

ALKALOIDI



Farmakognozija I
Mijat Božović

Šta su alkaloidi?



Složena organska heterociklična jedinjenja koja sadrže azot.

- Prirodni su sastojci biljaka (rjeđe životinja) uglavnom sa jakim i specifičnim *farmakološkim ili toksikološkim djelovanjem*;
- Zbog njih se veliki broj droga koristi kao lijek;
- Struktura nekih poslužila je kao model za sintezu određenih grupa ljekovitih supstanci: *morfina* za analgetike, *kokaina* za lokalne anestetike, *hinina* za antimalarike, *tubokurarina* za miorelaksante;
- Alkaloidne droge su danas uglavnom sirovine za ekstrakciju alkaloida.



Prvi alkaloid morfin izolovan je iz opijumskog maka (*Papaver somniferum*).

Istorijski osvrt

- Naziv potiče od arapske riječi *al kali* (baza, potaša) i grčkog izraza *eidos* (sličan): sličan alkalijama;
- Majsner (1819): uvodi naziv *alkaloid* opisujući *veratrin*;
- Derosne (1803): izolovao mješavinu *narkotina* i *morfina*;
- Serinter (1806): iz opijuma izolovao *principum somniferum* i nazvao ga *morfijum* u čast Morfeja (Grčki bog sna);
- Peltije i Kventu (1817-1821): opisuju čitav niz drugih (*kofein, emetin, hinin, strihnin, brucin*);
- Ladenburg (1886): *koniin*, prvi sintetisani.



Fridrih Serinter,
njemački hemičar

Lokalizacija i rasprostranjenje

- Zastupljeni u mnogim vaskularnim biljkama, uglavnom skrivenosjemenjačama (do 15%);
- Izolovani i iz nekih insekata, mekušaca, vodozemaca i sisara;
- Postoje izvjesne *pravilnosti* u sintezi, transportu i lokalizaciji (što je uslovalo razvoj hemotaksonomije);
- Rijetko kao slobodni: uglavnom kao *rastvorene soli* vezane za neku od kisjelina, za polisaharide membrane, proteine ili u nerastvorljive komplekse sa taninima – **tanati**;
- *Solanum*-akaloidi: sadrže jedan ili više molekula šećera.



Lokalizacija i rasprostranjenje

- Lokalizovani u **parenhimu** perifernih djelova biljnih tkiva;
- U jednoj biljci uglavnom veći broj alkaloida (pr. vrste rodova *Papaver* i *Cinchona*) i *svi najčešće hemijski srodni* – produkt biosinteze svojstvene toj vrsti;
- Međutim, **jedan je dominantan**, ostali su *sporedni*, i vrijednost droge se izražava u količini tog jednog: npr. u *opijumu* procentom **morfina**, u *velebilju* procentom **hiosciamina** odnosno **atropina**;
- U jednoj biljci se mogu naći i alkaloidi iz različitih biosintetičkih puteva.



Nomenklatura alkaloida

- Generičko ime se završava nastavkom *in* odnosno *inum*:
 - **akonitin** – *Aconitinum*,
 - **kolhicin** – *Colchicinum*,
 - **morfin** – *Morphinum*,
- Ime uglavnom potiče od botaničkog imena vrste/roda biljke iz koje je izolovan:
 - **atropin** – *Atropa belladonna*,
 - **nikotin** – *Nicotiana tabacum*,
 - **efedrin** – *Ephedra sinica*,
 - **berberin** – *Berberis vulgaris*.



Nomenklatura alkaloida

- Naziv može biti zasnovan na narodnom nazivu (**konesin**), farmakološkom djelovanju (**emetin**), imenu istraživača (**ajmalin**), ali i izmišljena imena i skraćeni hemijski nazivi;
- Pored glavnog, sporedni alkaloidi mogu biti označeni prefiksima i sufiksima, ali se osnova zadržava: pr. su preko 80 alkaloida čija imena imaju osnovu **vin** izolovanih iz *Vinca* vrsta (*Vinca rosea*: vinka alkaloidi):
 - **vinkamin**,
 - **vinkanin**,
 - **vinkarin**.

Fizičko-hemijske osobine alkaloida

Alkaloidi su najčešće kristalne supstance.

- Sastoje se od C, H i N, a veliki broj sadrži i O (ako ne sadrže O, onda su tečni poput *nikotina* ili *anabazina*);
- Uglavnom gorki; izuzeci su *kapsaicin*, *piperin* i *kavacin* (ljuti), *akonitin* (izaziva peckanje jezika) i *kokain* (anestezira jezik);
- Uglavnom bezbojni; izuzeci su *berberin* (žut) i *sangvinarin* (crven);
- Optički aktivni: *fiziološki aktivni su ljevogiri oblici*;
- Ne rastvaraju se u vodi (izuzev *kofeina*) a rastvaraju u organskim rastvaračima; sa kisjelinama grade **sol** koje se **rastvaraju u vodi**.



