

ALKALOIDI I ALKALOIDNE DROGE



**Biohemija
Ljekovitih biljaka**

Mijat Božović

Šta su alkaloidi?



Složena organska heterociklična jedinjenja koja sadrže azot.

- Prirodni 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 miorelaksanse, **kodeina** za antitusike;
- Alkaloidne droge: uglavnom **sirovine** za ekstrakciju alkaloida, veoma rijetko kao galenski preparati.



Prvi alkaloid **morfin** izolovan je iz čaura **opijumskog maka**.

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*;
- **Sertirner** (1806): iz opijuma izolovao **principum somniferum** i nazvao ga *morfijum* u čast Morfeja (Grčki bog sna);
- **Peltije i Kaventu** (1817-1820): opisuju čitav niz drugih (*kofein, emetin, hinin, strihnin, brucin*);
- **Ladenburg** (1886): *koniin*, prvi sintetisani.



Rasprostranjenost u prirodi

- Bakterije (**piocijanin**), plantonske alge (**saksitoksin**), gljive (**ergot** alkaloidi), prečice (**likopodin**), mahovine, rastavići, paprati i golosjemenjače (**taksol**, **pinidin**);
- U mnogim vaskularnim biljkama, uglavnom **skrivenosjemenjačama** (do 20% porodica, četvrtina svih poznatih vrsta);
- Uglavnom dikotiledone biljke: Apocynaceae, Papaveraceae, Loganiaceae, Rutaceae, Rubiaceae, Solanaceae;
- Alkaloidne droge: najmanje 0.01% alkaloida;
- Izolovani i iz nekih životinja: **pumiliotoksin** u žabi iz roda *Dendrobates*, **tetrodotoksin** u ribi *Spheroides rubripes*.



Lokalizacija u biljnom organizmu

- U **parenhimu** perifernih djelova biljnih tkiva;
- Mogu biti vezani za određene organe/tkiva;
- Rijetko kao slobodni: uglavnom kao **rastvorene soli** vezane za neku od kiselina, za polisaharide membrane, proteine ili u nerastvorljivim kompleksima sa taninima (**tanati**);
- **Solanum-alkaloidi**: sadrže jedan ili više molekula šećera;
- U jednoj biljci uglavnom veći broj alkaloida i **svi najčešće hemijski srodni** – produkt biosinteze svojstvene toj vrsti;
- **Jedan** (ili više njih) je **dominantan**, ostali su **sporedni**.



Nomenklatura alkaloida

- Generičko ime se završava nastavkom **in** odnosno **inum**: pr. **akonitin** (*Aconitinum*), **kolhicin** (*Colchicinum*);
- Ime uglavnom potiče od botaničkog imena vrste/roda biljke iz koje je izolovan: pr. **atropin** (*Atropa belladonna*), **nikotin** (*Nicotiana tabacum*), **berberin** (*Berberis vulgaris*);
- Naziv zasnovan na narodnom imenu (**konesin**), farmakološkom djelovanju (**emetin**), imenu istraživača (**ajmalin**), ali i izmišljena imena i skraćeni hemijski nazivi;
- Pored glavnog, sporedni alkaloidi označeni prefiksima i sufiksima ali sa zadržanom osnovom: pr. preko 80 alkaloida čija imena imaju osnovu **vin** izolovani iz *Vinca* vrsta (tzv. **vinka alkaloidi**).



Fizičko-hemijske osobine alkaloida

Najčešće kristalne supstance, rjeđe u obliku amorfne mase.

- Sastoje se od **C, H i N**, a veliki broj sadrži i **O** (ako ne sadrže, onda su tečni poput **nikotina** ili **anabazina**);
- **Uglavnom gorki**; izuzeci: **kapsaicin, piperin i kavicin** (ljuti), **akonitin** (izaziva peckanje jezika), **kokain** (izaziva anesteziju jezika);
- **Uglavnom bezbojni** (izuzeci žuti **berberin** i crveni **sangvinarin**);
- **Optički aktivni**: fiziološki aktivni su ljevogiri oblici a racemati uglavnom prisutni u gotovim drogama (pr. **hiosciamin i atropin**);
- **Ne rastvaraju se u vodi** a rastvaraju u **organskim rastvaračima**;
- Sa kiselinama grade **sol**i koje se **rastvaraju u vodi**.



