

12. Előadás

Alkaloidok

Alkaloidok

Felfedezés:

1805: Sertürner morfin „növényi alkáliák”
1818: Meissner alkaloidok (= alkáli szerű)

1. növényi eredet

2. N-tartalmú, bázikus

3. fiziológias hatás

1926: Kabay János „alkaloida”

Felosztás:

A. Eredet állati* vs növényi (pl. mák, anyarozs)

B. Szerkezet - alifás*

- heterociklusos (váz szerint)

pirrolidin*

imidazol

piridin, piperidin* (nikotin)

tropán (kokain)

kondenzált piridin (ópium)

szterán

Elnevezés: -in végződés, de: sztrichnin (Strychnos)

morfin (Morpheus, álmisten)

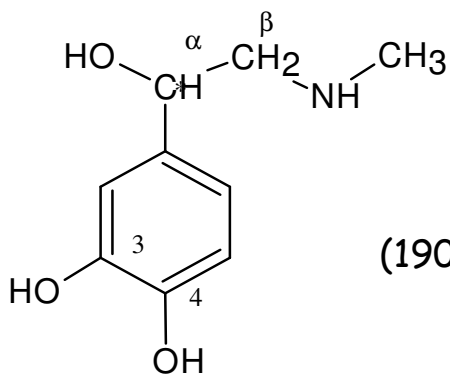
nikotin (Nicot, francia követ)

Előfordulás: szerves savak sói

Felhasználás: gyógyászat, kábítószer

Kivételek

Állati eredetű alkaloidok (szalamandra méreg, varangy méreg)

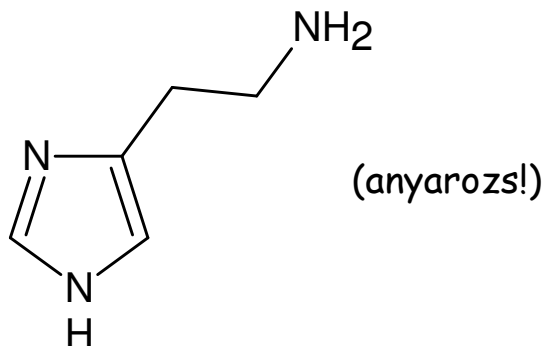


1- α -(3,4-dihidroxi-fenil)-
- β -metil-amino-etanol
adrenalin
op.: 211-212 °C

mellékvese velő → hormon
-vérnyomás emelés
-glikogén mobilizálás
-vérzéscsillapítás

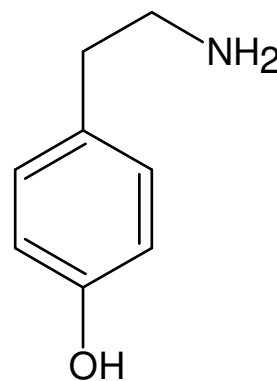
Eredet:

tirozin
hisztidin
triptofán



4-imidazol-etil-amin (hisztamin)
op.: 83-84 °C

-biogén amin
-értágító → vérnyomáscsökkenés
-allergia



p-hidroxi-fenil-etil-amin (tiramin)

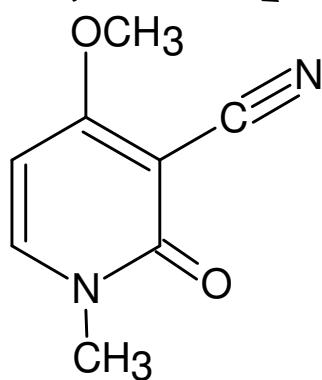
baktérium (sajtok)
összájú gerinctelenek (protostomia)
-ingerületvezetés

Heterociklusos alkaloidok

I. Piridin-, piperidinvázak alkaloidok

Ricinus communis mag (kutyatej féle)

(1921)

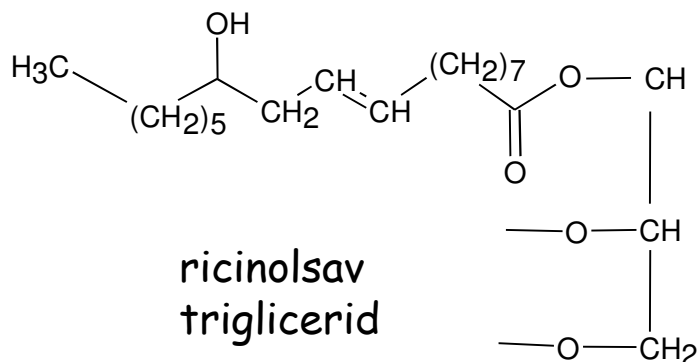


ricinin
op.: 201,5°C
(piridinváz)

ricin
fehérje
(toxin)

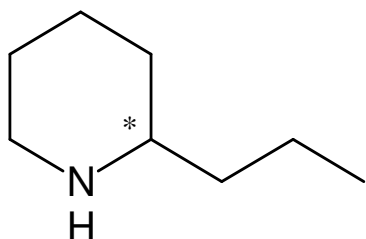
hántolás
sajtolás

ricinusolaj



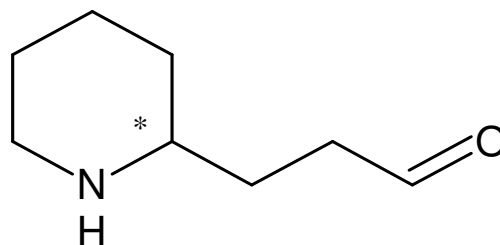
ricinolsav
triglicerid

Conium maculatum
bűrök (+)
termés 2,5%-a



koniin (folyadék)
fp.: 106°C, $[\alpha]_D = \pm 15,7^\circ$
előfordulás: almasav sója
hatás: központi idegrendszer
Szókratész kivégzése (i.e. 399)

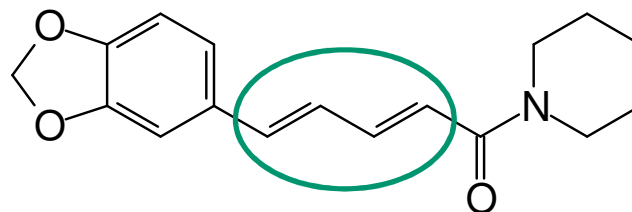
Punica granatum
gránátalmafa gyökérkérgé



pelletierin
fp.: 106°C, $[\alpha]_D = -31,1^\circ$
hatás: bélférgek (paraziták)

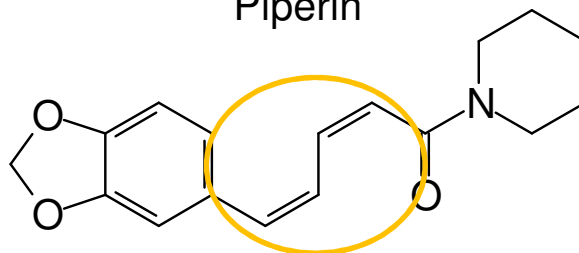


feketebors
(*Piper nigrum*)



E-E

Piperin

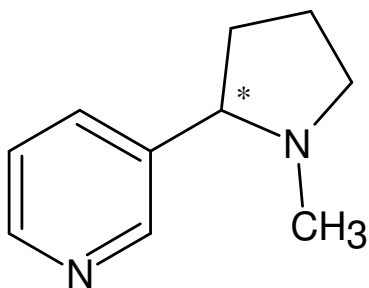


Z-Z

Kavicin

II. Dohány alkaloidok: pirrol- és piridinváz

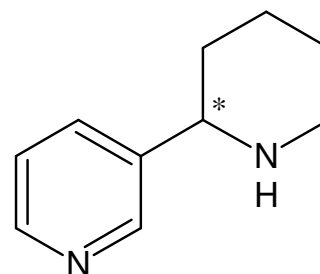
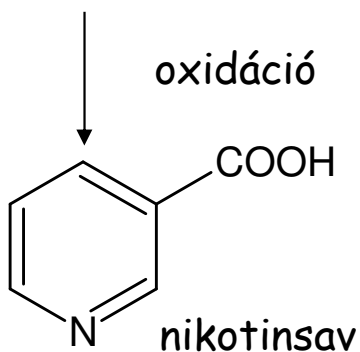
Nicotiana tabacum



