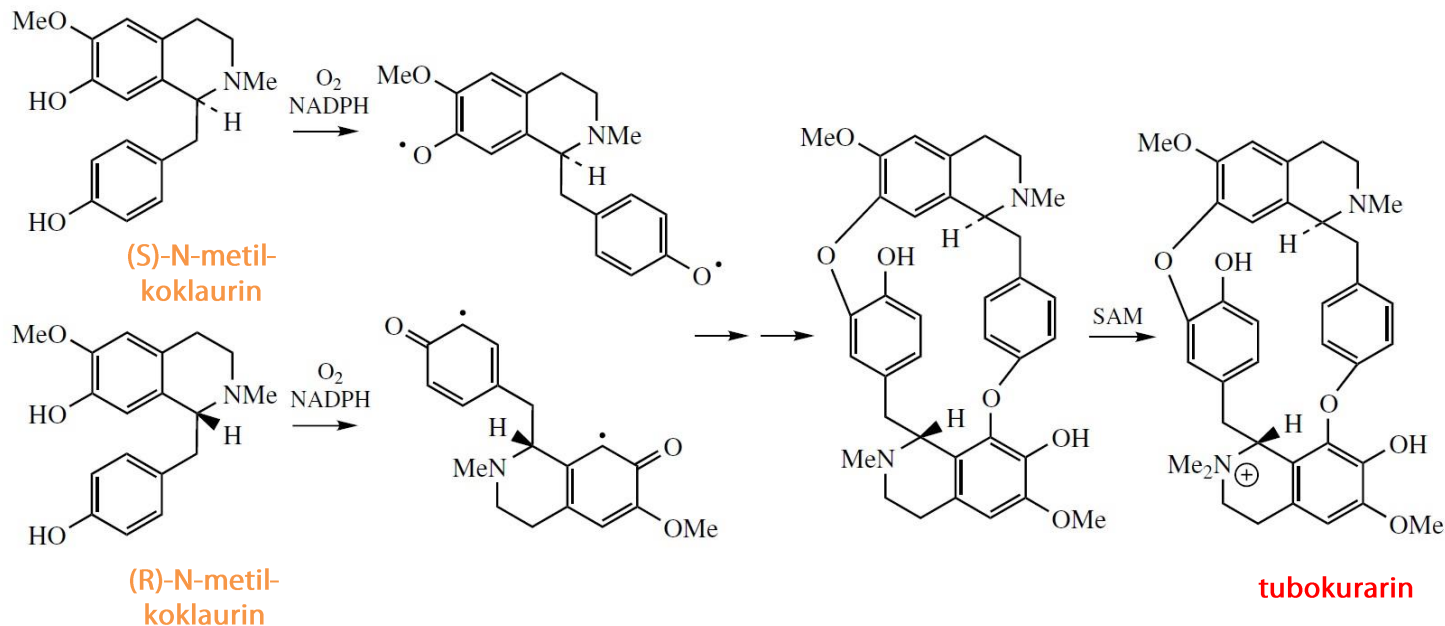
Bis-benziltetrahydroizohinolini



Tetrandin,

bis-benziltetrahydroizohinolinski alkaloid izolovan iz *Stephania tetrandia* (Menispermaceae); predstavlja kondenzacioni produkt 2 molekula (S)-N-metil-koklaurina a od značaja je zbog sposobnosti da blokira Ca-kanale i time potencijalne primjene u tretmanu kardiovaskularnih oštećenja.

Bis-benziltetrahydroizohinolini



Tubokurarin je glavna aktivna komponenta iz otrova strijela kurareaa dobija se od *Chodrodendron tomentosum* (Menispermaceae); predstavlja kondenzacioni produkt molekula (S)-N-metil-koklaurina i (R)-N-metil-koklaurina; primjenjivao se ranije kao *miorelaksant* u hirurgiji toraksa i abdomena a danas se koriste polusintetički derivati.

Tub-kurare



biološki
izvor

Menispermaceae vrste

Chondrodendron, Sciadontenia, Abuta, Telitoxicum

- Alkaloidi bis-benziltetrahidroizohinolinskog tipa: (+)-tubokurarin i (+)-izohondrodendrin kao najvažniji.



