Alkaloidkémia kisszótára:

A **koffein** metilxantin-származék (*caffeine*) *(1,3,7-trimetil-xantin,* $C_8H_{10}N_4O_2$), fehér, keserű ízű, kristályos vegyület. A kávé (1-1,5%), tea (2-5%) és kóladió (kb. 1,5%) alkaloidja. Kis mennyiségben a kakaóbab is tartalmazza. Amíg nem sikerült azonosítani, a teában lévő élénkítő anyagot a koffeintől eltérőnek tartották, és *teinnek* (vagy tininnek) nevezték, azonban kiderült, hogy a két vegyület egy és ugyanaz. Olvadáspontja: 238 °C, 178 °C fölött szublimál. Mivel vízben rosszul oldódik, ezért a jól oldódó kettős sóit használják. A Colak (~12 mg/100ml), presszókávé (100-200 mg/100ml), tea (10-20 mg/100ml), csokoládé, kakao (~20-80 mg/100ml) koffeint tartalmaz.

A központi idegrendszert izgató hatást elsősorban az agykéregre és a nyúltagyi vagus-, légző- és vazomotor centrumára hat, emeli a légzőközpont CO_2 érzékenységét és a légzési percvolument. Alacsony koncentrációban csökkenti a perifériás ellenállást az agyi erek növekvő ellenállásával szemben, elernyeszti a simaizmokat, különösen a bronchusokét. Az agyalapi vegetatív központok izgatása révén emeli a testhőmérsékletet, a mellékveséből adrenalint vesz el, hatására a veseerek tágulása miatt vesében kis mértékben növeli a glomerulus filtrációt és csökkenti a nátrium tubuláris reabszorpcióját ezért fokozódik a vizelet-kiválasztás, fokozza a gyomorban a sav- és pepszinszekréciót. A szíven közvetlen hatással növeli a szív frekvenciáját és a kontrakciók erejét. Az agyi erek tónus fokozódása az adenozin receptorok gátlásán, a cardiovascularis hatás, valamint a bronchiális izomzat elernyedése, a foszfodiészteráz gátlásán alapszik. Foszfodiészteráz enzim gátló, és kompetitív A_1 és A_2A adenozin-receptor gátlószer; 3,5- cAMP foszfodiészteráz gátlószer, a cAMP szint emelése révén hat. Emellett direkt vagy indirekt hatása van az intracelluláris Ca^{2+}-koncentrációra ill. az intracelluláris Ca^{2+} funkciójára. A koffein élénkítő hatású gyenge pszichostimuláns, valamint diuretikus hatású. Továbbá enyhíti a fáradtság tüneteit és fokozza a munkaképességet. Ugyancsak közismert a mérsékelt mennyiségű koffeinnek a gondolkodásért felelős cerebrocorticalis mezőkre gyakorolt serkentő hatása: fokozza a szellemi tevékenységet, javítja a szellemi funkciókat, gyorsítja a szellemi gondolattársítást, a gondolatok világosabbá válnak, könnyebben és gyorsabban születnek, javítja az ítéletalkotást és a megfigyelőképességet, csökkenti a fáradtságot és álmosságot. Az izmok teljesítőképességét fokozza, hatása kellemesebb közérzetet is okozhat.

A **kinin** (*quinine*) láz- és fájdalomcsillapító, valamint gyulladáscsökkentő, ízre keserű alkaloid (kristályos). Szerkezetileg a kinidin sztereoizomerje. A kinin volt az első hatékony gyógyszer (XVII. század) a *Plasmodium falciparum* által okozott malária kezelésében. A kinint először a dél-amerikai *cinchona* fa kérgéből vonták ki 1817-ben Pierre Joseph Pelletier és Joseph Bienaimé Caventou francia kutatók. A név a kecsua (inka) *quina* vagy *quina-quina* szóból ered, mely a cinchona fa kérgét jelöli (szó szerint „szent fakéreg", vagy „kérgek kérge". 1820 előtt a kérget kiszárították és finom porrá őrölték, majd belekeverték valamilyen italba (általában borba).
Mellékhatások hosszas alkalmazást követően: részleges, vagy teljes süketség, ritkán tüdőödémát s így halált.

A **kokain** (*cocaine,* benzoil-ekgonin metilészter) alkaloid, helyi érzéstelenítésre használták. Az anyagot a dél-amerikai kokacserje *(Erythroxylon coca)* leveleiből vonják ki. Kábítószerlistán szerepel az ellenőrizhetetlen mellékhatásai miatt. Erős tudatmódosító hatású szer, nemkívánatos mellékhatás pl. a „rovarhatás" (a kokainisták a szer hatása alatt úgy érzik, „mintha bogarak mászkálnának a bőrük alatt").

nikotin, *3-(N-metil-2-pirrolidinil)piridin*, $C_{10}H_{14}N_2$: piridin- és pirrolidinvázat tartalmazó, heterociklusos tercier amin, a →*dohány*fajok (*Nicotiana*) főalkaloidja.. A dohánylevél - almasavval és citromsavval képezett sói formájában - 1-4% ~t tartalmaz, innen izolálták 1828-ban. Színtelen, levegőn megbarnuló, vízgőzzel illó, higroszkópos folyadék, fp. 247°C. Szaga a piridinére emlékeztet. Vízzel (60°C alatt), alkohollal, kloroformmal korlátlanul elegyedik. Erős bázis, savakkal sókat alkot. Erélyes oxidációja →*nikotinsav*at eredményez, ami szerkezetének felderítésében is szerepet játszott (*A. Pinner*, 1893). Szerkezetbizonyító szintézisét *E. Späth* (1928) valósította meg. Egy aszimmetrás szénatomot tartalmaz (a természetes ~ balra forgató), amelynek konfigurációját P. Karrer (1925–26) derítette fel. A növényvédelemben közel 250 év óta használják rovarirtóként, mivel a rovarok számára légzési, kontakt és ételméregként hat. Alkalmazása nagy óvatosságot igényel, mert a bőrre jutott ~ néhány cseppje is mérgezést okoz. A ~ igen kis adagja az emberi vegetatív idegrendszert élénkíti ugyan, de nagyobb mennyisége rendkívül erős méreg. Szájon át az emberi szervezetbe jutva 20-50 mg ~ légzésbénulásos halált okoz. Dohányzáskor a cigarettában levő ~ kb. 50%-a kerül a füstbe és a dohányzási technikától föggően ennek 20-90%-a az emberi szervezetbe,. erős dohányosok esetében óránként 10-20 mg. A rendszeresen dohányzók szervezetében a ~ toxikus hatásaival szemben egyre fokozódó tolarencia alakul ki. A heveny ~mérgezés szédüléssel, fejfájással, erős izomgyengeséggel jár. Az idült ~mérgezés tünetei: étvágytalanság, remegés, magas vérnyomás. A ~on kívül a dohánykátrány és a dohányfüst rákkeltő anyagokat, többek közt benzpirént is tartalmaz A ~ kimutatására nagyon érzékeny (10 ng/kg) gázkromatográfiás elemzési módszereket dolgoztak ki. Az utóbbi évtizedekben végzett vizsgálatok egyértelműen igazolták a dohányzás és a tüdőrák közötti közvetlen összefüggést, ezért számos államban nagyon komoly dohányzásellenes intézkedéseket foganatosítottak. MAK-értéke 0,5 mg/m^3. A fermentált dohányból vízgőzdesztillációval az eredeti ~tartalom fele is eltávolítható, amit régebben a cigarettázás veszélyességének csökkentésére alkalmaztak. A ~mentes dohányfajtákban enzimatikusan demetilezett nornikotin fordul elő.

morfin, *morfium* <Morpheusz az álom istene a gör. mitológiában>, $C_{17}H_{19}NO_3$ **:** az ópium izokinolinvázas főalkaloidja, a morfinvázas alkaloidok alapvegyülete. Színtelen, keserű ízű, kristályos anyag, op. 254°C (bomlik). Vízben, alkoholban és éterben igen gyengén, kloroformban és piridinben jól oldódik. A máknövényben fordul elő, az →*ópium* (a mák éretlen terméséből nyert, beszárított tejszerű folyadék) kb. 10% ~t és számos egyéb alkaloidot tartalmaz. Az alkaloidok első ismert képviselőjeként innen izolálta *F.W. Sertürner* (1805), tőle származik a morfium név is. Szerkezetét *R. Robinson* (1925) írta le helyesen, amelyet *Gates* és *Tschudi* szintézissel bizonyított (1952-56). A ~ térszerkezete minden részletében, ide értve öt aszimmetriás szénatomjának abszolút konfigurációját, 1955-ben vált ismertté (*D.C. Hodgkin*, 1955). A ópiumot több mint 2000 év óta alkalmazzák élvezeti és fájdalomcsillapító szerként. Napjainkban az amfoter jellegű (fenolos hidroxilcsoportot és tercier nitrogénatomot egyaránt tartalmazó) ~t vízben oldódó sói (szulfátja, kloridja) formájában hozzák forgalomba nagyon hatásos gyógyszerként, amely a fájdalomérző és légzési központra hat, jó közérzetet, eufóriát, végül elalvást okoz. Légszomj, sokk- és halálfélelem leküzdésére, valamint végső esetben a halálküzdelem enyhítésére használják. A narkotizáló hatású gyógyszer egyszeri dózisa 5-30 mg. Tartós használata a →*heroin*hoz hasonlóan krónikus pszichikai és fiziológiai tüneteket vált ki, alkalmazása megszokáshoz, morfinizmushoz vezethet. A morfinisták az euforizáló hatást csak egyre nagyobb adagokkal érik el, 0,2–0,4 g feletti túladagolása azonban a légzőközpont bénulása miatt halált okoz. Tiszavasváriban száraz mákgubóból (*Kabay János* 1927-ben bevezetett eljárásán alapuló technológia szerint) extrakciós eljárással nyerik ki a nyers ~t, évenként 10-12 t-t. A világ ~termelése 1999-ben kb. 100 t volt, ennek közel felét kodein előállítására használták fel.

sztrichnin <gör. sztrüchné ‘csucsor növény’>, $C_{21}H_{22}N_2O_2$: igen erős fiziológiai hatású, rendkívül mérgező, indolvázas szerkezeti részletet tartalmazó alkaloid. Színtelen, igen nagy (1:130 000) hígításban is keserű ízű, kristályos anyag, op. 290°C. Vízben és éterben nagyon kis mértékben, alkoholban jobban oldódik, legjobb oldószere a kloroform. Egyike a legrégebben ismert alkaloidoknak. 1818-ban *P.J. Pelletier* és *J.B. Caventou* izolálta a farkasmaszlag (*Strychnos nux vomica*), egy DK-Ázsiában és Ausztráliában honos fás növény magjából (ebvészmag), amelynek főalkaloidja; az itt található 2–5% alkaloid fele ~. Szerkezete a →*brucin*éval rokon (a ~-ben a két CH_3O-csoport helyett egy-egy H-atom szerepel). A hét kondenzált gyűrűt és hat aszimmetriás szénatomot tartalmazó ~ szerkezetét *R. Robinson* (1946) írta le először helyesen, amelyet *R.B. Woodward* munkatársaival 30 reakciólépésből álló teljes szintézis útján is igazolt (1951–52). A ~ egyértékű tercier bázis, savakkal jól kristályosodó sókat képez, ezért racém savak diasztereomer sópárképzésen alapuló elválasztására használható. A ~ rendkívűl mérgező, hatását a középkorban is ismerték. Halálos adagja kisgyermeknél már 5 mg, felnőtteknél 100–300 mg. Állatokra, egysejtűekre is mérgezően hat, rágcsálók irtására alkalmazható. A ~ a központi idegrendszerre erős izgató hatást fejt ki. Kis adagja a látás, a hallás és a szaglás javulásához vezet, a légzészavarokon is segít, ezért analeptikumként altatószer-mérgezések gyógyítására és a kurare ellenmérgeként használják. MAK-értéke 0,15 mg/m^3.

Az alakloidkémia koronázatlan királyai és Nobel-díjasai:

Friedrich Wilhelm Sertürner
(1783-1841) elsőként izolálta ópiumból a morfint 1805-ben

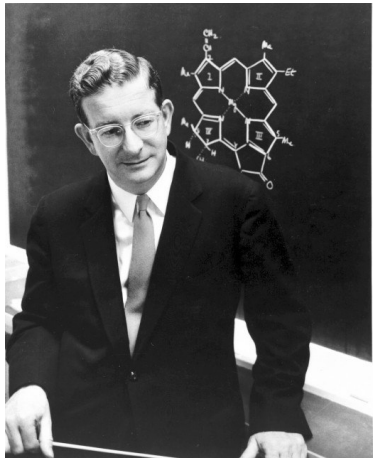
Pierre Joseph Pelletier
(1788-1842)

Joseph Bienaimé Caventou
(1795-1877)

izolálták a (Sztrichnint (1818), Brucint (1819), Kinint (1820), Koffeint (1821)

Kabay János
(1896–1936)
Kidolgozta a morfin előállítását nyers mákból (1925)

Sir Robert Robinson
1947 Nobel-díj
Biológiai hatással bíró növényi eredetű molekulák (pl. alkaloidok) kutatásáért



Robert Burns Woodward
1965 Nobel-díj
Természetes vegyületek totálszintézise, pl. sztrichnin

Alkaloidok *(latin, görög):*

- etimológia: alkali (arab: *Al-Qaly* القالي, القلي) bázikus, alkáli- (Li, Na, K stb.) - vagy alkáliföldfémek (Be, Mg, Ca stb.) ionos sója.

- általános jellemzők: erős, specifikus élettani hatással rendelkező vegyületek.

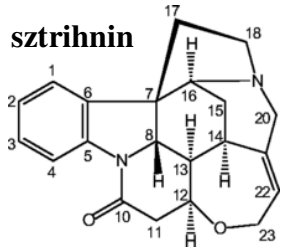
- **kémiai jellemzők**: egy v. több, legtöbbször **gyűrű**be épült **nitrogén**atomot tartalmazó **bázikus** molekulák. Általában színtelen, szilárd, **kristályos** anyagok, egy v. több **kiralitás** centrummal. Savakkal vízben oldható kristályos sókat képeznek.

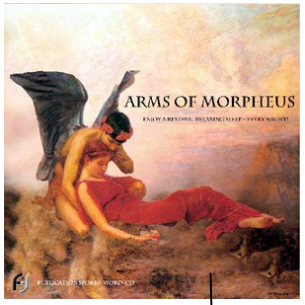
- eredetük: főleg növényi, ritkábban állati eredetű anyagok, amelyek az aminosav-anyagcsere másodlagos termékeiként keletkeznek. Növényekben oxalátok, acetátok, lektátok, citrátok, stb. formájában fordulnak elő. Eddig legalább 4000 növényből izoláltak több mint 2500 különféle alkaloidot.

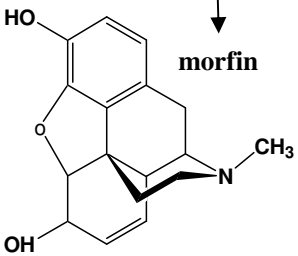
A nevük alapjául szolgálhat:

- a szisztematikus IUPAC elnevezés (ritkán használatos)
- az állati v. növényi, kulturtörténeti eredet gyakran kiegészítve az „-in” végződéssel (utalva az amin jellegre)

pl: eredet: *Strychnos* növény → sztrichn**in**,



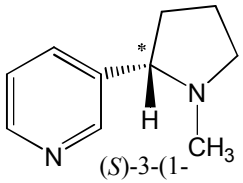




morfin

kulturális: *Morpheus* (az Álom görög istene) → morf**in**,

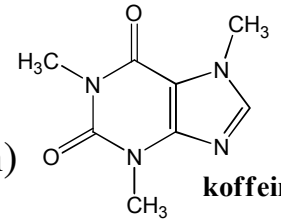
történeti: *Jaen Nicot* (1530-1600, Francia követ) → nikot**in**

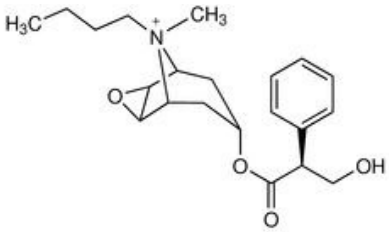


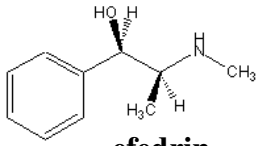
(*S*)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin

nikotin

-fiziológiai hatásuk:

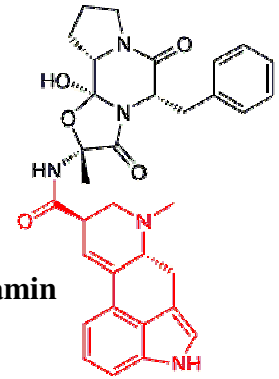

koffein


szkopolamin

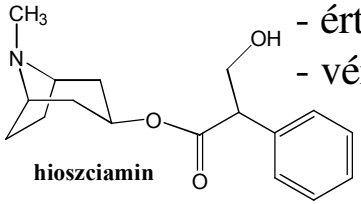

efedrin

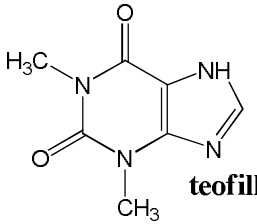
- központi idegrendszert stimuláló (koffein, sztrichnin)
- központi idegrendszert **bénító** (szkopolamin)

- vegetatív idegrendszert stimuláló (efedrin)
- vegetatív idegrendszert **bénító** (hioszciamin)


ergotamin

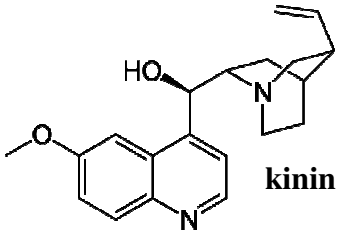
- érszűkítő hatás (vérzéscsillapítás) (anyarozs alkaloidok: ergotamin)
- értágító hatás (teofilin)
- vérnyoméscsökkentő (vinkaaminok)

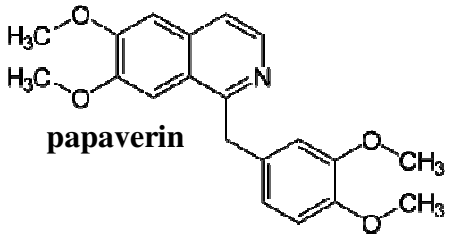

hioszciamin


teofillin

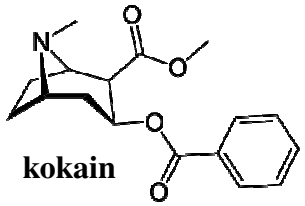
-hatóanyagok és gyógyszerek:

- kinin (malária)

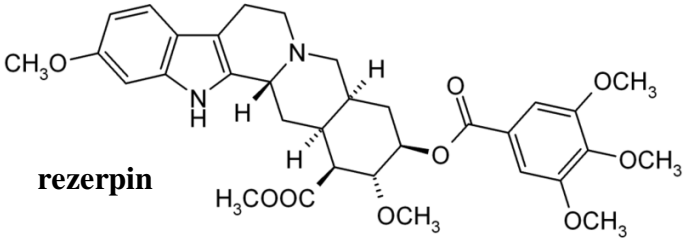

kinin


papaverin

- morfin (legerősebb fájdalomcsillapító)
- kodein (köhögéscsillapító)
- papaverin (görcsoldó)
- kokain (érzéstelenítő) (novokain)
- rezerpin (nyugtató)


kokain

- vinbalsztin és vinkrisztin (leukémia)


rezerpin

Alkaloidok lehetséges osztályozási szempontjai:

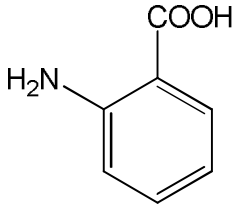
- **Bioszintézisük alapján**:
  - Aminosavakból képződő, egyszerű alkaloidok (**protoalkaloidok** – aminok, savamidok)
  - Nem aminosav eredetű, *N*-t tartalmazó alkaloidok (pl. szteroidalkaloidok)
  - Pszeudoalkaloidok; az aminosav *N*-atomjai egy új heterociklus része

- **Eredetük szerint**:
  - növénycsaládok alapján (dohány, mák, stb…)
  - gyűrűs szerkezetüknek megfelelően (pirrolidinváz, kinolinváz, indolváz…)

- **Bioszintészük kiinduló aminokarbonsav komponense szerint:**

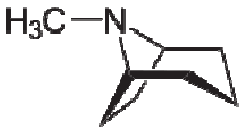
  ornitin, lizin, fenilalanin, tirozin, triptofán, hisztidin, nikotinsav, antranilsav

- **Kémiai szerkezetük alapján:**

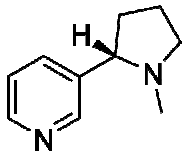


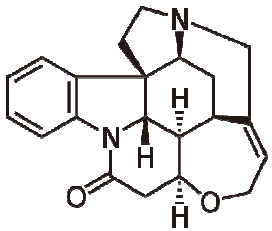
2-aminobenzoesav
o-aminobenzoesav
(antranilsav)
2-Aminobenzoic acid

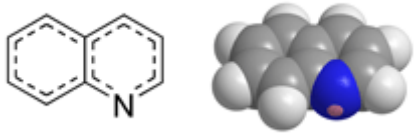
Osztályozás a kémiai szerkezet alapján:

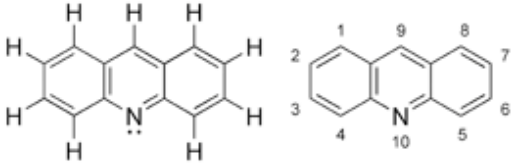


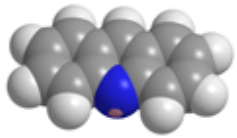
- heterociklusos,
  - pirrolidinvázas *(pl. higrin)*
  - tropánvázas *(pl. atropin)*
  - piperidinvázas *(pl. nikotin)*
  - indolvázas *(pl. sztrichnin)*
  - hisztamin
  - imidazol és guanidinvázas *(pl. glochidin)*
  - izokinolinvázas *(pl. papaverin, emetin, morfin)*
  - kinolinvázas *(pl. kinin, peganin)*
  - akridinvázas *(pl. evoxantin)*
  - izidinvázas *(pl. spartein)*
  - stb.