(1828)

nikotin

fp.: 246 °C, $[\alpha]_D = -169,3^\circ$



anabazin

fp.: 276 °C, $[\alpha]_D = -82,4^\circ$

előfordulás: almasav/citromsav só

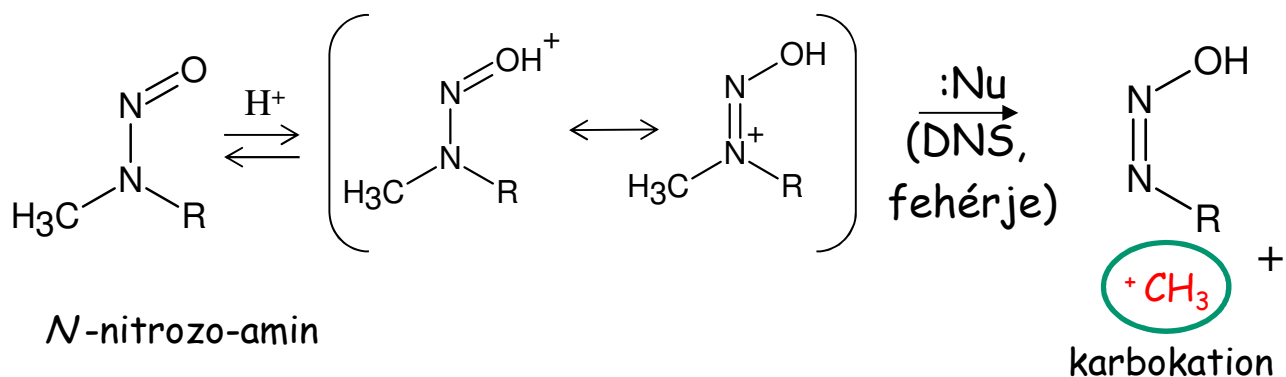
hatás: idegméreg (stimuláns),

növényvédőszer,

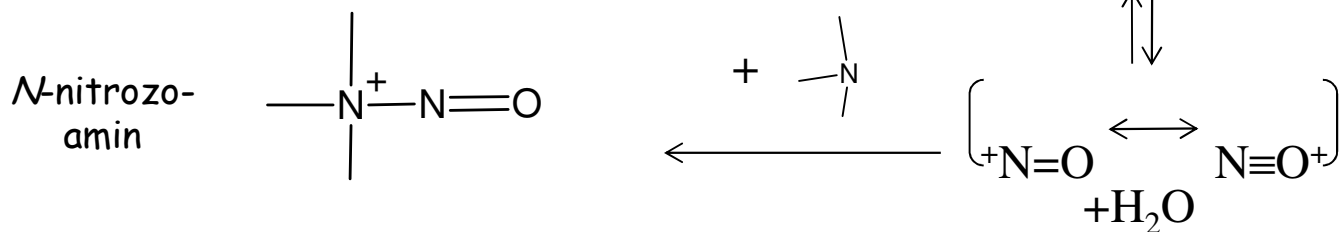
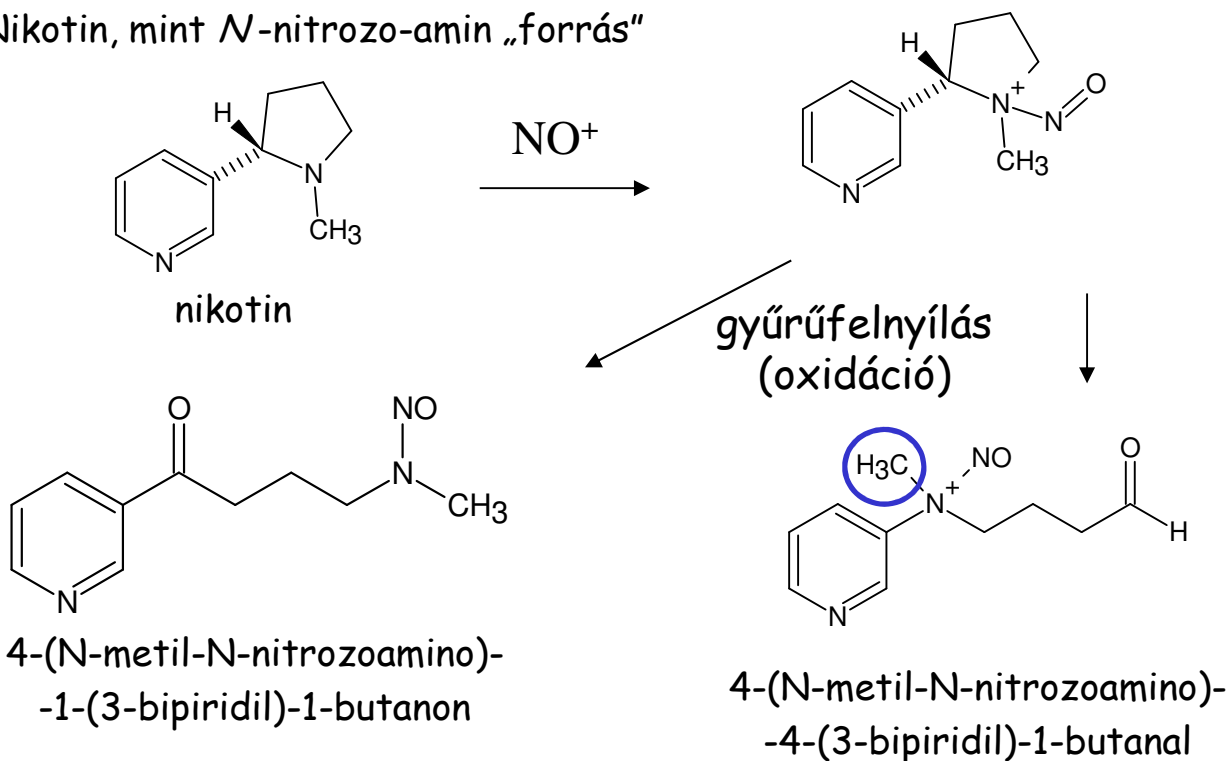
gyógyszeralapanyag

Nikotin - karcinogenezis

Karbokation képződés *N*-nitrozo aminból

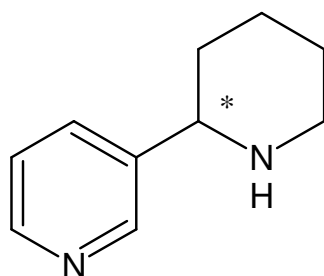


Nikotin, mint *N*-nitrozo-amin „forrás”

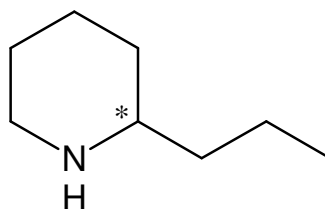


Alkaloidok lizinből

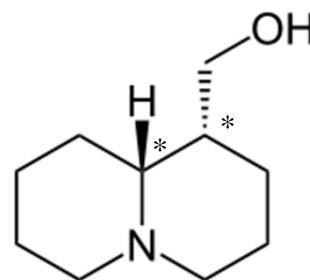
Piperidin váz



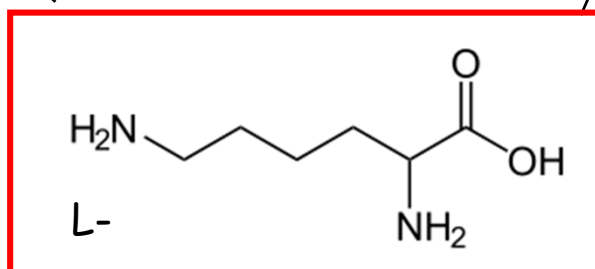
anabazin



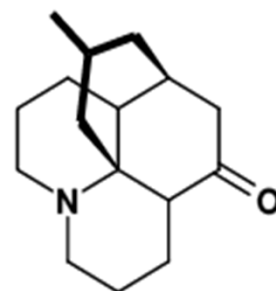
koniin



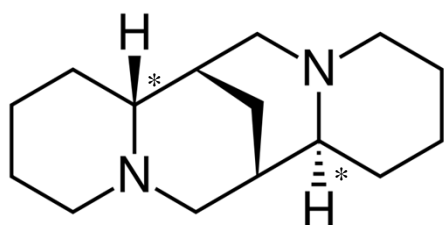
lupinin



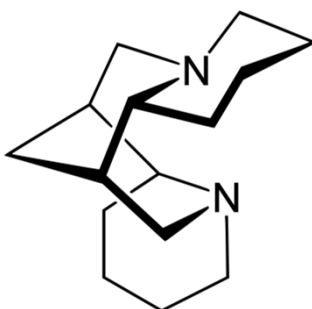
Lupinus mutabilis



lycopodin



(-) - spartein (lupinidin)
- Na csatorna blokkoló, HIV
- királis sóképző

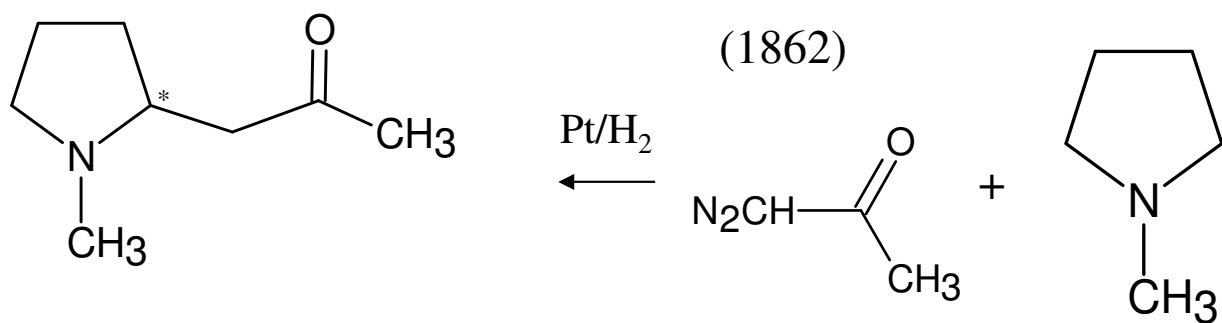


Lycopodium (kapocs korpafű)