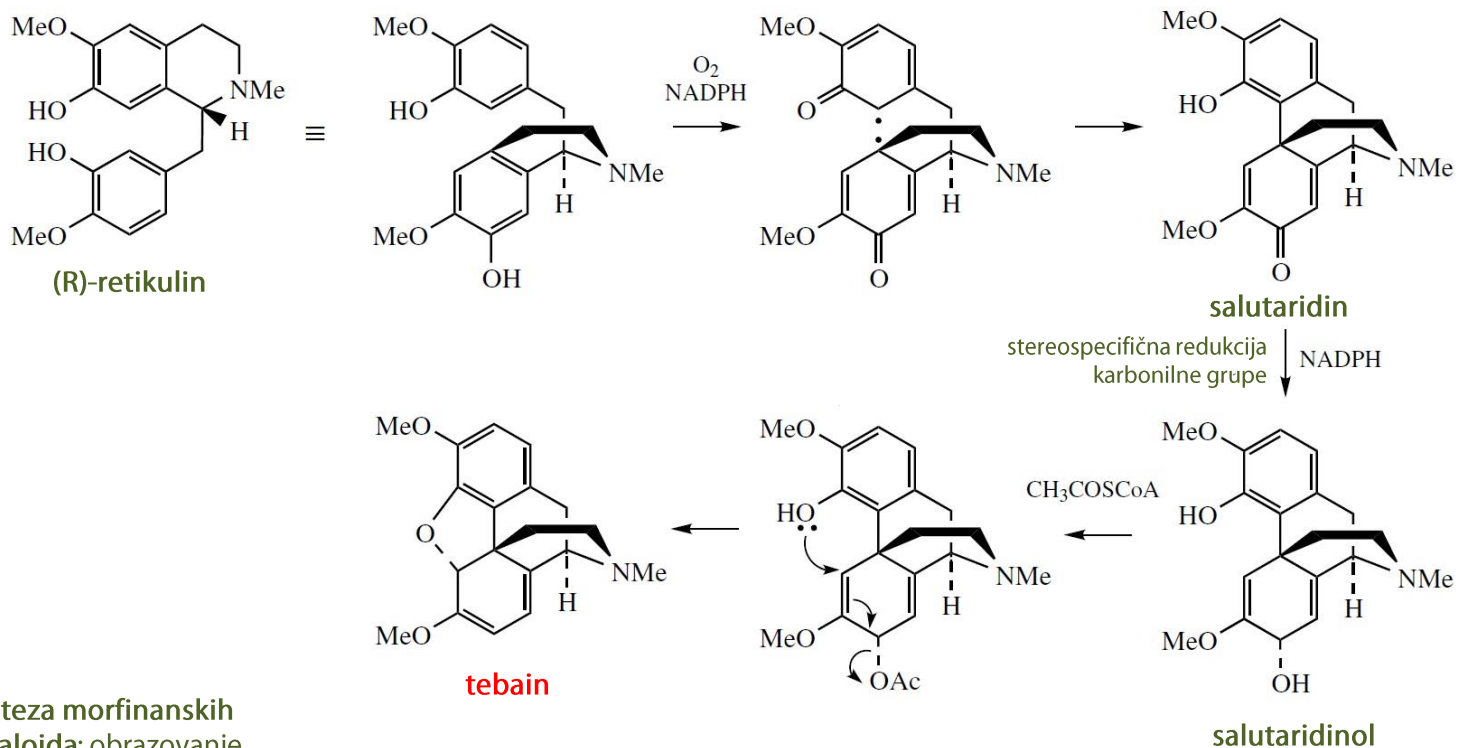
djelovanje

- Glavno dejstvo (+)-tubokurarina je paraliza motornih ploča skeletnih mišića (*neuromuskulatornih sinapsi*) – usljed povećanja praga motornih ploča prema acetil-holinu.

Alkaloidi

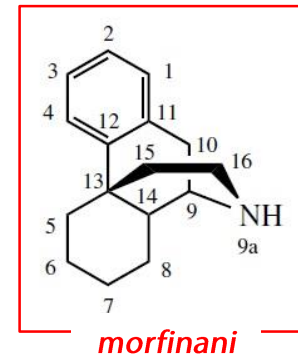
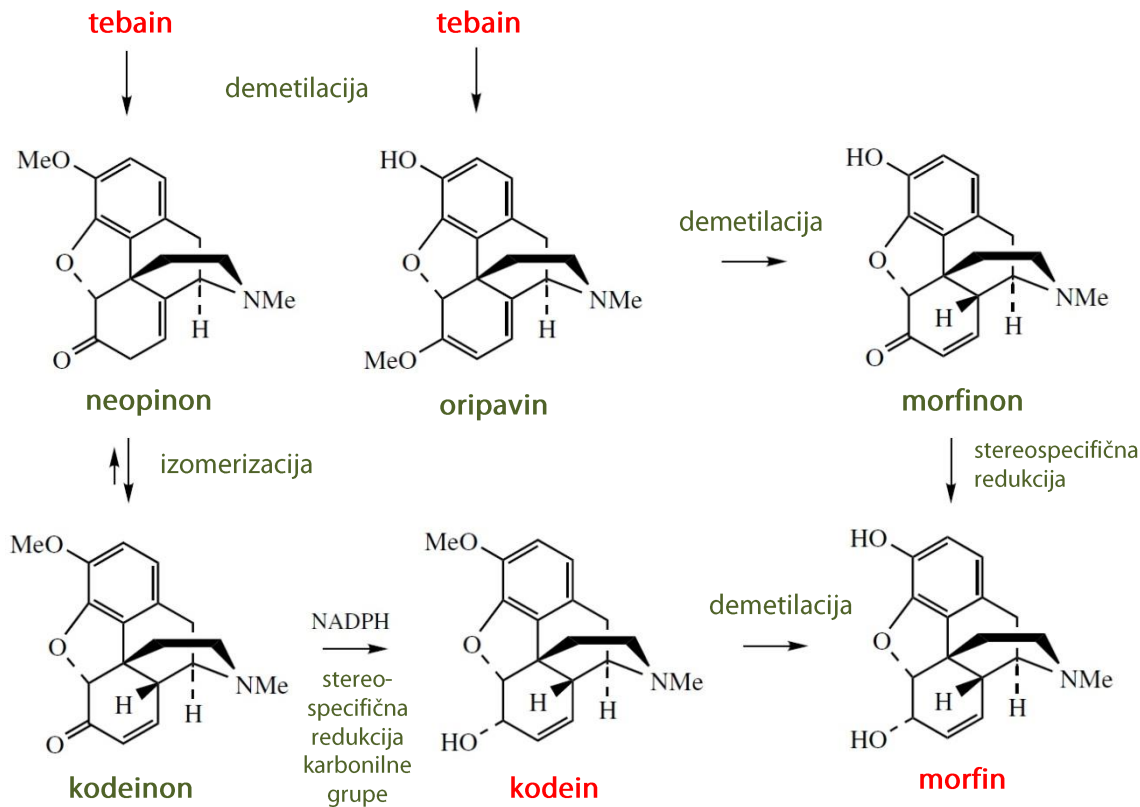


Modifikovani benziltetrahidroizohinolini



Sinteza morfinanskih
alkaloida: obrazovanje
tebaina od *salutaridina*.

Modifikovani benziltetrahidroizohinolini



Sinteza morfinanskih
alkaloida: obrazovanje
kodeina i morfina.

Morfinanski alkaloidi



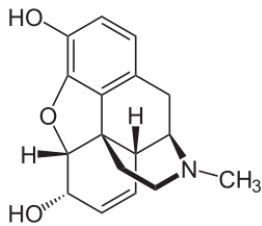
Opium crudum

biološki
izvor

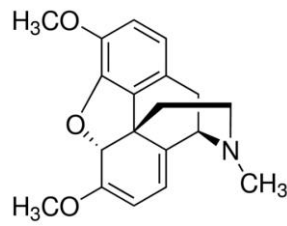
Papaver somniferum, Papaveraceae



- Specifični su samo za *Papaver vrste*: morfin, kodein (pravi morfinani) i tebain (morfinandien).

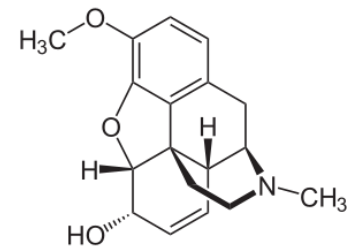


morfin



tebain

(3,6-dimetil-morfin)



kodein

(3-metil-morfin)