Biološki značaj alkaloida

- Definišu **odnos biljka-predator** tj. dio su adaptacionog mehanizma (nijesu toksični za organizam koji ih produkuje);
- Pojedini ispoljavaju **antimikrobnu aktivnost**;
- Neki pokazuju **antiparazitska i insekticidna svojstva**;
- Određene grupe **vezuju slobodne kiseonične radikale**;
- **Akumuliraju azot** u biljnom tkivu;
- U obliku soli omogućavaju **transport specifičnih kiselina** kroz tkivo biljke;
- **Regulatori rasta** biljaka.



Farmakološka aktivnost alkaloida

Ljekovi u definisanim dozama a pokazuju toksični efekat u većim dozama.

- **CNS: depresivno** (morfin, skopolamin) i **stimulativno** (kofein);
- **Autonomni nervni sistem: simpatomimetici** (efedrin), **simpatolitički** (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 **aminokiseline** *ornitin, lizin, tirozin, fenilalanin, triptofan, histidin* i *nikotinska* i *antranilna kiselina*: heterociklični **azot** vodi porijeklo od odgovarajuće aminokiseline i odgovoran je za bazne osobine;
- **C-skelet** aminokiseline prekursora takođe najvećim dijelom **ostaje intaktan** (iako se često usljed dekarboksilacije gubi jedan C-atom);
- Gradivni blokovi iz **acetogeninskog, MEP** i **puta šikiminske kiseline** 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 do oko **1%**).

Klasifikacija alkaloida

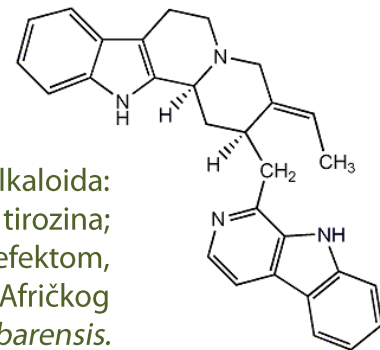


Obično se klasifikuju prema prekursoru (što je bazirano na putu njihove biosinteze).

- 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 aminokiselina;
- **Gen-alkaloidi**: N-oksidi alkaloida;
- Postoji i klasifikacija prema biološkoj/ekološkoj aktivnosti;
- **Non-natural** alkaloidi: strukturno izmijenjeni i analozi.

Pravi alkaloidi

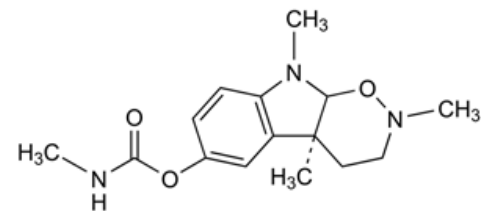
- **Nastaju od aminokiselina i imaju azot u heterociklusu;**
- Visoko reaktivne supstance sa izraženom biološkom aktivnošću čak i u niskim dozama, gorkog su ukusa i javljaju se u čvrstom obliku (izuzeci: **nikotin** je smeđa a **anabazin** svijetložuta tečnost);
- U biljkama se srijeću kao **slobodni**,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



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

Gen-alkaloidi

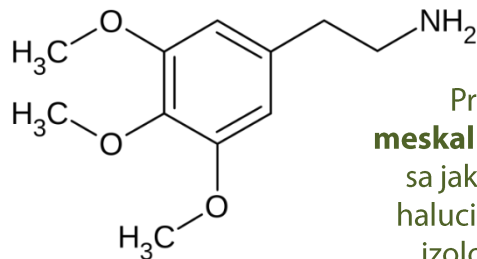
- **Oksidacija azota u molekulu alkaloida** i formiranje N-oksida;
- **Manje toksični a mnogo veće terapijske širine** (razmaka između efektivnih i toksičnih doza): **fiziološka aktivnost je očuvana**;
- U organizmu se atom O redukuje a molekul alkaloida oslobađa;
- Ispoljavaju **depo-efekat lijeka**.