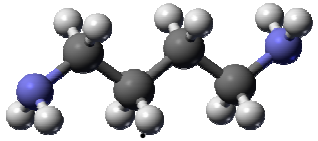




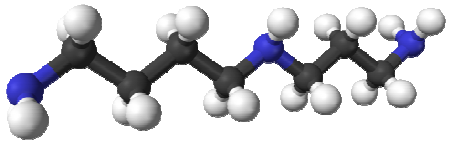


akridin

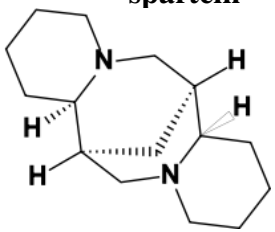
- gyűrűbezárt N-t nem tartalmazó,
- putreszcin,



- spermidin és spermin,

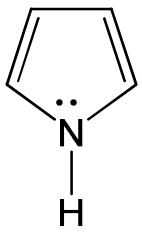


spartein

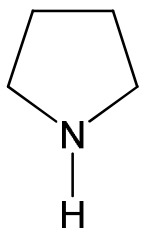


- peptid (pl. Endomorphin-1; Tyr-Pro-Trp-Phe-NH_2),
- diterpén,
- szteroid,

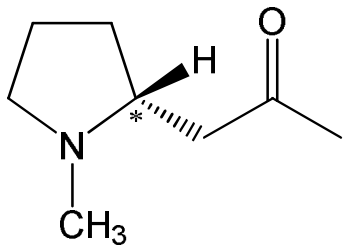
1) **pirrolidinvázas** alkaloidák:



pirrol



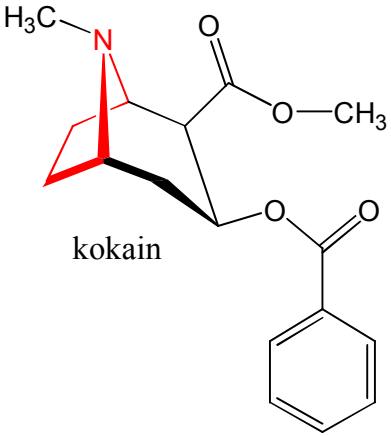
pirrolidin



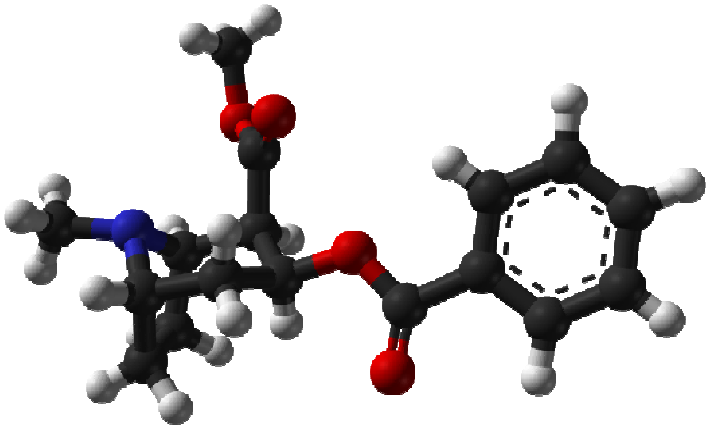
(+)-higrin

A perui kokacserje egyik alkaloidja

memo: igen fontosak a pirrolidin vázat kondenzált formában tartalmazó alkaloidok

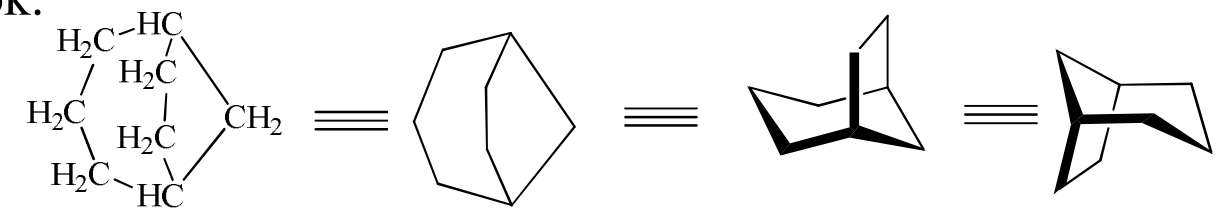


kokain



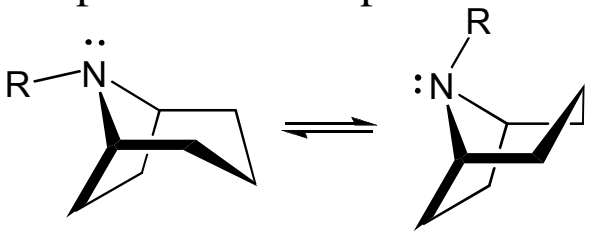
2) **Tropánvázas** alkaloidok:

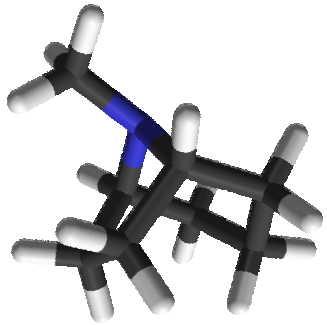
A biciklo-alapváz:



biciklo[3.2.1]oktán

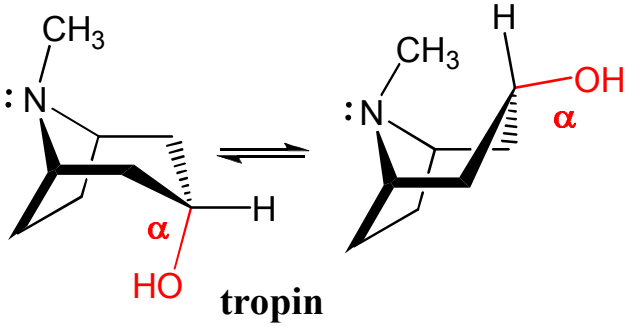
A N-tartalmű **alapváz a 8-aza-biciklo[3.2.1]oktán**):
a tropán és a nortropán szerkezete:



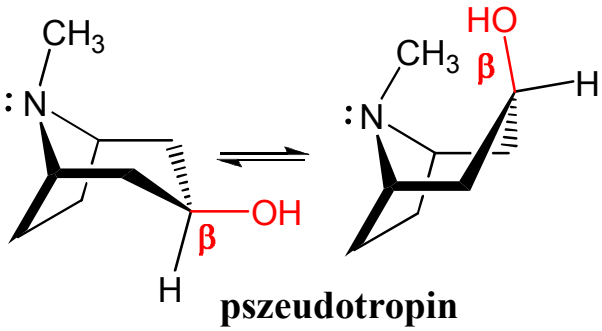


nortropán R=H
tropán R=CH_3

A tropin és pszeudotropin
(két különböző molekula)
tésrszerkezete:

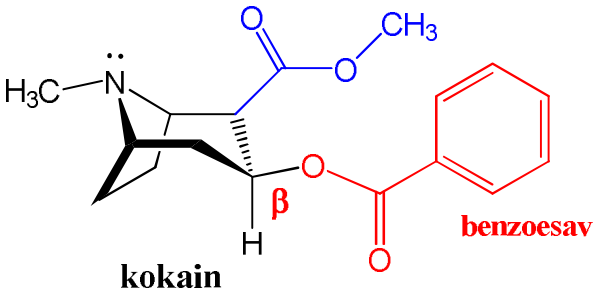


tropin

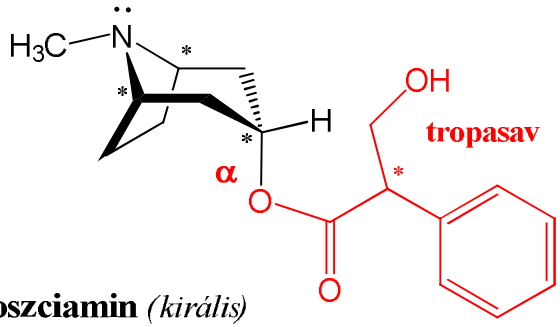


pszeudotropin

Két fontos képviselő:

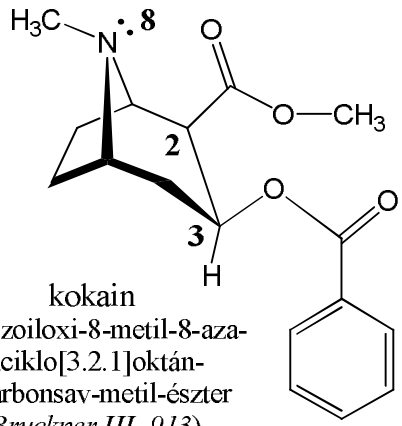


kokain

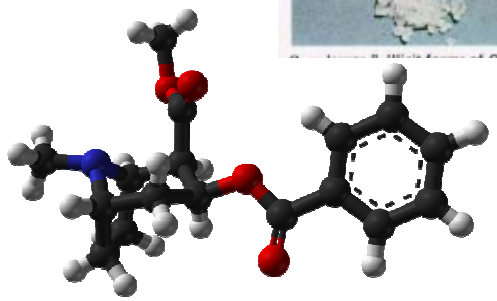


hioszciamin *(királis)*
atropin = D/L hioszciamin

Kokain:



kokain
3-benzoiloxi-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]oktán-2-karbonsav-metil-észter
(*Bruckner III 913*)



Erythroxylon coca

A kokacserje leveleit évszázadok óta rágják a dél-amerikai indiánok: stimuláló és étvágycsökkentő hatása miatt. *F.Wohler* és *A.Niemann* (utobbi Wohler doktorandusza) 1859-ben izolálták a kokacserje leveleinek aktív hatóanyagát; a kokain levelei kb. 0.5-1% kokaint tartalmaznak.

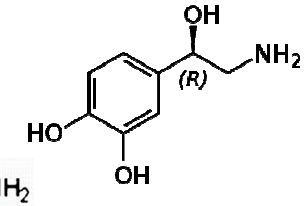
„Mindenki” használta: Arthur Conan Doyle, Alexandre Dumas, Jules Verne, Thomas Edison.

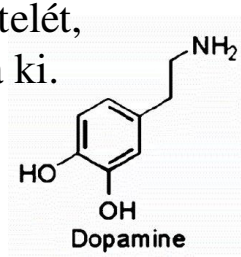
Koller (1884) a kokain kiváló helyi érzéstelenítő hatásáról számolt be.

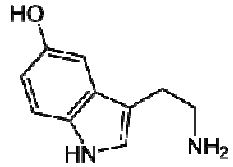
1886-ban megjelenik a Coca Cola (amely egészen 1903-ig tartalmazott kokaint).

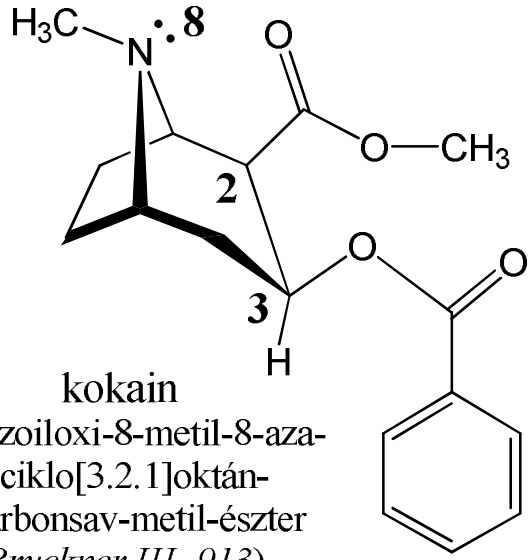
Fiziológiai hatása:

adrenerg receptor stimuláló hatás: Az amfetaminszármazékokhoz hasonlóan megakadályozza az agyban a noradrenalin, a dopamin és a szerotonin újrafelvételét, így ezek folyamatosan ingerlik a receptoraikat, stimuláló, élénkítő hatást váltva ki.









kokain
3-benzoiloxi-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]oktán-2-karbonsav-metil-észter
(*Bruckner III 913*)

szív- és érrendszeri hatás: adrenerg receptorait stimuláló hatása miatt vérnyomás fokozó, szívritmus növelő, emésztést lassító, dehidratációt segítő hatású.

hatásának időtartama: max. egy óra

káros hatások: verejtékezést, szívritmuszavarokat, koszorúér elégtelenséget, agyi érszűkületet és epilepsziához hasonló görcsöket okozhat, valamint csökken a szexuális érdeklődés, impotencia, tüdőkárosodás, szorongás, agresszivitás, álmatlanság, paranoid viselkedés (rovarhatás) alakulhat ki.

memo: az „utcai kokain” elérhető 1) **kokain-hidroklorid** por azaz „csík”, vagy
2) „**crack”** formájában:

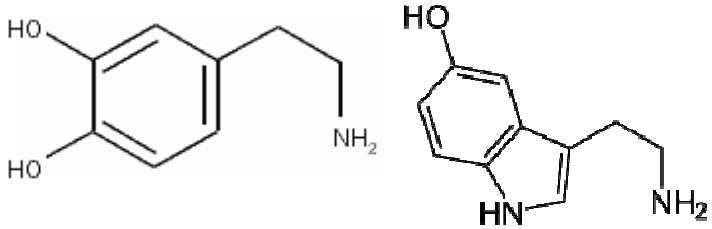
- A kokain-hidroklorid stabil, felmelegítve inaktív anyagokra bomlik (**nem lehet elszívni,** csak **felszívni**)
- „crack”: kokain:HCl + szódabikarbonát ($NaHCO_3$) felmelegítve a kokain szabad bázis (**ez már elszívható**):

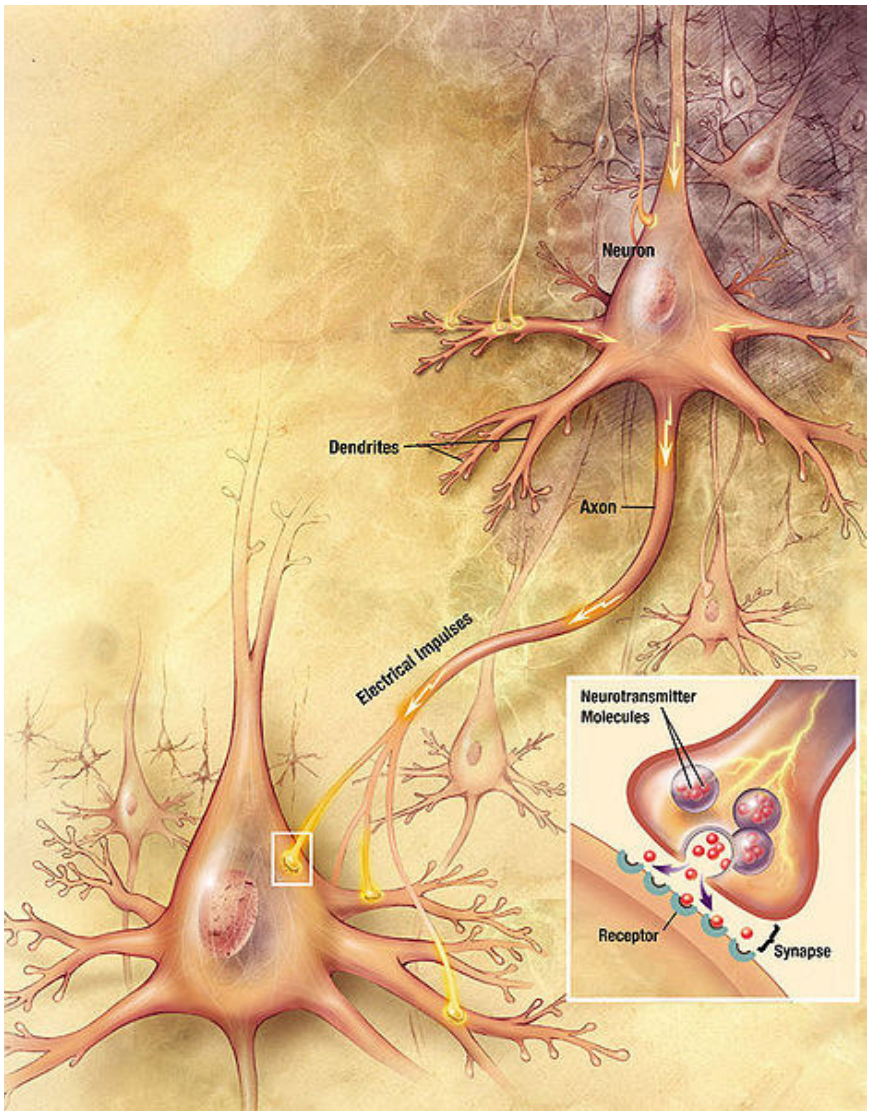
kokain.HCl + $NaHCO_3$ = CO_2 + NaCl + kokain + H_2O

crack név: a többlet szódabikarbóna melegítéskor zörgő, pattogó hangot ad.