Dokazivanje alkaloida

- **Opšte taložne reakcije:** zasnovane na građenju teško rastvorljivog kompleksa sa odgovarajućim reagensima (pr. *Majerov, Hagerov, Vagnerov* reagens);
- **Specifične reakcije:** bojene reakcije bazirane na oksido-redukcijama (pr. *Vitalijeva, Van Urkova* reakcija);
- **Hromatografske tehnike;**
- **Organoleptički pregled;**
- I neke fizičke osobine mogu poslužiti za dokazivanje: pr. alkoholni rastvor soli *hinina* fluorescira.



Biološki značaj alkaloida

- Definišu odnos biljka-predator;
- Nijesu toksični za organizam koji ih produkuje;
- Pojedini ispoljavaju antimikrobnu aktivnost;
- Neki alkaloidi pokazuju antiparazitska svojstva;
- Određene grupe vezuju slobodne kiseonične radikale;
- Akumuliraju azot u biljnom tkivu;
- U obliku soli omogućavaju transport specifičnih kisjelina kroz tkiva biljke;
- Regulatori rasta biljaka.



Farmakološka aktivnost alkaloida

Alkaloidi su lijekovi u definisanim dozama a pokazuju toksični efekat u većim dozama.

- *CNS*: depresivno (*morfin, skopolamin*) i stimulatивно (*kofein*);
- *Autonomni nervni sistem*: simpatomimetici (*efedrin*), simpatolitici (*ergot alkaloidi, johimbin*), parasimpatomimetici (*ezerin, pilokarpin*), antiholinergici (*atropin, hiosciamin*), blokatori ganglija (*nikotin, spartein*);
- Anestezirajuće dejstvo: *kokain* i *kurare-alkaloidi*;
- Citotoksično (*vinkristin, vinblastin, kolhicin*), antimalarično (*hinin*), antiaritmijsko (*ajmalin, hinidin*), antibakterijsko (*berberin, helidonin*), insekticidno dejstvo (*nikotin, anabazin*).



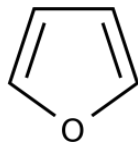
Biosinteza alkaloida



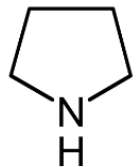
Sa botaničkog, biohemijskog, hemijskog i farmakološkog aspekta, alkaloidi su veoma raznovrsna grupa sekundarnih metabolita.

- U biosintezi učestvuju aminokisjeline *ornitin, prolin, lizin, fenilalanin, triptofan, histidin* i *antranilna kisjelina*; heterociklični azot vodi porijeklo od odgovarajućih aminokisjelina i odgovoran je za njihove bazne osobine;
- C-skelet aminokisjeline prekursora takođe najvećim dijelom ostaje intaktan (iako se često usljed dekarboksilacije gubi jedan C-atom);
- Gradivni blokovi iz *acetogeninskog, MEP* i *puta šikiminske kisjeline* takođe mogu biti uključeni u strukturu alkaloida;
- Sinteza se vrši u korijenu ili mladim zeljastim djelovima, a akumulacija u različitim nadzemnim ili podzemnim djelovima; obično ih ima oko 1%.

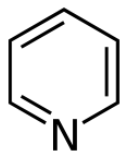
Heterociklični sistemi u alkaloidima



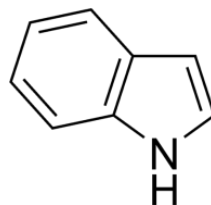
furan



pirolidin

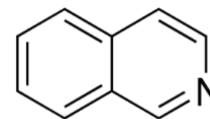


piridin

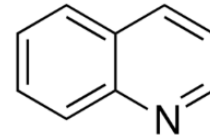


indol

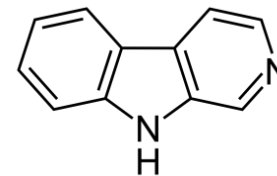
izohinolin



hinolin



β -karbolin



Klasifikacija alkaloida

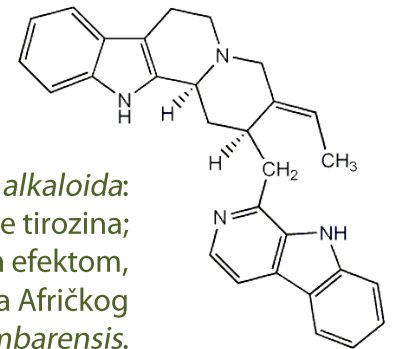


Obično se klasifikuju prema prekursoru (što je bazirano na putu njihove biosinteze).

