

# HETEROZIDI



Farmakognozija I  
Mijat Božović

# 6. Hinonski heterozidi

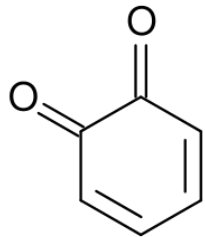


**Aglikon: hinoni, najčešće naftohinoni ili antrahinoni.**

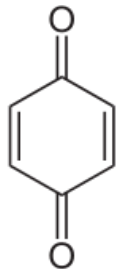
- Biljni pigmenti žute, narandžaste, crvene pa i purpurne boje;
- Derivati *p-hinona* (1,4-diketo-cikloheksan-2,5-diena) i *o-hinona* (1,2-diketo-cikloheksan-3,5-diena);
- Najčešće kondenzovani sa aromatičnim jezgrom čineći nove vrste jedinjenja: npr. **naftohinoni, antrahinoni, antraciklinoni**;
- Neke hinonske strukture uključene u procese primarnog metabolizma: npr. *benzohinoni, naftohinoni* (ubihinon, plastohinon) i *tokoferilhinoni* (menahinon); prenosioци elektrona, uključeni u procese ćelijskog disanja i fotosinteze.

# Biosinteza hinona

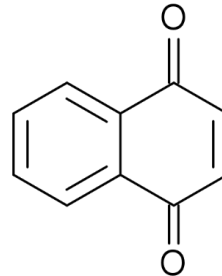
- Nastaju kroz 3 biosintetička puta:
  - **poliketidnim putem:** *1,8-dihidroksiantrahinoni* i neki *naftohinoni* u Plumbaginaceae vrstama,
  - preko **izohorizminske** i ***o*-sukcinilbenzojeve** kisjeline: najveći broj *naftohinona* i *1,2 (1,3)-dihidroksiantrahinona*,
  - preko ***p*-hidroksibenzojeve** kisjeline: *naftohinoni* u Boraginaceae vrstama.



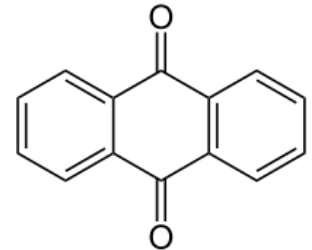
1,2-benzohinon



1,4-benzohinon



1,4-naftohinon



9,10-antrahinon

# Lokalizacija i rasprostranjenje

- Gljive, lišajevi, golosjemenjače i skrivenosjemenjače; rijetko u papratima;
- Samo mali broj izolovan iz nekih životinja (insekata);
- Uglavnom u obliku heterozida;
- **Benzohinoni:** Myrtaceae, Primulaceae i Boraginaceae vrste;
- **Naftohinoni:** Boraginaceae, Droseraceae, Juglandaceae, Plumbaginaceae, Boraginaceae, Lythraceae i Verbenaceae vrste;
- **Antrahinoni:** Rubiaceae, Fabaceae, Polygonaceae, Rhamnaceae, Liliaceae i Scophulariaceae vrste.



# Fizičko-hemijske osobine

- Aglikoni lipofilni: rastvaraju se u nepolarnim organskim rastvaračima;
- Benzohinoni i naftohinoni: mogu biti predestilisani iz droge vodenom parom;
- Heterozidi: rastvaraju se u vodi i alkoholima;
- Apsorpcioni spektar antrahinona: tri maksimuma – 220, 280 i 430 nm;
- Antrahinoni sublimiraju na T 200-220°C; grade karakteristične kristale;
- **Bortregerova reakcija** za dokazivanje: žuti, lipofilni antrahinoni sa bazama grade hidrosolubilne, crvene fenolate;
- Količina hinonskih heterozida se određuje spektrofotometrijski (na osnovu intenziteta boje sa NaOH ili Mg-acetatom) ili hromatografskim metodama.



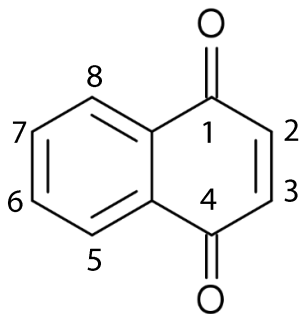
# Farmakološko djelovanje i primjena

- Benzohinoni: nemaju terapijsku vrijednost;
- Naftohinoni: **antimikrobni agensi**, a neki sprječavaju i razvoj protozoa (koriste se kao antiseptici i antiinflamatorna sredstva); izazivaju mutacije i djeluju **citotoksično** (zbog nukleofilnih svojstava);
- Neka jedinjenja iz grupe benzohinona i naftohinona su i poznati **alerogeni** (uglavnom kontaktni dermatitis): pr. *primin* iz jagorčevine;
- 1,8-dihidroksiantrahinoni djeluju **iritirajuće na glatku muskulaturu**: koriste se kao laksantna sredstva;
- Kao polifenoli, dobro su antiseptici: koriste se u dermatologiji;
- 1,2 (1,3)-dihidroksiantrahinoni: rijetko se koriste u terapijske svrhe;
- Prirodne boje: pr. *alizarin* (antrahinon), *alkanin* i *šikonin* (naftohinon).

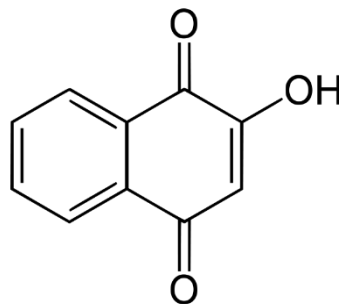


# Naftohinonski heterozidi

- Aglikon: derivat 1,4-naftohinona, mnogo rjeđe 1,2-naftohinonska jedinjenja;
- Supstitucije na C<sub>2</sub> (OH ili CH<sub>3</sub> grupa) a nekad je supstituent uveden u aromatični prsten.