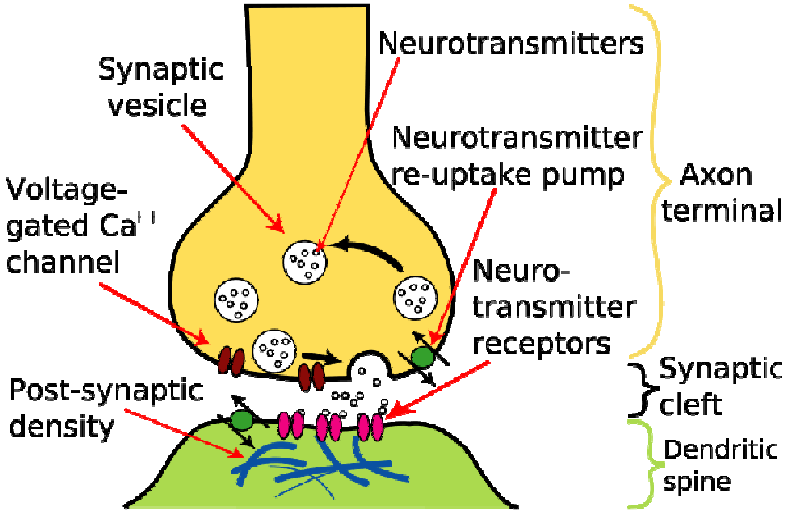
Hatásmechanizmus háttere: A kokain meggátolja a dopamin és a szerotonin újrafelvételét

inhibitor: kokain
agonista: dopamin, szerotonin (neurotranszmiterek)



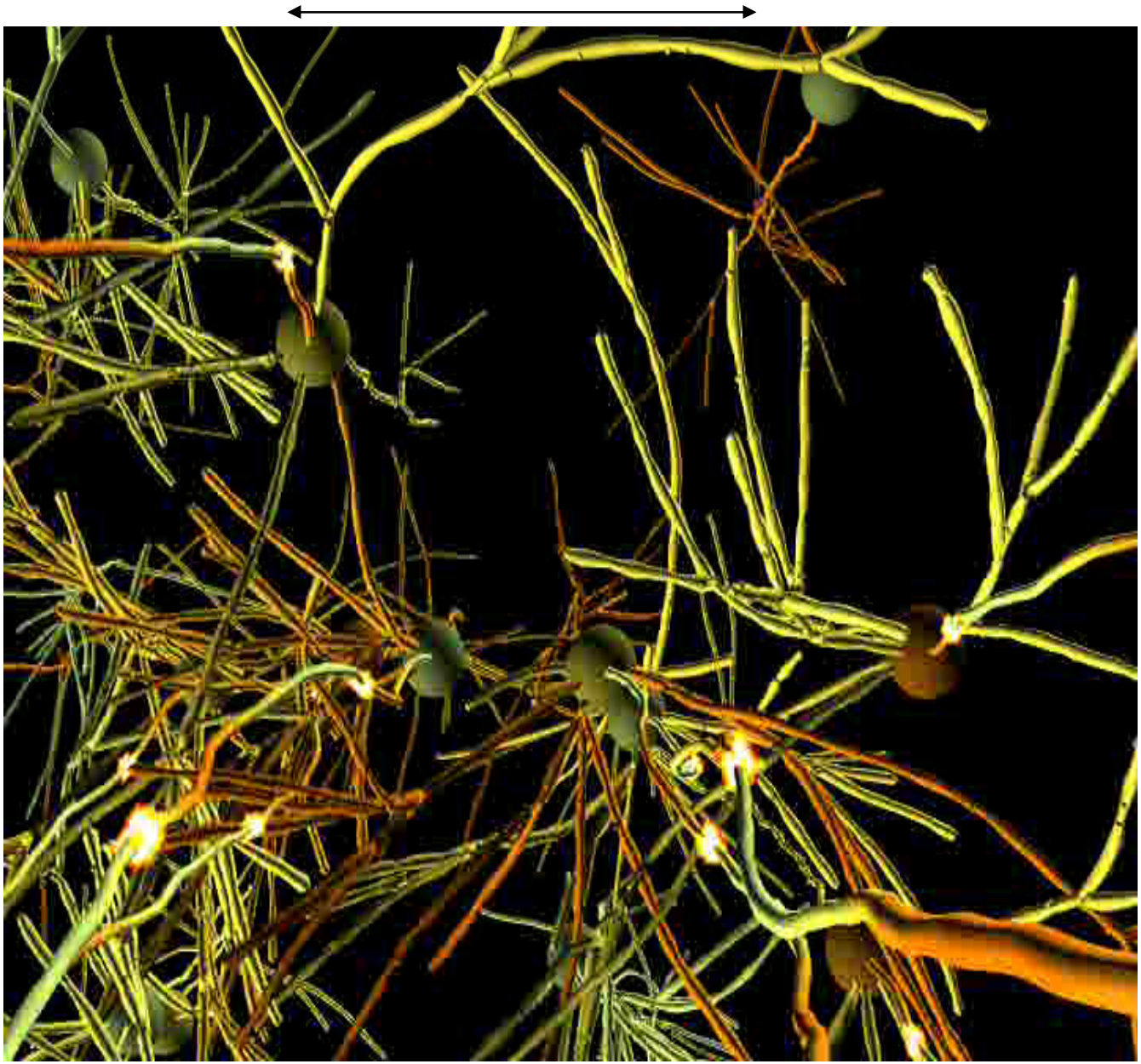


memo: a kémiai szinapszis egy speciális csatlakozási forma, melyen keresztül a neuronok (idegsejtek) egymással és más nem-neurális sejtekkel (pl. izomsejtekkel) tartanak kapcsolatot.
Egy felnőtt humán agyban ~10^{14} szinapszis lehet.



memo: A szinaptikus résbe kibocsájtott neurotranszmitter gyorsan metabolizálódik, vagy visszapumpálódik a neuronba. Ezt **gátolja** pl. a kokain, és így **prolongálja** a stimulációt, a fiziológiai hatást .

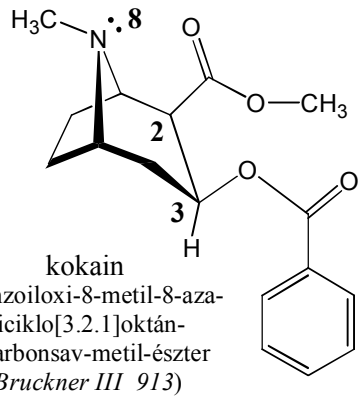
100 μm



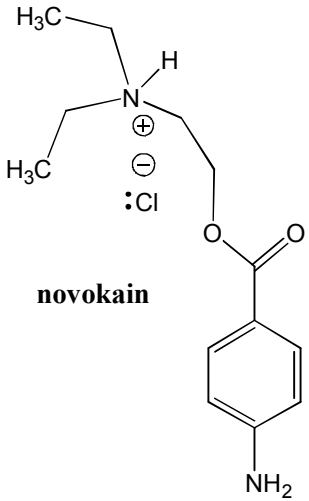
Novokain (*Novus* + *cain*) **v. Prokain szintézise**

(kokainhoz hasonló helyi érzéstelenítőszer)

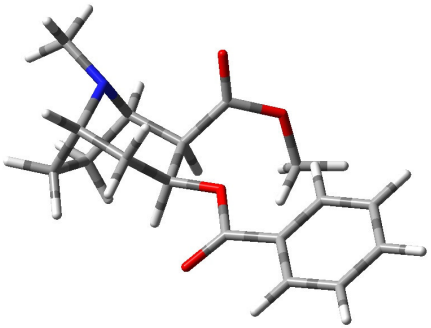
memo: a két szerkezet között van hasonlóság

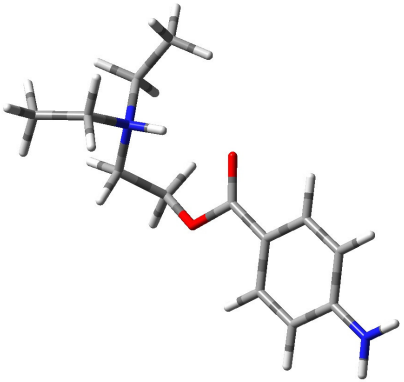


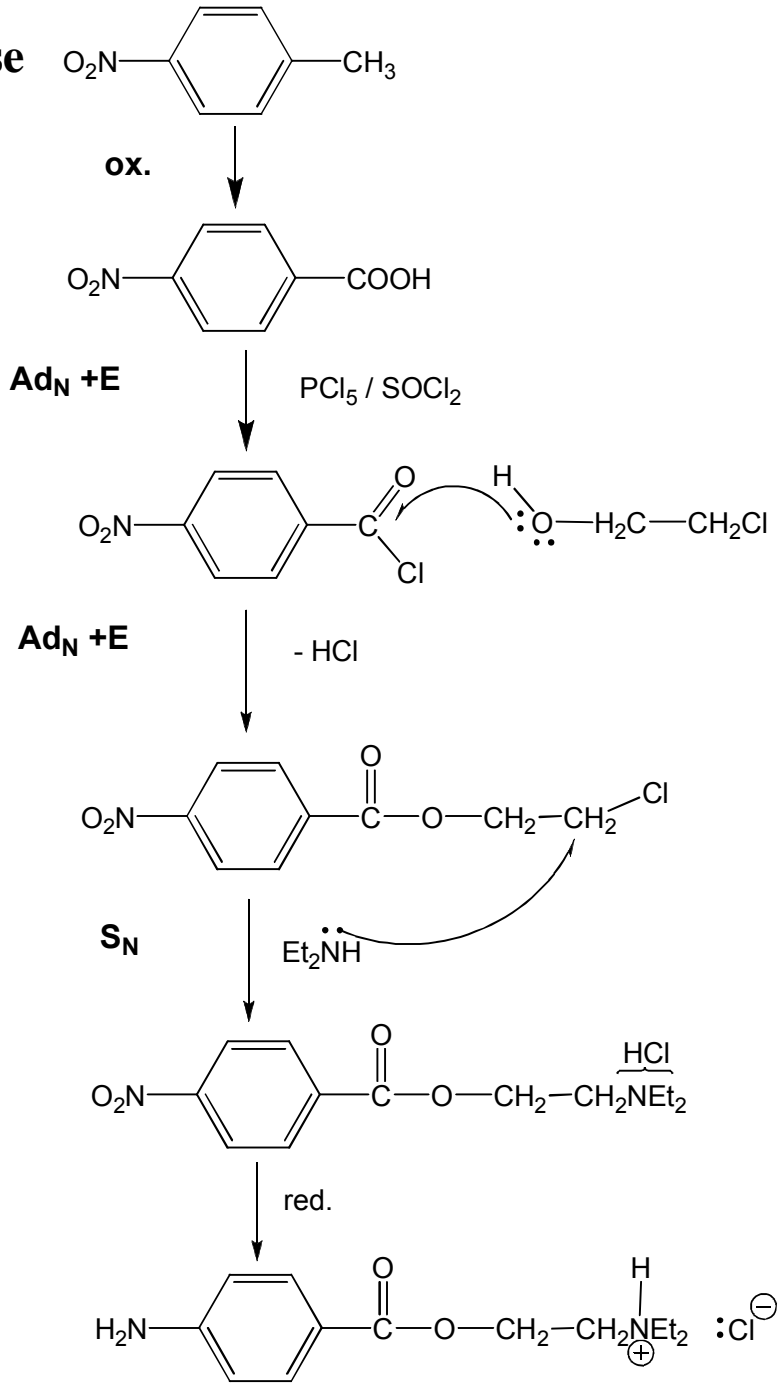
kokain
3-benzoiloxi-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]oktán-2-karbonsav-metil-észter
(*Bruckner III 913*)



novokain



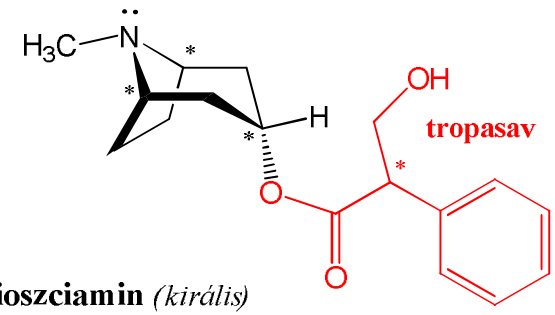




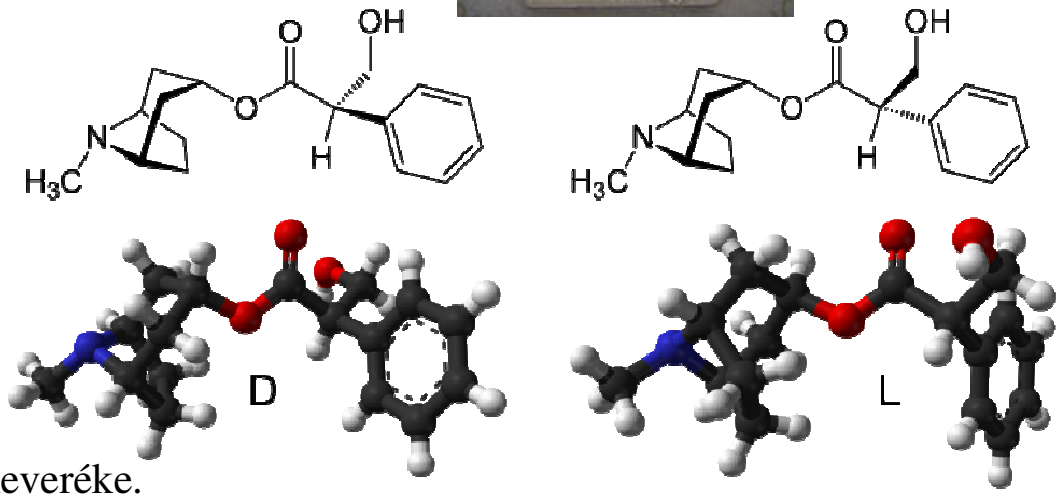
memo: elsőként a novokaint Alfred Einhorn *(1857–1917)* szintetizálta 1898-ban.

Atropin: (*Atropos* görög eredetű szó, a végzet három istennőjének egyike, mivelhogy az atropin halálos méreg!)

A végzet istennői: *Clotho, Lachesis, Atropos*

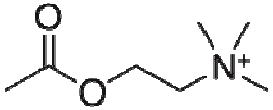


hioszciamin *(királis)*
atropin = D/L hioszciamin



Kémiai szerkezete:
Az atropin a D- és az L-hioszciamin **racém** keveréke.
A fiziológiás **hatásért** elsősorban az **L**-módosulat a felelős.
kérdés: hány királis szénatom van a hioszciaminban?
($4 \rightarrow 2^4 = 16$)

Hatás: muszkarinos acetil-kolin (ACh) receptorokon kompetitív antagonistája az ACh-nak, amely a fő paraszimpatikus neurotranszmitter

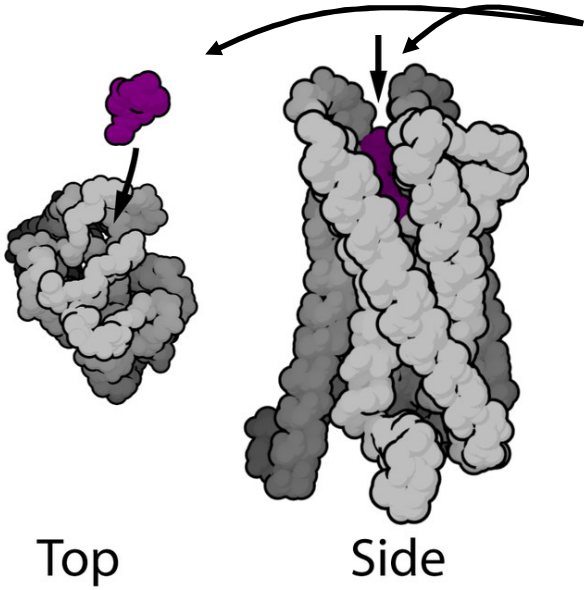


Tünetek: szimpatikus túlsúly: pupillatágulat (→photophobia), szívfrekvencia növekedése, gátolja nyálelválasztást (→szájszárazság)

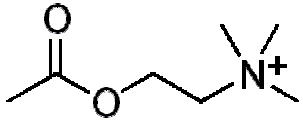
Felhasználás: szemészetben illetve súlyos bradycardiában (szívfrekvencia < 50 1/min)

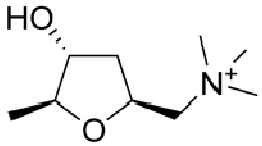
Hatásmechanizmus molekuláris háttere:

Kötődik (kompetitív antagonista) az izmok acetilkolin receptorához (antimuszkuláris szer)

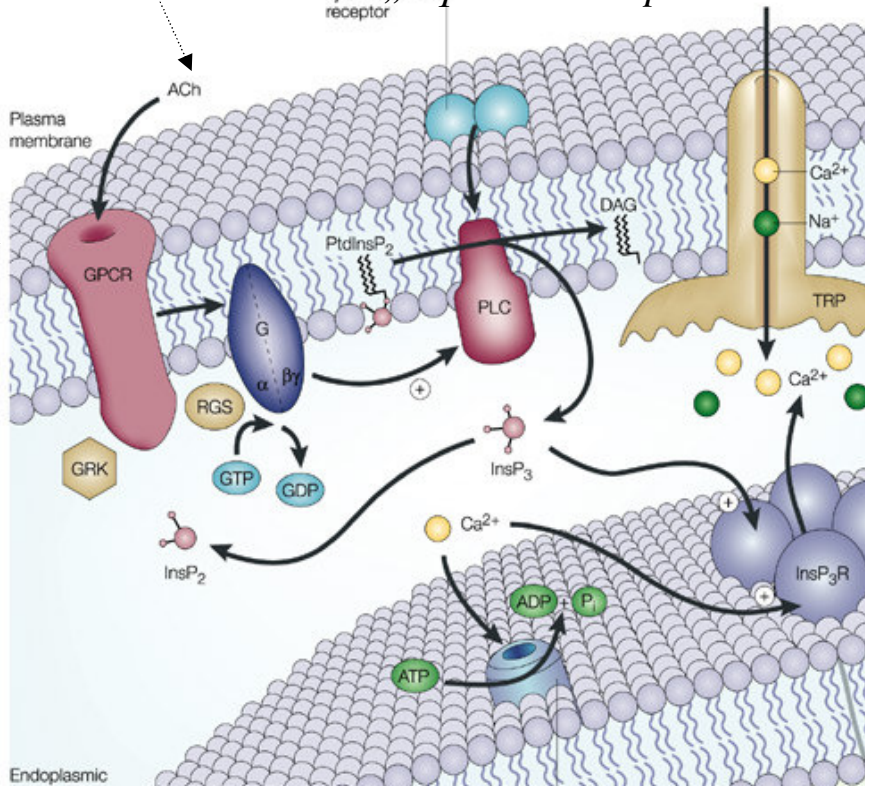


antagonista: atropin
agonista: acetilkolin, muscarin





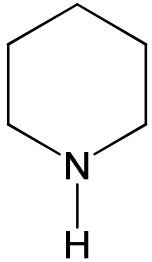
„Aquila non captat muscas'



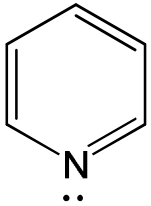
memo: musculáris acetilcolin receptor egy G-ferje kapcsolt 7TM acetilkolin receptor (**GPCR**)

memo: a kompetitív antagonista: kötődik a receptorhoz, de azt nem aktiválja, s így kompeticióban van a megfelelő agonistával (ligandummal, jelen esetben az acetilkolinnal), azzal a vegyülettel amely ha bekötődik a receptorhoz, akkor azt stimulálja, módosítja stb.

