

ALKALOIDI



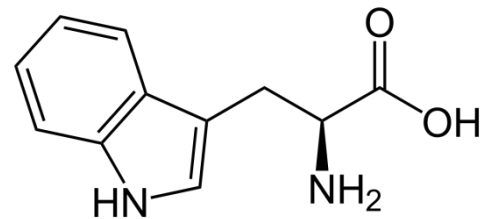
Farmakognozija I
Mijat Božović

10. Derivati triptofana



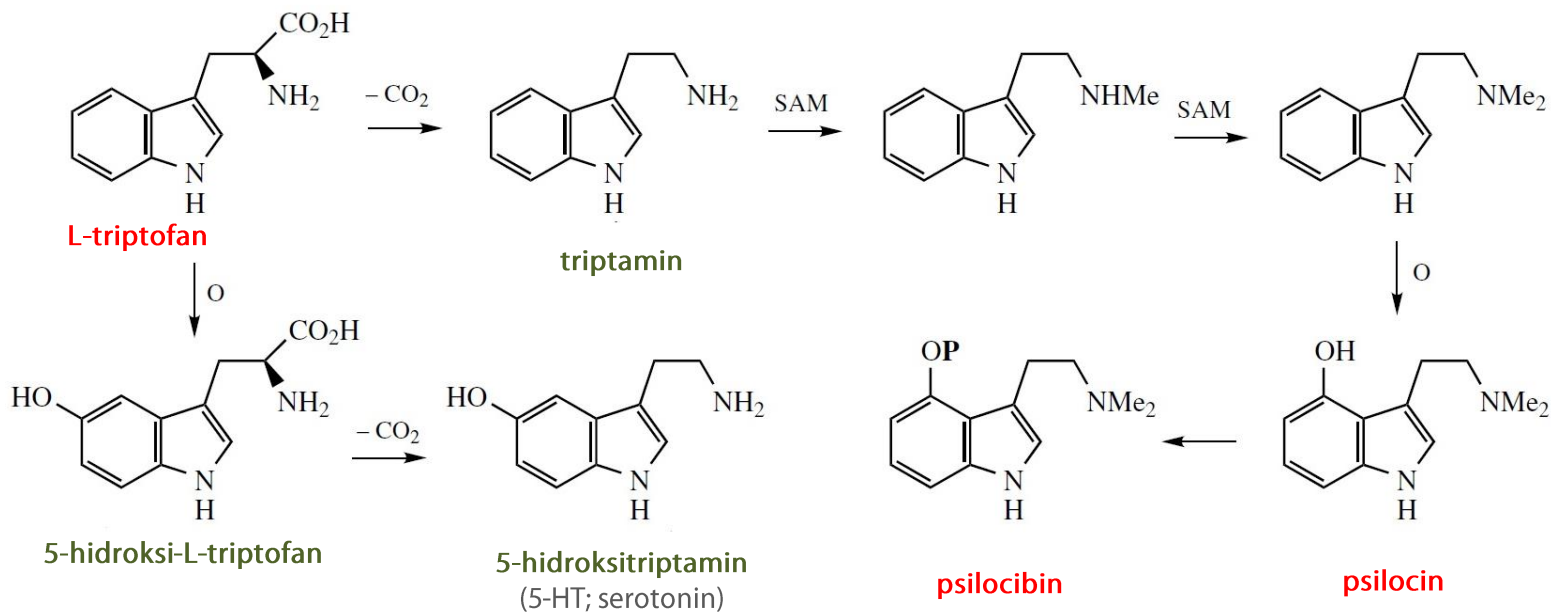
Obezbjeđuje indol.C₂N gradivnu jedinicu.

- Aromatična aminokisjelina koja sadrži indolni prsten (indolni alkaloidi);
- Derivat je puta šikiminske kisjeline (preko *antranilne kisjeline*);
- Prekursor je velikog broja indolnih alkaloida ali i derivata hinolinskog prstena gdje dolazi do rearanžiranja indolnog sistema;
- Nastaju uglavnom iz **triptamina** – produkta dekarboksilacije triptofana.



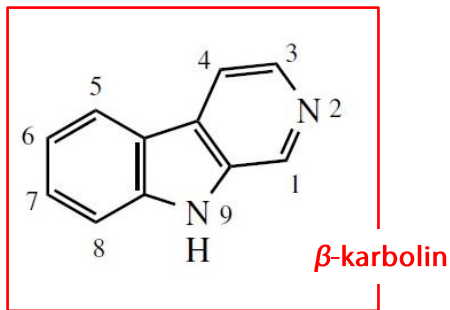
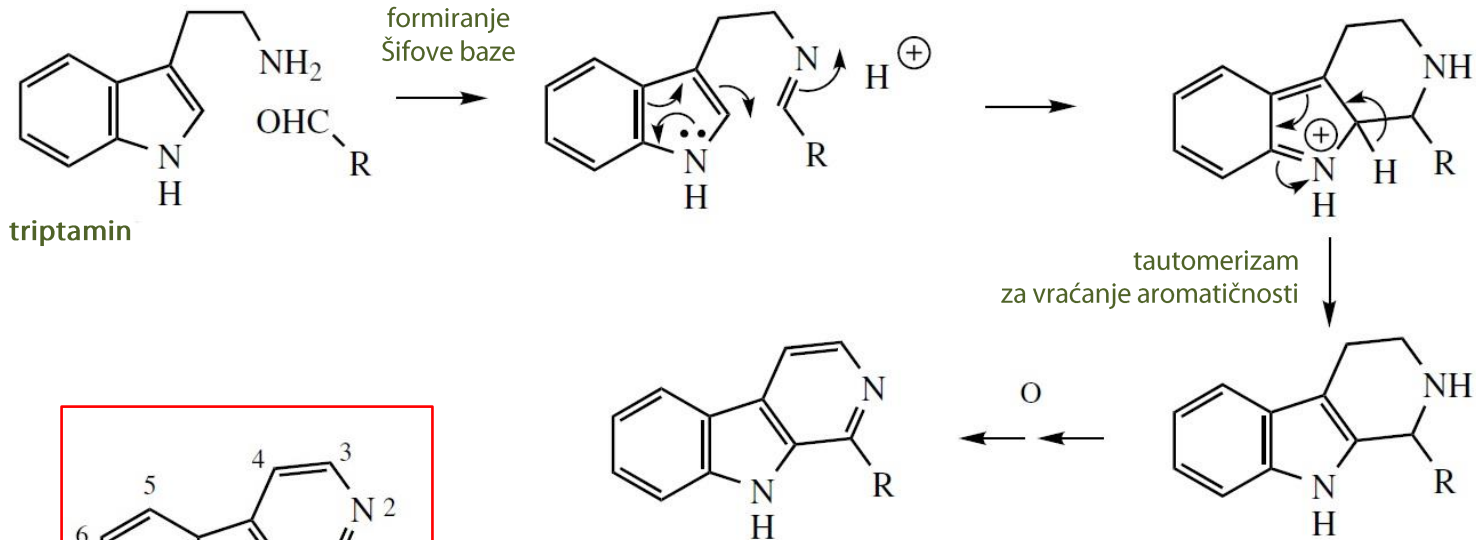
L-triptofan

Jednostavni indolni alkaloidi



Sinteza jednostavnih indolnih alkaloida:
Obrazovanje alkaloida *psilocina* i *psilocibina* sastojaka
tzv. *magičnih pečuraka* rodova *Psilocybe* i *Panaeolus*
odgovornih za njihova halucinogena svojstva.