- Jedan ili više atoma azota je prisutno, obično u obliku primarnog, sekundarnog i tercijarnog (nekad i kvaternarnog) amina;
- Podjela u zavisnosti od toga da li je atom azota u heteroprstenu ili van njega: **pravi alkaloidi** (u prstenu) i **protoalkaloidi** (van prstena);
- **Pseudoalkaloidi** ne nastaju od aminokisjelina;
- **Gen-alkaloidi** su *N-oksidi alkaloida*;
- Postoji i klasifikacija prema *biološkoj/ekološkoj aktivnosti*;
- ***Non-natural* alkaloidi**: strukturno izmijenjeni i analozi.

Pravi alkaloidi

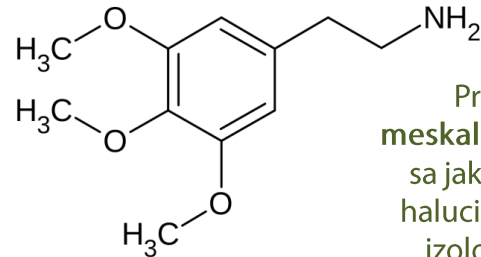
- Nastaju od aminokisjelina i imaju azot u heterociklusu;
- Visoko reaktivne su supstance sa izraženom biološkom aktivnošću čak i u niskim dozama; gorkog su ukusa i javljaju se u čvrstom obliku (*nikotin* je smeđa a *anabazin* svijetložuta tečnost);
- U biljkama se srijeću kao slobodni, u obliku soli ili kao **N-oksidi**.



Primjer pravog alkaloida:
usambarensin, derivat je tirozina;
sa jakim antimalaričnom efektom,
izolovan je iz kore korijena Afričkog
drvena *Strychnos usambarensis*.

Protoalkaloidi

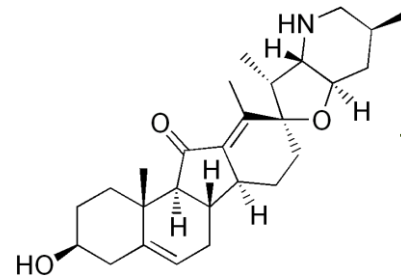
- Nastaju od aminokisjelina ali se azot ne nalazi u heterociklusu;
- Predstavljaju najmanji broj svih poznatih alkaloida;
- Aminokisjelinski prekursori su tirozin i fenilalanin: **fenilalkilaminski alkaloidi** (*efedrin, meskalin, hordenin*) i **amidni alkaloid** *kapsaicin*.



Primjer *protoalkaloida*: **meskalin**, derivat je tirozina; sa jakim je psihoaktivnim i halucinogenim svojstvima, izolovan iz Pejotl kaktusa *Lophophora williamsii*.

Pseudoalkaloidi

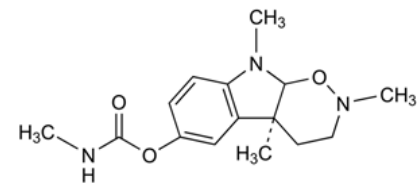
- Glavni skelet je izoprenoidne strukture (steroidna i terpenoidna) a N-atom se uvodi u kasnijim fazama sinteze;
- Purinski alkaloidi (*kofein, teobromin, teofilin*) imaju skelet koji ne potiče direktno niti od jedne aminokisjeline;
- Po nekim autorima ovdje pripadaju i neki *derivati fenilalanina* kod kojih N-atom ne potiče od aminokisjeline već se naknadno ugrađuje reakcijama transaminacije (*efedrin, kapsaicin*).



Primjer *pseudoalkaloida*:
jervin, steroidni alkaloid sa
izraženim teratogenim
efektom, izolovan iz
Veratrum vrsta.

Gen-alkaloidi

- Oksidacija N u molekulu alkaloida i formiranje N-oksida;
- Manje su toksični a mnogo veće terapijske širike (razmaka između efektivnih i toksičnih doza): *fiziološka aktivnost je očuvana*;
- U organizmu se atom O redukuje a molekul alkaloida oslobađa;
- Ispoljavaju depo-efekat lijeka.



Genezerin je prvi izolovani i proučeni genalkaloid (N-oxid ezerina) izolovan iz droge *Physostigmatis semen*.

Pitanja?



- Šta su alkaloidi?
- Koji je prvi izolovani alkaloid?
- Gdje su lokalizovani alkaloidi u biljnim tijelima?
- Kakva je zastupljenost alkaloida u prirodi?
- Koje su fizičko-hemijske osobine alkaloida?
- Kako se dokazuju alkaloidi?
- Koji je biološki značaj alkaloida?
- Koje su farmakološke aktivnosti alkaloida?
- Kako se klasifikuju alkaloidi?