Genezerin je prvi izolovani i proučeni gen-alkaloid (N-oxid ezerina) izolovan iz droge *Physostigmati semen*.

Protoalkaloidi

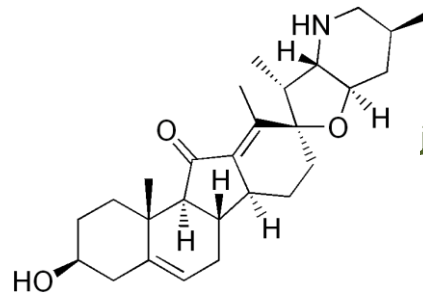
- **Nastaju od aminokiselina ali se azot ne nalazi u heterociklusu;**
- Predstavljaju najmanji broj svih poznatih alkaloida;
- Aminokiselinski prekursori su tirozin i fenilalanin: **feniletilaminski alkaloidi** (*efedrin, meskalin, hordenin*) i **amidni alkaloid kapsaicin**.



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 (skelet ne potiče od jedne određene aminokiseline);
- Mogu nastati metabolizmom acetatnih jedinica: pr. *koniin*;
- Po nekim autorima i neki derivati fenilalanina kod kojih N-atom ne potiče od aminokiseline već se naknadno ugrađuje reakcijama transaminacije (*efedrin, kapsaicin*).



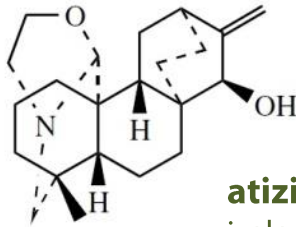
Primjer pseudoalkaloida:
jervin, steroidni alkaloid sa
izraženim teratogenim
efektom, izolovan iz
Veratrum vrsta.

1. Terpenski alkaloidi

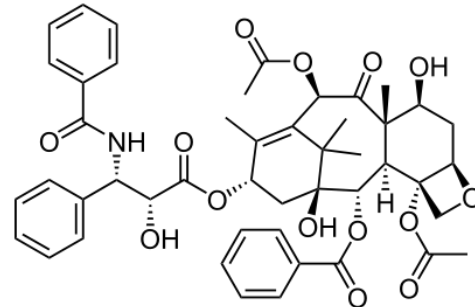


Pripadaju pseudoalkaloidima.

- Obrazuju se **izoprenskim biosintetskim 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 *Taxus* vrsta

Aconiti tuber – krtola jedića



biološki
izvor

Aconitum pentheri, Ranunculaceae

jedić/jedič, jagur

- Višegodišnja, **zeljasta** biljka uspravne **stabljike** (do 1.5 m visine);
- **Listovi** prstasto dijeljeni na 3-5 rombičnih režnjeva;
- **Cvjetovi** sakupljeni na vrhu izdanka u dugačku, grozdastu cvast;
- **Plod** je miješak sa mnogo sitnog sjemena;
- *A. paniculatum*, *A. variegatum*, *A. divergens*.



Aconiti tuber



sastojci

- Ukupna količina u krtoli između **0.3** i **3%**, sjeme takođe bogato;
- **Diterpenski alkaloidi** lokalizovani u parenhimskim ćelijama kao rastvorene soli sa **akonitnom kiselinom**;
- Javljaju se u slobodnom obliku kao amino-alkoholi (**alkamini**) ili kao **estri** sa sirćetnom i benzojevom kiselinom;
- Najvažniji su **estarski** alkaloidi akonina: **akonitin** (acetil-benzoil-akonin, vrlo nestabilan i podložan hidrolizi) i proizvodi njegove razgradnje **benzoil-akonin** i **akonin**.