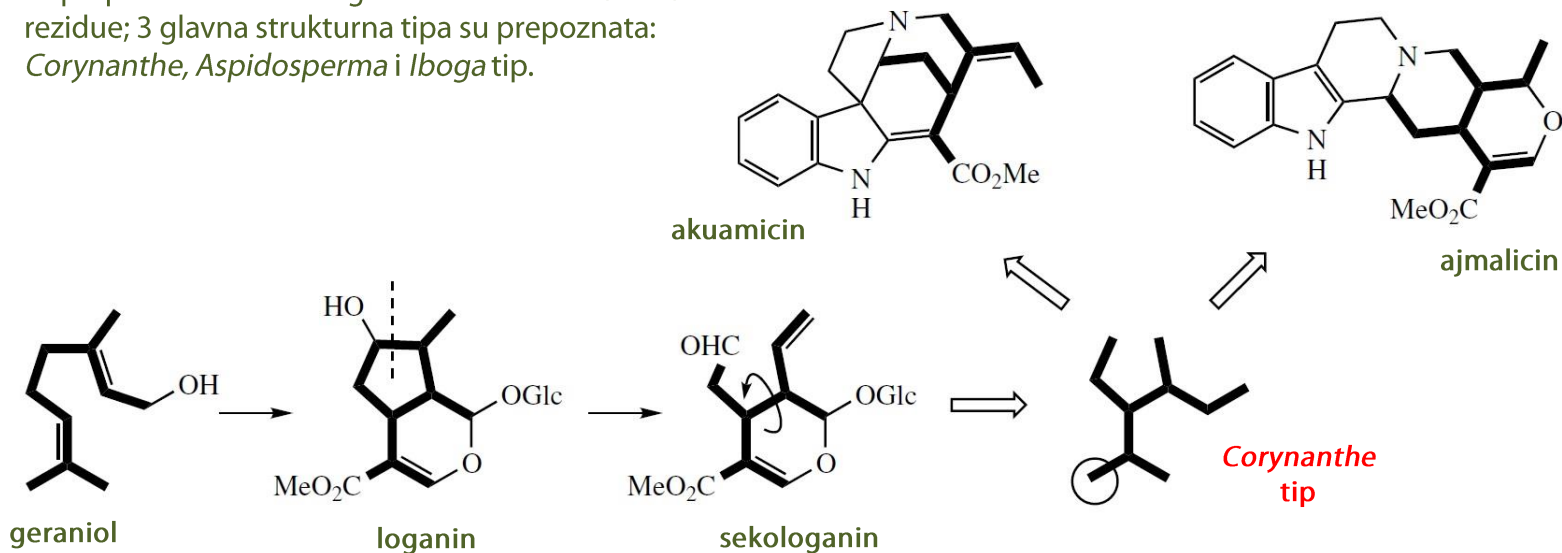
β -karbolinski alkaloidi



Sinteza β -karbolinskog ciklusa:
podrazumijeva ciklizaciju preko
 α -C-atoma indolnog jezgra.

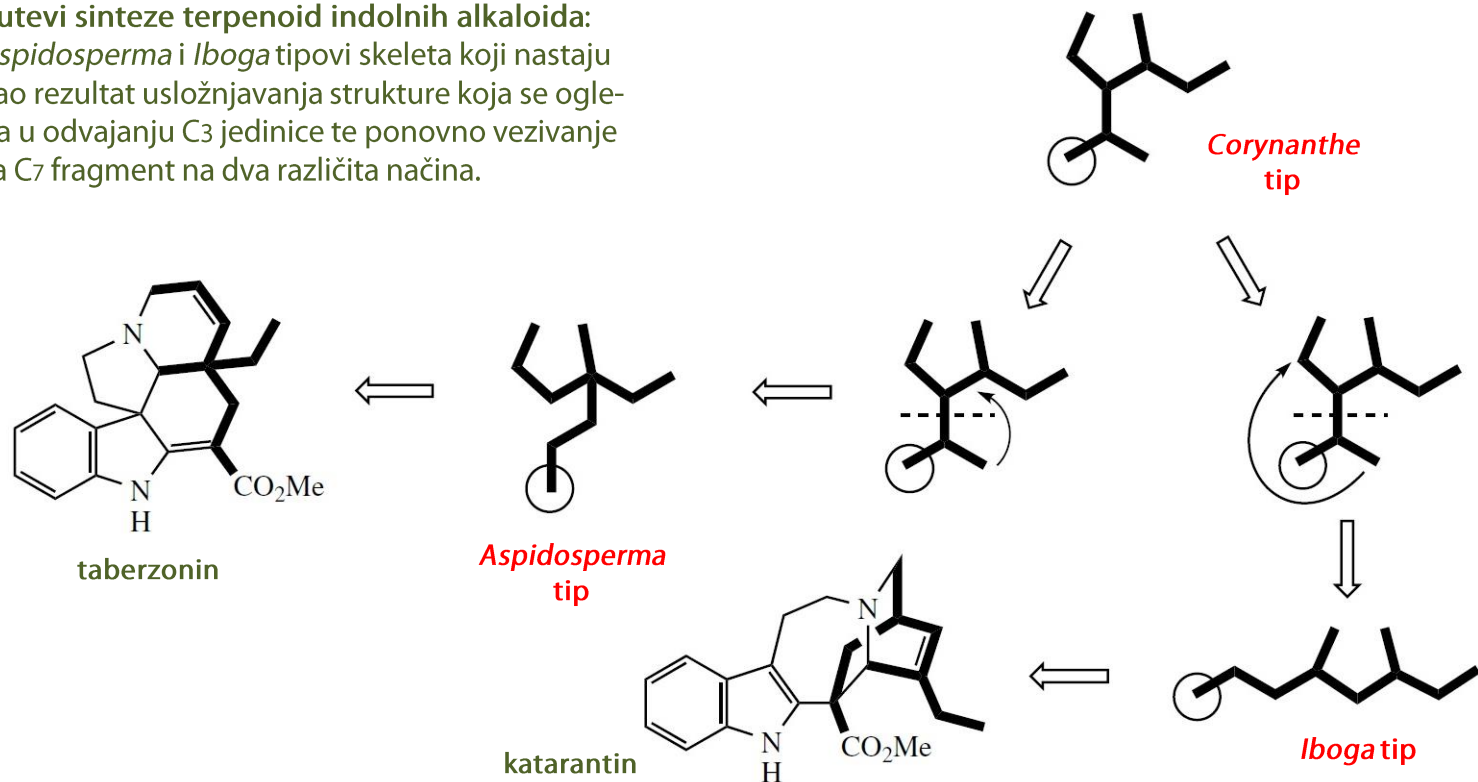
Terpenoid indolni alkaloidi

Putevi sinteze terpenoid indolnih alkaloida:
poznato ih je oko 3000 što ih čini najraznovrsnijom i najvećom grupom biljnih alkaloida; u smislu strukturne kompleksnosti, *triptaminski dio* se uvijek može prepoznati a ostali fragmenti su obično C₉ i C₁₀ rezidue; 3 glavna strukturna tipa su prepoznata: *Corynanthe*, *Aspidosperma* i *Iboga* tip.