Kinolizidin váz

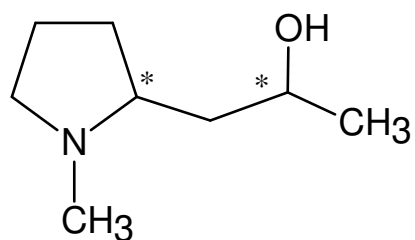
Továbbá: piperin, pelletierin

III. Pirrolidinvázak alkaloidok



higrin
olaj, fp.: 193-195°C
N-metil-2-acetonil-pirrolidin
Erythroxylum coca (Peru)

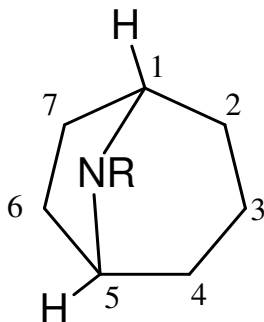
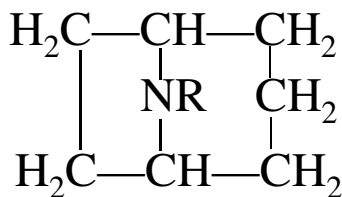
diazo-aceton N-metil-pirrol



higrin
op. 34°C
(1943)

IV. Tropán alkaloidok

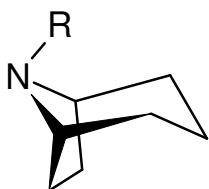
Tropán váz



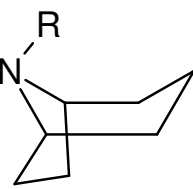
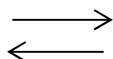
8-metil-8-aza-
biciklo-[3.2.1]-oktán

R = H nortropán

R = CH₃ tropán



„szék”



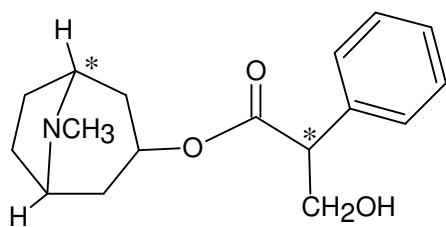
„kád”

Atropa belladonna
(nadragulya, bolondfű)
bogyó

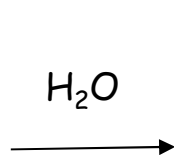
Elnevezés: Linné

Atróposz (görög) elvágja az életfonalat
belladonna (olasz) arcpír

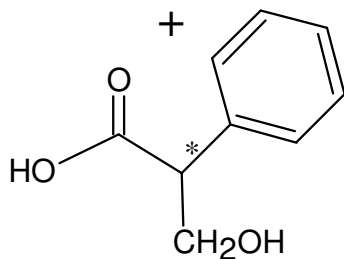
(1833)



atropin, op.: 118°C

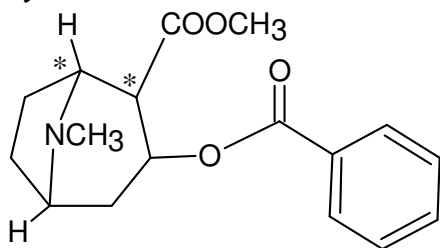


C₈H₁₅ON tropin



tropasav

(1860)



kokain

op.: 98°C, [α]_D = -15,8°

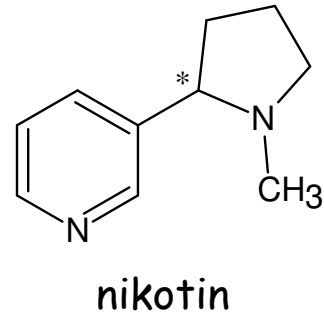
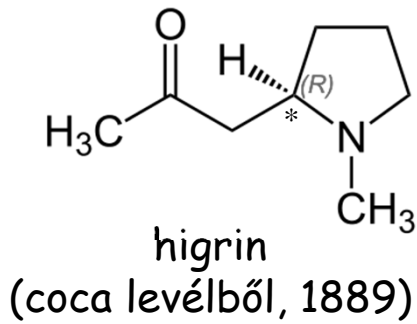
hatás: -központi idegrendszer
-stimuláns (depresszió)
-helyi érzéstelenítés

Egyebek: szkopolamin, dioszkorin

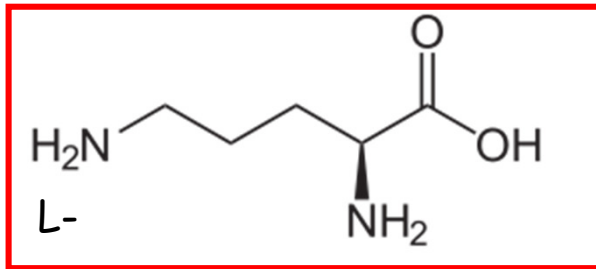
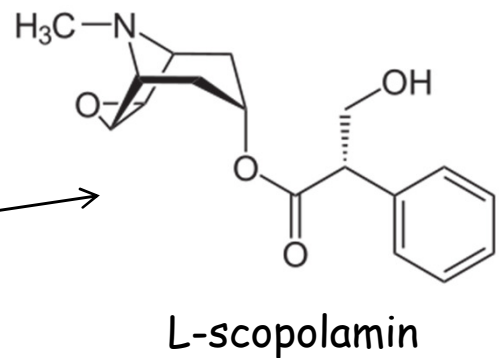
Erythroxyton coca

Alkaloidok ornitinből

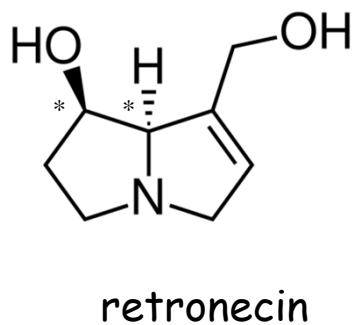
Pirrolidin váz



Tropán váz



Pirrolizidin váz



Senecio vulgaris
(közönséges aggófű)

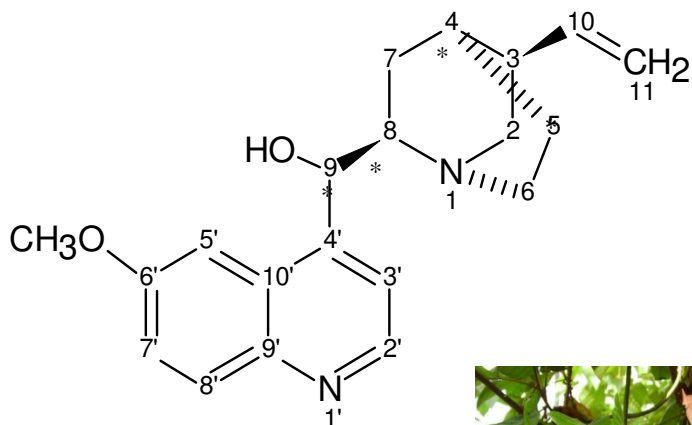


Hyoscyamus niger
(beléndek)

továbbá:
kokain, atropin..

V. Kondenzált piridingyűrűs alkaloidok

V.1. Cinchona-alkaloidok



kinin (1810)
4 aszimmetriás C-atom
 $2^4=16$



Cinchona succirubra

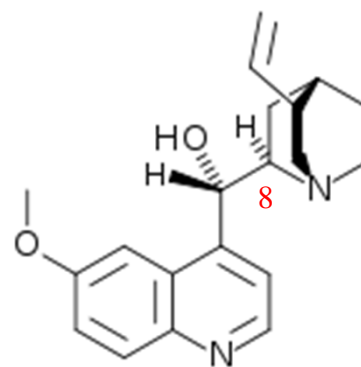
kínafa kéreg (20)

- lázcsillapító

- maláriaellenes

(protozoon-méreg)

1639, spanyol hódítók (Peru)



Térszerkezet
 8α = kinin, 8β = kinidin

V.2. Ópium (mák) alkaloidok

Papaver somniferum (mák) kábítószer; görcsoldó

-morfin (Sertürmer, 1805)

-tebain

-narkotin (Robiquet, 1817)

-narcein

-kodein (Robiquet, 1832)

-papaverin (Merck, 1848)

(Σ25)

Kabay János (1930-33)

száraz mákgubó + szalma

(2-4% morfin, 0,1-0,25% kodein)