Aconiti tuber



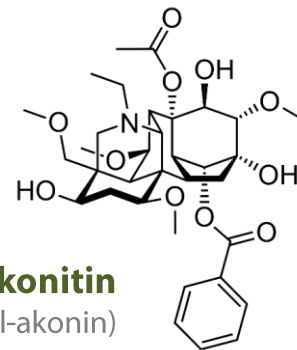
djelovanje

- Alkaloidi izazivaju **paralizu završetaka perifernih nerava**;
- Manje doze akonitina izazvaju aritmiju, djeluju **lokalno anestetički** i midrijatično.



toksičnost

- Simptomi trovanja akonitinom su anesteziiranje i usporeno disanje koje vodi prestanku.



akonitin

(acetil-benzoil-akonin)

Aconiti tuber



primjena

- Nekada se koristio za pravljenje otrova za strijele, danas za trovanje zvijeri;
- Zbog velike toksičnosti, droga se gotovo ne koristi: iz nje se ekstrahuju alkaloidi koji se onda koriste u preparatima protiv **neuralgija** (naročito facijalnih);
- Često u homeopatskim preparatima.



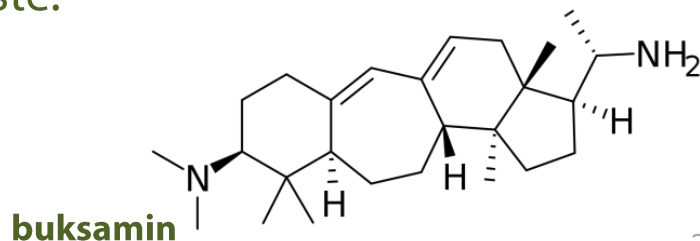
Alkaloidi i alkaloidne droge

2. Steroidni alkaloidi



Pripadaju pseudoalkaloidima.

- Vode porijeklo od **MEP** i **puta mevalonske kiseline**;
- Podjela na osnovu broja C-atoma osnovnog skeleta:
 - **C21 alkaloidi**: Apocynaceae vrste (pr. **konesin** iz *Hollarrhena antidyse-nterica*, koristi se kao **amebicid**);
 - **C24 alkaloidi**: Buxaceae vrste (pr. otrovni **buksamin** kod *Buxus sempervirens*);
 - **C27 alkaloidi**: Liliaceae i Solanaceae vrste.



Veratri radix et rhizoma – korijen i rizom čemerike



biološki
izvor

***Varatrum album*, Liliaceae**

bijela čemerika

- Višegodišnja **zeljasta** biljka;
- Jajolik **rizom** do 8x3 cm, uspravno postavljen i obrastao blijedožutim **korijenjem**;
- Uspravna **stabljika** do 1.5 m;
- **Listovi** krupni, eliptični, naizmjenični, ravnog oboda i paralelne nervature,
- **Cvjetovi** neugledni, blijedozeleni, u metličaste vršno postavljene cvasti;
- *V. nigrum*, *V. viride*, *V. stramineum*.

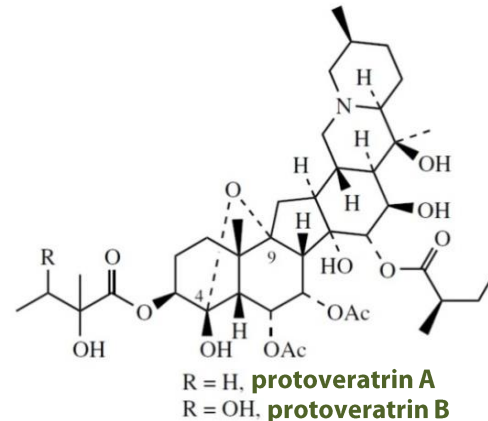


Veratri radix et rhizoma



sastojci

- Do **2% steroidnih alkaloida** hemijski raznorodnih:
 - **slobodni alkamini: jervin**, izojervin, rubijervin, izorubijervin, veralkamin, veratramin, germin, protoverin,
 - **glikoalkaloidi:** veratrozid, pseudojervin, izorubijervozin,
 - **estarski alkaloidi:** germerin, **protoveratrini A i B.**