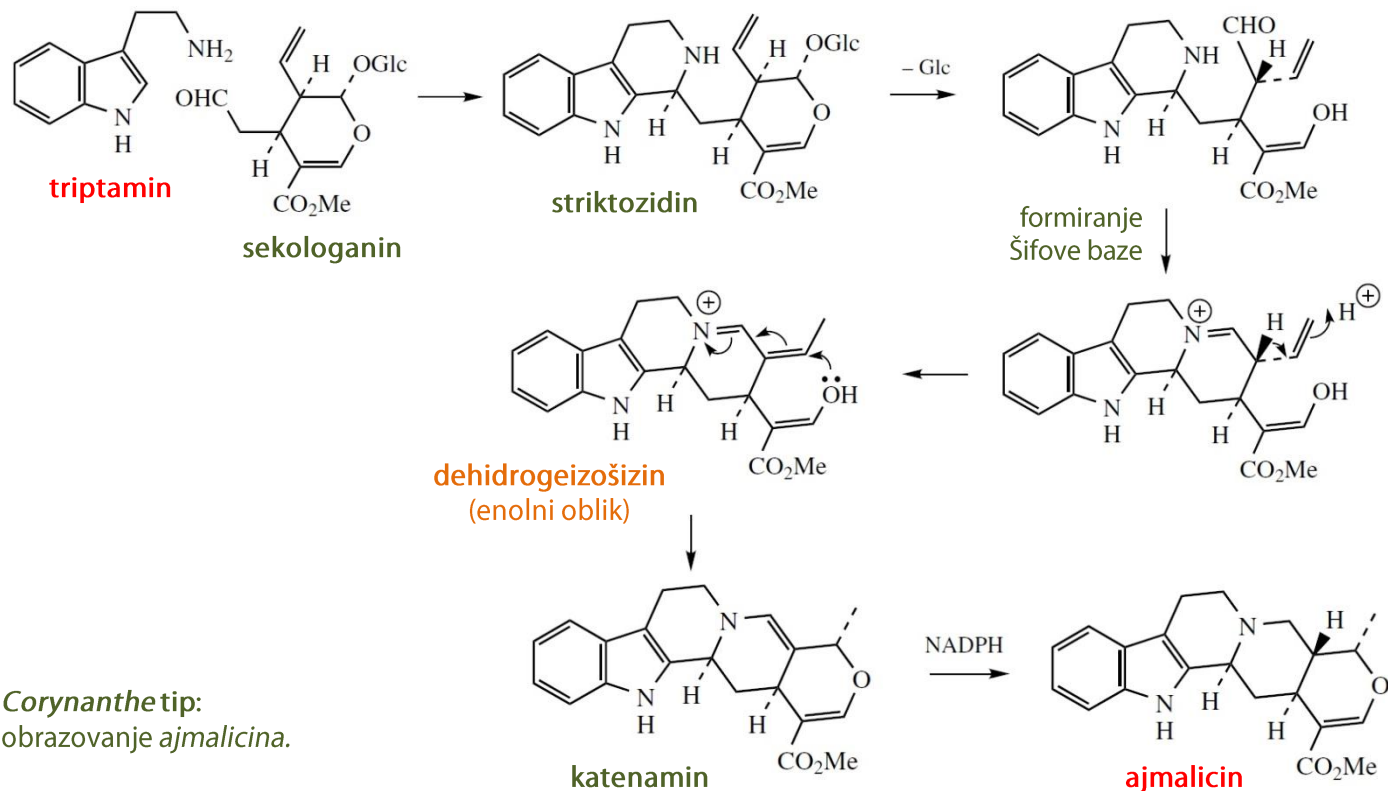


Terpenoid indolni alkaloidi

Putevi sinteze terpenoid indolnih alkaloida:
Aspidosperma i *Iboga* tipovi skeleta koji nastaju kao rezultat usložnjavanja strukture koja se ogleda u odvajanju C₃ jedinice te ponovno vezivanje za C₇ fragment na dva različita načina.

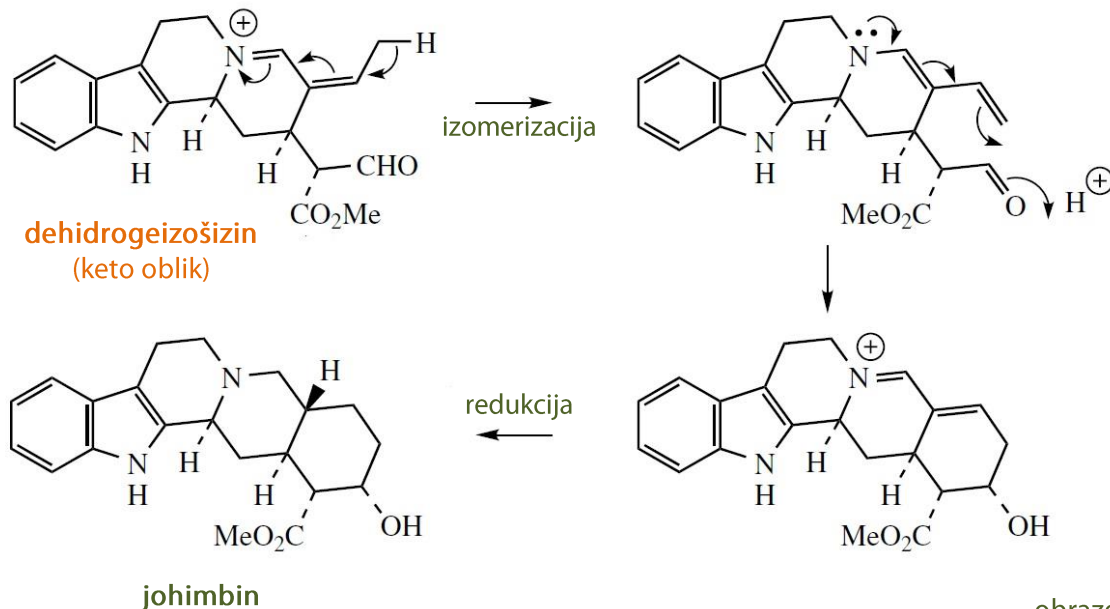


Corynanthe tip alkaloidi



Corynanthe tip: obrazovanje *ajmalicina*.

Corynanthe tip alkaloidi



Corynanthe tip:
obrazovanje *johimbin* kao karbociklične varijacije ajmalicina; johimbin je poznati afrodisijak (izaziva dilataciju krvnih sudova) i izolovan iz *Pausinystalia yohimbe* (Rubiaceae).

Alkaloidi rauwolfije



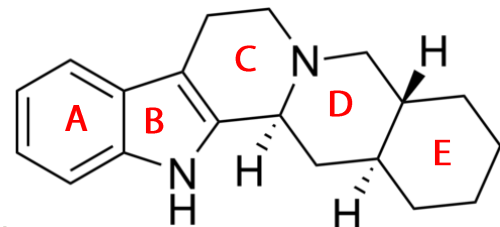
Rauwolfiae radix

biološki
izvor

Rauwolfia serpentina, Apocynaceae



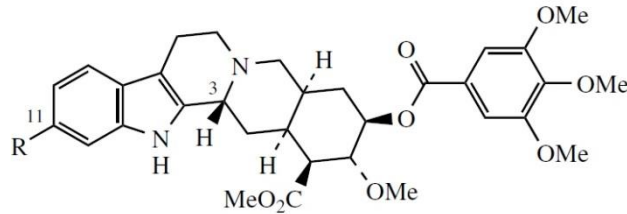
- Johimbanski, heterojohimbanski, sarpaginski i ajmalinski;
- Pentaciklični skelet johimbana u osnovi johimbanskih: prstenove A i B čine heterociklični prsten indola, C i D hinolizidin, a prisutan je i karbociklični prsten E (cikloheksan).



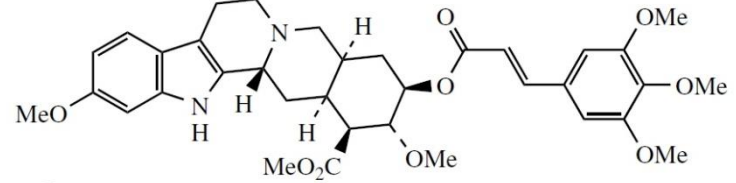
johimban

Alkaloidi rauwolfije

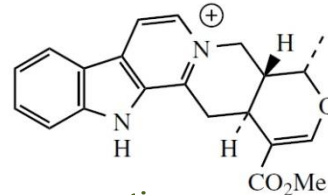
1. Johimbanska grupa: *johimbin*, *rezerpin*, *rescinamin*, *dezerpidin*,
2. Heterojohimbanska grupa: *serpentin*, *serpentinin*, *ajmalicin* (*raubazin*), *rezerpinin*, *izorezerpinin*,
3. Sarpaginska grupa: *sarpagin* (*raupin*),
4. Ajmalinska grupa: *ajmalin*.