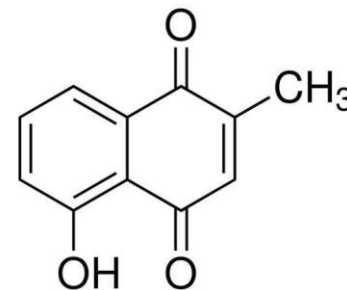


1,4-naftohinon



lavson

2-hidroksi-1,4-naftohinon



plumbagin

5-hidroksi-2-metil-1,4-naftohinon

# Juglon



biološki  
izvor

*Juglandis folium et pericarpium*

*Juglans regia*, Juglandaceae



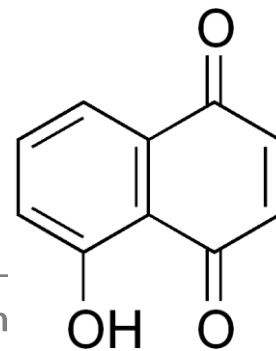
- U drogi prisutan u obliku glukozida.



djelovanje

- Izraženo **antimikrobno djelovanje** (zbog antigljivičnih efekata nalazi veliku primjenu u kozmetologiji);
- **Insekticidno i antihelmintičko** dejstvo;
- Alelopatsko jedinjenje;
- Pigment: boji kožu.

5-hidroksi-  
1,4-naftohinon

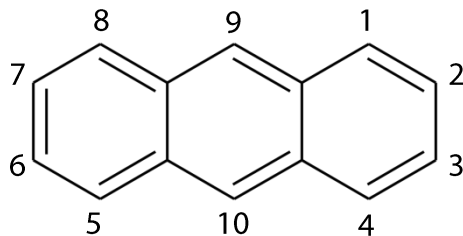


Heterozidi

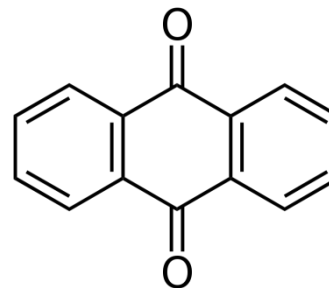


# Antrahinonski heterozidi

- Aglikoni derivati antracena:  $C_{14}H_{10}$ , 3 spojena prstena benzena;
- Razlikuju se po stepenu oksidacije 9-og i 10-og C-atoma;
- Svi su hidroksilovani na  $C_1$  i  $C_8$  (fenolne grupe) a na  $C_3$  mogu imati metil-, oksimetil- ili karboksilnu funkcionalnu grupu (u nekim slučajevima i na  $C_6$ ) – **1,8-dihidroksiantrahinoni** (emodinski, laksantni).



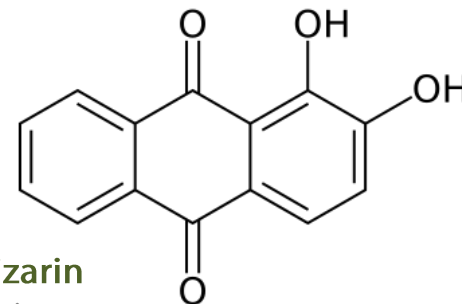
struktura antracena



*9,10-antrahinon*

# Alizarinski antrahinoni

- Supstitucije u okviru prstena C: 1,2- ili 1,3-dihidroksiantrahinoni;
- Nastaju preko izohorizminske i *o*-sukcinilbenzojeve kisjeline;
- Slobodni ili u obliku heterozida: Rubiaceae (*Rubia*, *Galium*, *Morinda*, *Asperula*) i Scrophulariaceae (*Digitalis*);
- Djeluju na šizontne oblike *Plasmodium falciparum*: potencijalni anti-malarici; uglavnom se koriste kao boje: pr. korijen broća.