Veratri radix et rhizoma



djelovanje

- Alkaloidi djeluju **parasimpatomimetski**; usporavaju ritam rada srca i snižavaju povišeni krvni pritisak.



primjena

- Estarski alkaloidi su se koristili kao **antihipertenzivi**;
- Čemerika se koristila u veterini kao **stomahik** kod preživara i **emetik** kod svinja; koristi se i protiv **egzoparazita** (metilja).



Alkaloidi i alkaloidne droge

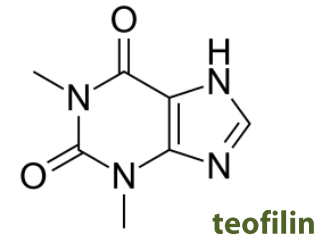
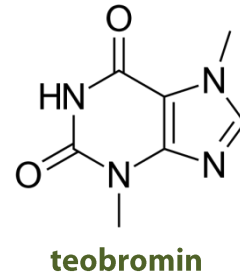
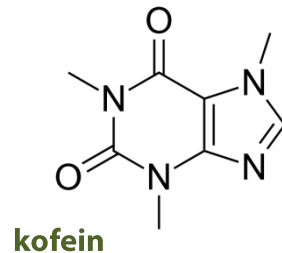
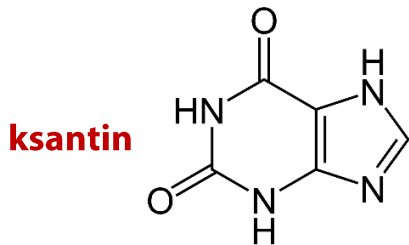


3. Purinski alkaloidi



Pripadaju pseudoalkaloidima.

- Ne vode porijeklo niti od jedne određene aminokiseline;
- Purinski skelet nastaje kondenzacijom pirimidina i imidazola a purinski alkaloidi od XMP (ksantozin-5-monofosfata): **ksantini**, oksidovani purinski derivati, rijetko su zastupljeni u biljkama (najrasprostranjeniji su **kofein**, **teobromin** i **teofilin**);
- Purin je amfoternog karaktera i rastvara se u toploj vodi i rastvaračima koji sadrže hlor (razlika u odnosu na klasične alkaloidne).



Kofein, teobromin i teofilin



djelovanje

- **Kofein: stimulator CNS-a i slab diuretik;**
 - Poboljšava respiraciju (povećava osjetljivost centra za disanje prema CO₂), poboljšava kognitivne sposobnosti a smanjuje osjećaj zamora;
- **Teobromin:** blaža stimulativna dejstva od kofeina ali bolji **diuretik** (slabije od teofilina ali dugotrajnije) i **miorelaksant;**
 - Na disanje djeluje kao kofein ali značajno slabije;
- **Teofilin: dilatator** glatke muskulature **bronhija;**
 - Najjači **diuretik** a djeluje i na disanje (kao kofein ali značajno slabije).

Droge sa derivatima purina



biološki
izvor

Različite biljke porodica **Rubiaceae**, **Theaceae**,
Sterculiaceae, **Aquifoliaceae** i **Sapindaceae**



primjena

- Za pripremu napitaka za uživanje i stimulaciju CNSa (analeptici);
- Sirovine za ekstrakciju purinskih alkaloida (kofeina);
- Antidijaroici i antidoti (tanini i biljni ugalj).