R=OMe, rezerpin
R=H, dezerpidin



rescinamin



serpentin

Alkaloidi rauwolfije



djelovanje

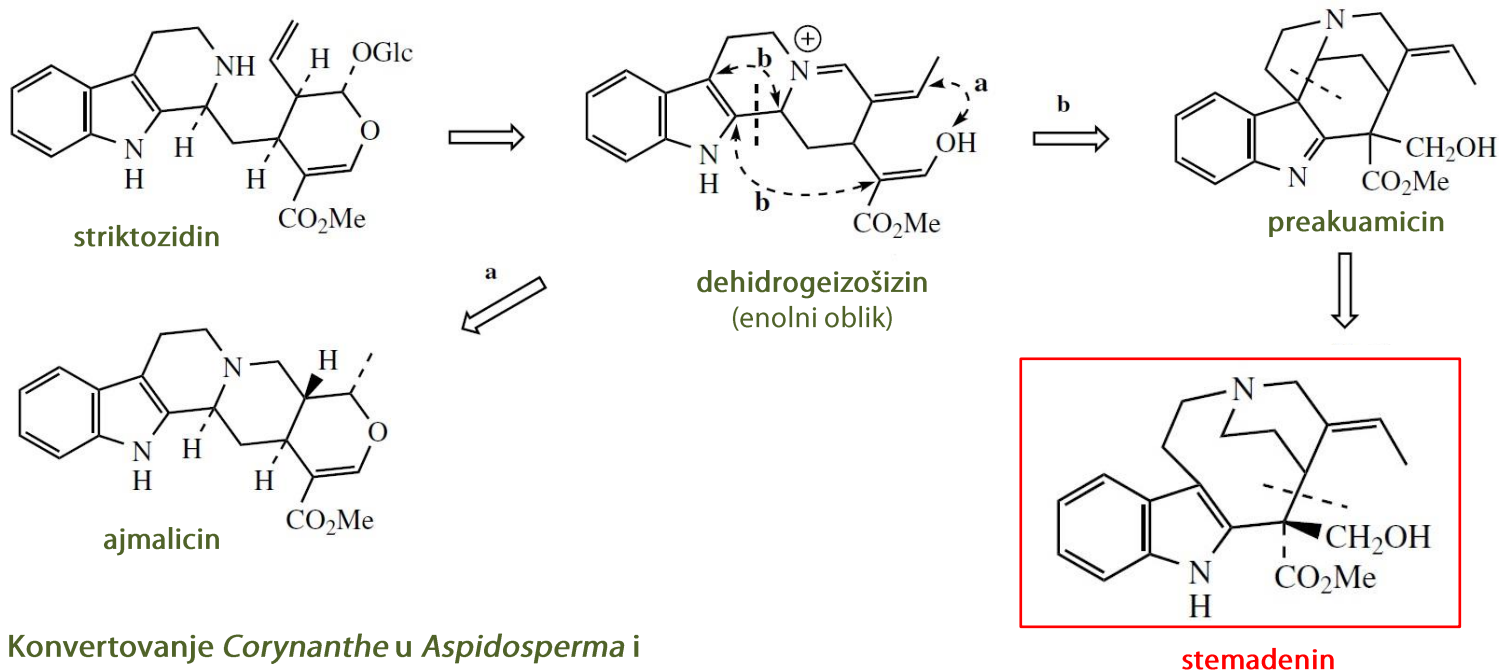
- **Rezerpin** smanjuje koncentraciju serotonina u mozgu; glavna djelovanja su na **CNS i kardiovaskularni sistem**;
- **Rescinamin i dezerpidin** djeluju slično;
- **Ajmalicin** djeluje kao **simpatolitik**: umanjuje aktivnost vazomotornih centara, naročito u kičmenoj moždini;
- **Ajmalin** je **antiaritmik**.



primjena

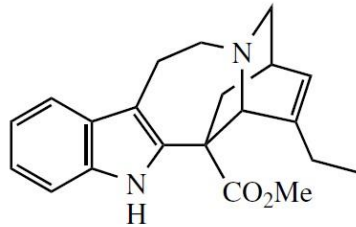
- **Rezerpin** kao **antihipertenziv**;
- **Ajmalicin (raubazin)** – u terapiji fizioloških i psihičkih manifestacija senilnosti;
- **Johimbin** – afrodizijak u raznim seksualotonicima.

Aspidosperma i Iboga tipovi

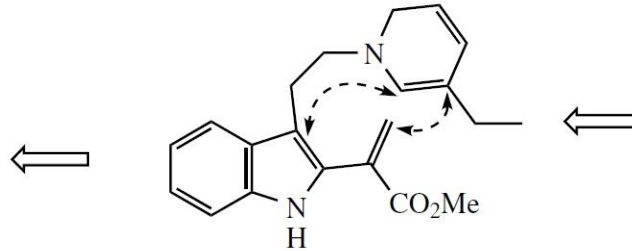


Konvertovanje *Corynanthe* u *Aspidosperma* i *Iboga* tipove skeleta: rani intermedijer je alkaloid *preakuamicin* koji pripada *Strychnos* podtipu; *stemadenin* je supstrat daljih modifikacija.

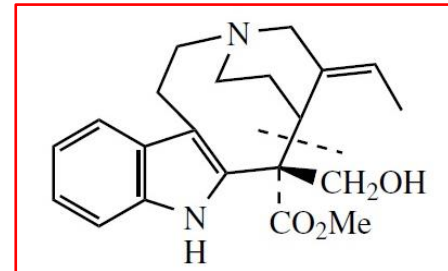
Aspidosperma i Iboga tipovi



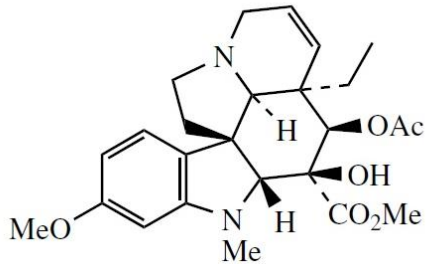
katarantin



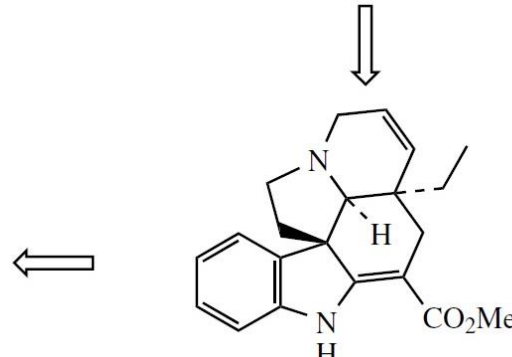
hipotetički intermedijer



stemadenin



vindolin



taberzonin

Konvertovanje *Corynanthe* u *Aspidosperma* i *Iboga* tipove skeleta: alkaloidi *Aspidosperma* grupe su *taberzonin* i *vindolin* dok je *katarantin* najznačajniji alkaloid iz *Iboga* grupe.

Alkaloidi katarantusa



biološki
izvor

Catharanthi herba

Catharanthus roseus, Apocynaceae



- Mono- i dimerni alkaloidi:
 - Monomerni imaju *indolni* prsten: **vindolin** (*Aspidosperma* tip), **katarantin** (*Iboga* tip) i **ajmalicin** (*Corynanthe* tip),
 - Dimerni su specifični za vrstu i nastaju povezivanjem dva monomerna alkaloida (vindolina i katarantina): **vinkristin** i **vinblastin**.