Morfinanski alkaloidi

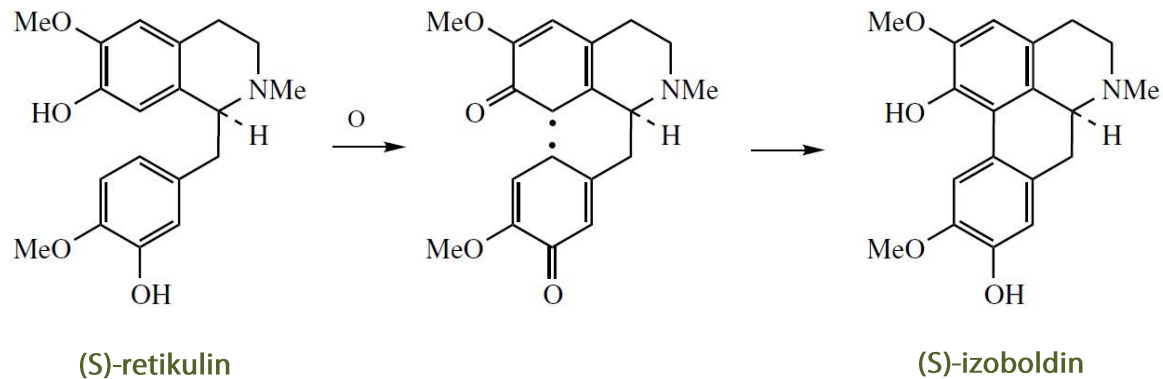


djelovanje

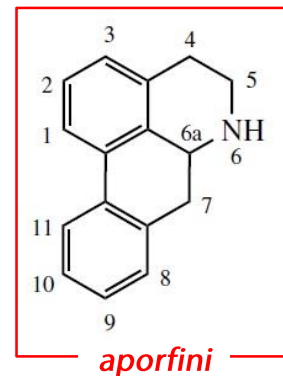
- **Morfin** djeluje na CNS: kroz analgeziju, depresiju disanja, inhibiciju refleksa kašlja i promjene u ponašanju i zavisnost;
- Periferni efekti morfina: pojačan tonus glatke muskulature, opuštanje poprečno-prugaste i kontrakcija sfinktera;
- *Parenteralno* ili *per os* koristi se kao **analgetik** kod određenih akutnih i jakih bolova;

- **Kodein** djeluje depresivno na centar za kašalj, slično i na centar za disanje;
- Direktnim djelovanjem na glatku muskulaturu izaziva bronhospazam, umanjuje sekreciju i lučenje histamina;
- Slab je analgetik.

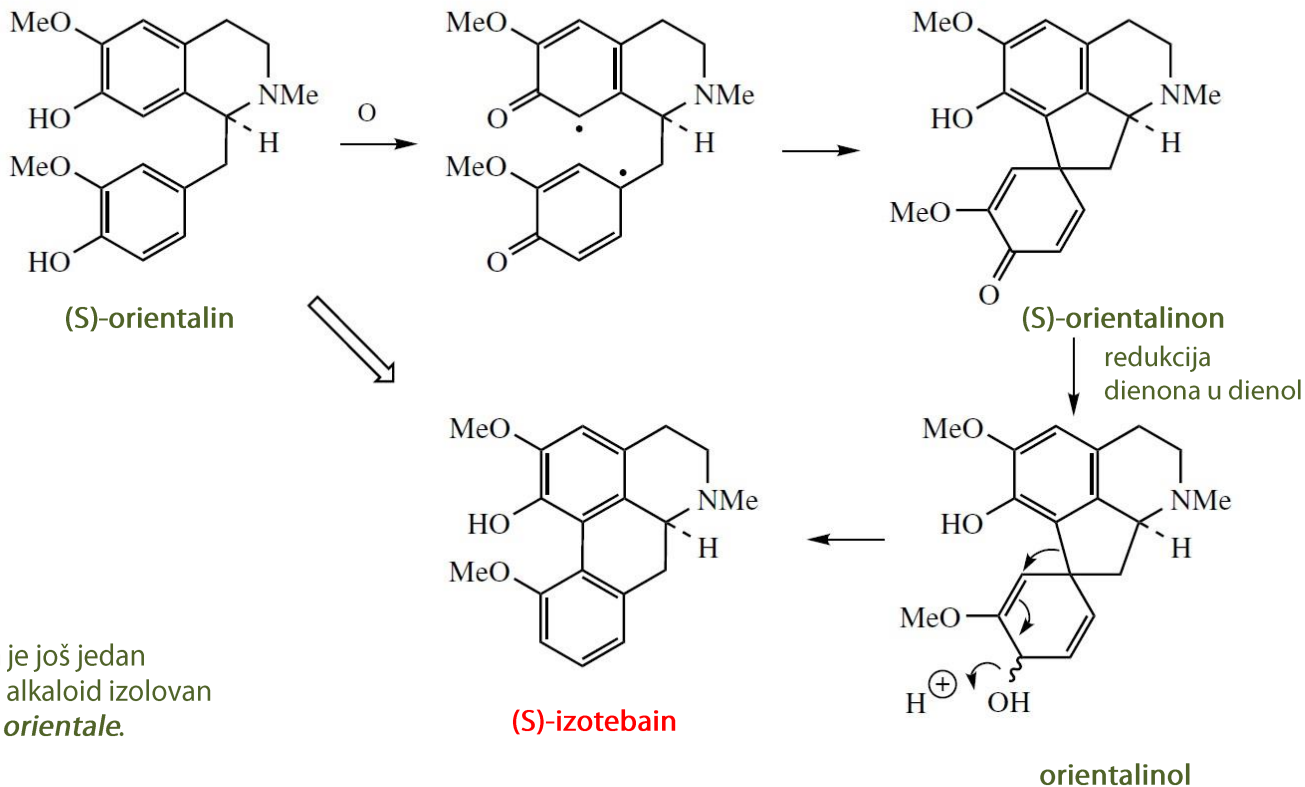
Aporfinski alkaloidi



Izoboldin je minorni sastojak opijumskog maka *P. somniferum*. Druge vrste poput *P. orientale* i *P. pseudoorientale* poznate su po sintezi aporfinskih alkaloida.



Aporfinski alkaloidi



Izotebain je još jedan aporfinski alkaloid izolovan iz vrste *P. orientale*.