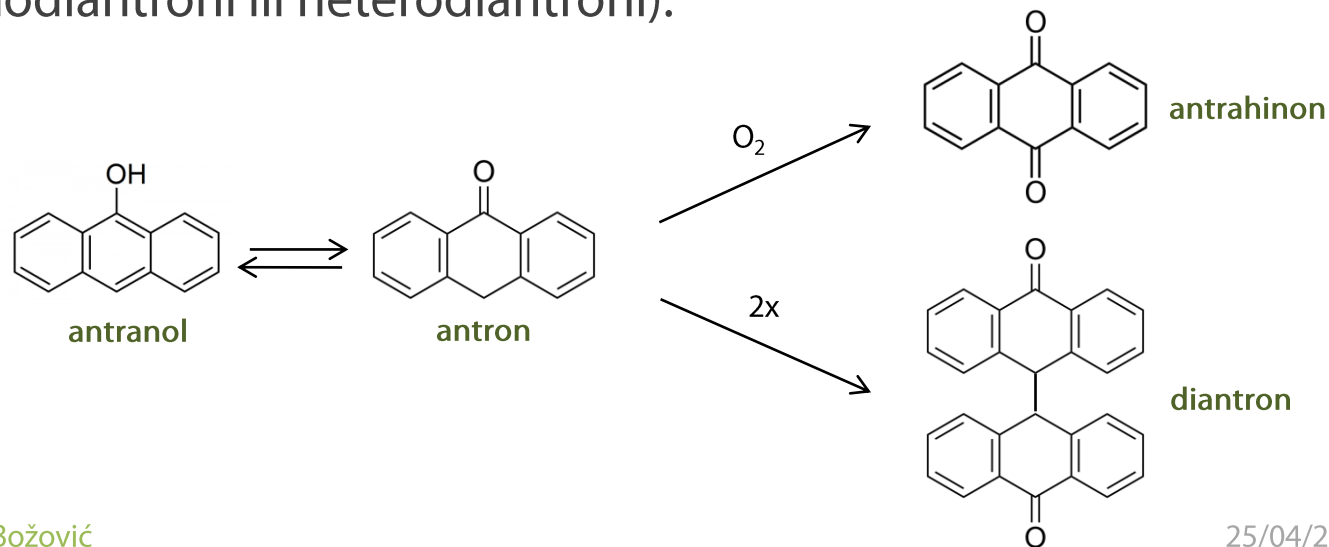


alizarin

1,2-dihidroksiantrahinon

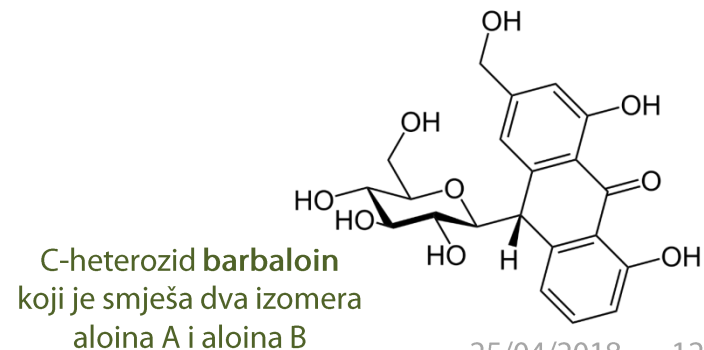
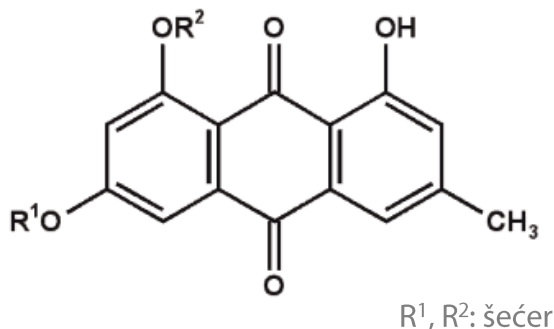
# Emodinski heterozidi

- U biljci: redukovani **antroni** i njihovi tautomeri **antranoli**;
- **Antrahinoni**: oksidovani oblici antrona;
- Aglikoni: različite supstitucije na C<sub>3</sub> i C<sub>6</sub> i specifična dimerizacija (homodiantroni ili heterodiantroni).



# Emodinski heterozidi

- Heterozidi: antronski, diantronski i antrahinonski;
- Šećeri se povezuju preko OH-grupe na C<sub>8</sub> i/ili C<sub>6</sub> aglikona; nekad direktno za C<sub>10</sub> antrona – C-heterozidi (aloinski tip);
- Sušenjem se razlažu diantronski do monoantronskih odnosno antrahinonskih (oksidovanih) oblika;
- Oksidacija se dešava postepeno; može se ubrzati zagrijavanjem.



# Djelovanje i primjena antrahinona

- Aktivni su redukovani oblici aglikona: 1,8-dihidroksiantroni; regulišu promet metabolita kroz zid crijeva i utiču na motilitet i peristaltiku debelog crijeva (laksantno djelovanje);
- Terapijski značaj imaju **droge sa oksidovanih aglikonima**: time je obezbijeđeno djelovanje **samo na debelo crijevo**;
- Efekat nastupa 6-10 sati nakon oralnog unošenja;
- Kod **akutnih opstipacija**: kao *čaj za čišćenje* ili u obliku fitopreparata;
- Kao **antiseptici i keratoplastici** u dermatološkim preparatima (polifenolni karakter);
- *In vitro* **mutagena aktivnost i citotoksičnost** (potencijalna antitumorna primjena).



# Emodin & aloe-emodin



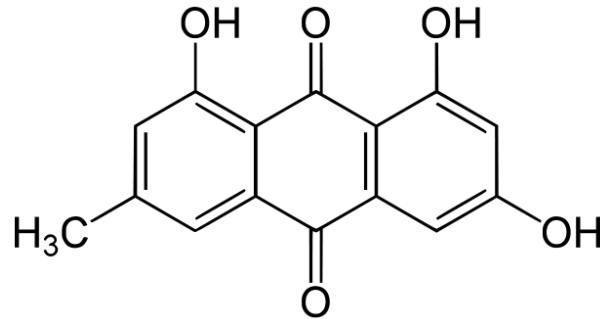
biološki  
izvor

## Različite laksantne droge

*Rhamnus frangula* (Rhamnaceae),

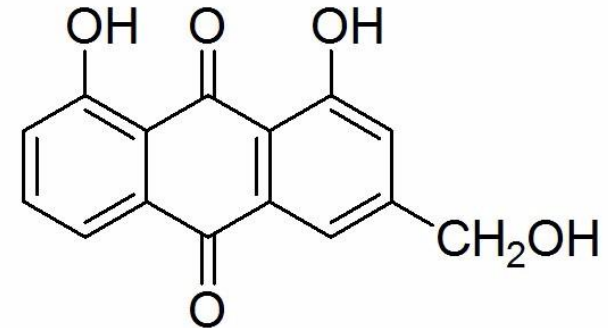
*Rheum palmatum*, *R. officinale* (Polygonaceae),