Alkaloidi katarantusa

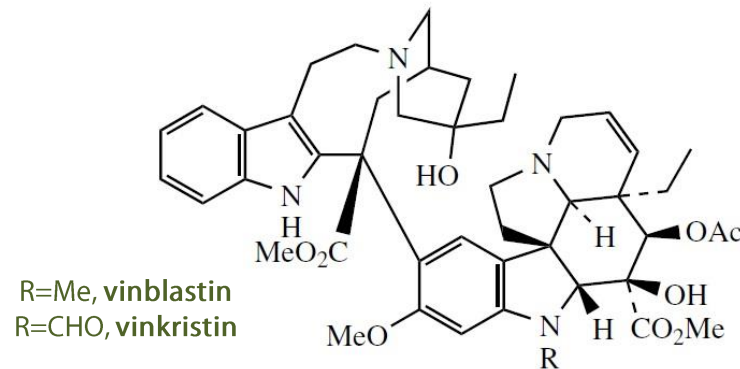


djelovanje

- Binarni alkaloidi sprječavaju formiranje mikrotubula odnosno stvaranje diobnog vretena; neurotoksični su;
- Sulfati se koriste u hemoterapiji raznih karcinoma.

Bis-indolni alkaloidi katarantusa:

jedni su od najefektivnijih antikancerogenih agenasa; adukt *katarantina* i *vindolina* se redukuje do *dihidropiridinijum prstena* koji daje *vinblastin* koji se N-formil grupom na vindolinskom fragmentu predstavlja oksidovani proizvod – *vinkristin*.



Vinkamin



biološki
izvor

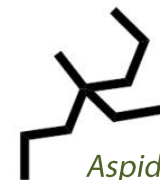
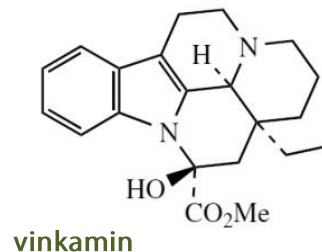
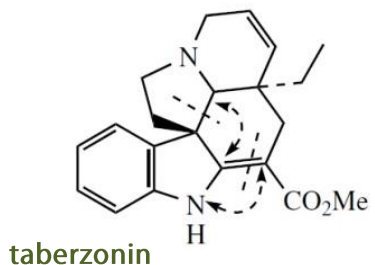
Vincae minoris folium

Vinca minor, Apocynaceae



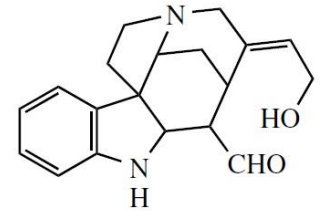
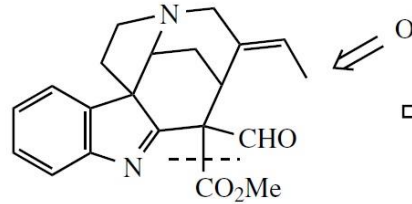
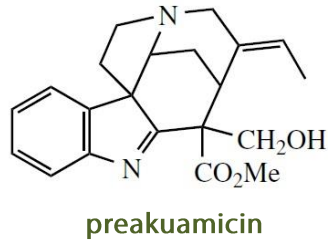
djelovanje

- Pojačava protok krvi u cerebralnom regionu: povećana iskorištljivost kiseonika i glukoze;
- Ima i sedativno i antihipertenzivno dejstvo.



Aspidosperma tip

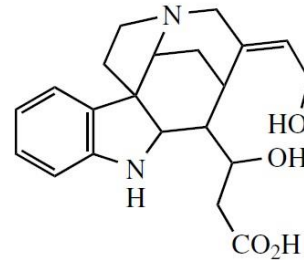
Strychnos podtip



Vieland-Gumlih aldehyd

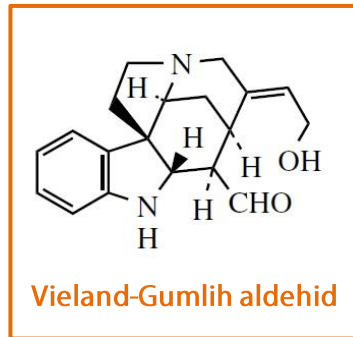


aldol reakcija
sa acetil-CoA

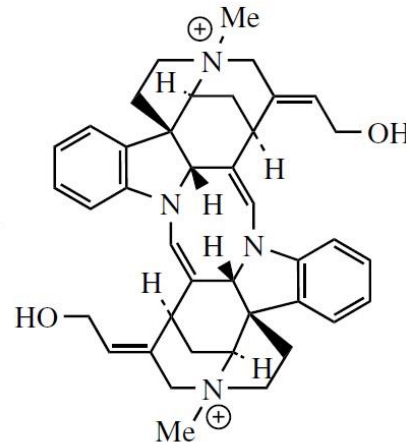


Sinteza Strychnos alkaloida:
netriptaminski dio sadrži 11 C-atoma
i nastaje od C9 jedinice iridojnog
derivata plus 2 dodatna C-atoma
dobijena od acetata; *strihnin*
nastaje prvo gubitkom jednog
a onda dodavanjem dva C-atoma
i kondenzacijom sa formil grupom.

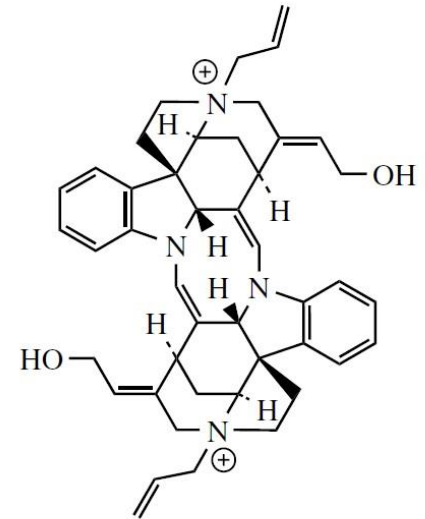
Strychnos podtip



x 2



→ →



Strychnos alkaloidi u kalabaš kurareu :

vrste roda *Strychnos* (najviše *S. toxifera*) koriste se za pravljenje druge vrste kurarea (otrova za strijele) koji se zove *kalabaš* (jer se pakuje u tikve) a kao glavni aktivni sastojci identifikovani su *toksiferini*; *alkuronijum* je polusintetski relaksant skeletne muskulature.

Kalabaš-kurare



biološki
izvor

Loganiaceae vrste

Strychnos



- Alkaloidi bis-indolnog tipa: C-toksiferin, C-kurarin i C-kalebasin kao najvažniji.



djelovanje

- Toksiferin djeluje kao *relaksans skeletne muskulature* (danas se kao takav više ne koristi);
- Mnogo su toksičniji od Menispermaceae alkaloida.

Strihnin & brucin



biološki
izvor

Strychni semen

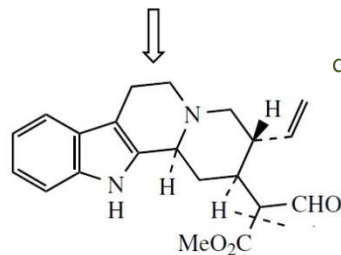
Strychnos nux-vomica, Loganiaceae



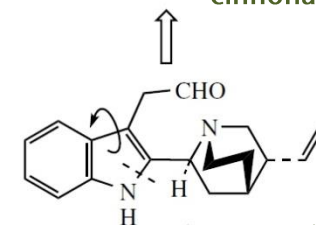
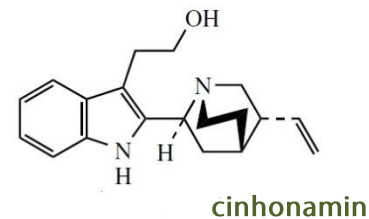
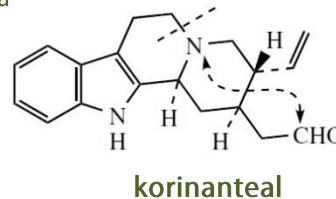
djelovanje

- Strihnin je **fiziološki aktivniji**: glavno dejstvo na **CNS**;
- Koristi kod pacijenata sa *atrofijom* optičkog nerva, nekad se koristio kao stimulator cirkulacije i disanja;
- Konvulzivni otrov: koristi se kao *rodenticid* (pod određenim uslovima);
- Brucin je manje toksičan; koristi se kao standard za određivanje stepena gorčine droga.