Boldin



Boldi folium

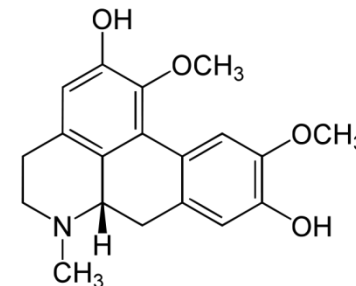
biološki
izvor

Peumus boldus, Monimiaceae

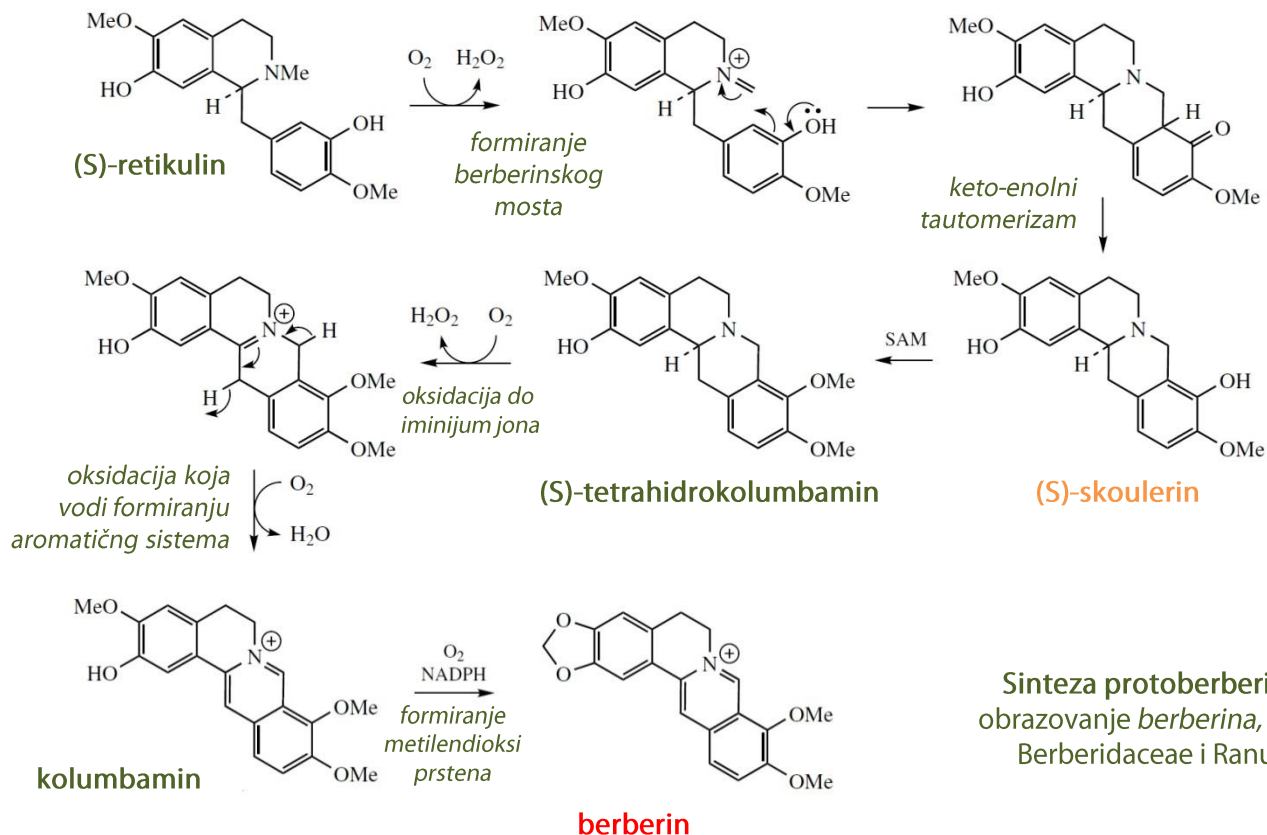


djelovanje

- Pojačava sekreciju žuči (koristi se kao holeretik i holagog);
- Djeluje i spazmolitički na glatku muskulaturu crijeva.



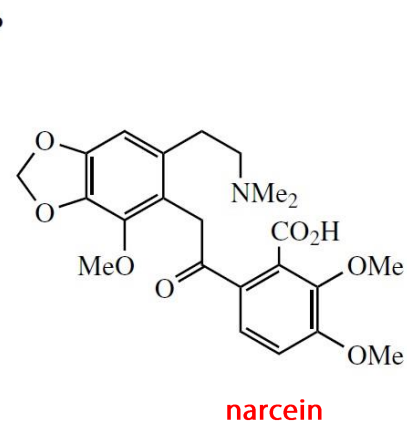
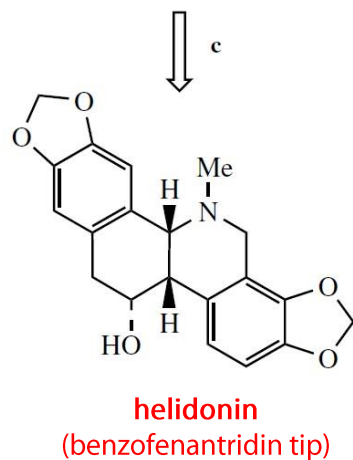
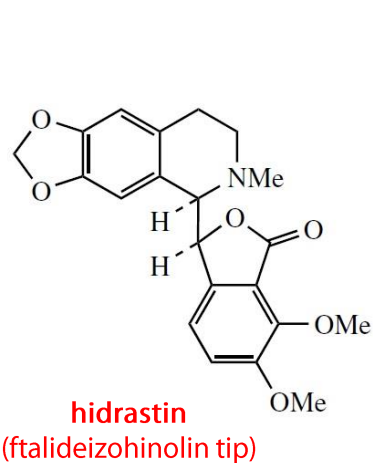
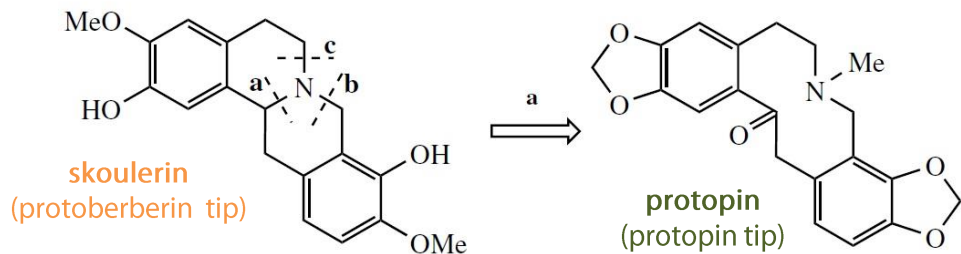
Protoberberinski alkaloidi



Sinteza protoberberinskih alkaloida:
 obrazovanje berberina, sastojka mnogih
 Berberidaceae i Ranunculaceae vrsta.

Protoberberinski alkaloidi

Sinteza protoberberinskih alkaloida: Protoberberinski skelet *skoulerina* predmet je daljih modifikacija koje uključuju cijepanje heterociklusa na različitim pozicijama.



Berberin



biološki
izvor

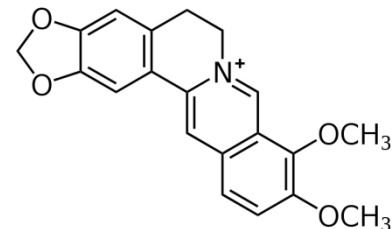
Berberidis cortex

***Berberis vulgaris*, Berberidaceae**



djelovanje

- **Bakteriostatik i baktericid** (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Salmonella*, *Proteus*, *Vibrio*), **fungicid i antiprotozoik**;
- **Vazokonstriktor i hemostatik** (tradicionalno se koristi kod produženih menstrualnih krvarenja).