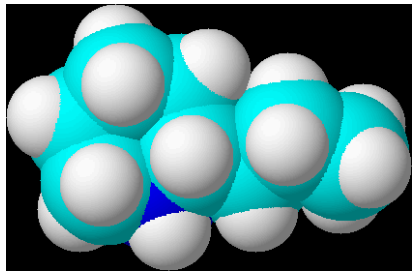
3) **piperidinvázas (piridinvázas)** alkaloidák:

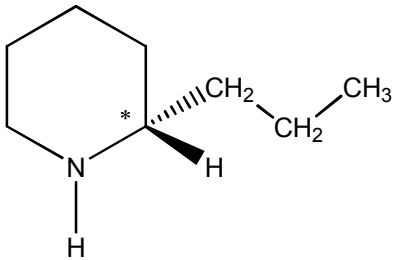


piperidin



piridin





koniin

[(+)-2-propilpiperidin]

A központi idegrendszert bénítja (*Szókratész*)

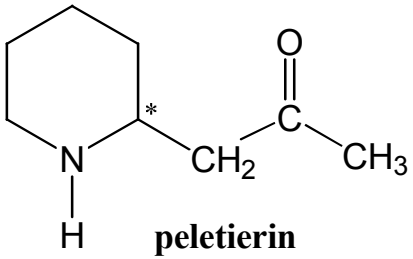
A Bürök minden része tartalmaz koniint.

méreg: mozgató idegek és izmok bénítása

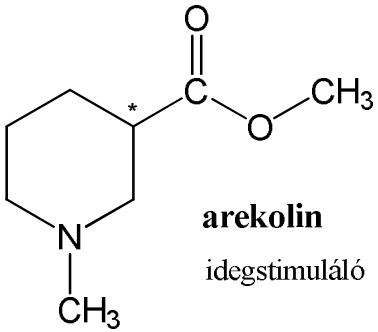
mérgezési szimptómák: rángógörcsök, hányás, hasmenés, sajátságos fáradtság a lábakban, a test összes akaratos izmainak bénulása, légzésbénulás általi halál (oly gyors lehet mint a kéksav (HCN).

felhasználás: - külsőleg borogatások v. tapasz alakjában, fájdalomcsillapitás, kivégzés (*Szókratész*)

További piperidin származékok:

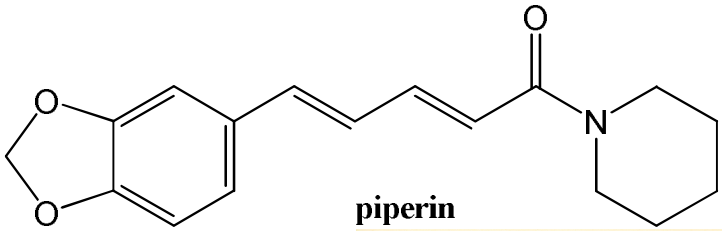


peletierin



arekolin

idegstimuláló



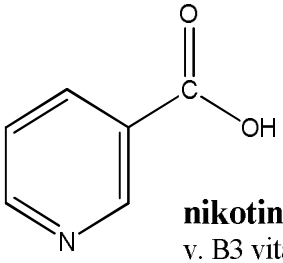
piperin

memo: különféle borsfajokban található
- a fekete borsból (*Piper nigrum*) alkohollal kivonható vegyület a piperin

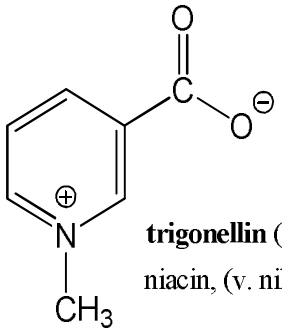
Jean Nicot (1530- 1600) francia diplomata és gondolkozó. Francia követ Lisszabonban (1559 - 1561) elsőként ismertetei meg a francia királyi udvart a dohány növénnyel. Az anyakirálynő (Medici Katailin) megszereti a dohányt, s elkezd tubákolni, remélve migrénje gyógyulását.

dohánymalom és a tubák

Piridin származékok:

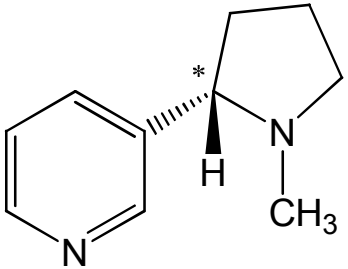


nikotinsav
v. B3 vitamin

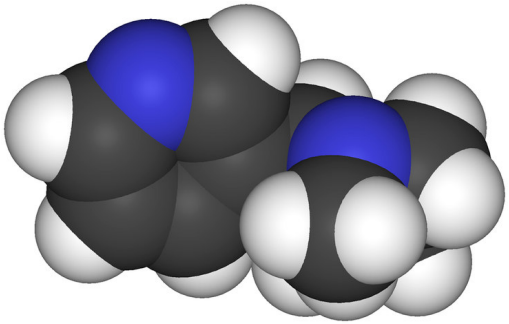


trigonellin (belsõ só)
niacin, (v. nikotinsav, a B3 vitamin) bomlásterméke

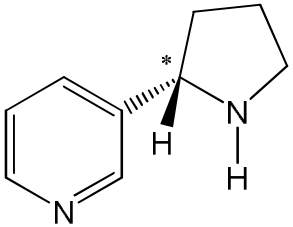
Dohányalkaloidok:



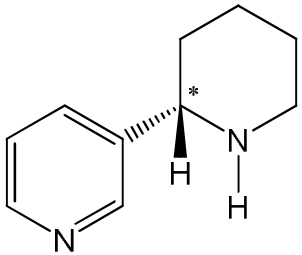
nikotin fp 246°
higroszkópos szintelen olaj
a *Nicotina tabacum*
fõ alkaloidja (75%)



vízoldható, pK_a = 8.5.



nornikotin



anabazin

A nikotinmentes dohányfajtákban enzimatikus a demetilezõdés tört., sígy keletkezik a nornikotin.

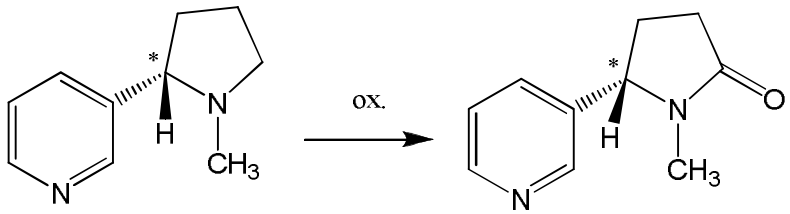
A nikotin enantiomerpár közül a biológiai aktivitásért elsősorban a *(–)* forma a felelős

Bruckner III/892

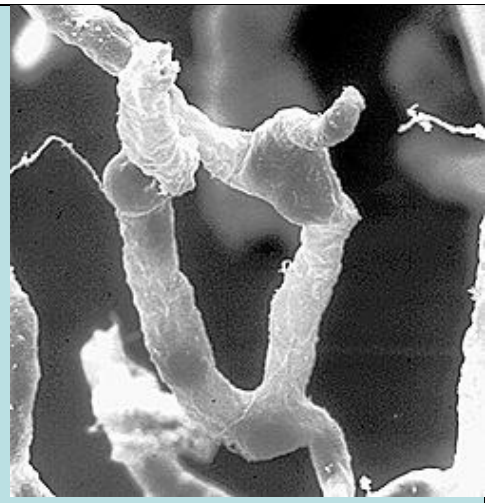
A nikotin **fiziológiás hatása**: erős **idegméreg**
továbbá: erős **inszekticid** (növényvédelem)

A szervezetbe jutva a véráramon át, alig 7 s alatt eljut az agyba
(átjut a vér-agy gáton, Blood-brain barrier; BBB)
felezési ideje kb. 2 óra.

Bár a cigarettában a nikotin zöme elég, jelentős mennyiség azért átjut a szervezetbe (száraz részegség). (a dohány rágás során lényegesen több!)
Májban oxidációval **metabolizálódik**:

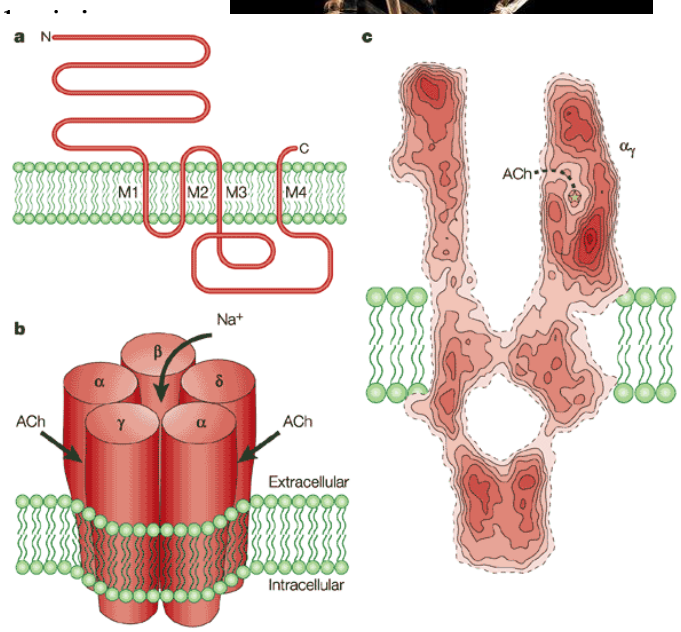


nikotin

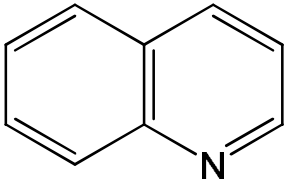


memo: a vér-agy gát a CNS celluláris és metabolikus „szűrője”, mely meggátolja egyes molekulák és mikroszkopikus objektumok átjutását a véráramból az idegszövetekbe, míg más metabolitok és molekulák (pl. O_2) átjutását megengedi.

A nikotin a nikotinos acetilkolin receptorhoz kötődve **fokozza** egyes neurotranszmitterek kibocsájtását. Pl. az így megnövekvő **dopamin** szint felelős az euforia érzés, a relaxáltság de az addikció (hozzászokás) jelenségéért is.

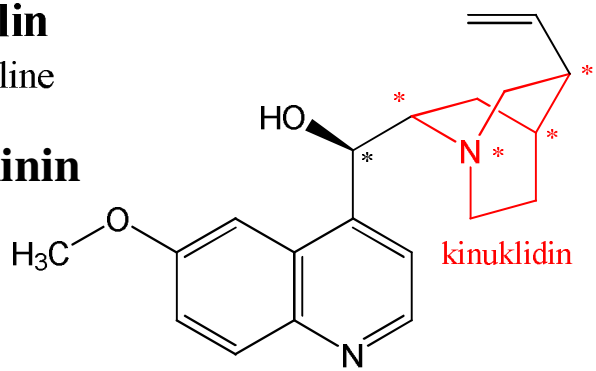


4) **kinolinvázas** alkaloidák:



kinolin

Quinoline



kinin

(1*R*)-(6-metoxikinolin-4-il)
((2*S*)-8-vinilkinuklidin-2-il)methanol

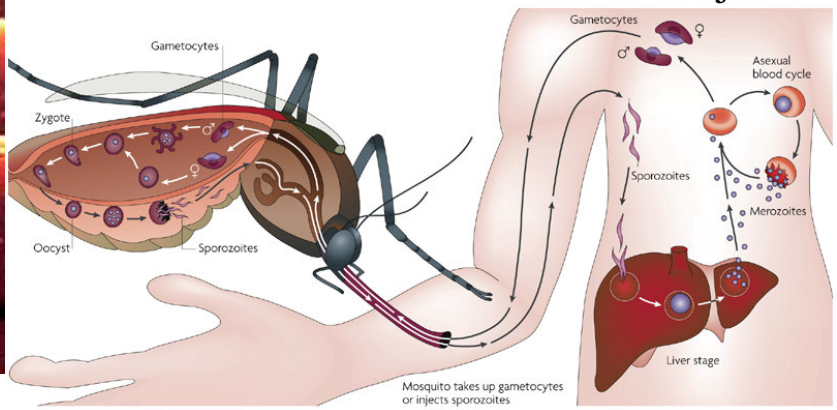
Chincona fa

Cinkona alkaloidok, legfontosabb képviselője a **kinin**
(a XVII. század óta használják)

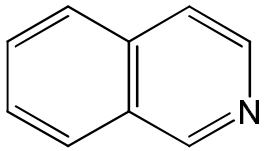
Fiziológiás hatás:
- láz- és fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő,
- íze nagyon keserű.

Gyógyszer: malária ellen, amit a *Plasmodium falciparum* okoz. **Hatásmechanizmus**: meggátolják a malária-paraziták hemoglobinbontó képességét (éhen hal a parazita)

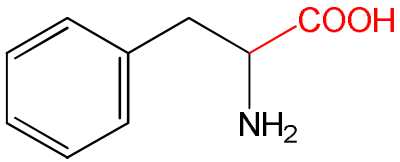
Természetes forrás: A kinint először a dél-amerikai Cinchona fa kérgéből vonták ki 1817-ben *Pelletier* és *Caventou* francia kutatók. 1820 előtt a kérget kiszárították és finom porrá őrölték, majd borba keverték.



5) **izokinolinvázas** alkaloidák:



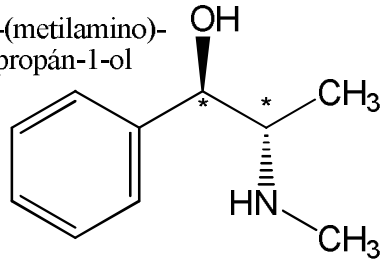
izokinolin
Isoquinoline



Phe

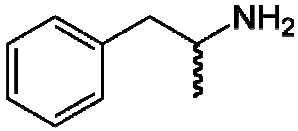
Idevágó fontos aminok:

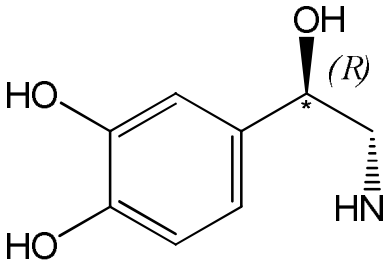
(1*R*,2*S*)-2-(metilamino)-1-fenilpropán-1-ol



efedrin

izolálható: *Ephedra* (fűféle)
hatás: vérnyomásemelő, étvágy csökkentő, koncentráció segítő
szintetikus analóg: anfetamin

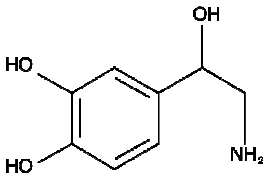




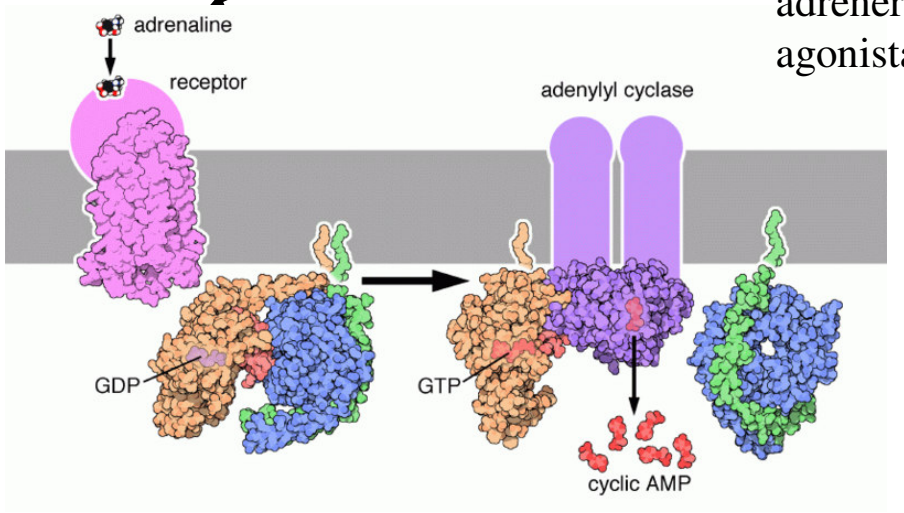
adrenalin
vagy
epinefrin

erdet: mellékvese velő
feladata: neurotranszmitter, szimpatikus túlsúly hormonja (emeli a vérnyomást, a vércukorszintet, stb.) „fight or flight” vészreakció

noradrenalin

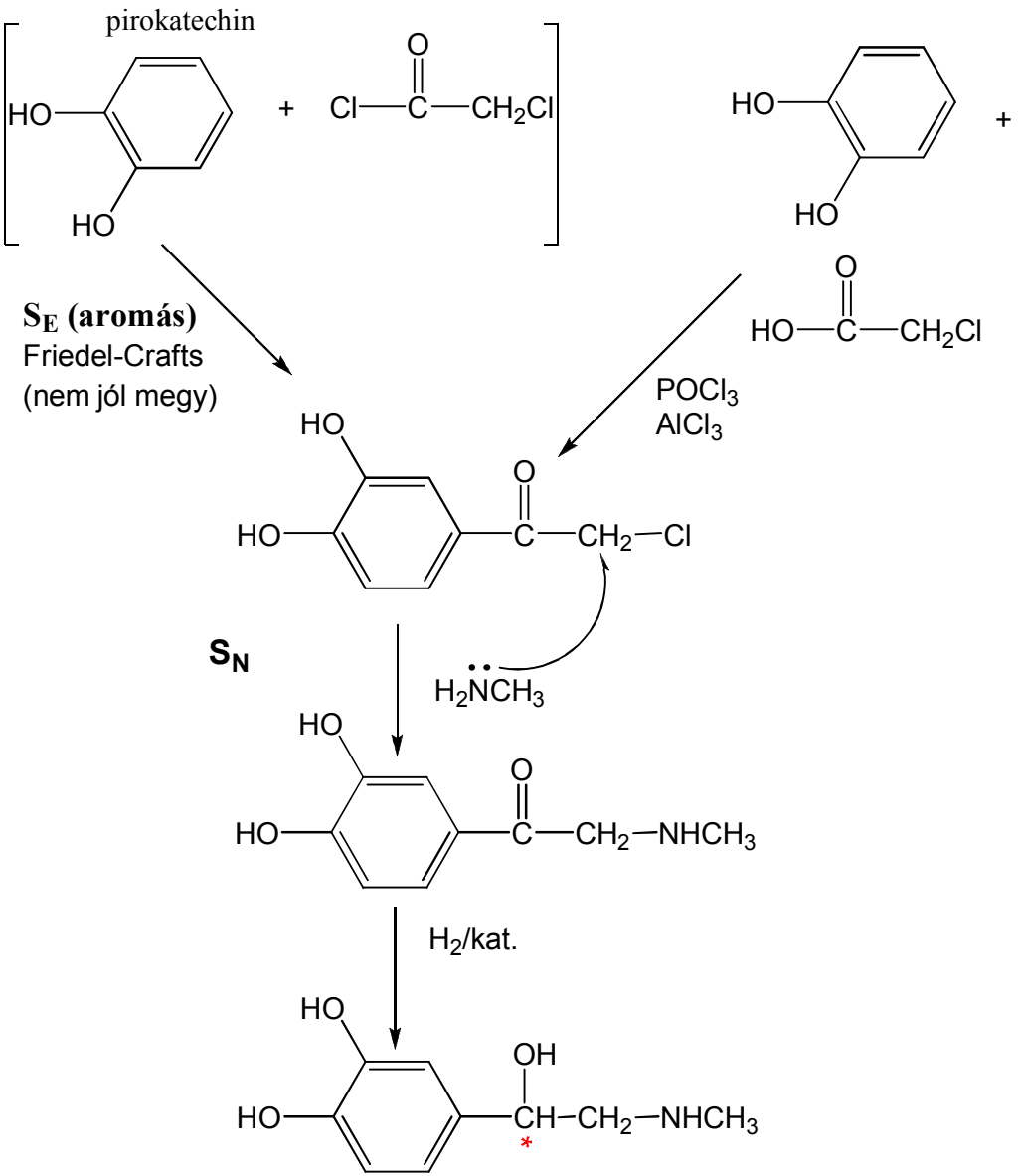


mechanizmus: az adrenalin és a noradrenalin az adrenerg receptorok (GPCR) nem-szelektív agonistái.