Coffeae semen – sjeme kafe



biološki
izvor

***Coffea arabica*, Rubiaceae**

kafa

- Nisko **drvo/žbun**, vječnozeleno;
- **Listovi** kožasti, krupni (do 15x6 cm), cijelog oboda i naspramno raspoređeni;
- Nekoliko mirisnih, bijelih **cvjetova** u pazuhu listova;
- **Plod** je sočna, crvena koštunica slična drenjini sa dva sjemena koja se nalaze u kožastom endokarpu;
- **Sjeme** je obavijeno tankom srebrnkastom opnom.



Coffeae semen



dobijanje

Plod se bere kada je crven i potpuno zreo.

- Sjeme se dobija na dva načina:
 - **vlažnim** postupkom: svjež plod se ostavi da bubri a onda mašinski odvaja perikarp (postupak uključuje fermentaciju);
 - **suvim** postupkom: zreli plodovi se suše a onda iz njih mehanički izdvaja sjeme.



Coffeae semen



dobijanje

Sirova kafa se prži – **torefakcija**:

- **suva destilacija** na 200-250°C,
- formira se prijatna aroma koja potiče od **kofeona** (etarskog ulja),
- **kofein** (purinski alkaloidi) se oslobađa iz kompleksa sa taninima i hlorogenskom kiselinom.



Coffeae semen



sastojci

- **1-2% kofeina;**
- Manja količina drugih purinskih alkaloida.



primjena

- **Napitak od kafe;**
- Industrija prerade:
 - *rastvorljivi ekstrakt kafe (**instant kafa**),*
 - *kafa **siromašna kofeinom** (do 0.2%),*
 - *kafa **bez kofeina** (do 0.08%);*
- *Carbo Coffeae tostae;*
- Kafeni **surogati**.



Theae folium – list čaja



biološki
izvor

Thea sinensis (syn. ***Camellia s.***), Theaceae

čaj, kineski čaj

- Visoki **žbun** sa kožastim **listovima**;
- **Listovi** eliptični i naizmjenični;
- Nekoliko (1-3) mirisnih, bijelih **cvjetova** u pazuhu listova;
- **Plod** je trobridna čaura sa tri **sjemena**;
- Raste u brdovitim, vlažnim oblastima Kine.



Theae folium



dobijanje

Dobijanje zelenog čaja

- Nakon branja, **ručno** se vrši **selekcija**;
- Nakon **stabilizacije**, pupoljci se brzo suše i mašinski zavijaju;
- Na taj način se dobija **nefermentisani, zeleni čaj**;
- Prirodno je **zelene boje, oporog ukusa i bez mirisa**.



Theae folium



dobijanje

Dobijanje crnog čaja

- Nakon branja i selekcije, listovi se ostavljaju da **svenu**, uvijaju se i gnječe a za to vrijeme **fermentiraju**, a potom **suše** u struji toplog vazduha kada se formira konačna **crna boja čaja**;
- Tokom ovog procesa, djeluju različiti enzimi pa se mijenja **boja, ukus i miris, aroma** i sastojci čaja; formira se mala količina **smolastog etarskog ulja** (0.1%) koje daje specifičan miris;
- Alkaloidi se oslobađaju iz **kompleksa sa taninima**.



Theae folium



sastojci

- **1.5-5% kofeina** (teina), malo **teofilina** i **teobromina**;
- Velika količina **tanina** (do 30%): smješa **katehina** i derivata, najvažniji je **epikatehin** (vitamin P).



djelovanje

- Mješavina **polifenola** djeluje na koronarnu cirkulaciju, a vežuju i slobodne **kiseonične radikale** i **inhibira** lipidnu peroksidazu (antimutageno/antikancerogeno dejstvo);
- **Kompleks tanina zelenog čaja**: u kozmetičkim preparatima djeluje **emolijentno** i smanjuje **perutanje** i **deskvamaciju** površinskih slojeva kože.

Theae folium



primjena

- Čajni napitak;
- Stariji listovi i grančice se koriste za **ekstrakciju kofeina** i dobijanje **kompleksa tanina zelenog čaja**;
- Ovaj ekstrakt se koristi kod **blagih dijareja**, kao dopuna programima **za mršavljenje**, kao **diuretik**.