Alkaloidi



Hidrastin



biološki
izvor

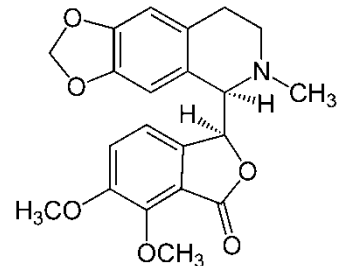
Hydrastidis rhizoma

Hydrastis canadensis, Ranunculaceae



djelovanje

- Vazokonstriktor i hemostatik (kod menstrualnih krvarenja);
- Kao hlorid se koristi kod *hiperemije konjunktive* kao posljedica sezonskih reakcija.



Sangvinarin



biološki
izvor

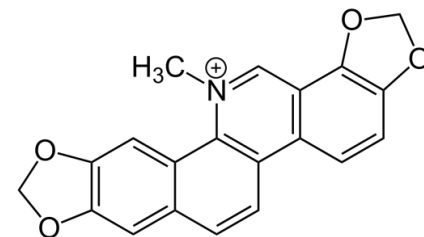
Sanguinariae rhizoma

Sanguinaria canadensis, Papaveraceae



djelovanje

- Inhibira Na/K zavisnu ATP-azu, djeluje pozitivno inotropno i povezuje se za DNK;
- **Bakteriostatik i fungistatik; antiinflamatorno djelovanje.**



Alkaloidi

Alkaloidi ruse



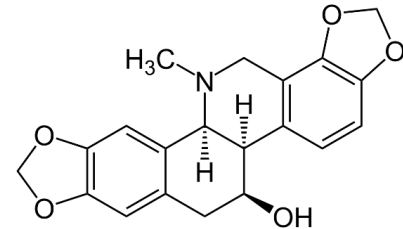
biološki
izvor

Chelidonii herba

Chelidonium majus, Papaveraceae



- Alkaloidi benzofenatridinskog tipa, a najvažniji su **helidonin**, **heliteritrin**, **sangvinarin** i **alokriptopin**;
- Vezani su za *helidonsku*, *jabučnu* i *limunsku kisjelinu*.



helidonin

Alkaloidi ruse



djelovanje

- Alkalodi djeluju kao antibakterijski i antivirusni agensi;
- Potvrđeno je i njihovo citotoksično dejstvo.



primjena

- *Antiinflamatorno dejstvo* prisutnih alkaloida;
- Svjež mliječni sok kao spoljni keratolitik i keratoplastik;
- Pokušaji primjene alkaloida u terapiji nekih tumora.

Ostali alkaloidi opijuma



biološki
izvor

Opium crudum

Papaver somniferum, Papaveraceae



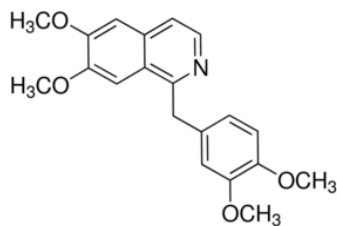
- *Benzil-izohinolinski* (papaverin) i *ftalitetrahidroizo-hinolinski* alkaloidi (narkotin, narcein);
- *Protoberberinski* (kanadin, kaptisin) i *aporfinski* (korituberin);
- Vezani su za kisjeline: *mekonska* (opijumska, najčešća), *fumarna*, *oksalna*, *valerijanska* i *mliječna*;

Ostali alkaloidi opijuma

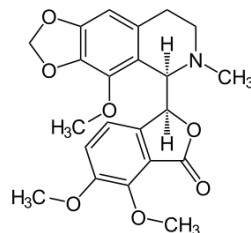


djelovanje

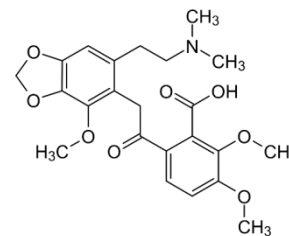
- **Papaverin, narkotin i narcein** ne djeluju analgetičko-narkotički (kao morfinski sastojci) već *spazmolitički* na glatku muskulaturu;
- Papaverin na srčani mišić tako što *umanjuje provodljivost impulsa i ekscitabilnost* (inhibira fosfodiesterazu);
- Papaverin: koristan u *terapiji senilnosti*, kod *cerebro-vaskularnih oštećenja*, te problema sa orijentacijom i ravnotežom;
- **Narkotin** djeluje kao **centralni i periferni antitusik**.