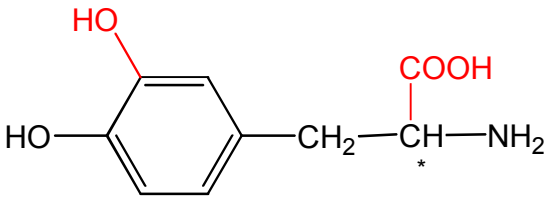
memo: a vegetatív idegrendszernek két működési állapota van; szimpatikus (flight or flight; erőforrások felhasználása) és paraszimpatikus (erőforrások felhalmozása).

Az adrenalin szintézise (*Bruckner 543*) (meszkalinhoz hasonló molekula)

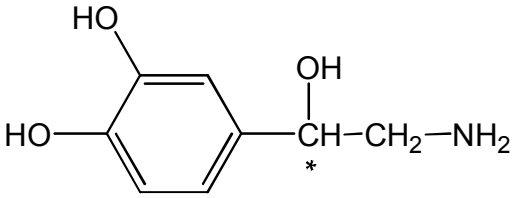


adrenalin
(neurotranszmitter)

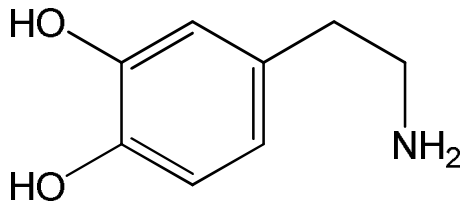
memo: analóg vegyületek



dihidroxi-fenilalanin

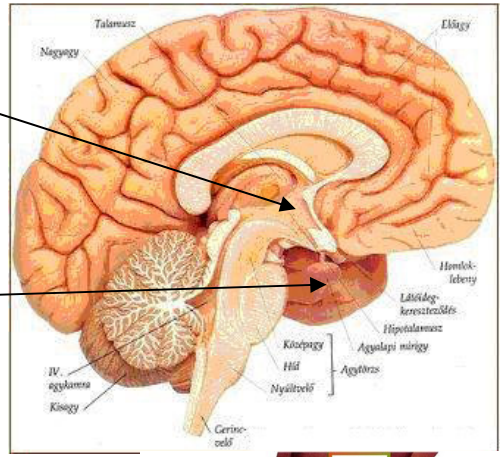


noradrenalin

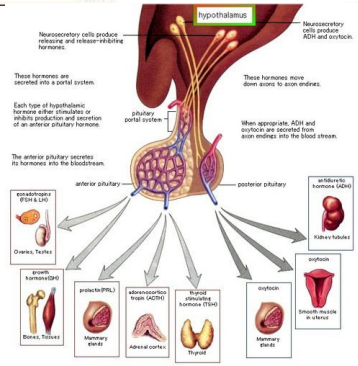


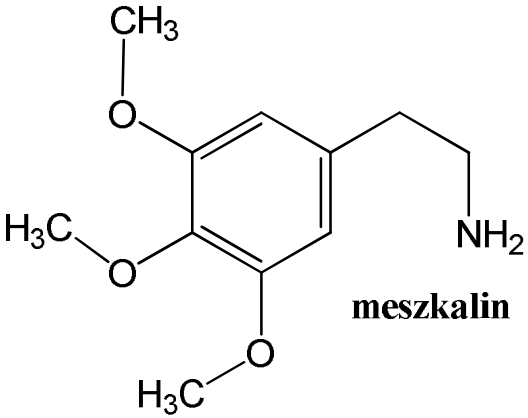
dopamin

erdet: hipotalamusz termeli
feladata: 1) **neurotranszmitter**
2) **hormon**: gátolja a prolaktin felszabadulást az agyalapi mirigy (hipofizis) elülső lebenyéből



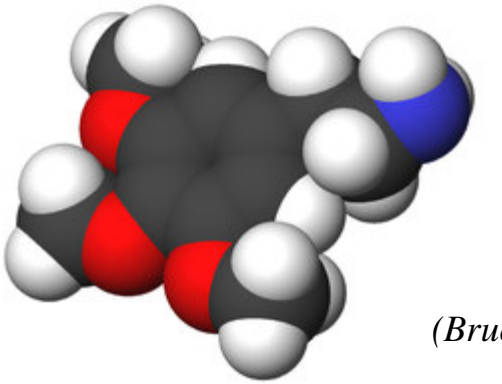
mechanizmus: dopamin receptorköti a központi idegrendszerben (a CNS-ben).
szerepe: van számos neurológia folyamatban; pl. motiváció, élvezet, gondolkozás, memória, tanulás, finom motoros kontrol, stb.





meszkalin

izolálható: *Peyot gömbkaktusz* (kb. 7% meszkalint tartalmaz)
hatás: halucinogén (már az Aztékok is)

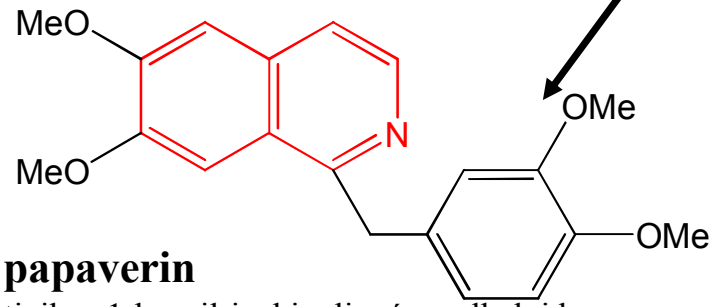


(Bruckner II/1 922)

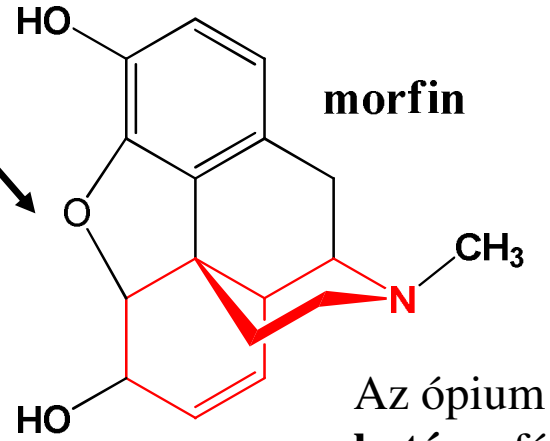
5) **izokinolinvázas** alkaloidák:

Bruckner III/924

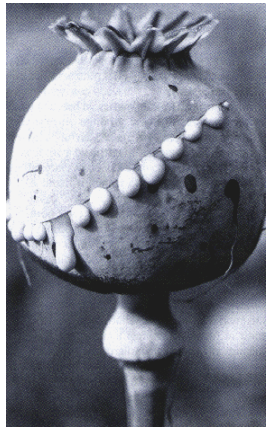
Ópium- vagy mákalkaloidok: I + II



papaverin
tipikus 1-benzil-izokinolinvázas alkaloid

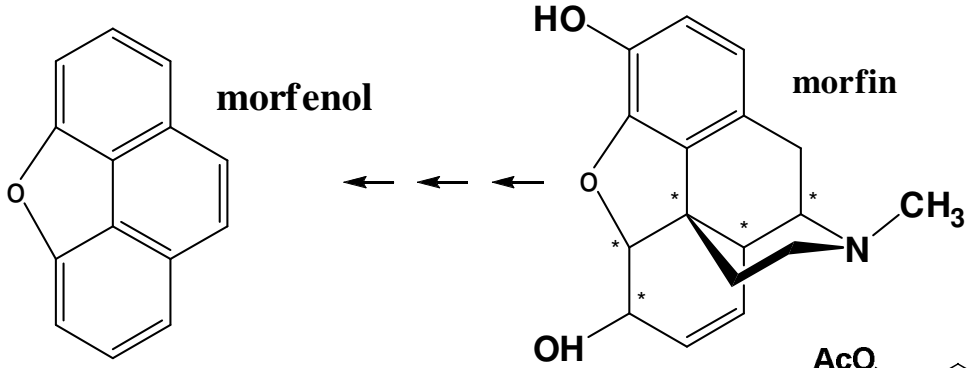


morfin

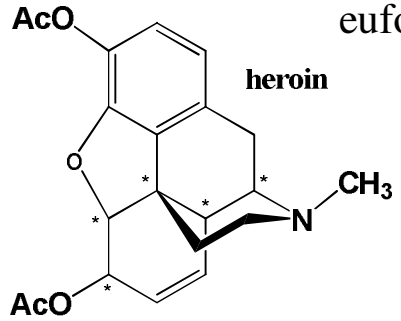


Az ópium **fiziológiás hatása**: fájdalomcsillapító és görcsoldó (10% ópium, 10% egyéb alkaloid)

morfenol (op: 145°) (*Vongerichten* 1901)
morfin lebontási terméke (a morfin szerkezetének megállapításában fontos szerepe volt)



morfin: az ópium főalkaloidja (*Sertürner* 1805)
Az ópiumból izolált rokon alkaloidok:
kodein [metoxi-morfin],
tebain [dimetoxi-morfin]
fiziológiás hatás: fájdalomcsillapító, euforikus hatású, altató

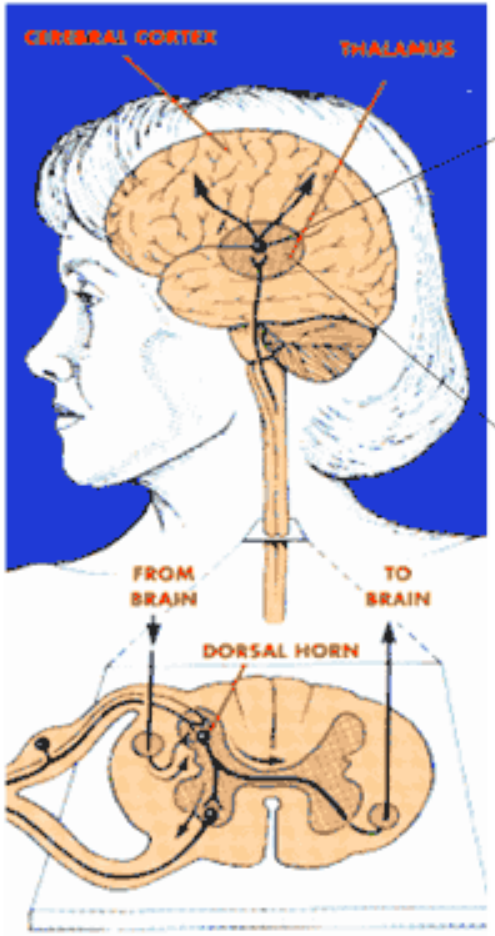


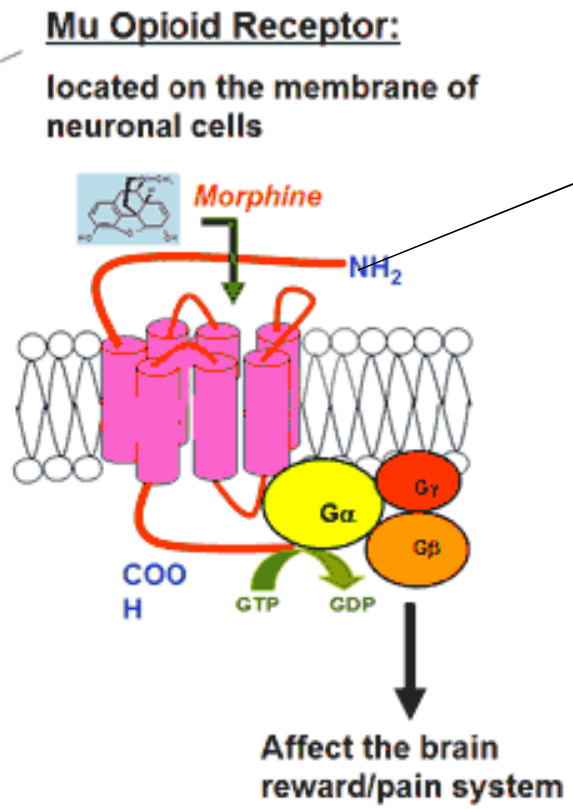
Bruckner III/75, 938

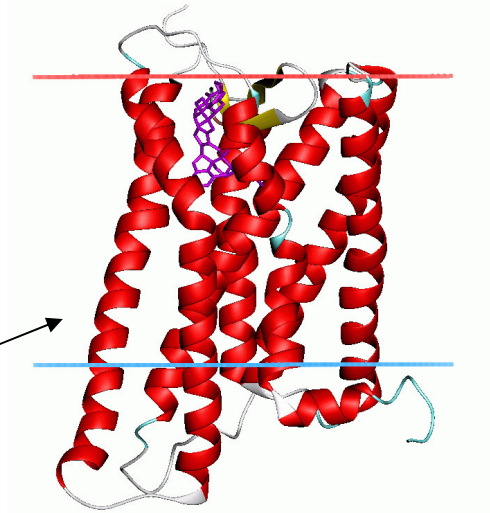
mechanizmus: a természetes opioidok (morfin, kodein, tebain) az **opioid receptorokon** (egy G-fehérje kapcsolt receptor, GPCR) hatnak, azok **agonistái**.
Opioid receptor a CNS-ben és a bélrendszerben található.

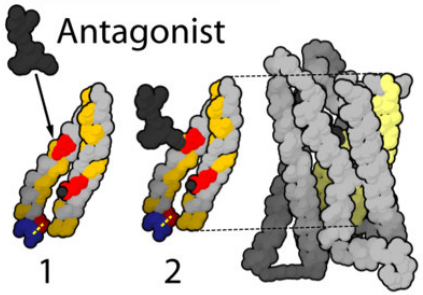
Endogén ligandok: dinorfin (13-peptidek), enkefalin (5-peptid), endorfin és endomorfin (peptidek), nociceptin (17-es peptid)

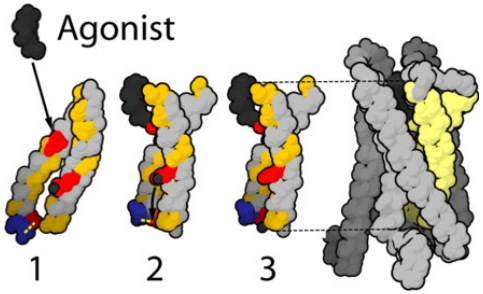
Túladagolás esetén a légzőközpont megbénul.









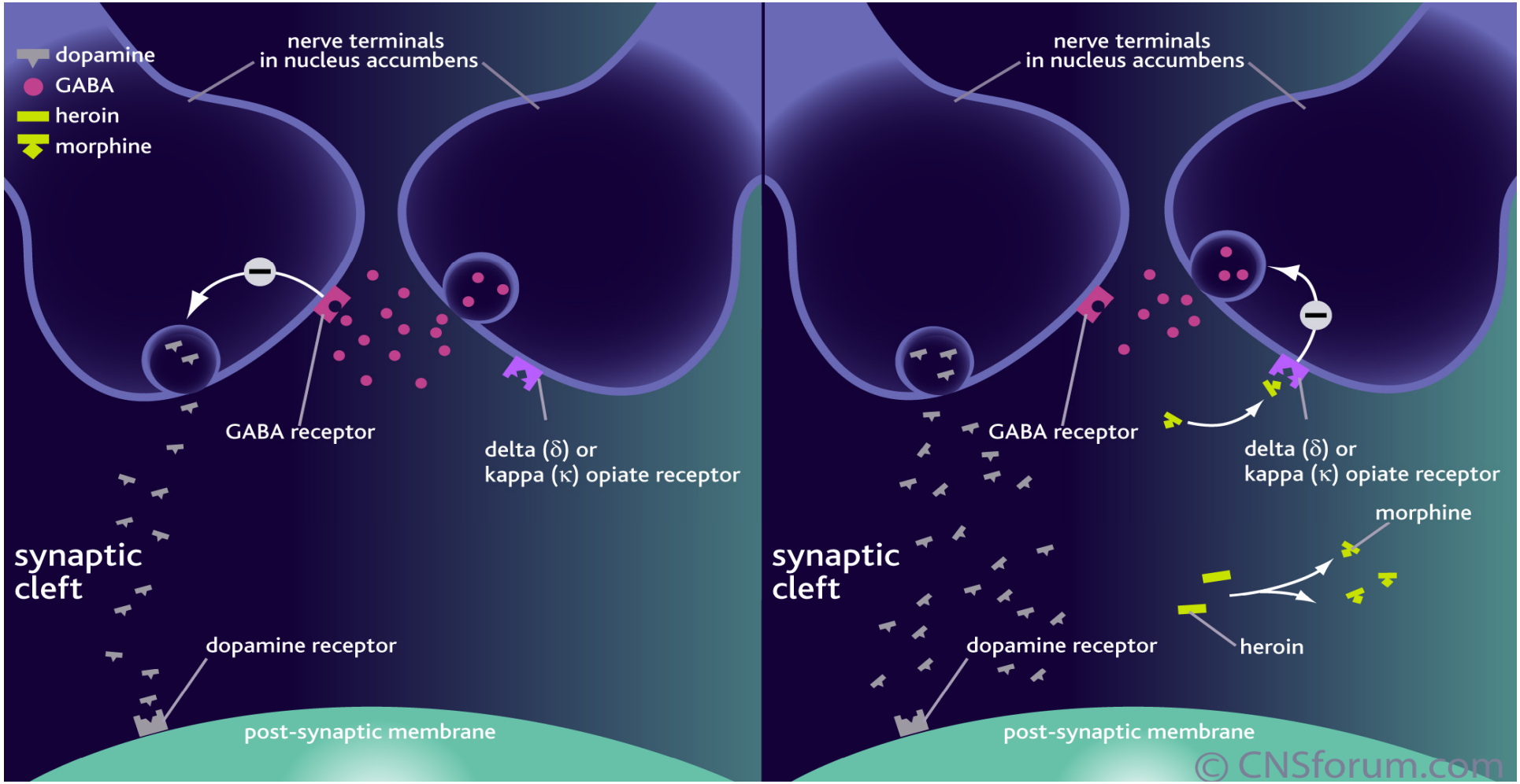


A heroin hatásmechanizmusa a δ- és κ-opioid receptorokon:

summa: dopaminszint befolyásolása az agyban

résztvevők: GABA (γ-aminovajsav) , dopamin, morfin (és heroin)