1960: 8500 kg

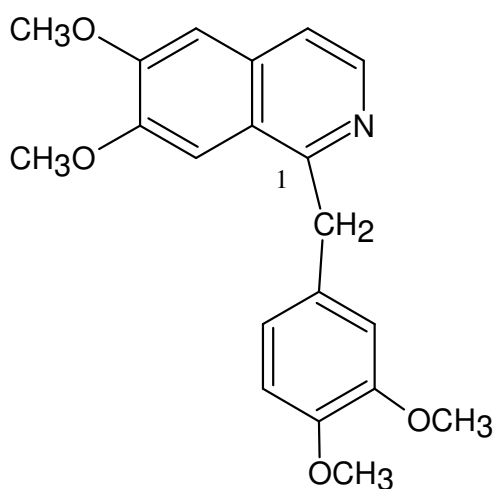
Csoportosítás - szerkezet alapján

1-benzil-izokinolin

fenantrénvázaskaloidok

papaverin
narkotin
narcein

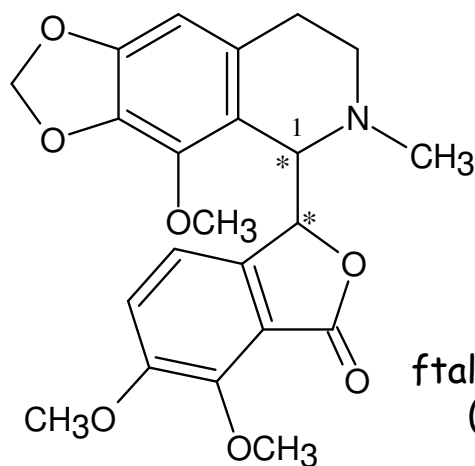
morfin
kodein
tebain



papaverin

op.: 147°C
szerkezet: 1888
szintézis: 1909

görcsoldó (simaizom)
éterkötés fontos
(etiléter = perparin)

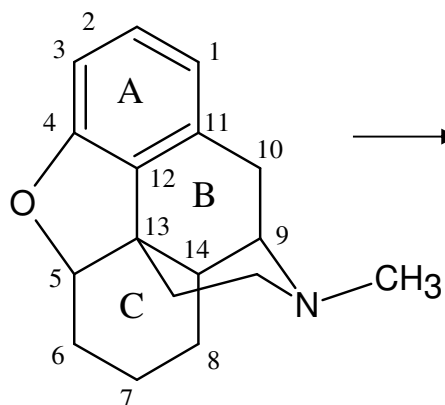


narkotin
(tetrahidroizokinolin)

op.: 175°C
[α]_D = -200°
(1903, 1911)

gyengébb, mint a morfin
központi idegrendszer
4 sztereoizomer
ópiumban (±) ⇒ α-gnoszkopin

Morfin-alkaloidok

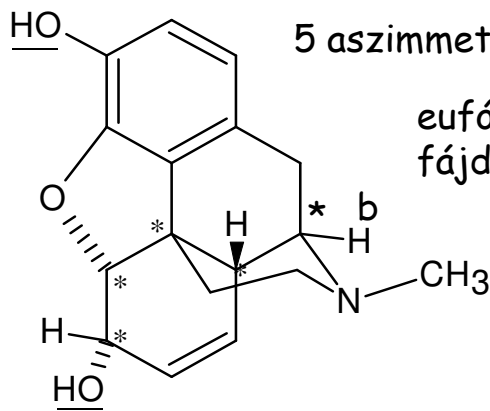


N-metil-morfinán

op.: 61°C

oktahidrofenantrén váz
gyűrűs éter a 4C és 5C között
B és C gyűrű nem planáris

fenolos



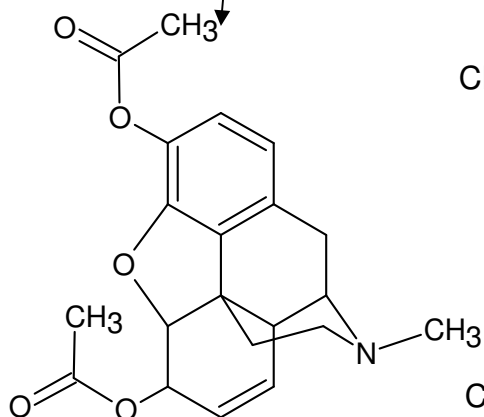
5 aszimmetriacentrum

eufória,
fájdalomcsillapítás

(-)-morfin

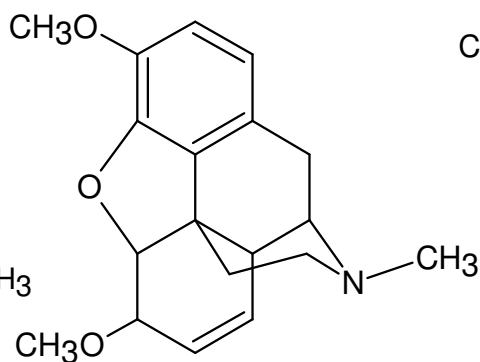
op(bp).: 254°C

$[\alpha]_D = -131^\circ$



heroin

fájdalomcsillapítás

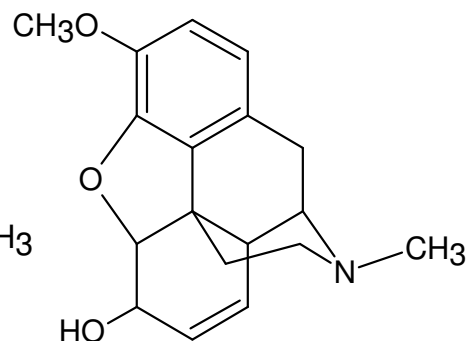


tebain

op.: 193°C

$[\alpha]_D = -219^\circ$

toxikus (tetanusz hatás)



kodein

op.: 155°C

$[\alpha]_D = -138^\circ$

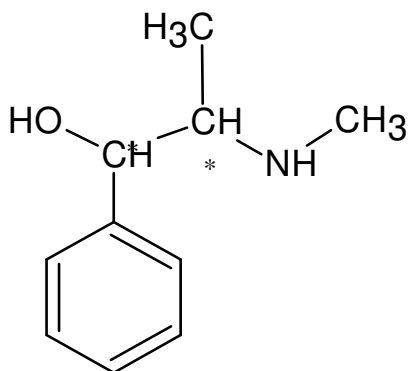
köhögés, bélhurut

CH₃CH₂O-

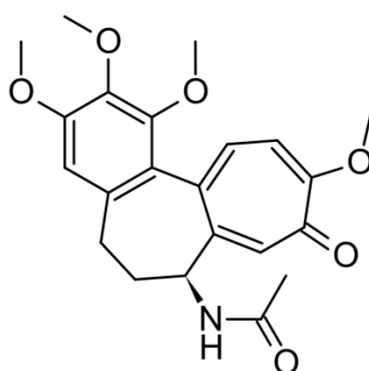
etil-morfin
fájdalom-
csillapítás

heroin>morfin>kodein

Alkaloidok fenilalaninból és tirozinból



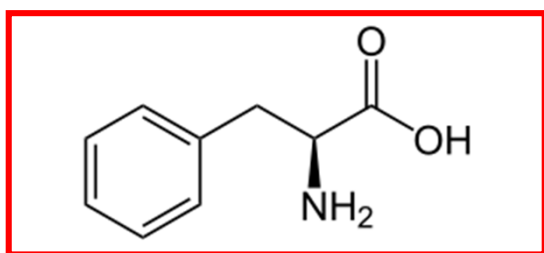
efedrin



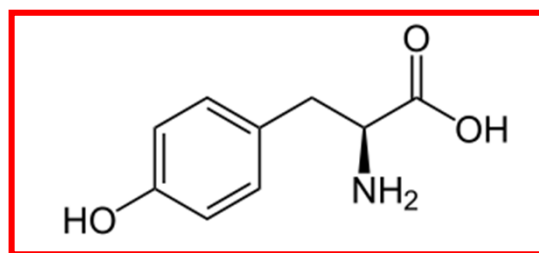
Colchicin
(köszvény)