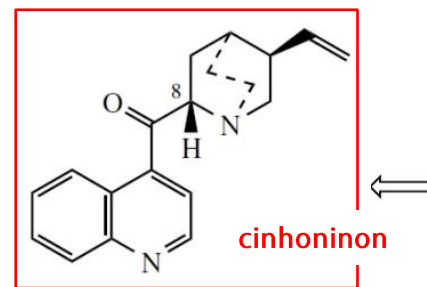
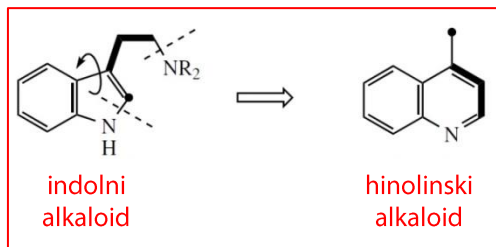
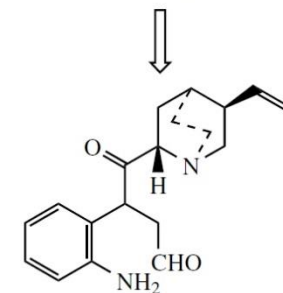
Hinolinski alkaloidi



hidroliza i
dekarboksilacija

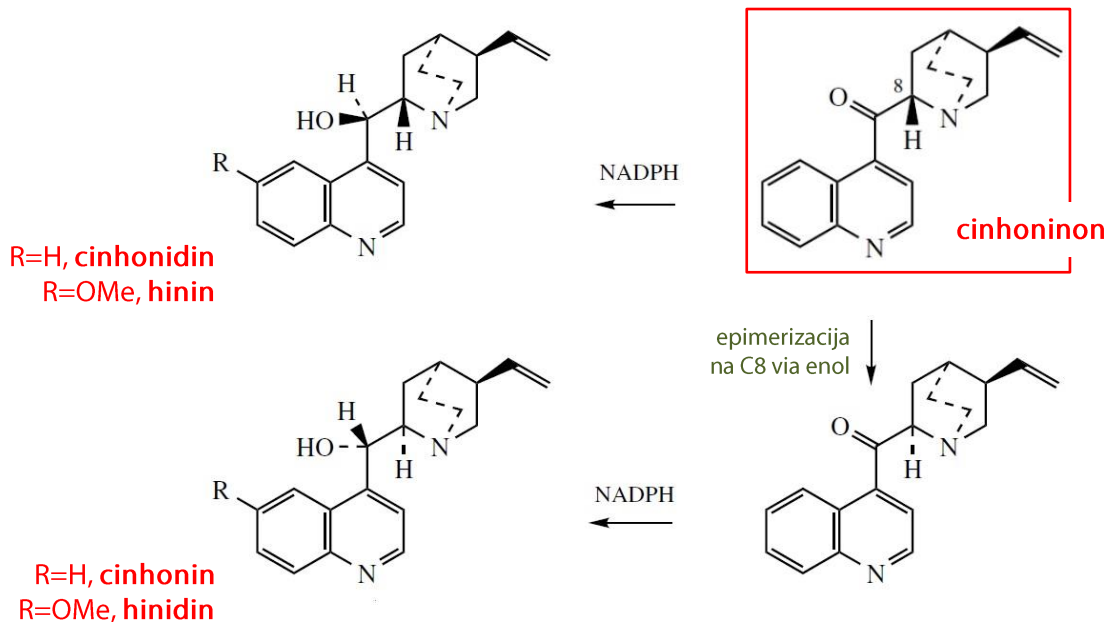


cijepanje
indolne
C-N veze



Sinteza hinolinskih alkaloida *Cinchona* vrsta:
obrazovanje intermedijera *cinchoninona*.

Hinolinski alkaloidi



Sinteza hinolinskih alkaloida *Cinchona* vrsta:
redukcijom ketona *cinchoninona* nastaju
cinchonidin i *cinchonina* hidroksilacijom
i metilacijom od ovih nastaju *hinin* i *hinidin*.

Alkaloidi hininovca



biološki
izvor

Cinchonae cortex

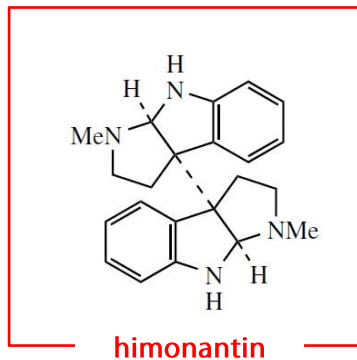
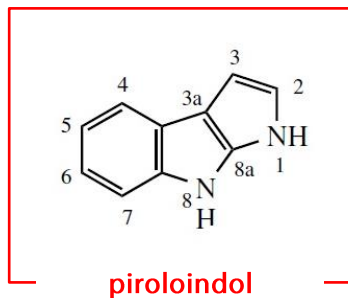
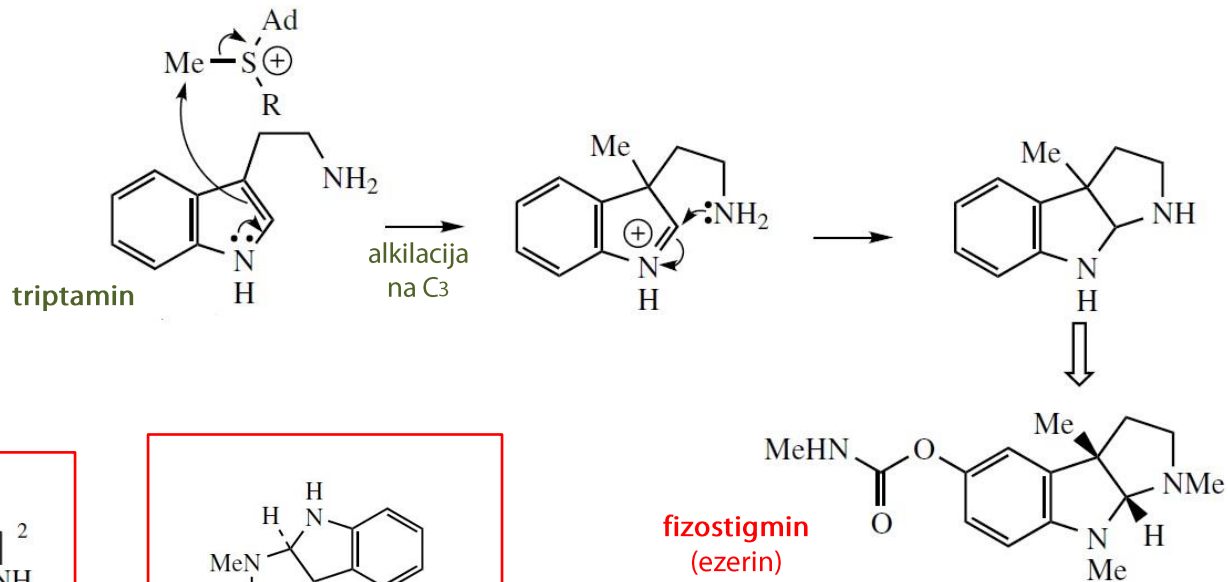
Cinchona succirubra, Rubiaceae



djelovanje

- **Hinin** djeluje na *Plasmodium vivax* i *P. falciparum* (koristi se u terapiji malarije); blagi je *antipiretik*, *analgetik* i *uterotonik* (izaziva kontrakcije glatke muskulature sisara, naročito uterusu);
- **Hinidin** djeluje na *miokard* (izraženije nego hinin): koristi se kao antiaritmik i antifibrilans;
- **Cinhonin** i **cinchonidin** djeluju slično hininu;
- *Soli hinina* u industriji bezalkoholnih pića.