papaverin

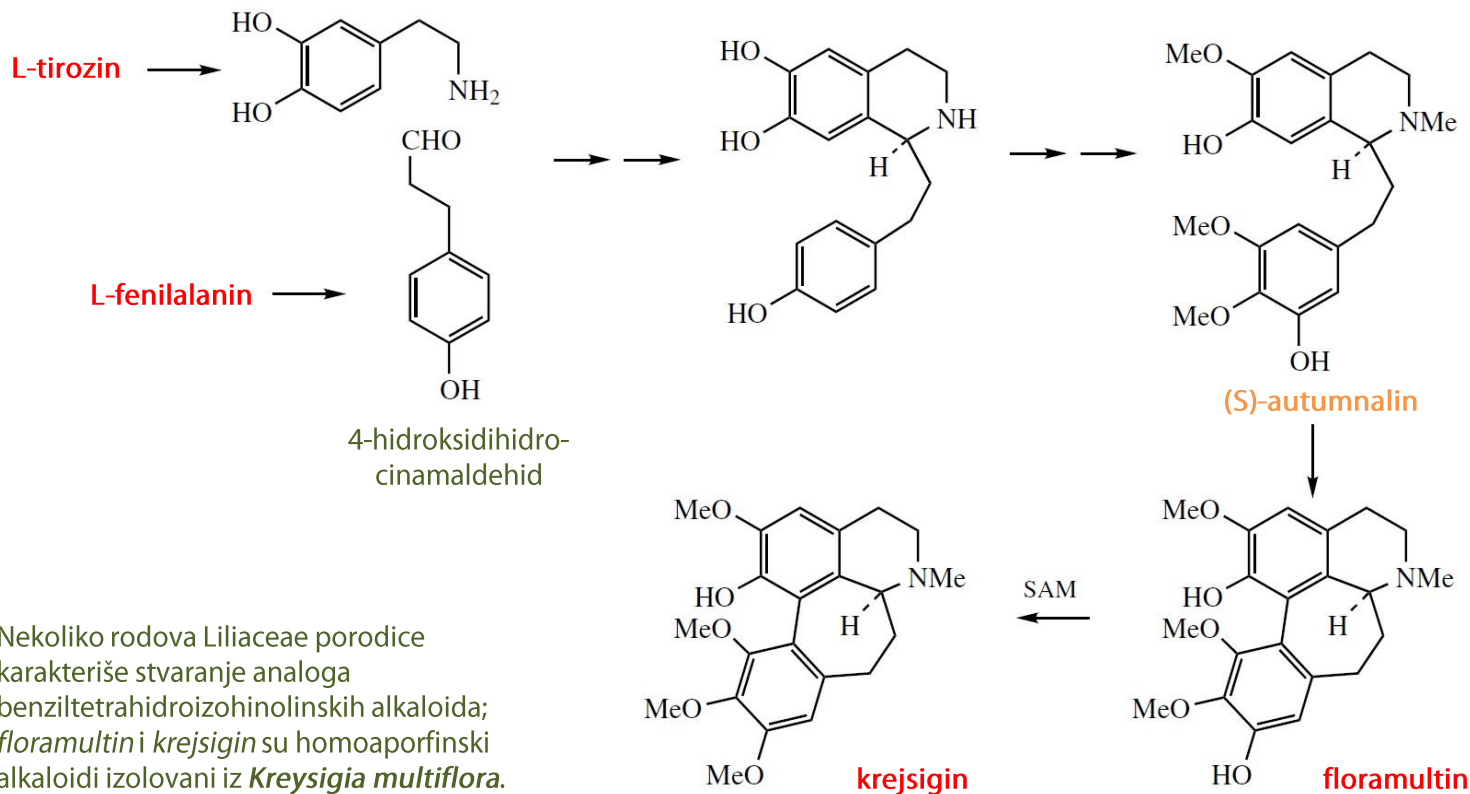


narkotin
(noskapiin)



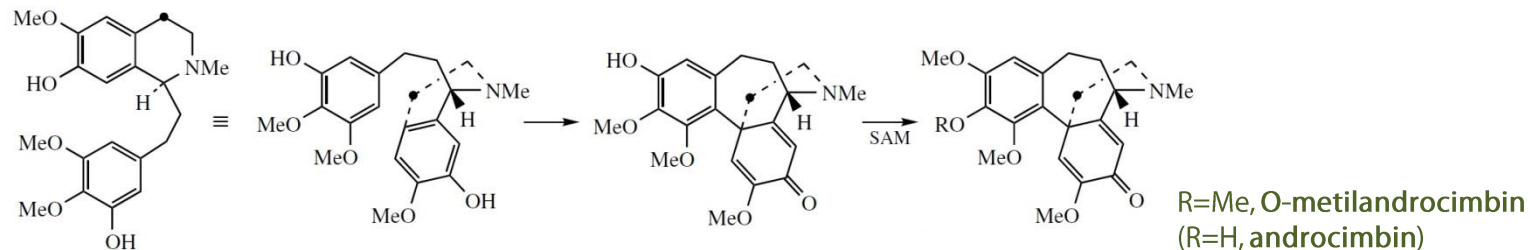
narcein

Fenetilizohinolinski alkaloidi



Nekoliko rodova Liliaceae porodice karakteriše stvaranje analoga benziltetrahydroizohinolinskih alkaloida; *floramultin* i *krejsigin* su homoaporfinski alkaloidi izolovani iz *Kreysigia multiflora*.

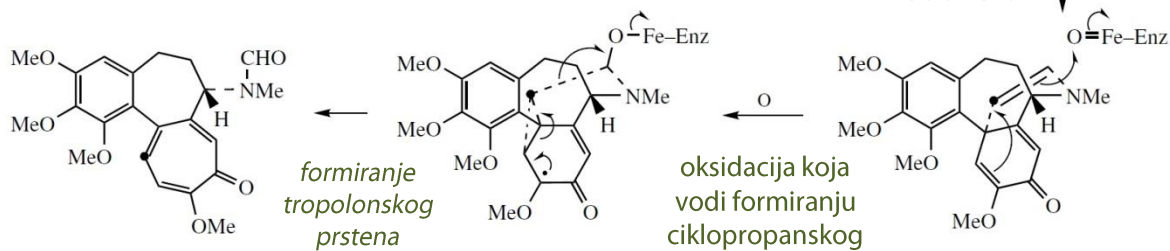
Fenetilizohinolinski alkaloidi



(S)-autumnalin

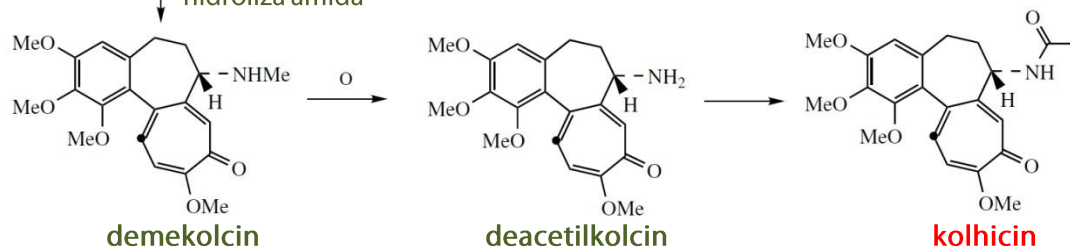
izoandroscimbin

oksidacija
do alkena



(N)-formildemkolcin

hidroliza amida



Sinteza tropolonskih
alkaloida: obrazovanje
amidnog alkaloida *kolhicina*.

Kolhicin



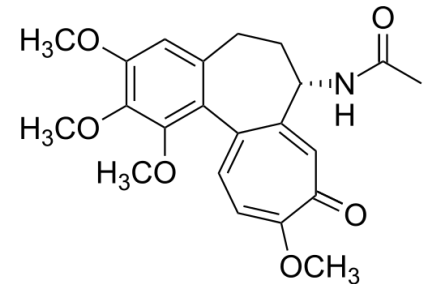
biološki
izvor

Colchici semen et tuber

Colchicum autumnale, Liliaceae



- Alkaloidi mrazovca su većinom **amidi**;
- Značajni su *terpenski alkaloidi* koji imaju *tropolonski skelet* a **azot** je u bočnom nizu u *aminskoj formi*.