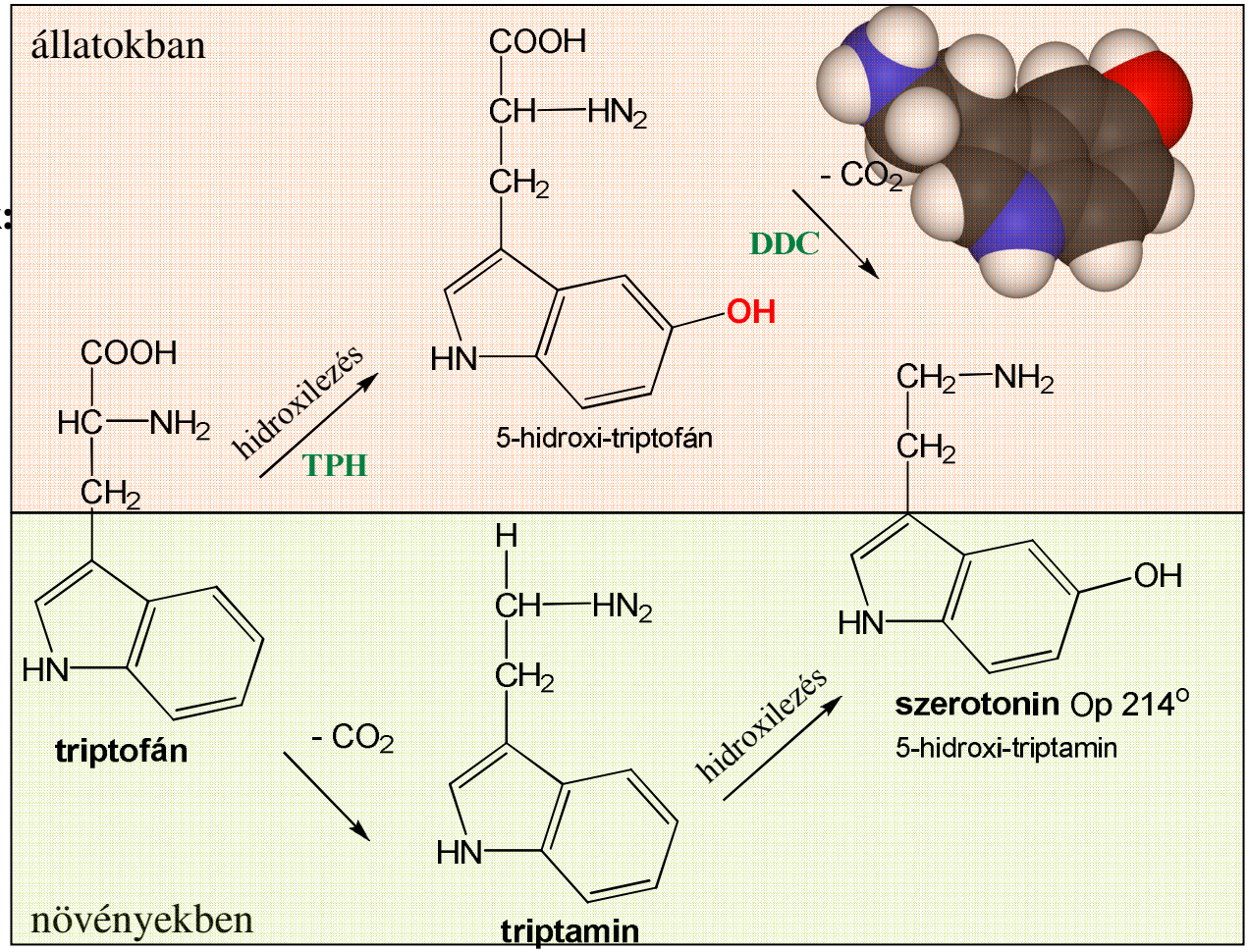
esemény: **1)** a heroin átkel a véragygáton és morfinná alakul, ami a δ- és κ-opioid receptorok gyenge agonistája. **2)** Ez a kötődés az idegvégződésen a GABA felszabadulását gátolja, ezzel csökkentve a dopaminerg rendszerben a GABA inhibitor erejét. **3)** A dopaminerg neuronok fokozódó működése és a szinaptikus résben a dopamin fokozódó kiáramlása a poszt-szinaptikus membránon emelkedett aktivitást vált ki. **4)** Ez a megnövekedett aktivitási szint vezet az eufóriához



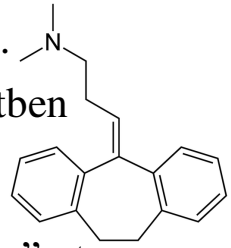
6) Indolinvázas alkaloidák:

fontosabb indolvázas vegyületek:

A **szerotonin** bioszintézisében résztvevő enzimek;
TPH:= Triptofánhidroláz
DDC:= 5-OH-Triptofán-dekarboxiláz



a szerotonin (lat. *serum* + gör. *tonosz* 'feszített') vérnyomás szabályzó (érösszehúzó), 1) **hormonhatású** (a melatonin prekurzora) és 2) **neurotranszmitter** molekula.
eredete: CNS szerotonerg neuronjai, valamint a gyomor-bél rendszer enterokromaffin sejtjei (90%-ban itt) állítják elő.
szerepe: van a testhőmérséklet, hangulat, alvás, étvágy és hányinger, sexualitás szabályozásában.

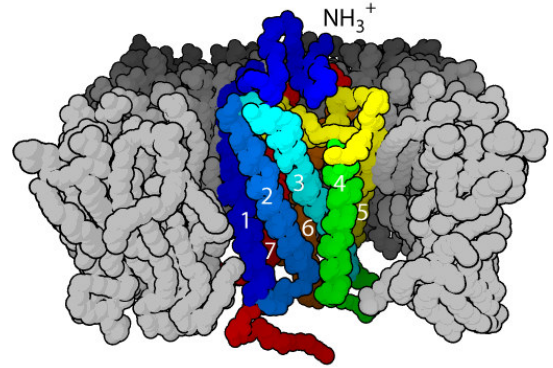


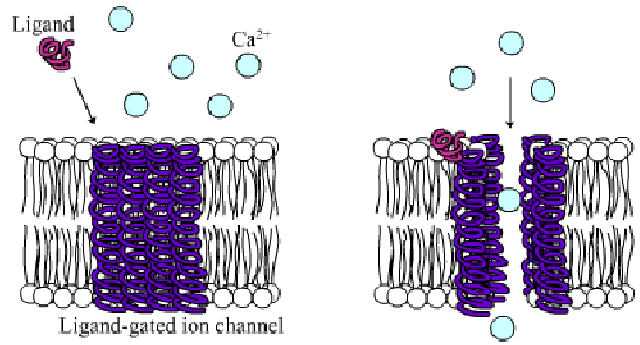
hiánya v. alacsony szintje: közrejátszik a **depresszió**, migrén, fibromyalgia (krónikus egész testben szétterjedő fájdalom), **bipoláris zavar** és más idegi zavarok kialakulásában.
gond: intravénásan is hatástalan, mert nem jut át a vér-agy gáton
antidepresszáns gyógyszerek: pl. triciklikus antidepreszáns (TCA) gátolja a szerotonin „reuptake"-et

A szerotonin hatásmechanizmusa:

felvétel: szerotonin receptorok (5-HTR; 5hidroxitriptamin receptorok);

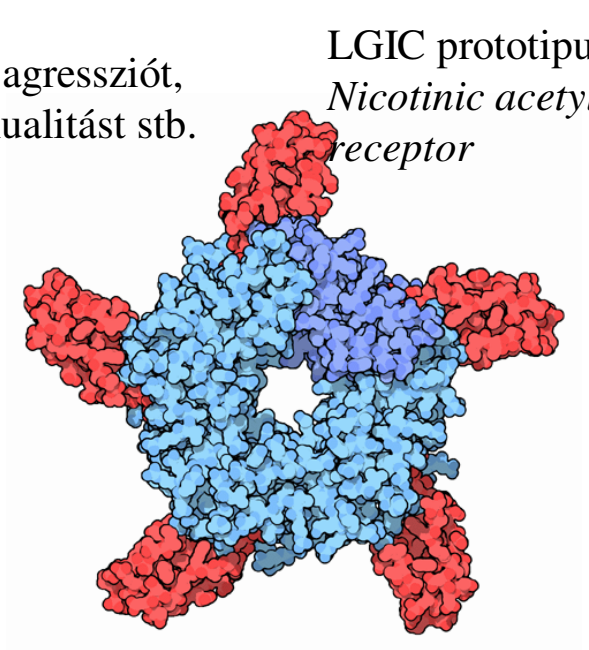
1) G-fehérje kapcsolt receptor GPCR
2) ligandum függő ioncsatornák (ligand-gated ion chanels) LGIC

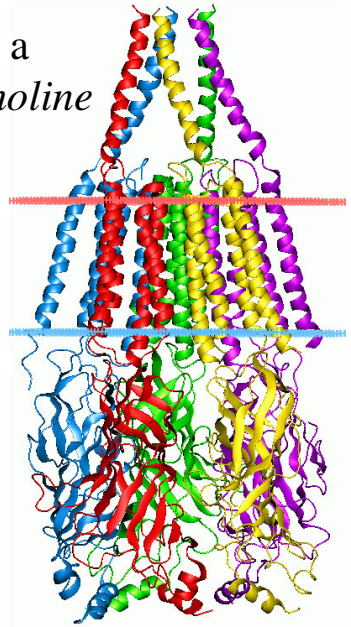




elhelyezkedésük: központi és perifériás idegrendszer (CNS +PNS)
agonista (endogén ligand): szerotonin
hatása: 1) **egyéb** neurotranszmiterek kibocsájtásának szabályozása:
pl. glutamát, GABA, dopamin, epinefrin, acetilkolin
2) hormonok kibocsájtásának szabályozása:
pl. oxitocin, vazopresszin, prolaktin, kortizol, kortikoszteron, *substance P*, stb.
szabályozza: a testhőmérsékletet, hangulatot, alvást, agressziót, szorongást, étvágyat és hányingert, sexualitást stb.
gyógyszerek: antagonisták?

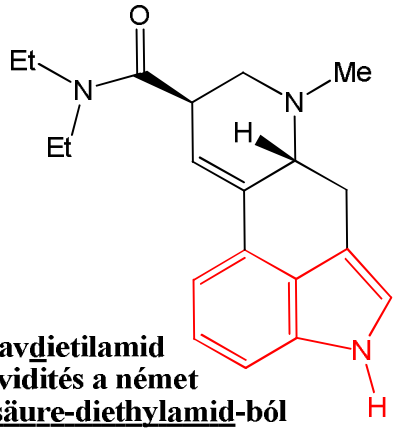
LGIC prototipusa a *Nicotinic acetylcholine receptor*





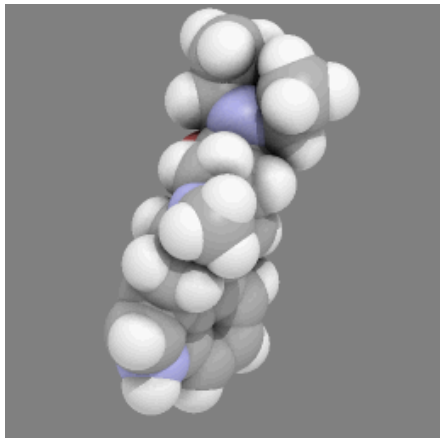
kondenzáltgyűrűs indolinvázas alkaloidák:

LSD



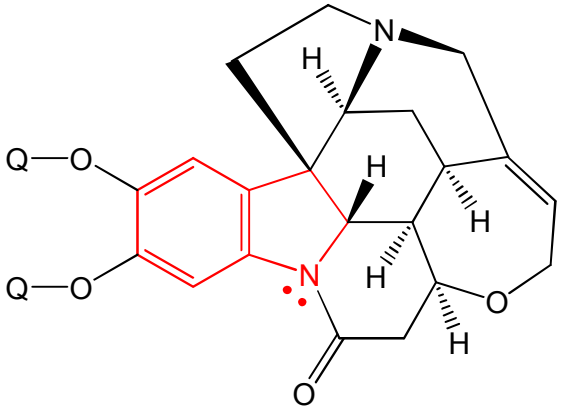
Lizergsavdietilamid
LSD rövidités a német
Lysergsäure-diethylamid-ból

eredete: szintetikus (A.Hofmann 1938); lizergsavból, amit a rozson élősködő gombából (anyarozsból) vont ki.
forgalmazás: bélyeg
fiziológiás hatása: küszöbdózis 60-70ug, hallucinogén, paranoid és skizoid tünetek, fokozza a vakmerőségre való hajlamot, "tudatot szétziláló" hatású (6-12ó hatás)

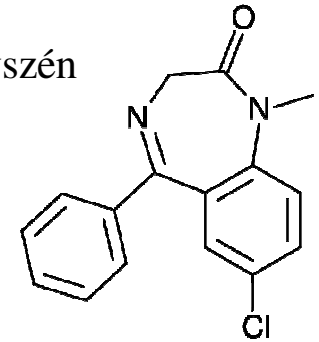


a sztrichnin és a brucin

sztrichnin (Q=H)
brucin (Q=CH_3)

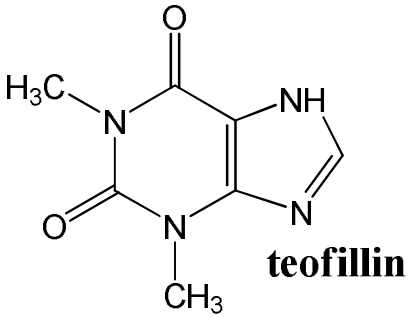


eredete: növényi cserje (Strychnos faj), Pelletier és Caventou (1819)
kémiai jellemzői: hétgyűrűs molekula, bázisos kémhatás (tercier amin), savak reszolválására alkalmas
fiziológiás hatása: erős méreg, keserű íz (korábban angol sörök ízesítése), merevgörcs (fakemény izmok) és 3-4 perces fulladási rohamok 15 perces ismétlődéssel (haláltusa alatt a szellem ép!)
gyógyszer (kis emnnyiségben): hashajtó, élénkítő-serkentőszer
mérgezés ellenszere: gyomormosás, actívszén (abszorbeál), görcsoldó (diazepánok) és izomlazítók



7) purinvázas alkaloidok:

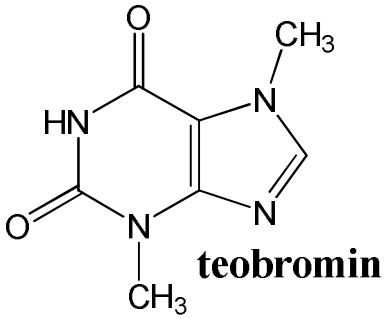
dimetil származékok



teofillin

1,3-dimetilxantin

1,3-Dimethyl-3,4,5,7-tetrahydro-purine-2,6-dione



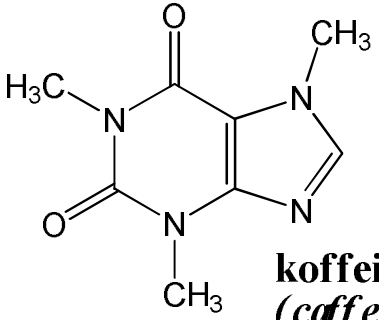
teobromin

3,7-dimetilxantin

3,7-Dimethyl-3,4,5,7-tetrahydro-purine-2,6-dione

purinvázas alkaloidok:

a xantin **alkaloida** trimetil származéka



koffein
(caffeine)

1,3,7-trimetilxantin

1,3,7-Trimethyl-3,4,5,7-tetrahydro-purine-2,6-dione

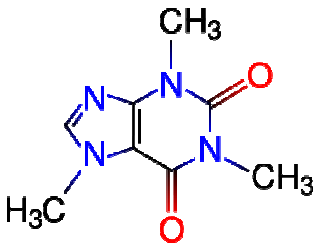
A koffein keserű ízű, fehér kristályos alakloid, amely **peszticid** (megbénítja és megöli a rovarokat).

Foorás: pl. *Caffea arabica* termése

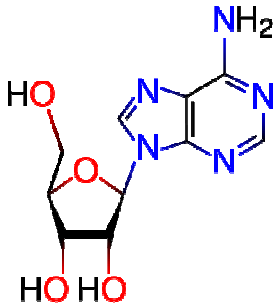
A koffein fiziológiás hatása: mint az alkohol vagy a nikotin átmegy a vér-agy gáton.

1) A koffein az **adenozin receptor** nem-szelektív antagonistája: megkötődik a receptoron de azt nem aktiválja (tehát a koffein az adenozin kompeptitív inhibitora!
Ennek értelmében a koffein inkább **nyugtató hatású lenne!?**

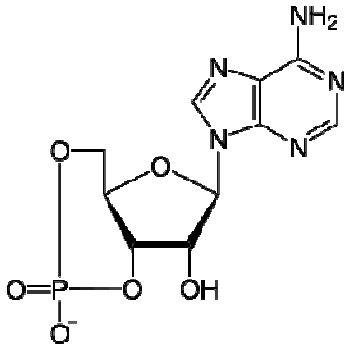
A koffein és az adenozin mutat szerkezeti hasonlóságot:



Caffeine

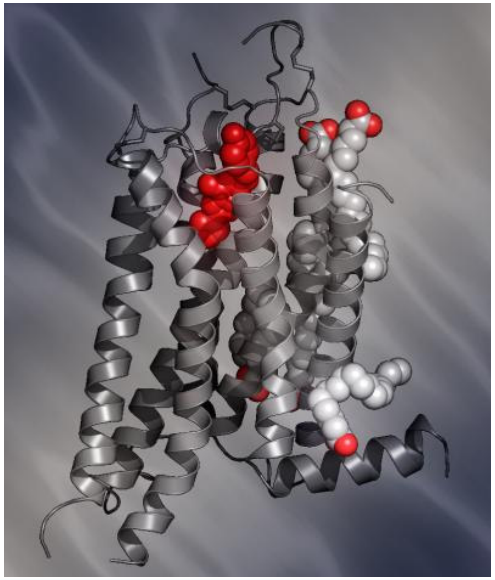


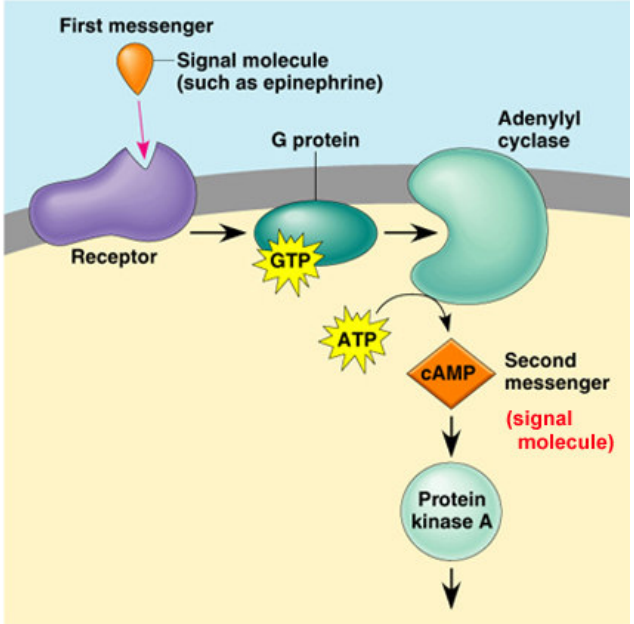
Adenosine



2) A koffein **adenozinhoz nem köthető** hatásmechanizmusa: Kompetitív inhibitora a cAMP- foszfodiészteráz enzimnek (cAMP-PDE), amelyik a ciklikus AMP-t felnyitja. Tehát a koffein elősegíti a sejtben a cAMP szint növekedését. A cAMP aktiválja a fehérje kinázA (PKA) enzimet, amely a glükóz szintézisben szerephez jutó fehérjék foszforilálásáért felelős.