*Aloe ferox*, *A. vera* (Liliaceae)



emodin

(6-metil-1,3,8-trihidroksiantrahinon)



aloe-emodin

(3-karbinol-1,8-dihidroksiantrahinon)

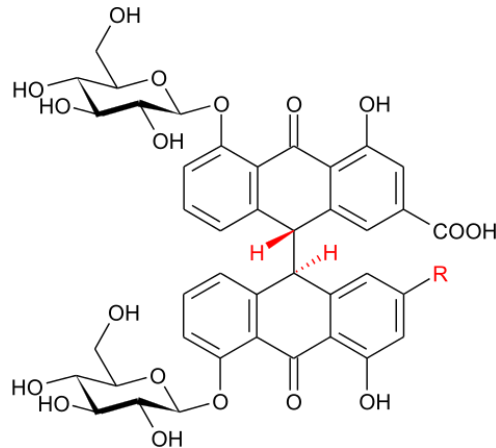
# Senozidi



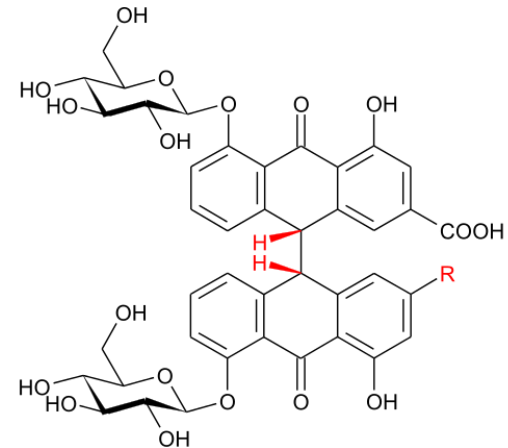
biološki  
izvor

*Sennae folium*

*Cassia angustifolia*, *C. acutifolia*, Fabaceae



senozid A: R = COOH  
senozid C: R = CH<sub>2</sub>OH



senozid B: R = COOH  
senozid D: R = CH<sub>2</sub>OH

# Naftodiantroni kantariona



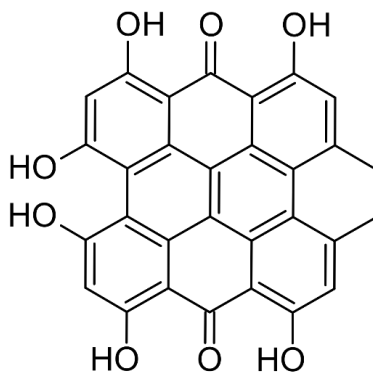
*Hyperici herba*

biološki  
izvor

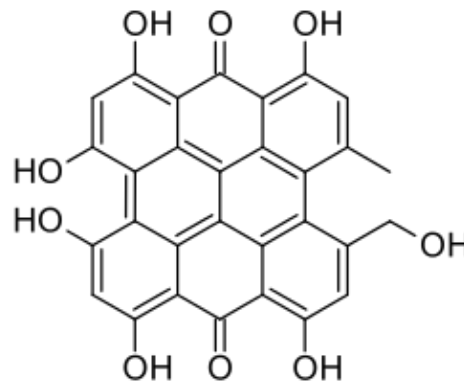
*Hypericum perforatum*, Hypericaceae



- Najvažniji: hipericin, pseudohipericin i protohipericin;
- Antimikrobno djelovanje (hipericin) i fototoksičnost.



hipericin



pseudohipericin

Heterozidi



# 7. Monoterpenski heterozidi



## Aglikon: monoterpenska, biciklična jedinjenja.

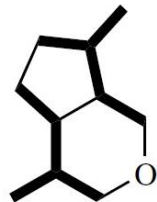
- **Iridoidi:** derivati iridana – ciklopentan(c)pirana;
- Osnovni skelet sa 10 C-atoma;
- **Pravi iridoidi i sekoiridoidi** (najčešće u obliku heterozida), **valepotrijati** (uglavnom slobodni u aromatičnim biljkama) i **amino-derivati** (alkaloidi bez terapijskog značaja – najčešće artefakti nakon sušenja nastali od aglikona);
- Heterozidi: vezivanjem šećera (najčešće *Glc*) preko OH-grupe na C<sub>1</sub> aglikona;
- Često dolazi do **dimerizacije** aglikona (pr. *centaurin* kod kičice) ili **acetilovanja** glikona (pr. *amaro jedinjenja* kod lincure).

# Iridoidi & sekoiridoidi

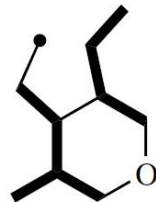
- Tipovi iridoida: **tip iridana**, **tip iridodiala** (sa otvorenim piranskim prstenom) i **tip nepetalaktona** (sa keto-grupom na C<sub>1</sub> i laktonskim prstenom);
- Promjene: uvođenje 11-og C-atoma – supstitucije na C<sub>1</sub> i C<sub>8</sub>;
- Otvaranje ciklopentanskog prstena između C<sub>7</sub> i C<sub>8</sub> (formiranje sekoiridoida);
- Nekoliko tipova sekoiridoida: **tip sekologanina** (sa vinil-grupom na C<sub>9</sub>), **tip gencipikrozida** (kod kojeg dolazi do laktonizacije) i **tip oleozida** (sa etilidenskom i hidroksietilidenskom grupom na C<sub>9</sub>).