Pirolindolni alkaloidi



(dimerni oblik iz *Chimonanthus fragrans*/Calycanthaceae)

Sinteza pirolindolnih alkaloida:
 obrazovanje *fizostigmina* odvija se C3 metilacijom triptamina praćenom formiranjem prstena koji uključuje atak aminske funkcije na iminijum jon.

Fizostigmin



biološki
izvor

Physostigmati semen

Physostigma venenosum, Fabaceae



djelovanje

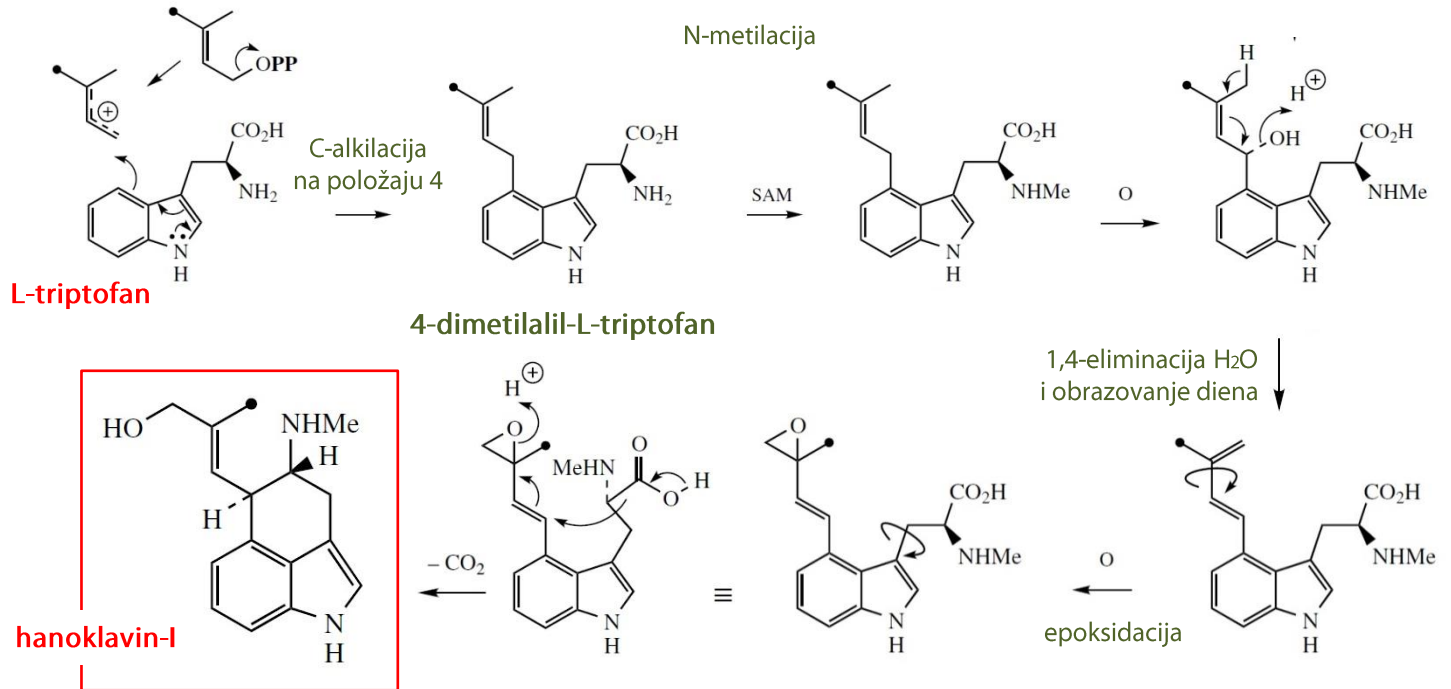
- Inhibira enzim holinesterazu sprječavajući tako hidrolitičku razgradnju neurotransmitera parasimpatičkog nervnog stabla acetilholina.



primjena

- Salicilat se upotrebljava kao parasimpatomimetik i miotik (u terapiji glaukoma).

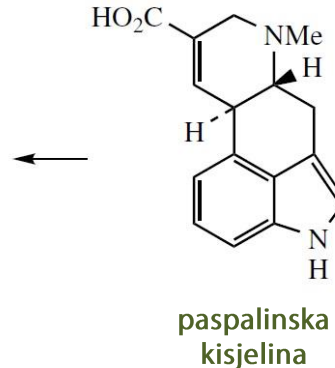
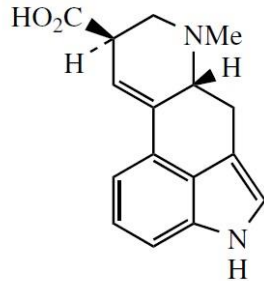
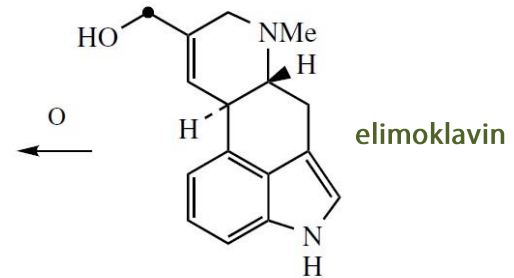
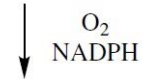
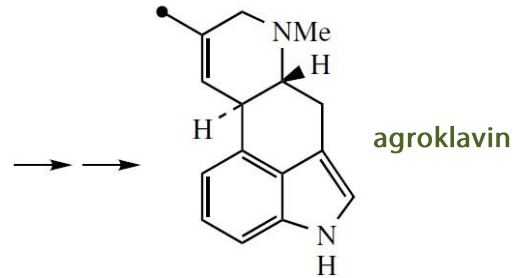
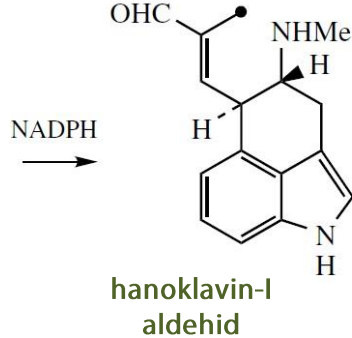
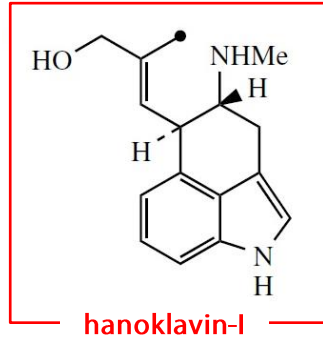
Derivati lizergne kisjeline



otvaranje epoksida dozvoljava zatvaranje prstenu i dekarboksilaciju

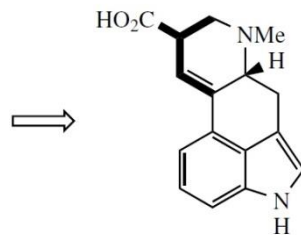
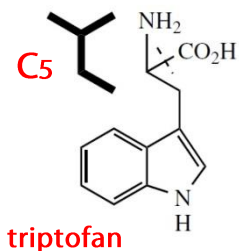
Sinteza lizergne kisjeline: obrazovanje intermedijera *hanoklavina-I*.