Cacao semen – sjeme kakaovca, kakao

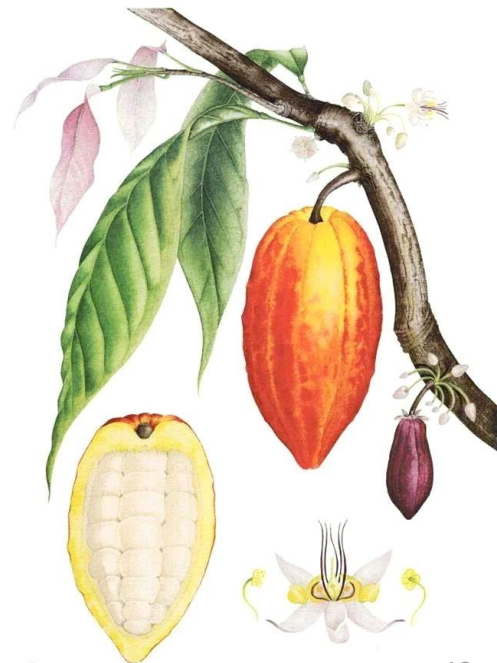


biološki
izvor

***Theobroma cacao*, Sterculiaceae**

kakaovac, kakao

- Nisko **drvo**;
- Krupni, jajoliki i na vrhi zašiljeni **listovi**, naizmjenično raspoređeni;
- Pojava **kauliflorije**;
- Raste u tropskim predjelima Centralne i Južne Amerike;
- Uzgaja se najviše u zapadnoj Africi i Brazilu.



Cacao semen



dobijanje

Plod je **krupna, sočna bobica** sa oko **50 sjemena**:

- bere se kada **nije sasvim zreo**,
- ostavi se nekoliko dana da **sazri**,
- iz sočne pulpe **vade se sjemena**,
- sirovo sjeme se ostavi da **fermentira** (30-60°C, 3-9 dana),
- tek nakon fermentacije, sjeme se **suši**.



Cacao semen



dobijanje

Tokom fermentacije sjeme:

- **mijenja boju** (postaje crvenije);
- **dobija prijatniju aromu;**
- **gubi gorčinu i opornost;**

Prženje sjemena – **torefakcija:**

- odvija se na **100-140°C;**
- sjemenjača se lako odvaja a **jezgro** (kotiledoni) oslobađaju;
- **aroma se pojačava.**



Cacao semen



dobijanje

Samljeveni kotiledoni/jezgra daju homogenu kakao masu
Pasta Cacao/Massa cacaotina koju čini:

- **kakaovo ulje/maslo** (najvećim dijelom),
- **tanini** (5-6%),
- **proteini** (do 14%).



Cacao semen



dobijanje

Toplim cijedenjem se iz kakao paste izdvaja:

- **čvrsto masno ulje** - kakao puter, *Butyrum Cacao*, *Oleum Cacao*,
- a ostatak koristi za dobijanje **kakao praha** - *Cacao pulvis*.



Cacao semen



sastojci

- Do 3% purinskih alkaloida u sjemenjači nakon prženja: uglavnom **teobromin**, malo **kofeina**.



primjena

- **Industrija čokolade;**
- Kozmetička i farmaceutska industrija (supozitorije i vaginalete);
- Odvojena sjemenjača – ljuske kakao (*Cacao testae*) sadrže do 2% teobromina i sirovina su za njegovo dobijanje;
- Kakao prah: blag **adstrigens** (zbog tanina).



Pitanja?



- Šta su alkaloidi?
- Gdje su lokalizovani alkaloidi u biljkama?
- Koje su fizičko-hemijske osobine alkaloida?
- Koje su farmakološke aktivnosti alkaloida?
- Kako se klasifikuju alkaloidi?
- Šta je akonitin?
- Koje su kofeinske droge?
- Šta je torefakcija?
- Koja droga je jak diuretik?