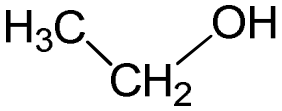
memo: Az adenozin vagy P1 receptor egy purinerg G-fehérje kapcsolt receptor amely endogén ligandumja az adenozin





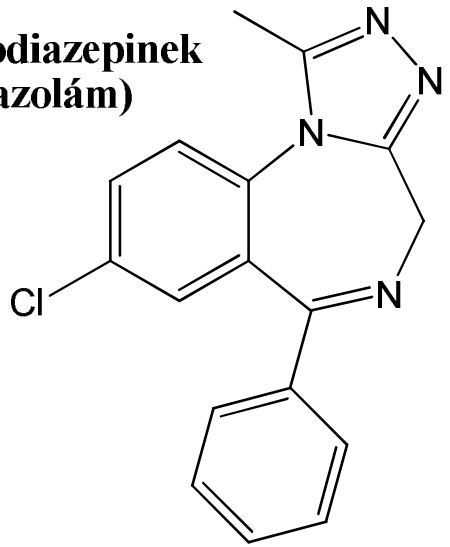
További néhány közismertebb kábítószer:

alkohol



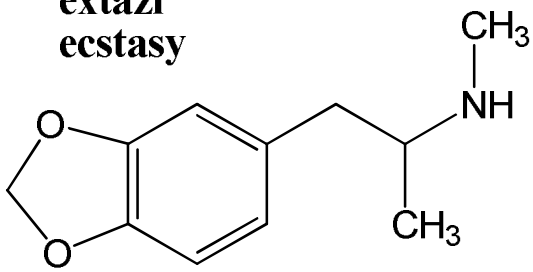
hatásmechanizmus: Neurotranszmitterek (pl. GABA) felszabadulását gátolja, módosítja az idegrendszeri Ca^{2+} csatornák működését, fokozza az idegsejtek apoptikus képességét, növeli az idegsejtmembrán fluiditását, depresszív hatású, metabolitjai (pl. CH_3COH) sejtmérgek, férfiaknál impotenciát okoz (magasabb ösztrogén aktivitás), a prolaktin termelés férfiaknál megnő

benzodiazepinek (alprazolám)



Gyakran felírt szedatívum, úgynevezett pszichoaktív gyógyszer.
terápia: alvászavar vagy epilepszia ellen
hatása: nyugtató, hipnotikus, anxiolitikus, izomrelaxáns, emlékezetvesztést (amnéziát) okozó

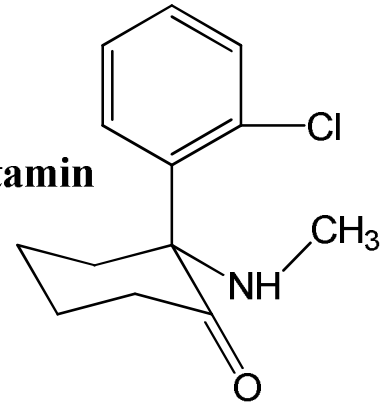
extazi
ecstasy



1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-*N*-methylpropan-2-amine

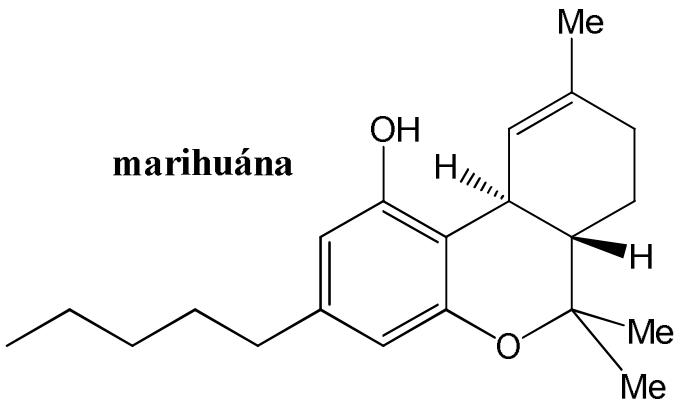
„gyorsító” (hasonló, mint az amfetamin és a kokain)
idegrendszeri hatás: akadályozza a noradrenalin, dopamin újrafelvételt, így ezek receptor-stimuláló hatása állandósul

ketamin



Analgetikus hatással rendelkező anasztetikum

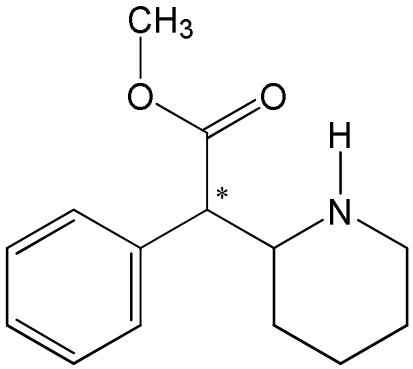
marihuána



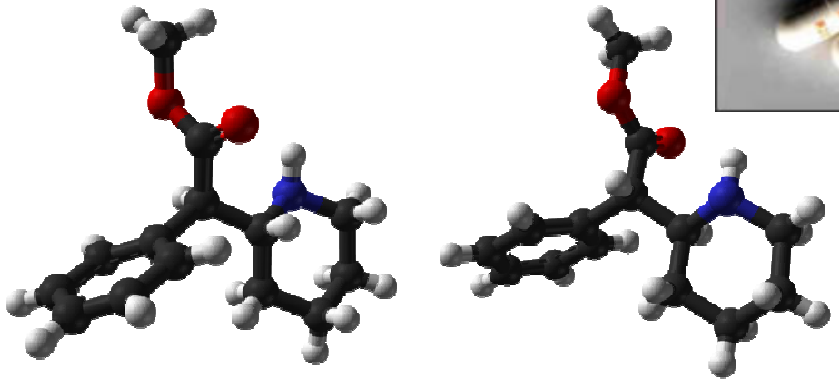
kender
(Cannabis),
vadkender
(Cannabis sativa)

hatás profil: mind a központi idegrendszerre (szedatívum), mind a keringésre hat
memo: egyetlen cigaretta elszívása már jelentősen hat a a memóriára, a motoros koordinációra (kézremegés), a szenzóriumra, az idő érzékelésére és a kognitív (gondolkozási) képességekre

Metilfenidát (**MPH**) vagy ritalin (a ritalin gyógyszer egy racemát)
terápia: pszichostimuláns ami figyelemzavaros vagy hiperaktiv viselkedés esetén indikált. (kortex aktiválását stimuláló hatás az „örökmozgó" személyek gyógyítására)



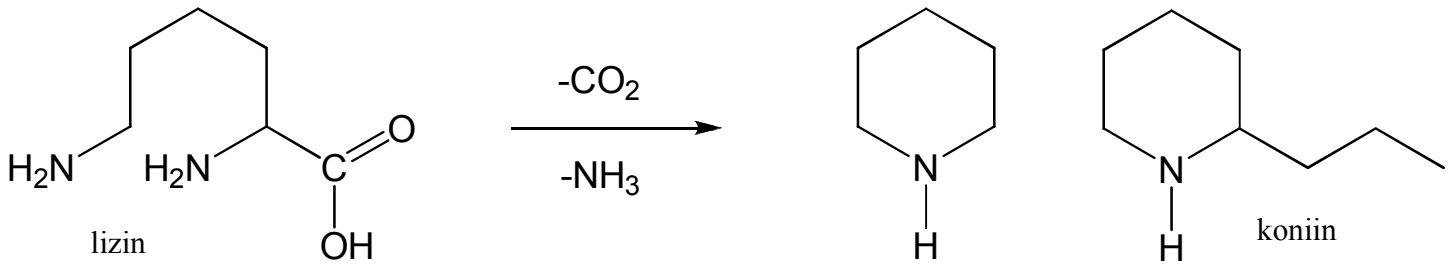
metil-2-fenil-2-(piperidin-2-il)acetát
ritalin