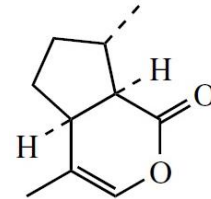
Heterozidi



iridoid



sekoiridoid



nepetalakton

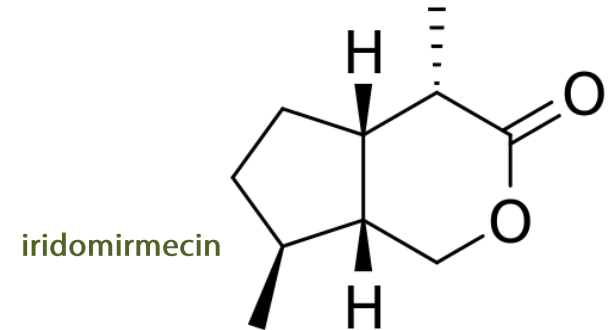
# Fizičko-hemijske osobine

- Heterozidi: rastvaraju se u vodi i alkoholima;
- U čistom stanju: kristalne supstance, izuzetno gorke;
- Heterozidi: izuzetno nestabilna jedinjenja – hidrolizom oslobađaju monoterpenski aglikon (*pojava tamnog obojenja droge*);
- Aglikoni su manje gorki i rastvaraju se u nepolarnim rastvaračima;
- Najveći broj iridoida: *nestabilan zbog laktanske strukture*;
- Prisustvo monoterpenskih aglikona se dokazuje hemijskim, bojenim reakcijama sa  $\text{CuSO}_4$  u prisustvu HCl ili vanilinom u prisustvu  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (stvaraju se *crveno obojeni produkti*);
- Organoleptički pregled droge: određuje se parametar gorčina.



# Rasprostranjenje i lokalizacija

- Prvi put izolovan iz mrava roda *Iridomirmex*: **iridomirmecin**;
- Najčešće u Gentianaceae, Lamiaceae, Scrophulariaceae, Oleaceae i Verbenaceae vrstama;
- U vakuolama parenhimskih ćelija: rastvoreni u ćelijskom soku;
- Imaju ulogu u regulisanju odnosa biljke prema životinjama;
- Zbog antimikrobne aktivnosti: ulogu fitoaleksina.



# Farmakološko djelovanje i primjena

- *Per os* primjenom heterozidi dolaze u kontakt sa receptorima na bazi jezika i refleksno izazivaju **lučenje pljuvačke, sokova i enzima** u digestivnom traktu (optimalno 15-30 minuta prije obroka); to vodi **povećanju osjećaja gladi** ali i boljem i potpunijem varenju hrane;
- Koriste se kao gorka sredstva (*amara pura*), tonici i roboransi;
- Sem gorčine nemaju nikakva druga djelovanja (razlika u odnosu na mnoge druge droge i jedinjenja);
- Eksperimentalno utvrđena: antimikrobna, antiinflamatorna, anti-piretička i spazmolitička aktivnost – **ali ne** i terapijska efikasnost (isključivo kao tradicionalni lijekovi).



# Iridoidi bokvice



biološki  
izvor

*Plantaginis lanceolatae folium*

*Plantago lanceolata*, Plantaginaceae

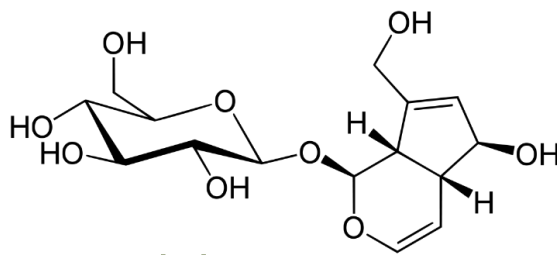


- Najvažniji: aukubin i katalpol;

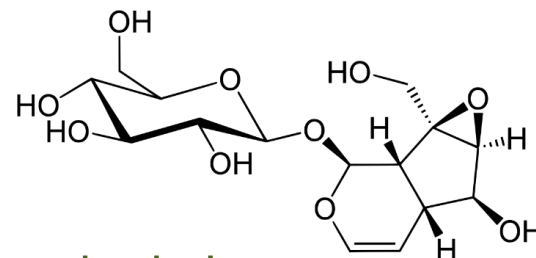


djelovanje

- Iridoidni sastojci djeluju antimikrobno, sekretolitički, spazmolitički i adstrigentno.



aukubin



katalpol

Heterozidi

25/04/2018

22



# Sekoiridoidi lincure



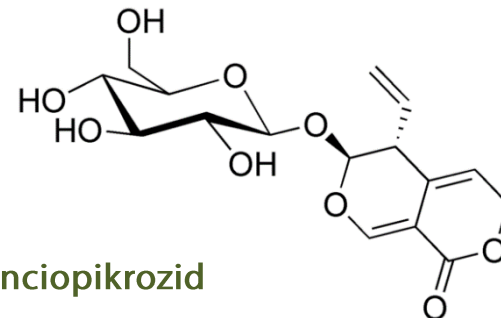
biološki  
izvor

*Gentianae radix*

*Gentiana lutea*, Gentianaceae



- Najvažniji: genciopikrozid, sverozid i svercijamarin;
- Grade este sa bifenilnim kisjelinama: amarogencin, amarosverin, amaropanin.



genciopikrozid

# 8. Cijanogeni heterozidi



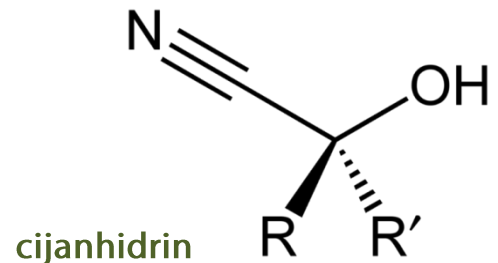
## Aglikon: 2-hidroksinitrili (cijanhidrini).