Derivati lizergne kisjeline



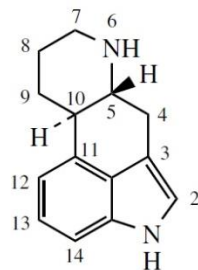
Sinteza lizergne kisjeline:
dalji koraci koji uključuju obrazovanje
intermedijera *agrokлавina* i *paspalinske kisjeline*.

Ergolinski alkaloidi

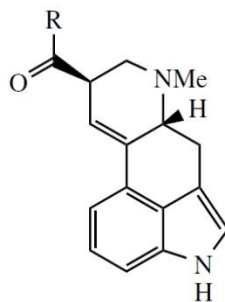


**D-(+)-lizergna
kisljina**

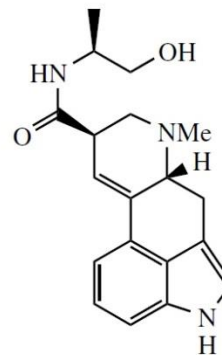
Gradivni blokovi za lizergnu kiselinu:
triptofan (minus karboksilna grupa) i
izoprenska jedinica.



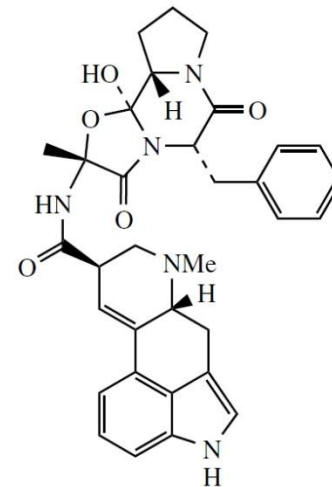
ergolin



**R=OH, (+)-lizergna kisljina
R=NH2, ergin**



ergometrin



ergotamin

Ergolini (ergot alkaloidi):

ergometrin: amid lizergne kisljine sa aminoalkoholom,

ergotamin: amid lizergne kisljine sa polipeptidnom strukturom.

Alkaloidi ražene glavnice



biološki
izvor

Secale cornutum

Claviceps purpurea, Clavicipitaceae



- U osnovi je tetraciklični skelet – ergolin;
- Nekoliko hemijskih grupa: alkaloidi klavinske, hanoklavinske strukture, alkaloidi derivati lizergne i izolizergne kisjeline;
- Najvažniji su derivati lizergne kisjeline sa amino-alkoholima (*ergometrinska grupa*) i ergo-peptidni alkaloidi (*ergotaminska, ergotoksinska i ergoksinska grupa*).

Alkaloidi ražene glavnice



- Ergometrin pokazuje **oksitocinsko** dejstvo: pojačava osnovni *tonus, brzinu i snagu kontrakcije materice*, što je povezano sa stimulacijom **α -adrenergičnih receptora** u miometrijumu;
- Ergopeptidni alkaloidi ispoljavaju djelovanje **vazokonstriktora, uterostiptika i simpatolitika**.



primjena

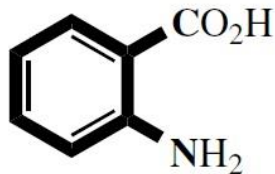
- Ergometrin – za **zaustavljanje krvarenja** poslije porođaja;
- Ergotamin i polusintetski dihidroergotaminski derivati – kao specifični **analgetici u terapiji migrene**.

11. Derivati antranilne kisjeline

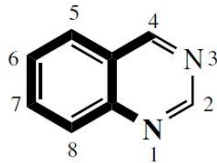


Ključni intermedijer u biosintezi triptofana.

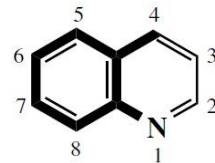
- Doprinosi stvaranju indolnih alkaloida: tokom te konverzije, rezidue antranilne kisjeline se dekarboksiluju te se samo C₆N skelet koristi;
- Manji broj nastaje *direktno od antranilne kisjeline* kao prekursora dajući derivate hinazolina, hinolina ili akridina.



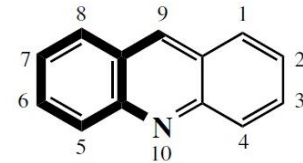
antranilna
kisjeline



hinazolin

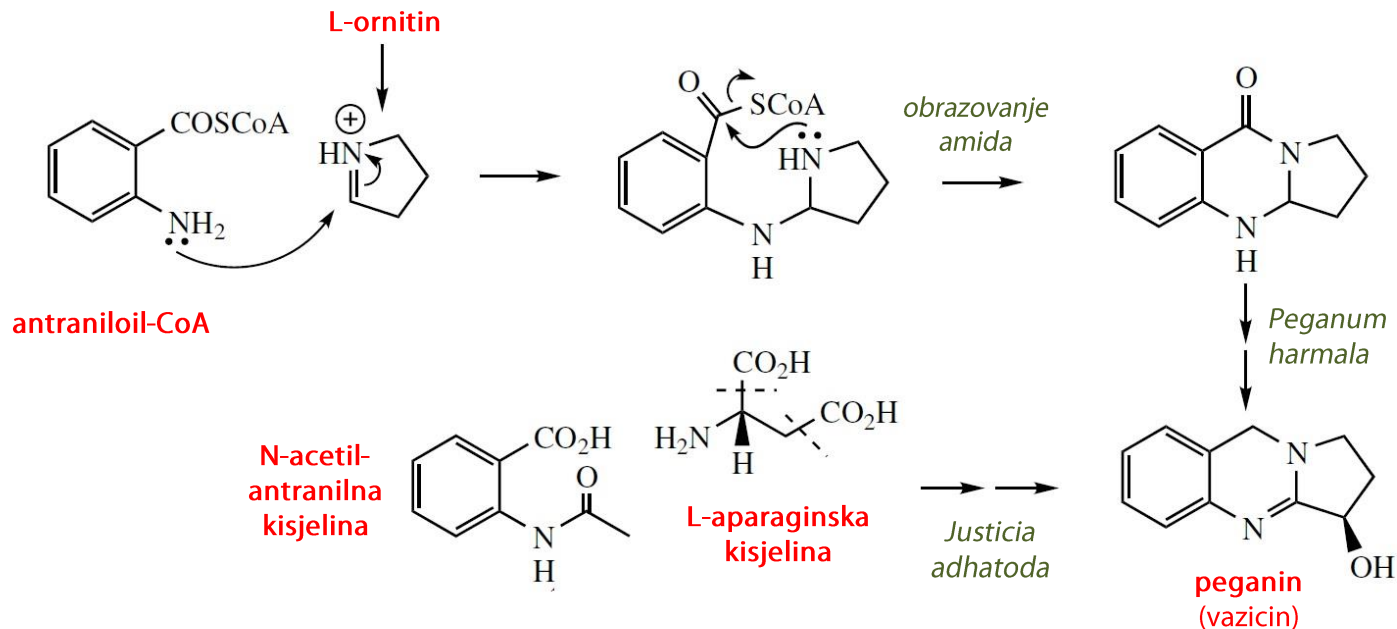


hinolin



akridin

Hinazolinski alkaloidi



Sinteza hinazolinskih alkaloida:
primjer obrazovanje *peganina*, aktivnog sastojka *Peganum harmala* (Zygophyllaceae) i *Justicia adhatoda* (Acanthaceae), biljaka koje se koriste u terapiji respiratornih oboljenja (peganin izaziva bronhodilataciju).

Pitanja?



- Koji su indolni alkaloidi?
- Koji su značajne grupe terpenoid-indolnih alkaloida?
- Koji su alkaloidi rauwolfije?
- Šta su vinka alkaloidi?
- Koji su alkaloidni sastojci kalabaš-kurarea?
- Koji su hinolinski alkaloidi?
- Šta su ergot alkaloidi?
- Koji su pirolindolni alkaloidi?
- Koji su derivati antranilne kisjeline?