Kolhicin



djelovanje

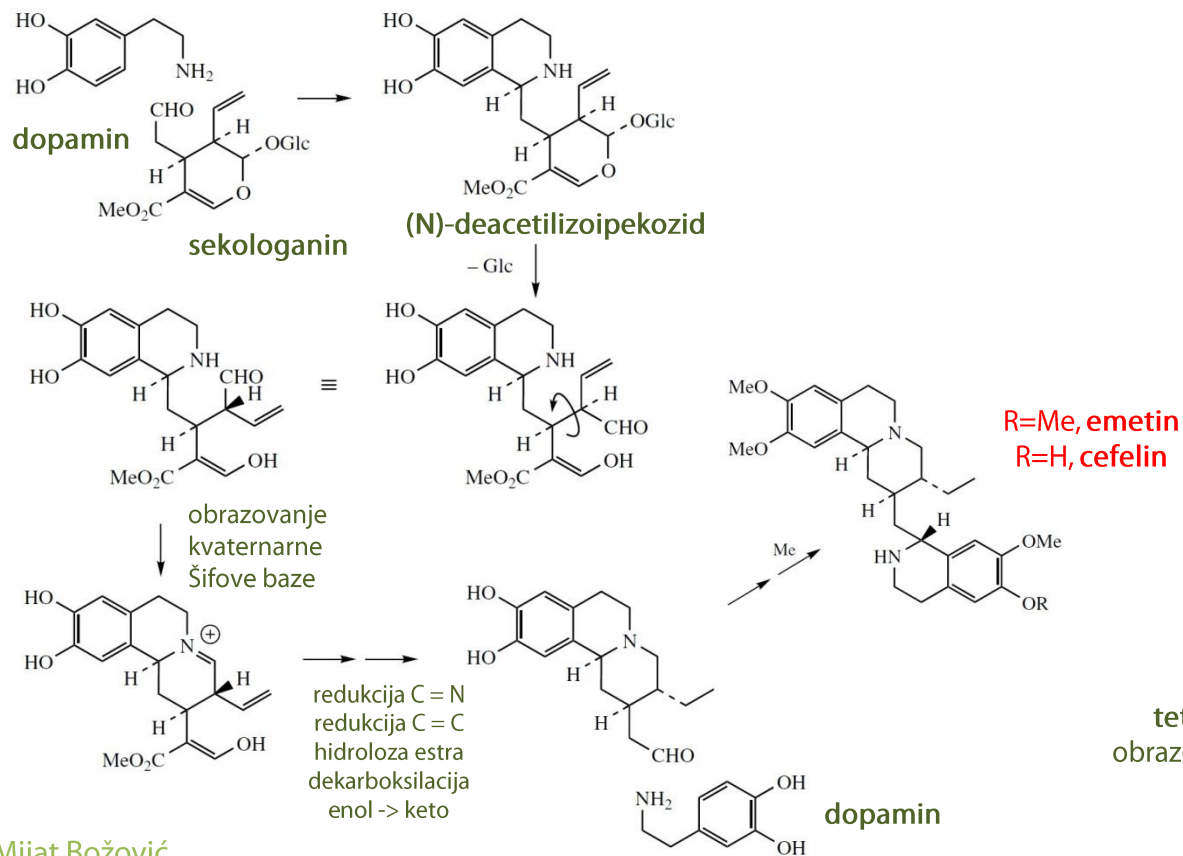
- **Mitozni otrov: zaustavlja diobu ćelije u metafazi;**
- Jako je toksičan (40 mg *per os* – fatalan ishod);
- Djeluje na polinuklearne neutrofile koji predstavljaju centar kristalizacije **Na-urata**.



primjena

- Tretiranjem germinativnih ćelija dovodi do **poliplodije**: koristi se kao reagens kod **brojanja hromozoma** i za izazivanje **poliplodije** za dobijanje visokoprinosnih sorti u hortikulturi;
- Oralno kod *napada gihta*;
- Neki derivati (**kolhamin**) koriste se u terapiji **početnih formi karcinoma kože**.

Terpenoid-izohinolinski alkaloidi



Sinteza terpenoid tetraizohinolinskih alkaloida: obrazovanje alkaloida ipekakuane emetina i cefelina.

Alkaloidi ipekakuane



biološki
izvor

Ipacacuanhae radix

Cephaelis ipecacuanha, *C. acuminata*, Rubiaceae



- **Monoterpensko-izohinolinski alkaloidi emetin i cefelin i njihovi oksidovani analozi metilpsihotrin i psihotrin.**



djelovanje

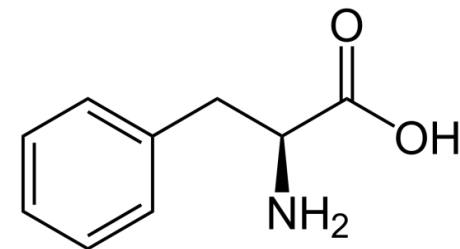
- Cefelin pokazuje emetičko djelovanje;
- Emetin je slabiji emetik, ali je bolji ekspektorans i amebicid.

9. Derivati fenilalanina



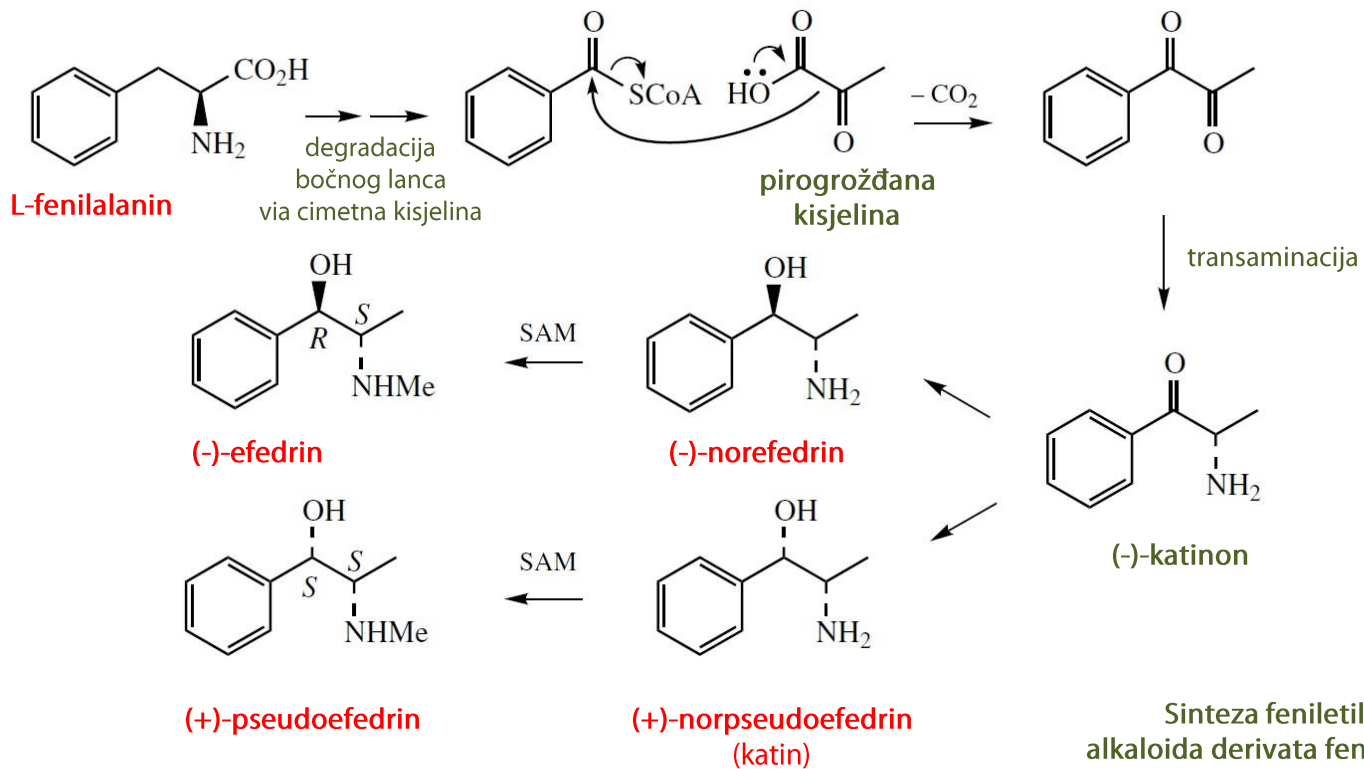
Obezbjeđuje C_6C_3 (C_6C_2 i C_6C_1) gradivnu jedinicu.