- Gotovo univerzalno **glukozidi**;
- O-heterozidi: glikonska komponenta vezana za sekundarnu ili tercijernu alkoholnu grupu jednog cijanhidrina;
- Hidroksinitrili su derivati karbonilnih jedinjenja (aldehida/ketona): nastaju adicijom ***cijanidne grupe*** na ***C-atom karbonilne grupe***;
- Aglikonska komponenta je **jako nestabilna**: oslobođena je isparljiva i karakterističnog mirisa u kojem je **HCN labilno vezana**;
- Daljom razgradnjom, **oslobađa se HCN** i odgovarajući **aldehid ili keton**.

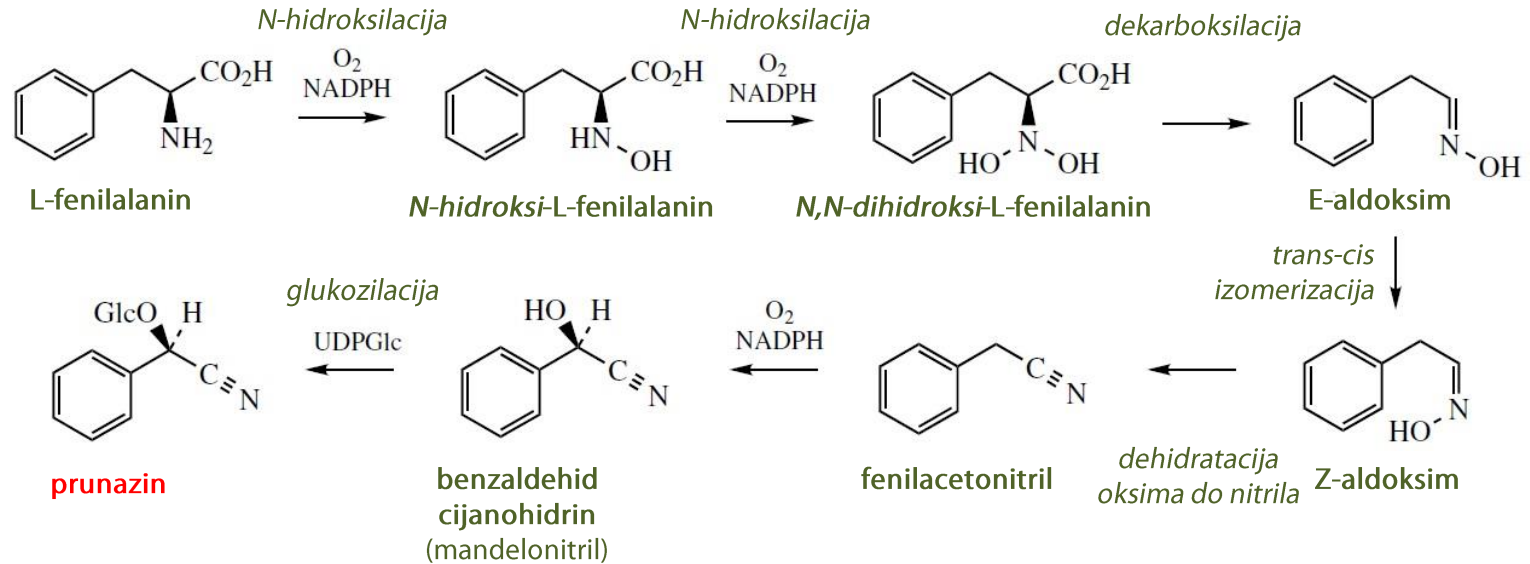


# Rasprostranjenje i lokalizacija

- U vrstama porodica Rosaceae, Fabaceae, Poaceae, Araceae i Euphorbiaceae;
- Akumuliraju se uglavnom u ćelijama sjemena ili mladim, zeljastim tkivima koje rastu – smatra se da *imaju zaštitnu ulogu*;
- Formiranjem ovakvih heterozida biljka se štiti od štetnog djelovanja cijanidnog jona;
- Prostorno su odvojeni od enzima koji mogu izazvati njihovu hidrolizu.



# Biosinteza cijanogenih heterozida



**Sinteza prunazina:** Cijanogeni heterozidi nastaju metabolizmom aminokisjelina fenilalanina, tirozina, leucina, izoleucina i valina; N u okviru nitril-grupe vodi porijeklo iz aminokisjelina; nastanak podrazumijeva procese oksidativne dekarboksilacije, dehidratacije, dehidrogenacije, te vezivanje šećerne komponente za molekul hidroksinitrila.

# Fizičko-hemijske osobine

- Heterozidi: bijele, kristalne supstance bez mirisa i gorkog ukusa;
- Lako se rastvaraju u vodi i etanolu; praktično se ne rastvaraju u etru ili hloroformu;
- Izolacija i karakterizacija veoma otežani: potrebna stabilizacija;
- Dokazuje se **prisustvo HCN** nakon hidrolize heterozida: bojena reakcija sa *Na-pikratom* (crvena) i *benzidin-bakar-acetatom* (siva boja);
- *Količina heterozida*: **posredno** na osnovu količine HCN;
- Nakon hidrolize: HCN se predestiliše vodenom parom i odredi titracijom rastvorom Pb-nitrata;
- Danas se primjenjuje gasnohromatografska analiza trimetilsililovanih derivata.