Függelék

Aminosavakból képződő, egyszerű alkaloidok (**protoalkaloidok)**

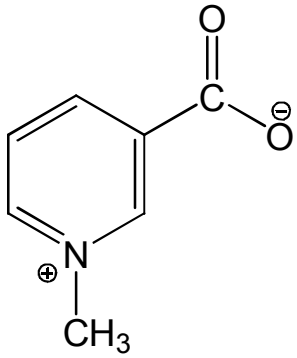
LIZINBŐL KÉPZŐDŐ ALKALOIDOK



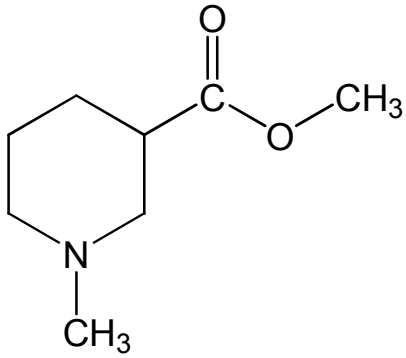
lizin

piperidin

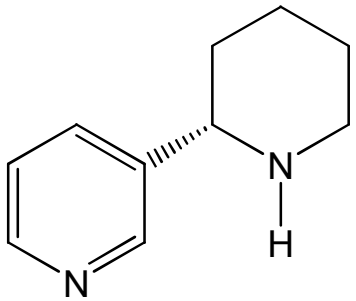
koniin



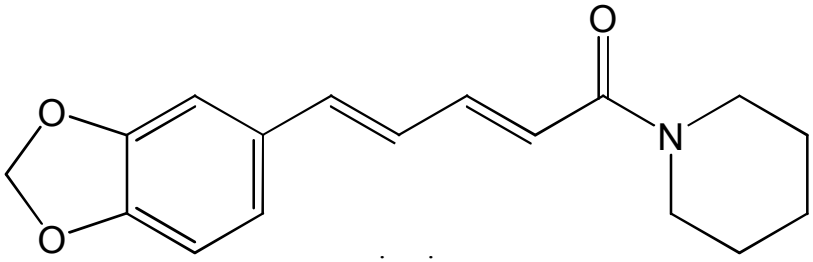
trigonellin
niacin bomlásterméke



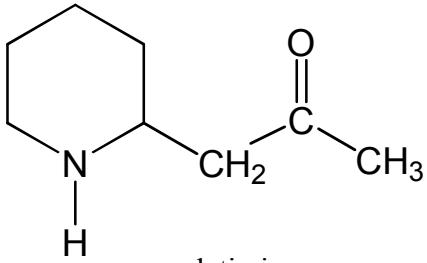
arekolin
idegstimuláló



anabazin
rovarirtoszer

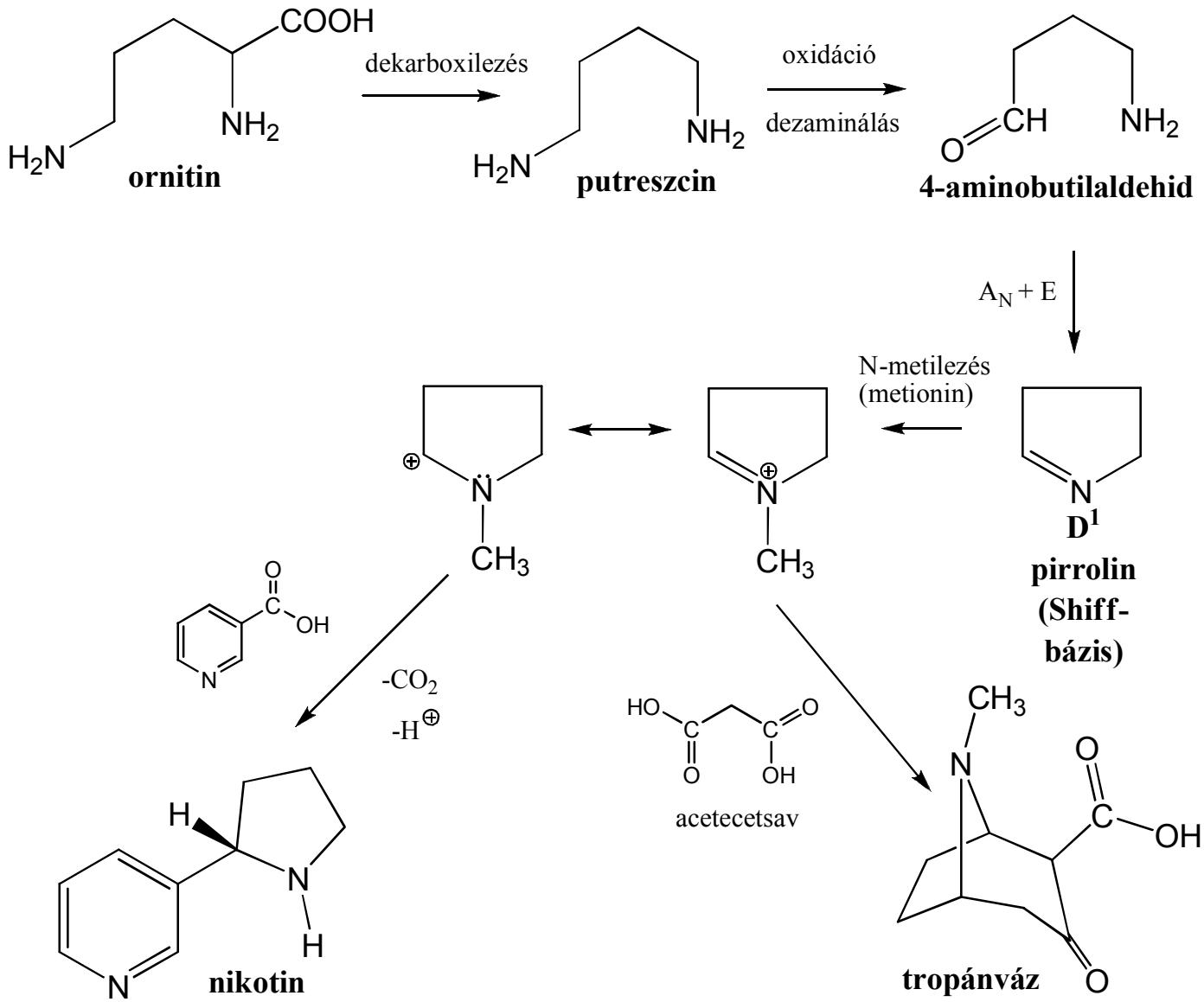


piperin

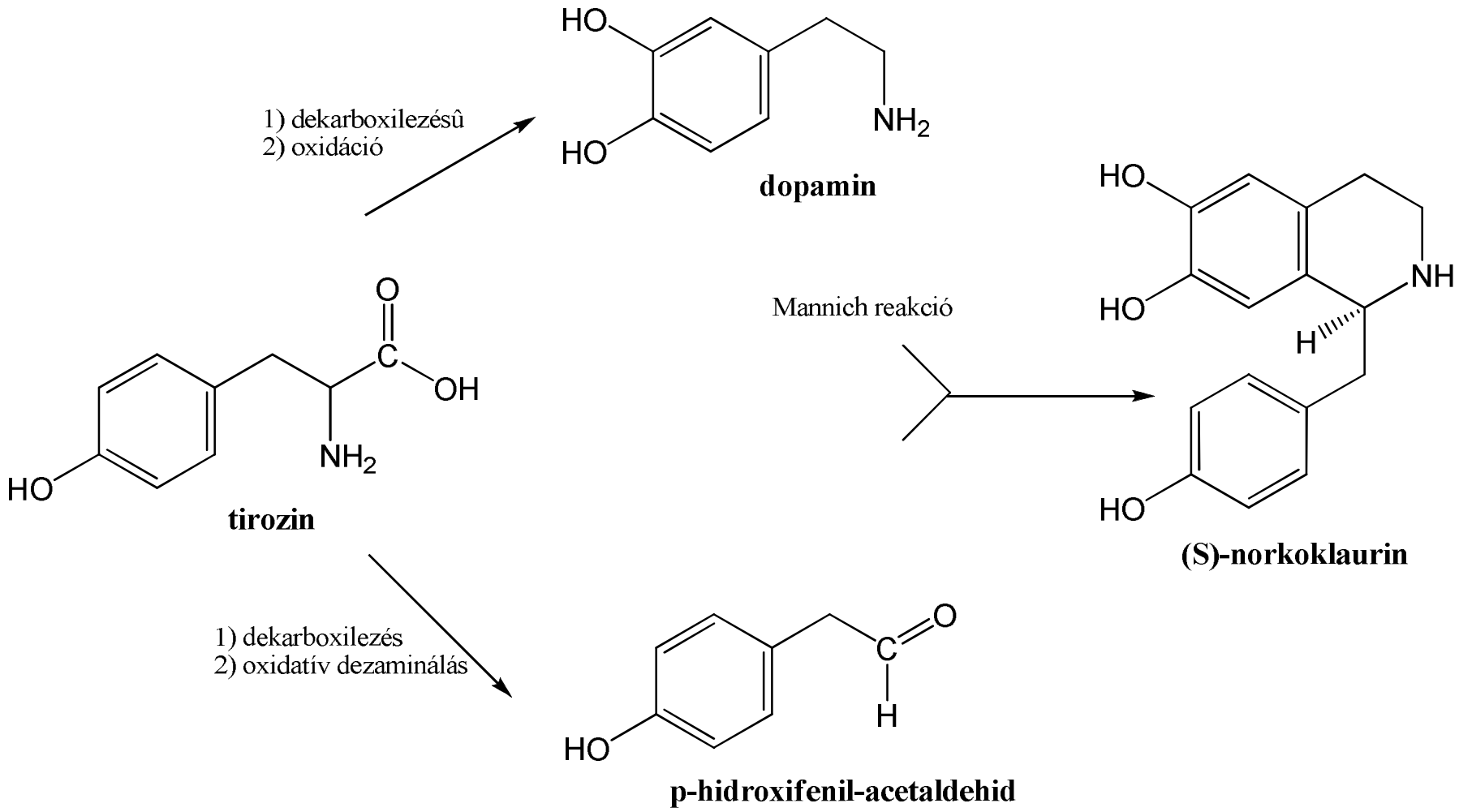


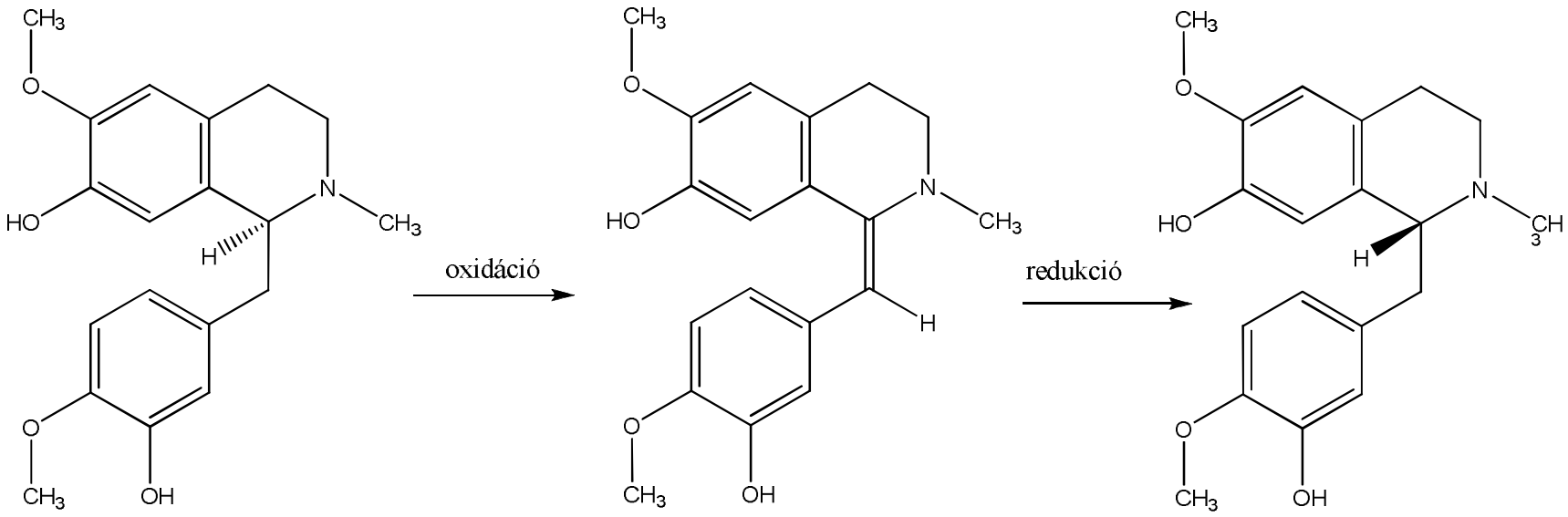
peletierin

ORNITINBŐL KÉPZŐDŐ ALKALOIDOK



FENILALANINBÓL ÉS TIROZINBŐL KÉPZŐDŐ ALKALOIDOK

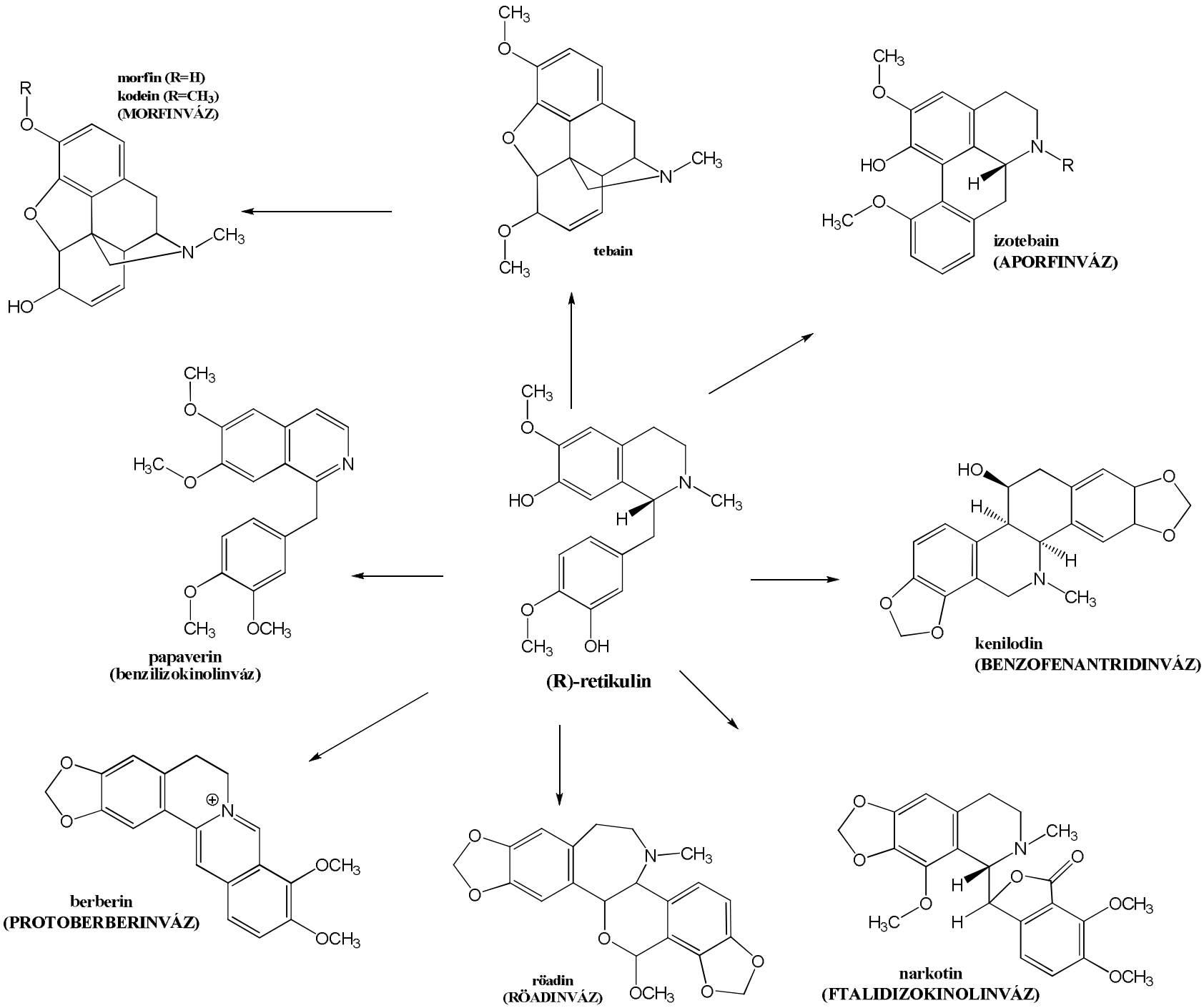




(S)-retikulin

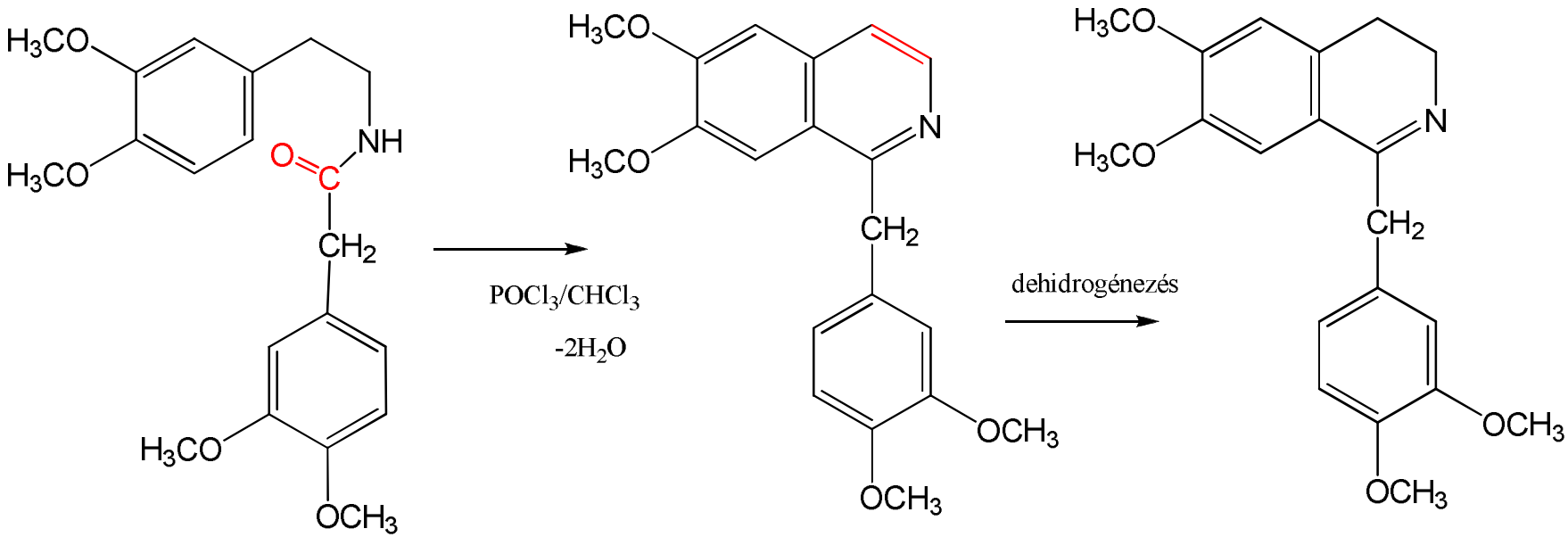
enamin

(R)-retikulin


morfin (R=H)
kodein (R=CH3)
(MORFINVÁZ)
tebain
izotebain
(APORFINVÁZ)
papaverin
(benzilizokinolinváz)
(R)-retikulin
kenilodin
(BENZOFENANTRIDINVÁZ)
berberin
(PROTOBERBERINVÁZ)
röadin
(RÖADINVÁZ)
narkotin
(FTALIDIZOKINOLINVÁZ)

TIROZINBŐL KÉPZŐDŐ ALKALOIDOK

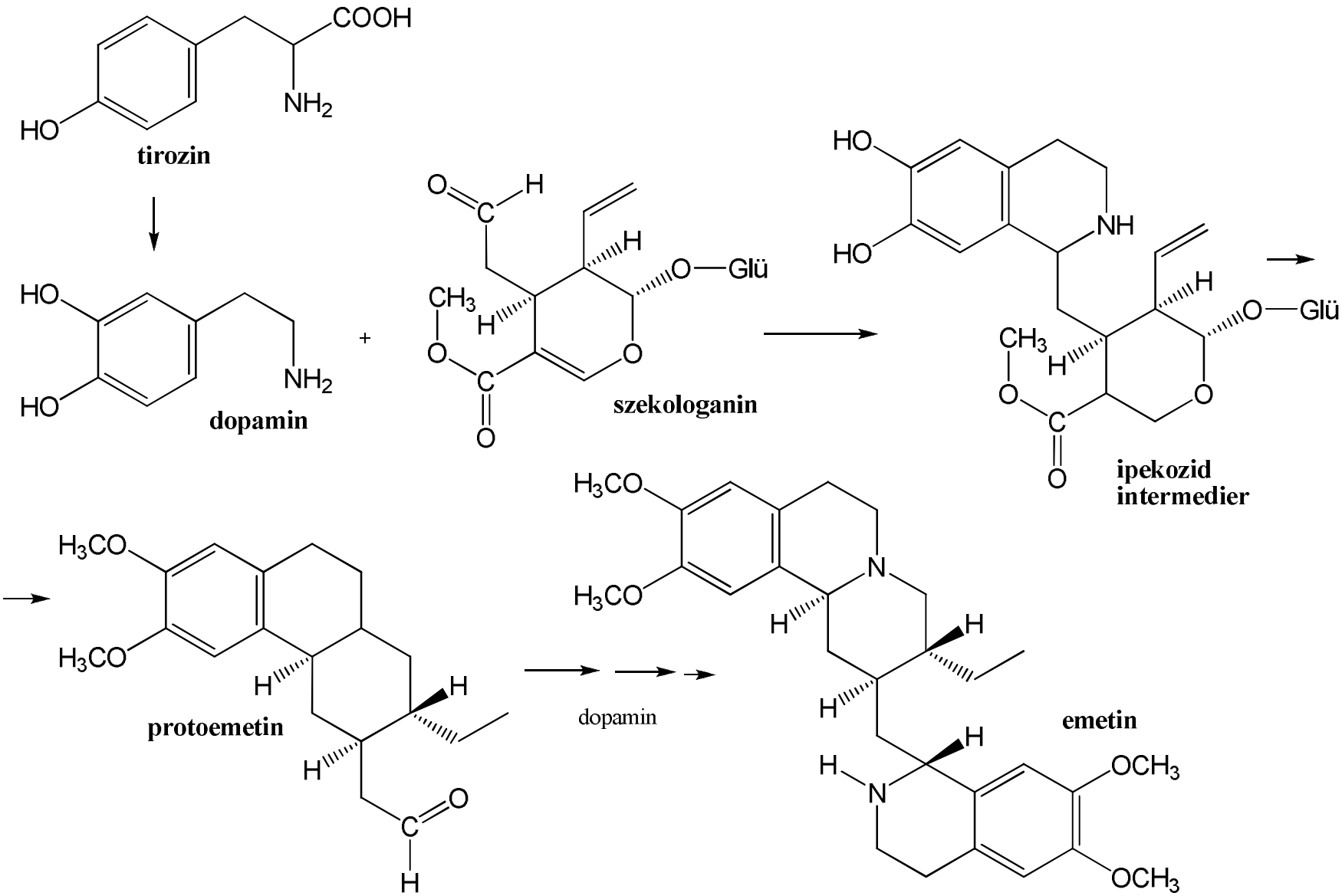
BENZIL-IZOKINOLINVÁZ



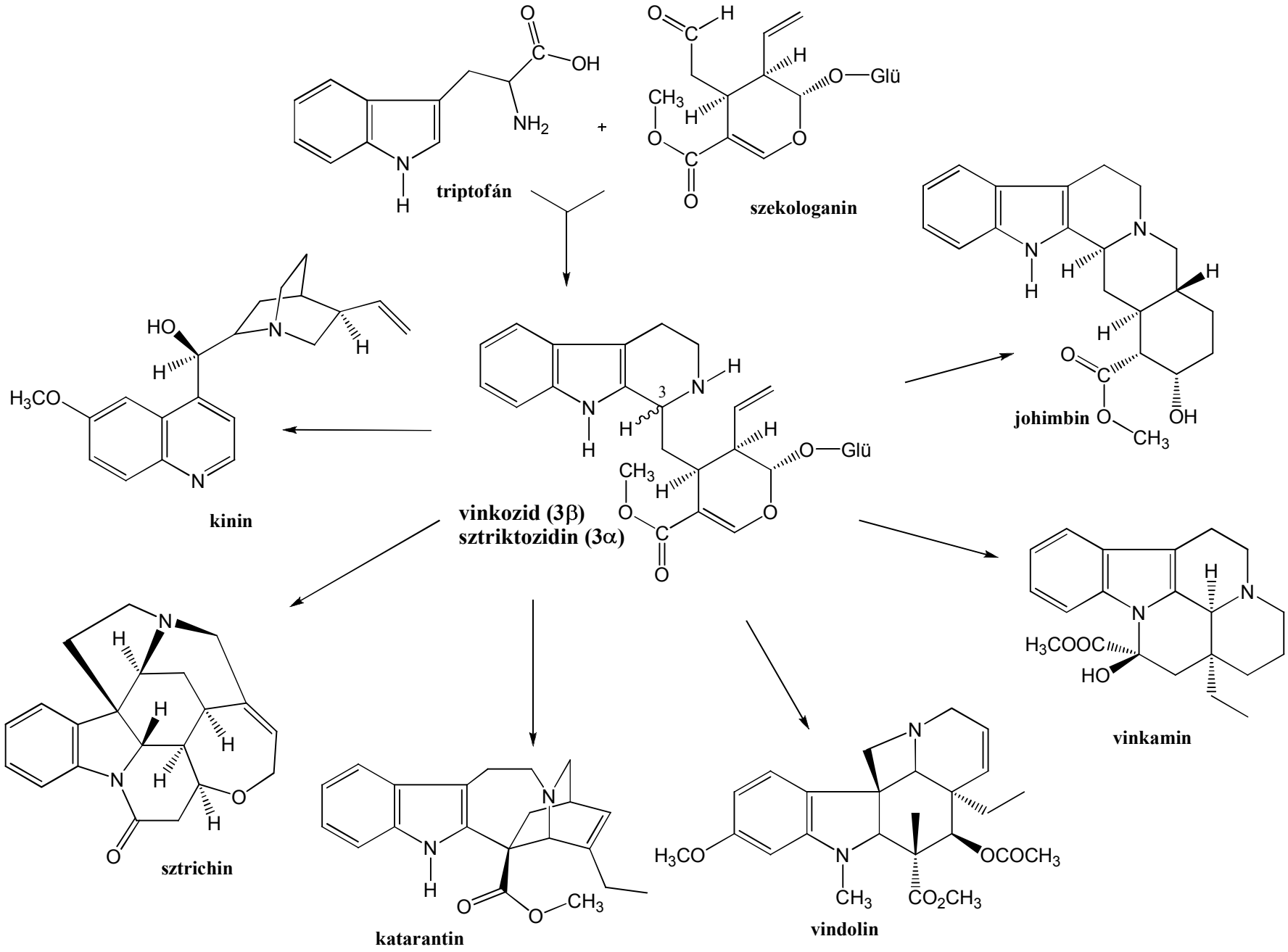
3,4-dihidropapaverin

papaverin

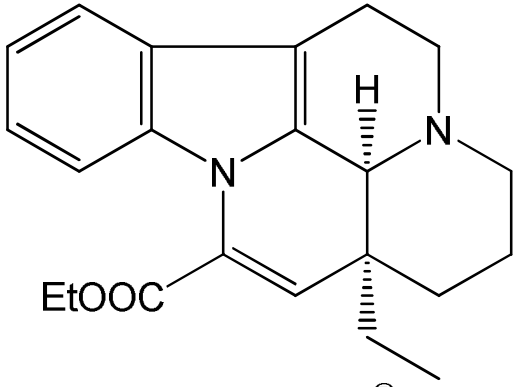
TIROZINBŐL KÉPZŐDŐ ALKALOIDOK



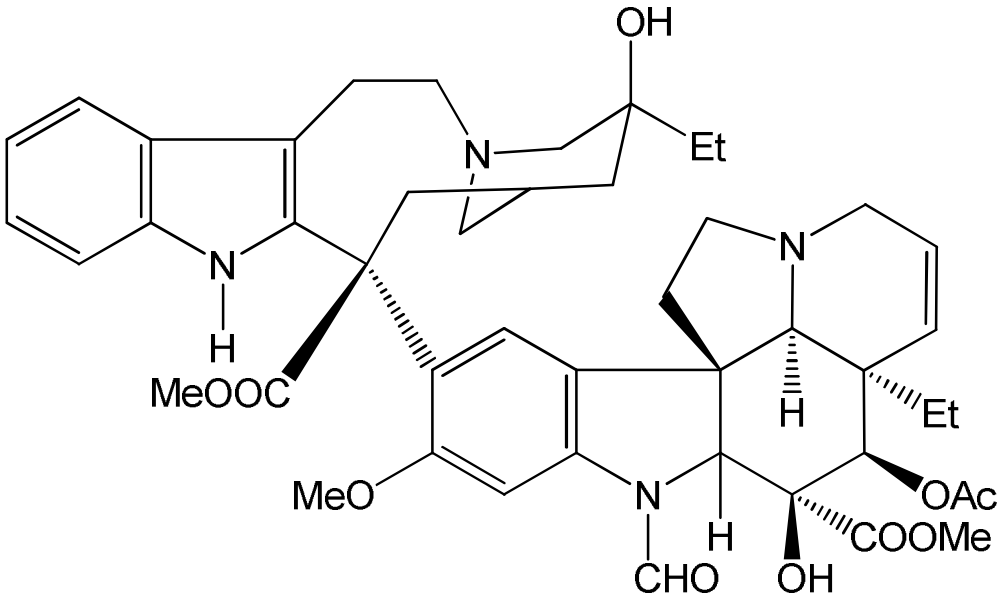
TRIPTOFÁNBÓL KÉPZŐDŐ ALKALOIDOK



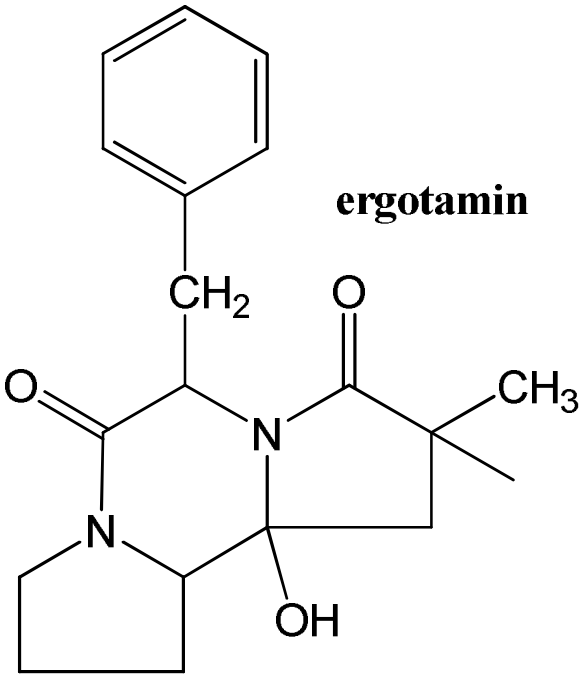
Néhány gyógyszer és szintetikus alkaloid *:*



Cavinton®



vinkrisztin



ergotamin