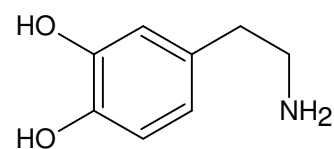
Colchicum speciosum



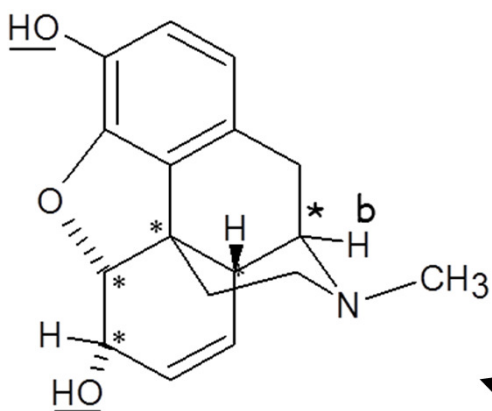
L- Phe



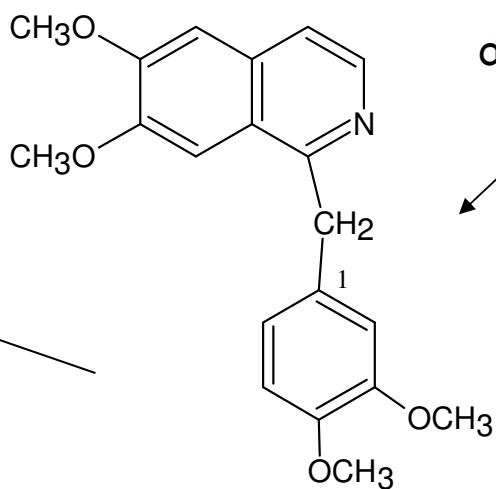
L- Tyr



dopamin

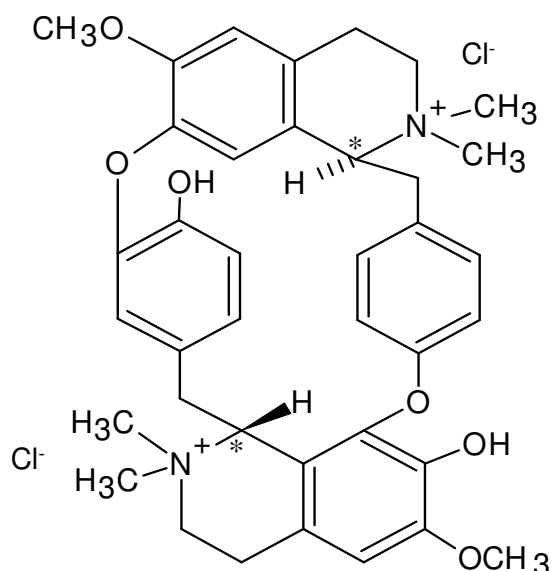


morfin



papaverin

V.3. Kuráre alkaloidok



- bis-benzil-izokinolin váz
- tetrahidro
- éterkötés

nyílméreg

- ingerületátvitel blokkolása
- véráram, de nem emésztőrendszer

Chondrodendron tomentosum
... candicans

(+)-tubokurarin-klorid
Bp.: 275°C, $[\alpha]_D = +202^\circ$

V.4. Anyarozs alkaloidok (>12) (Secale cornatum)

kadaverin, putreszcin, hisztamin, tiramin (1932-54)

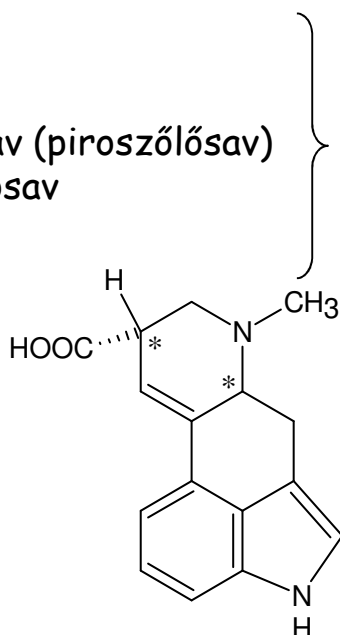
lizergsav

D-Pro

α -ketonsav (piroszölősav)

L- α -aminosav

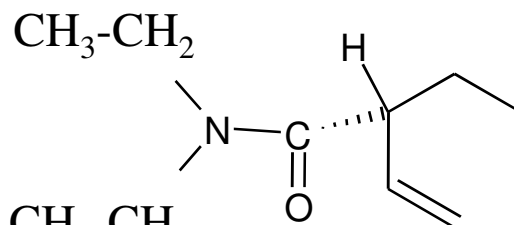
NH₃



lizergsav
bp.: 240°C
 $[\alpha]_D = +32^\circ$

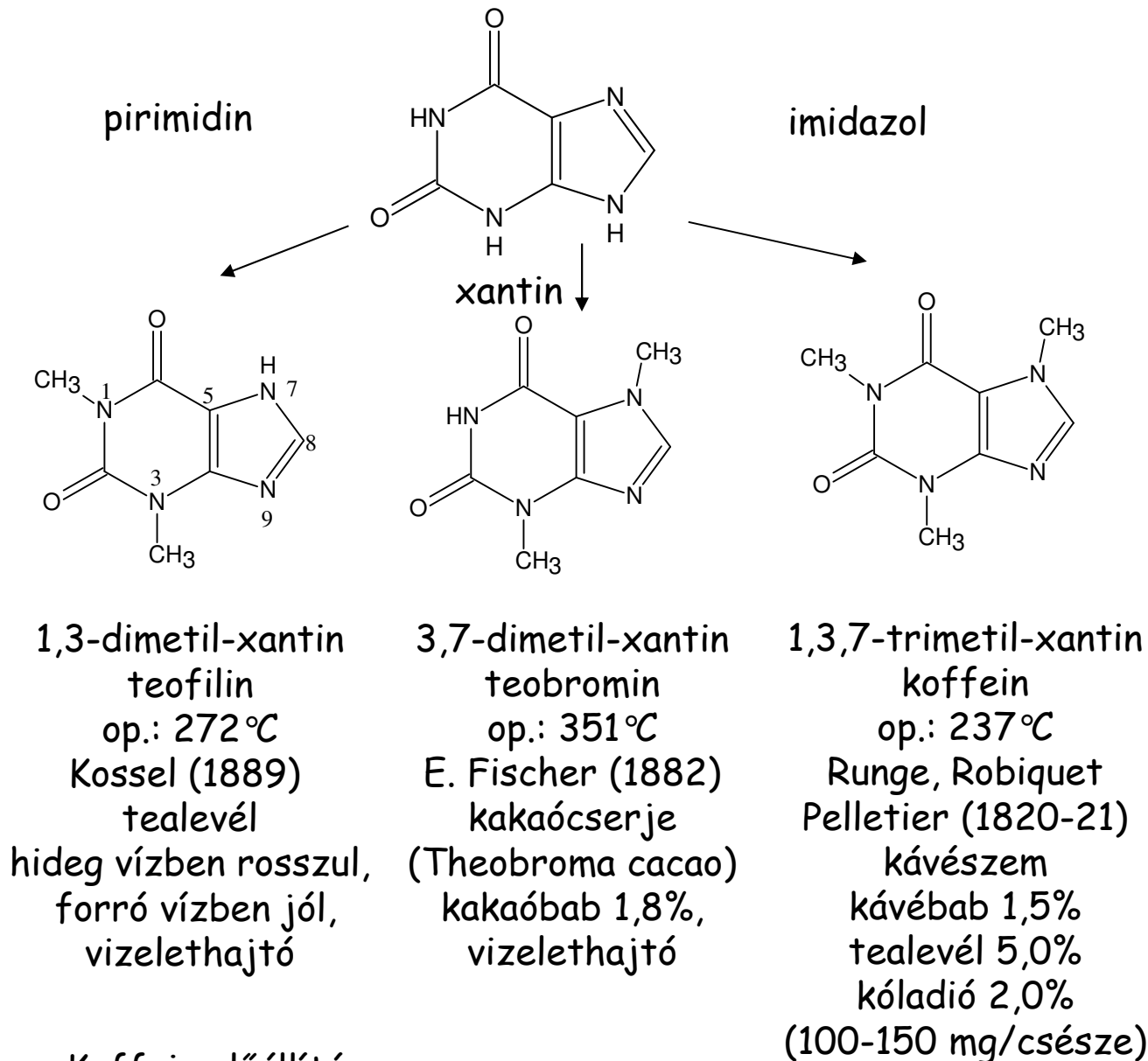
h
i
d
r
o
l
í
z
i
s

Ergot = anyarozs
(fr, ang)

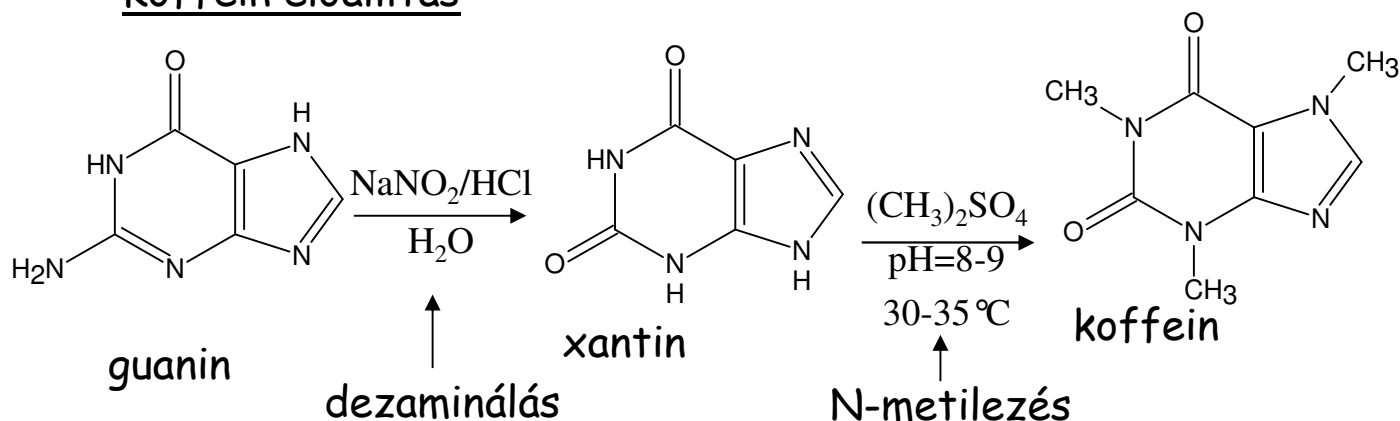


lizergsav-dietilamid
(1943)