# Hidroliza heterozida i toksičnost

- **Emulzin:** mješavina  $\beta$ -glukozidaze i hidrosinitrillijaze;
- Pri kontaktu  $\beta$ -glukozidaze sa heterozidom već u neutralnoj sredini se izdvaja šećer i **oslobađa cijanhidrinsko jedinjenje**;
- **Hidrosinitrillijaza** razlaže oslobođeni aglikon: iz kompleksa sa aldehidom ili ketonom oslobađa se **isparljiva HCN**;
- Toksičnost je bazirana na oslobađanju cijanidnog jona;
- Ovaj jon **blokira procese disanja na ćelijskom nivou**: veže se za citohrom-C-oksidadu i onemogućava reoksidaciju citohroma odnosno iskorisćavanje molekularnog kiseonika;
- Simptomati trovanja: *ubrzano i plitko disanje, glavobolja, vrtoglavica, koma* (smrt nastupa zbog prestanka disanja).



# Farmakološko djelovanje

- Heterozidi su praktično **netoksična jedinjenja** koja postaju toksična pod određenim uslovima (zbog labilno vezane HCN);
- Ovo se odvija samo u podesnim pH uslovima (koji nijesu podesni u organizmu nakon peroralne primjene);
- U digestivnom traktu: dolazi do hidrolize a cijanidni jon prelazi u **tiocijanate** i eliminiše urinom;
- U izvjesnoj mjeri **manjuju osjetljivost sluznice** i intenzitet **nadražaja na kašalj** (ranije kao ekspektoransi, antitusici, antiastmatici);
- Uglavnom za izradu **aromatičnih voda** koje nalaze glavne primjene u parfimeriji i kozmetičkoj industriji;
- Ranije su se koristili kao spazmolitici i respiratorni stimulatori.



# Amigdalalin



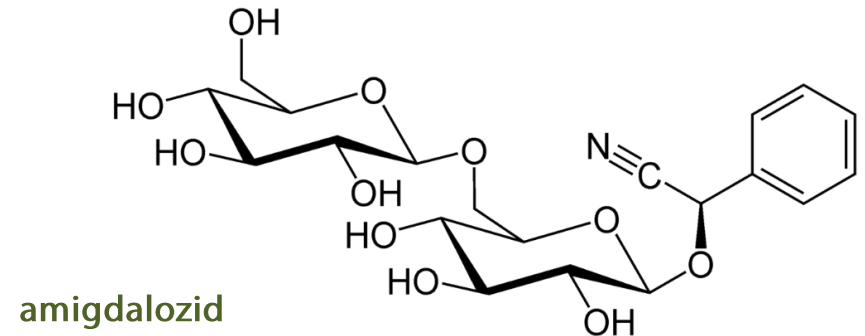
biološki  
izvor

*Amygdalae amarae semen*

*Prunus amygdalis var. amara*, Rosaceae



- Osim u bademu, nalazi se u sjemenu kajsije, jabuke, breskve i šljive.



# 9. Sumporni heterozidi

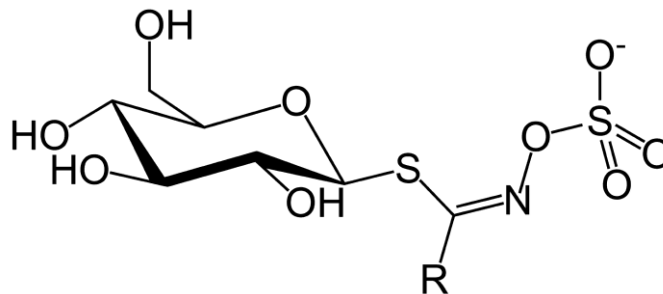


**Aglikon: sumporno, isparljivo jedinjenje.**

- Tioheterozidi/glukozinolati/izosulfocijanatni/senevolni heterozidi;
- Ljuti heterozidi čiji aglikon nastaje iz aminokisjeline;
- Odgovorni za karakterističnu aromu Brassicaceae vrsta;
- **S-heterozidi:** reakcijom tiolne grupe aglikona sa poluacetalnom OH-grupom šećerne komponente;
- Do hidrolize dolazi pod dejstvom **tioglukozidaze**: oslobođeni aglikon je nestabilan i brzo se reorganizuje – u neutralnoj sredini prevodi u reaktivne, isparljive izotiocijanate.