- Samo *fenilpropil jedinicu*, ne obezbjeđuje N-atom iz amino grupe;
- Derivat je puta šikiminske kisjeline i daje manji broj alkaloida **feniletilamina** (koji su protoalkaloidi);
- S obzirom da N-atom ne potiče od aminokisjeline već se naknadno ugrađuje *procesom transaminacije* sa drugog supstrata, mogu se smatrati i pseudoalkaloidima.



L-fenilalanin

Feniletilaminski alkaloidi



Sinteza feniletilaminskih alkaloida derivata fenilalanina: obrazovanje alkaloida efedre.

Alkaloidi efedre



biološki
izvor

Ephedrae herba

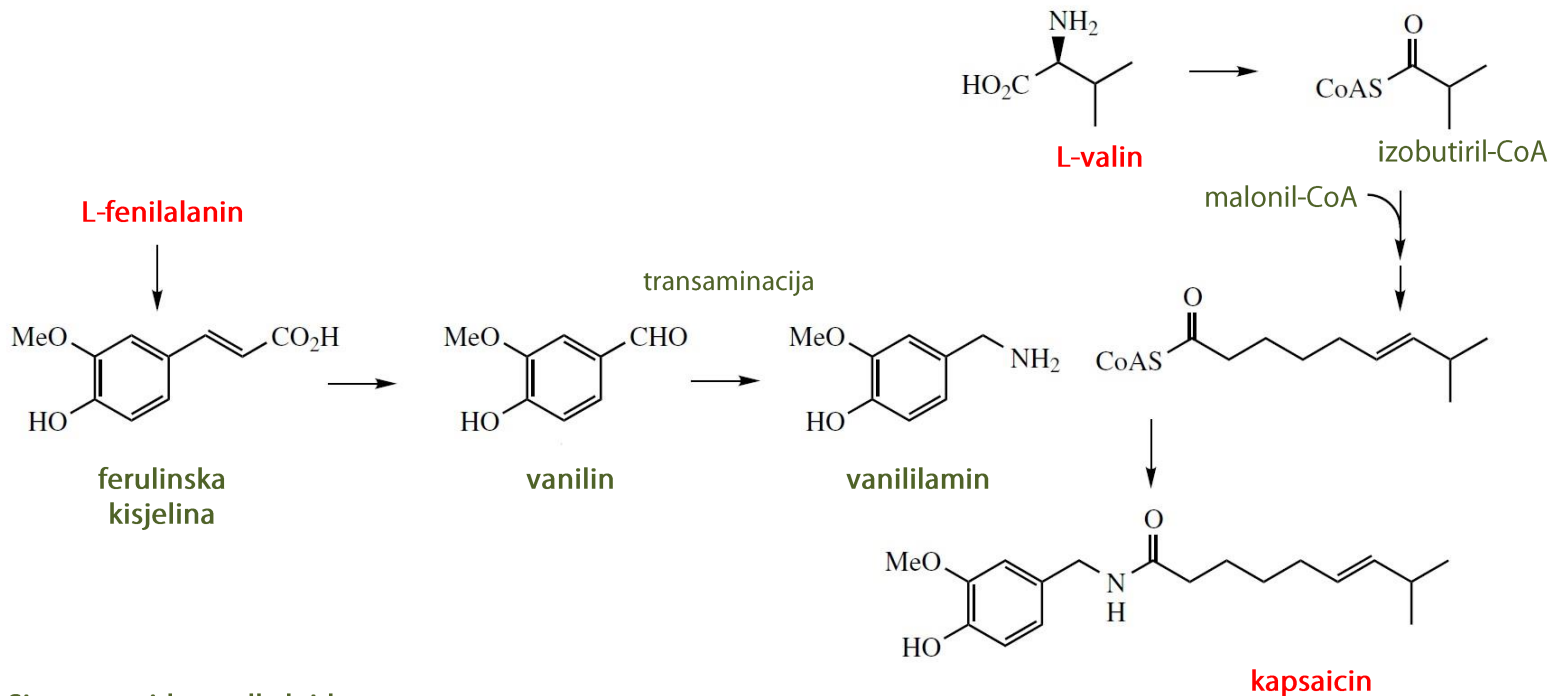
***Ephedra sinica*, Ephedraceae**



djelovanje

- Efedrin je nazalni dekongestiv i bronhijalni dilatator;
- Pripada grupi simpatomimetika a ispoljava stimulativno dejstvo na CNS (*na vazomotorni i respiratorni centar*):
 - u terapiji astme, bronhitisa i grozničavih stanja, za suzbijanje hipotenzije, kod oboljenja miastenija gravis;
- **Antiinflamatorno dejstvo pseudoefedrina.**

Amidni alkaloidi



Sinteza amidnog alkaloida:
obrazovanje amida paprike *kapsaicina*
(vinililamid *trans*-izodecenska kiselina).

Kapsaicin



biološki
izvor

Capsici fructus

Capiscum longum, C. frutescens, Solanaceae



djelovanje

- **Kapsaicinoidi djeluju kao kontaktni iritansi i rubefasijens a pri tome *ne djeluju kao vezikansi i ne oštećuju tkivo;***
- Djeluju na završetke nerava u koži i izazivaju osjećaj toplote; sekundarno izazivaju hiperemiju kože;
- Rastvor kapsaicina se koristi eksterno za **ublažavanje bolova** kod reumatizma i lumbaga.

Pitanja?



- Koji su alkaloidni derivati tirozina?
- Šta su tetrahidroizohinolini?
- Šta je tub-kurare?
- Koji su alkaloidi opijuma?
- Koji su značajni protoberberinski alkaloidi?
- Kako nastaje kolhicin?
- Kako nastaju terpenoid-izohinolinski alkaloidi?
- Koji su alkaloidni derivati fenilalanina?
- Koje su primjene alkaloida efedre?