VI. Purinvázás alkaloidok

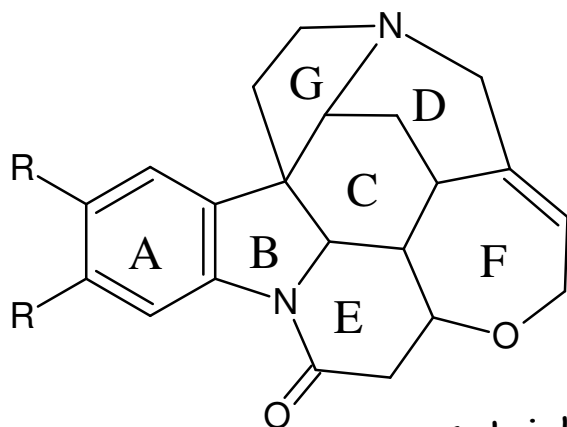


Koffein előállítás

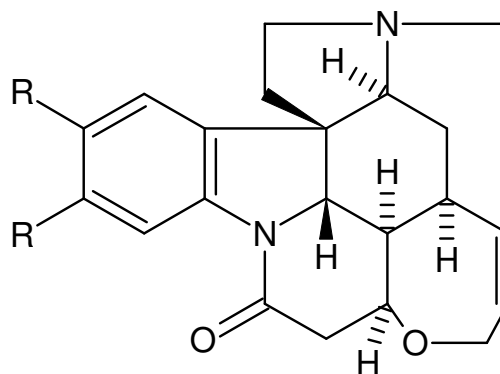


VII. Strychnos-alkaloidok

Strychnos nux vomica mag és kéreg
Pelletier és Caventou (1819)

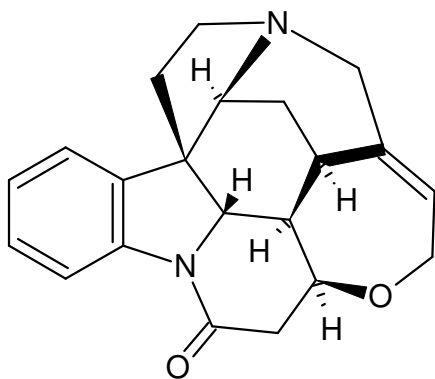


sztrichnin: $R = H$
brucin : $R = OCH_3$

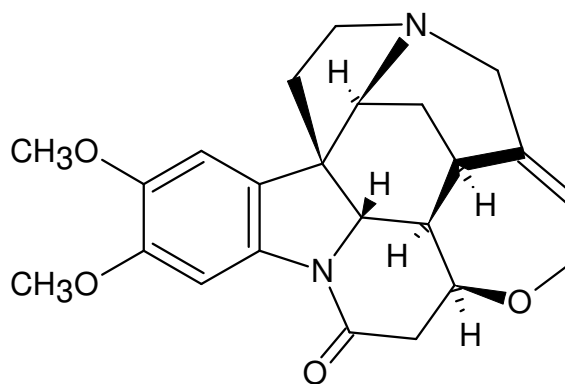


$A + B \rightarrow$ indol váz
 $C + D \rightarrow$ kinolin váz
 $F \rightarrow$ gyűrűs éter
6 aszimmetriacentrum

szerkezet: 1948
szintézis: 1954-55
térszerkezet: 1956



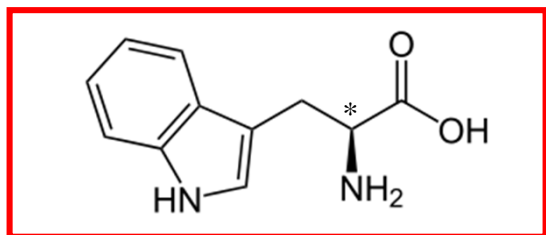
sztrichnin
op.: 286-290°C, $[\alpha]_D = -139^\circ$
(5-8 mg/kg)



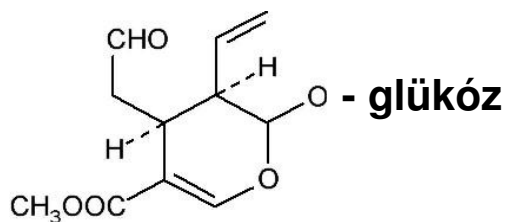
brucin
op.: 178°C
 $[\alpha]_D = -121^\circ$

merevgörccs

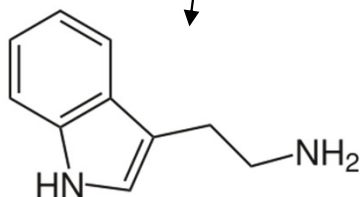
Alkaloidok triptofánból



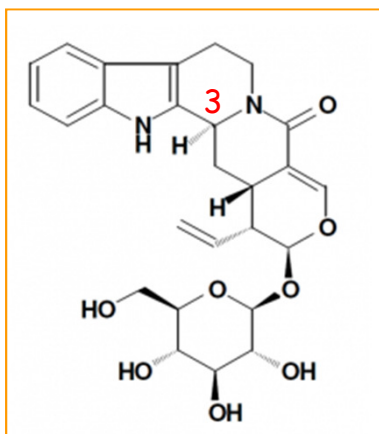
L- Trp



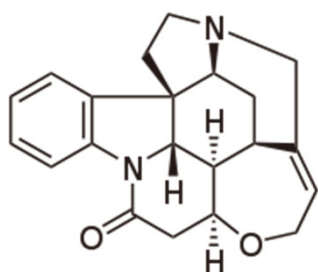
szekologanin (terpén)



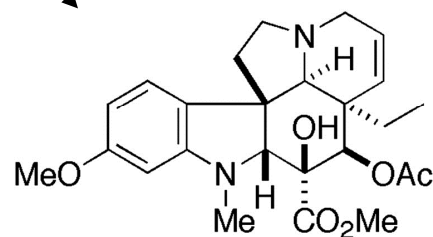
triptamin



sztriktozin (3α), vinkozid (3β)

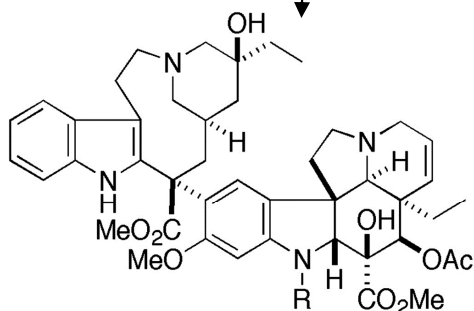


sztrichnin



(-)-vindoline (3)

catharanthin

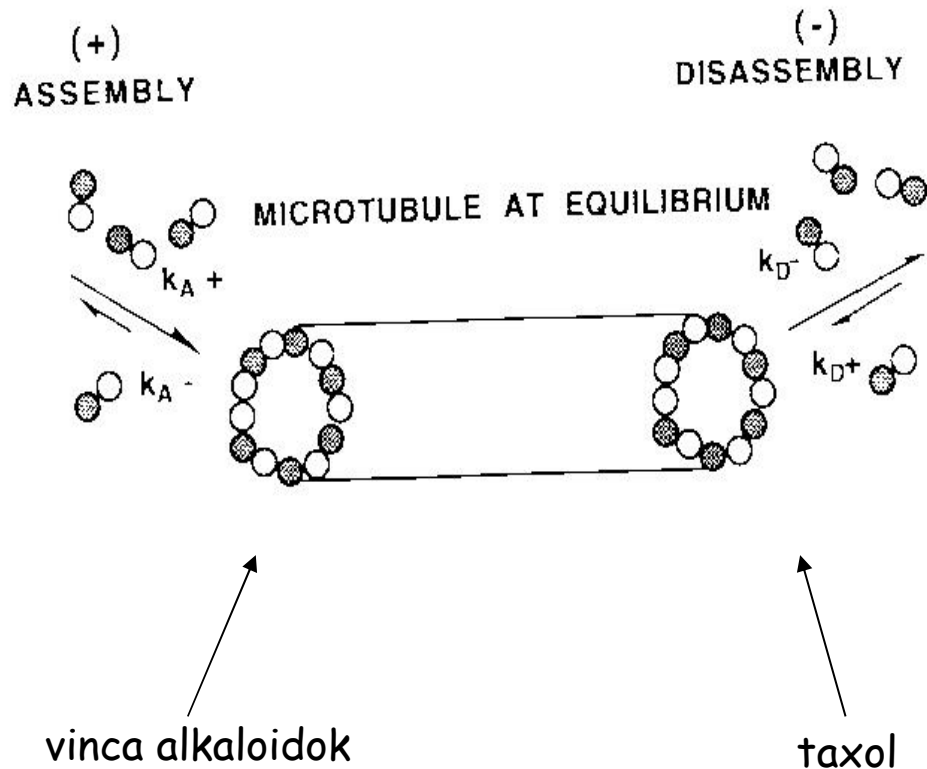
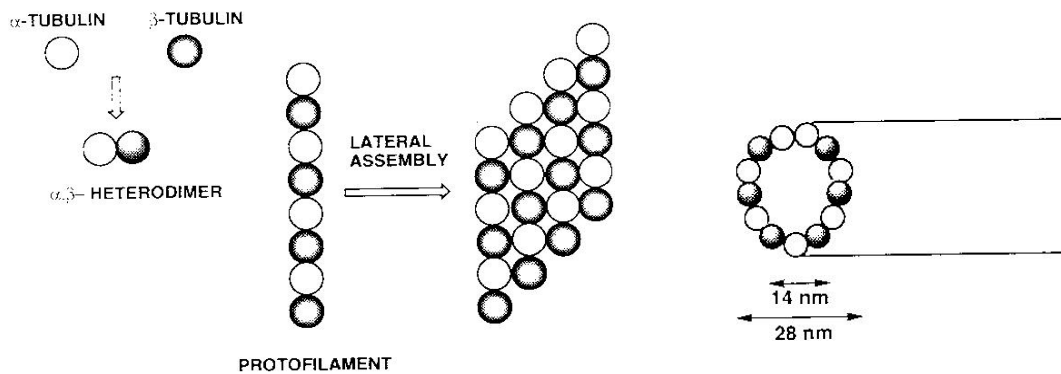