# Hemija sumpornih heterozida

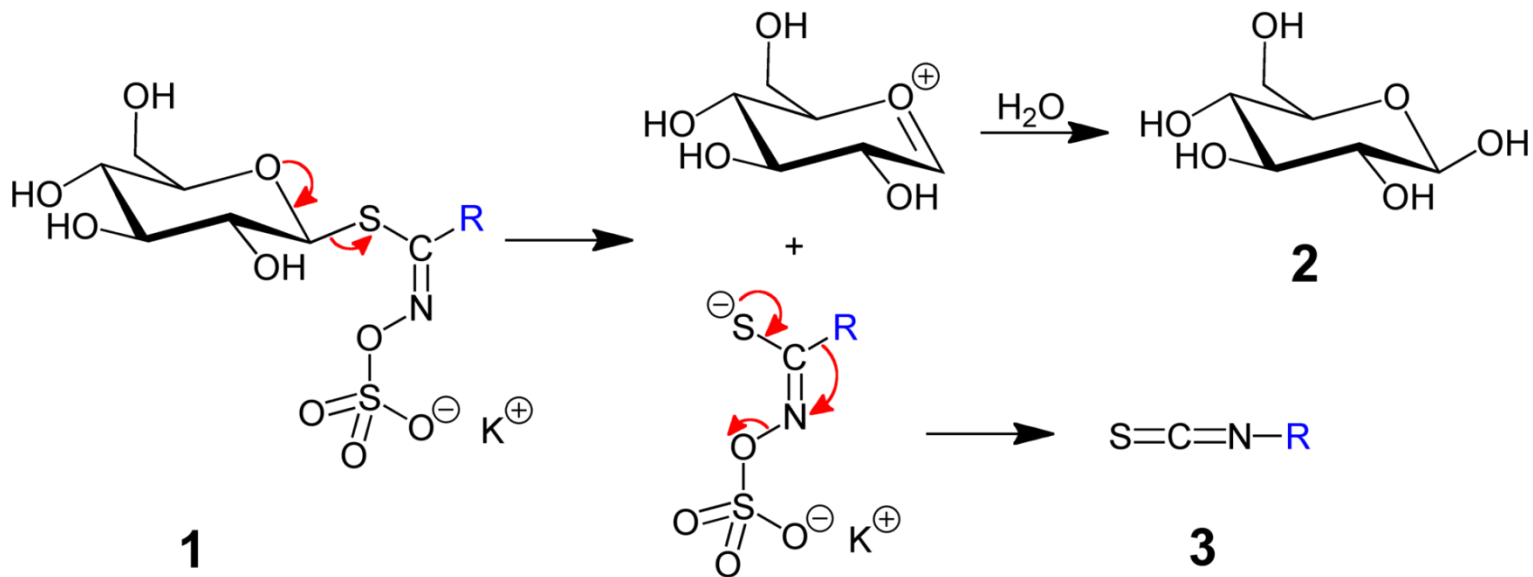
- R: alifatični ili aromatični radikal;
- Aglikoni nastaju od aminokisjelina:
  - tirozin: *p*-hidroksibenzilglukozinolat (pr. sinalbozid),
  - fenilalanin: benzilglukozinolat (pr. glukotropeolin),
  - triptofan: 3-indolimetil-glukozinolat (pr. glukobrasicin),
  - hemometionin: alilglukozinolat (pr. sinigrozid).



opšta strukturna formula



# Hidroliza sumpornih heterozida



## Hidroliza sinigrozida:

glukozid (1) se prevodi u izotiocijanat (3, ulje crne slačice);

glukoza (2) se takođe oslobađa;

R: alil, benzil, 2-feniletil itd.

# Osobine i dokazivanje

- Aglikoni su estri izotiocijanske kisjeline i nekog alifatičnog ili aromatičnog alkohola;
- U slabo kisjeloj sredini u prisustvu  $\text{Fe}^{+2}$  jona: aglikon se razlaže, oslobađa se S i nastaju nitrili;
- Formiranje tiocijanata: ako aglikon vodi porijeklo od triptofana;
- **Organoleptički:** po ljutom ukusu i specifičnom mirisu aglikona (često isparljivi) i stvaranju suza;
- Dokazivanje **reakcijom na S:** stvaranje crnih sulfida;
- Aglikon se određuje titracijom (jodometrija, argentometrija): na osnovu količine S preračunava se količina heterozida.



# Farmakološko djelovanje

- Ljuti su i **draže sluznicu** (lako se otkrivaju po ljutom ukusu): aktivnošću na zid kapilara spoljašnjih slojeva kože dovode do njihovog proširenja, bolje prokrvljenosti, povećanog osjećaja toplote te **smanjenog osjećaja bola** – *rubefacijentno djelovanje* (koristi se kao rubefacijens kod bolova površinskih nerava);
- Interno se koristi kod **oboljenja disajnih puteva**, a mnogo češće kod gubitka apetita i poremećaja varenja (kao stomahici, holeretici i holagozi);
- Pokazuju **antimikrobna svojstva** (rijetko kao antiseptici);
- Po nekim podacima smanjuju mogućnost nastanka tumora debelog crijeva.



# Sinigrin



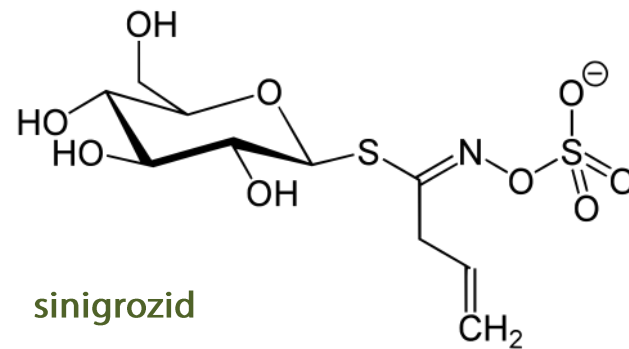
biološki  
izvor

*Sinapis nigrae semen*

*Sinapis nigra*, Brassicaceae



- Osim u sjemenu crne slačice, nalazi se u nekim drugim Brassicaceae vrstama: npr. prokelj i brokuli.



# Pitanja?



- Šta su hinonski heterozidi?
- Koje je djelovanje antrahinonskih heterozida?
- Šta su monoterpenski heterozidi?
- Koje su primjene gorkih heterozida?
- Šta su cijanogeni heterozidi?
- Kako ispoljavaju toksičnost cijanogeni heterozidi?
- Koje su primjene cijanogenih heterozida?
- Šta su sumporni heterozidi?
- Kako djeluju glukozinolati?