R = Me: (+)-vinblastine (1)
R = CHO: (+)-vincristine (2)



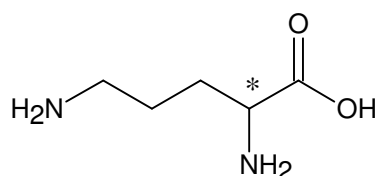
Vinca major
(rózsmetég)

Hatásmechanizmus: tubulin polimerizáció

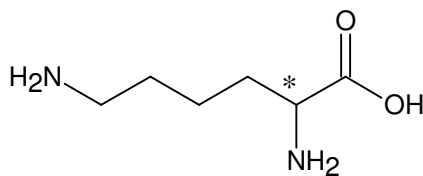


Alkaloidok bioszintézise - áttekintés

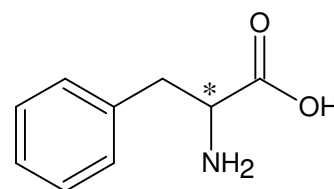
Kiindulási vegyületek



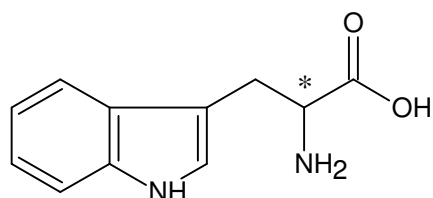
ornitin, Orn



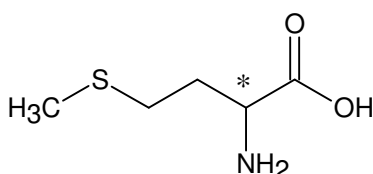
lizin, Lys (K)



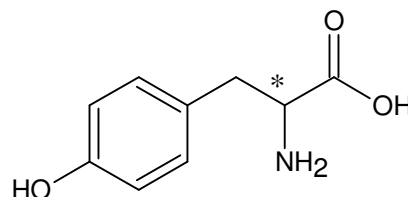
fenilalanin, Phe (F)



triptofán, Trp (W)

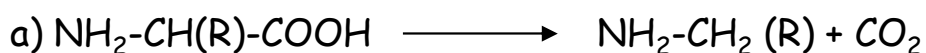


metionin, Met (M)

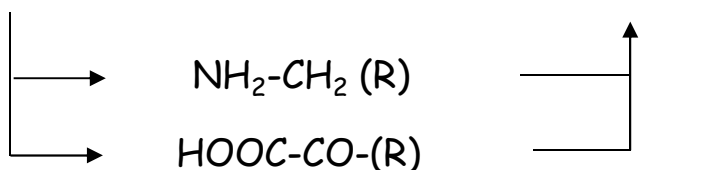
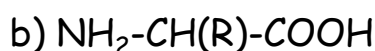


tirozin, Tyr (Y)

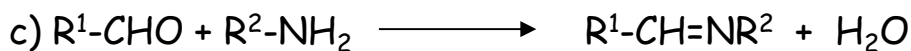
Reakciók (enzim)



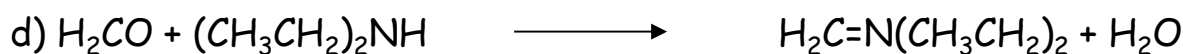
dekarboxilezés, amin



oxidatív
dezaminálás



Schiff-bázis reakció



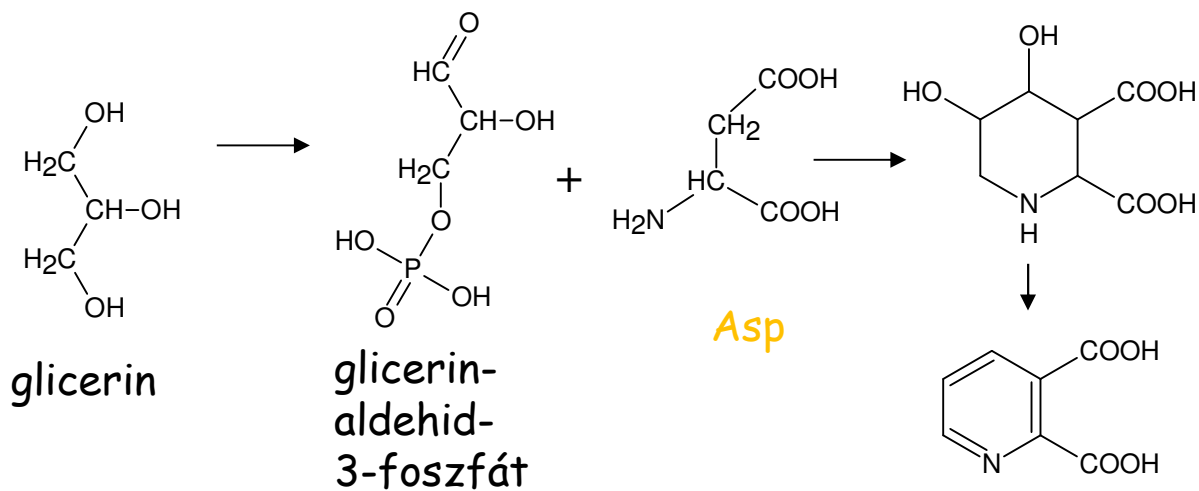
Mannich-reakció

Ornitinből képződő alkaloidok

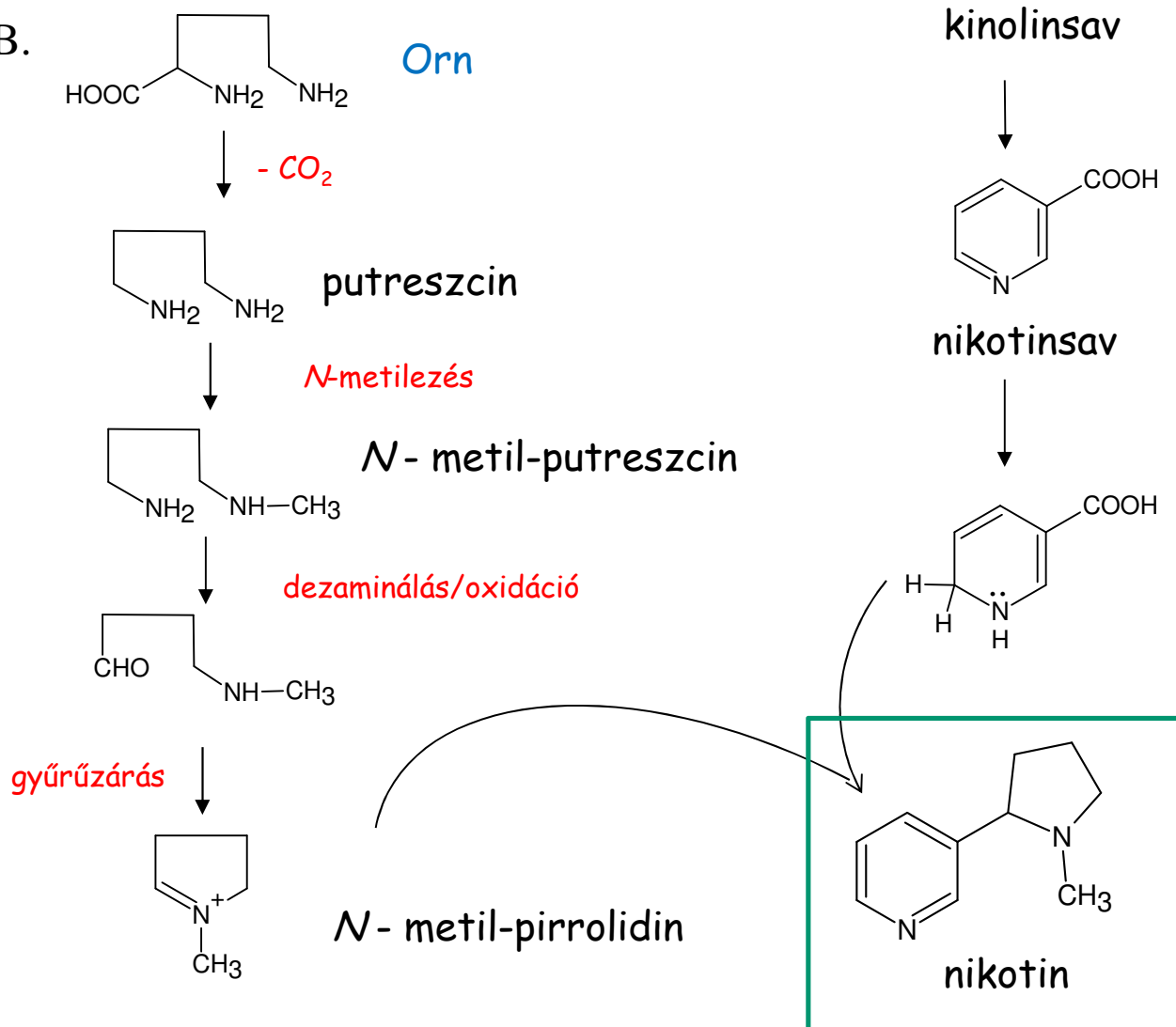
(Pirrolidin-piridin csoport)

pl. nikotin, atropin vagy kokain

A.



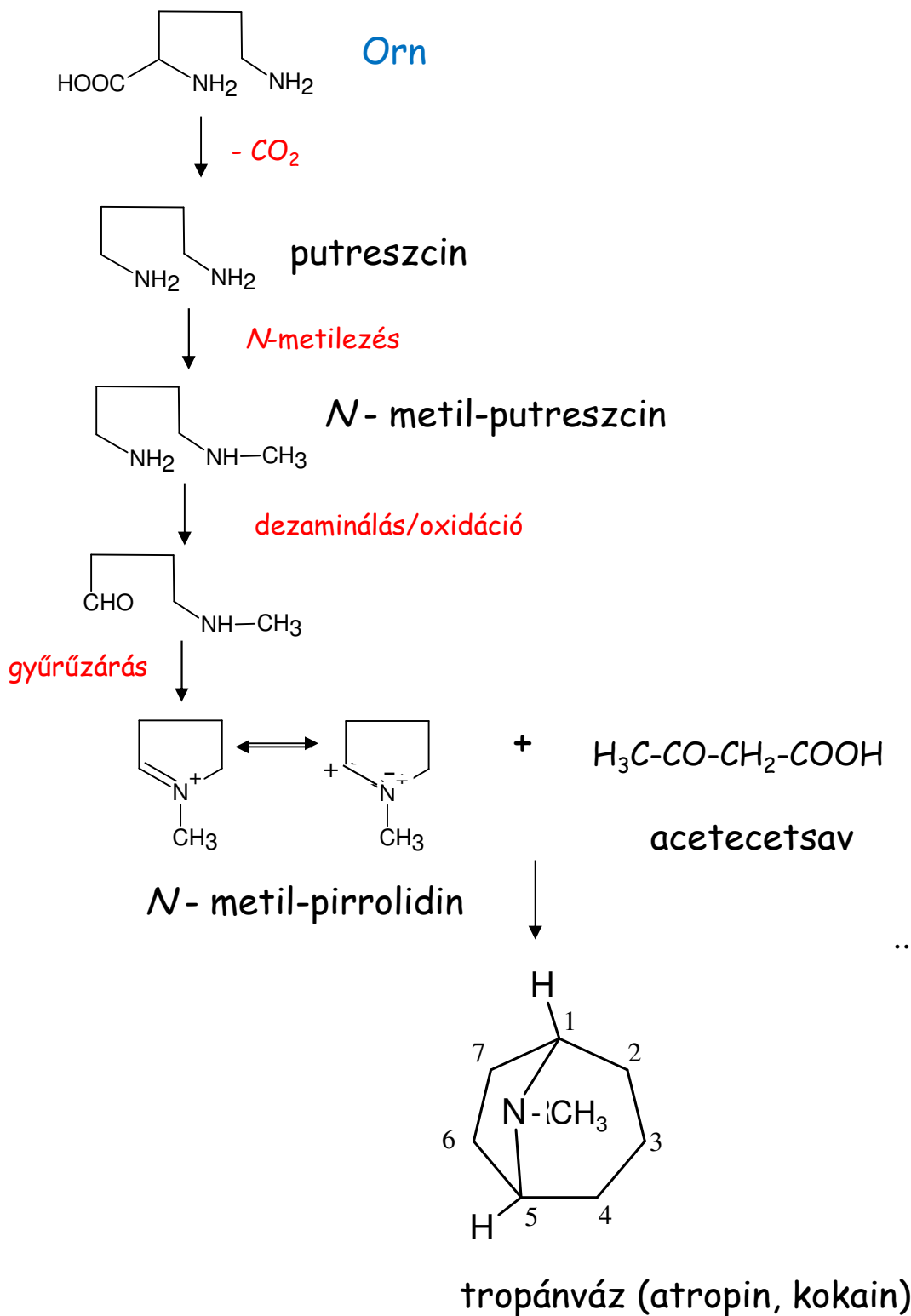
B.



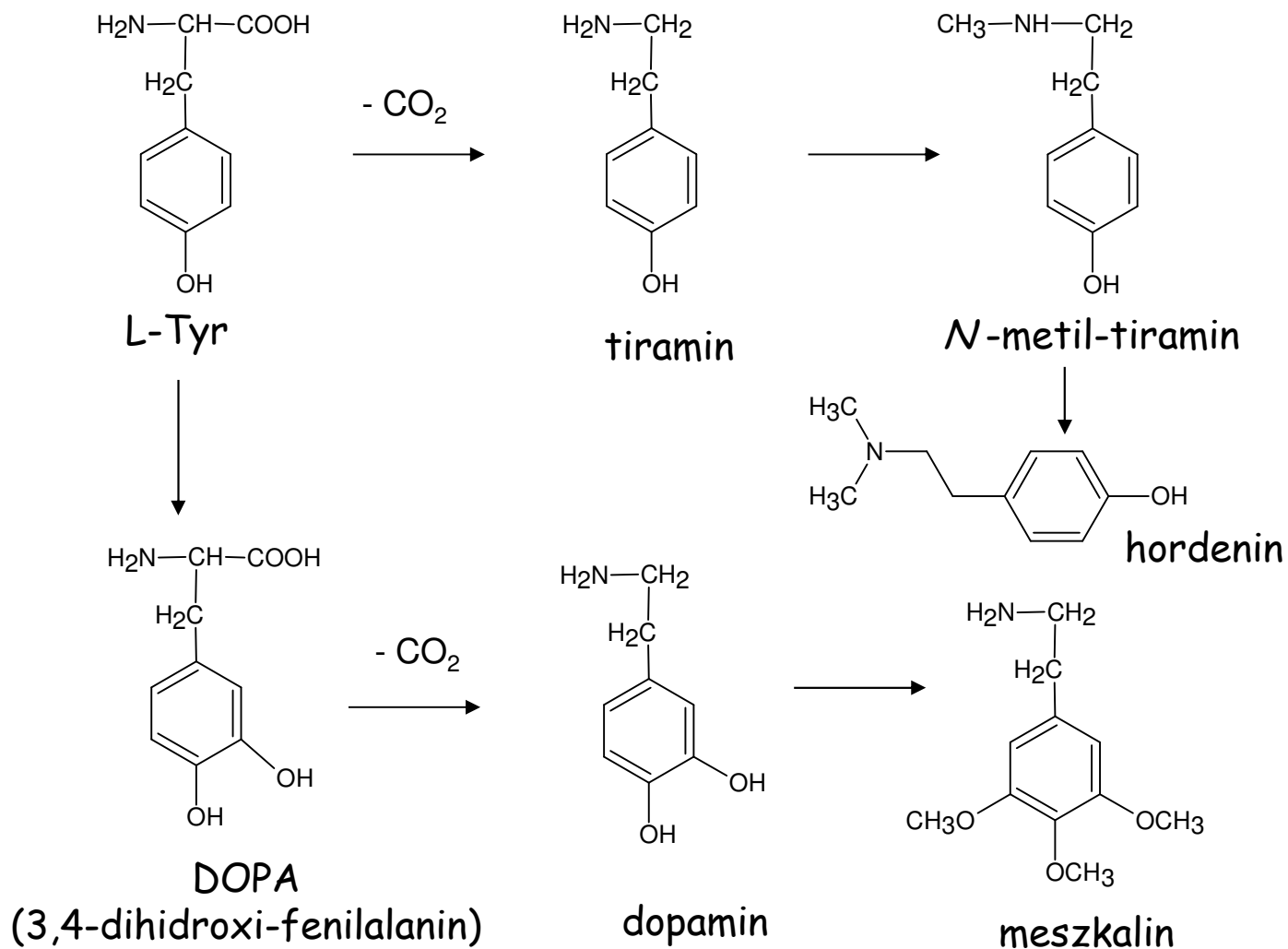
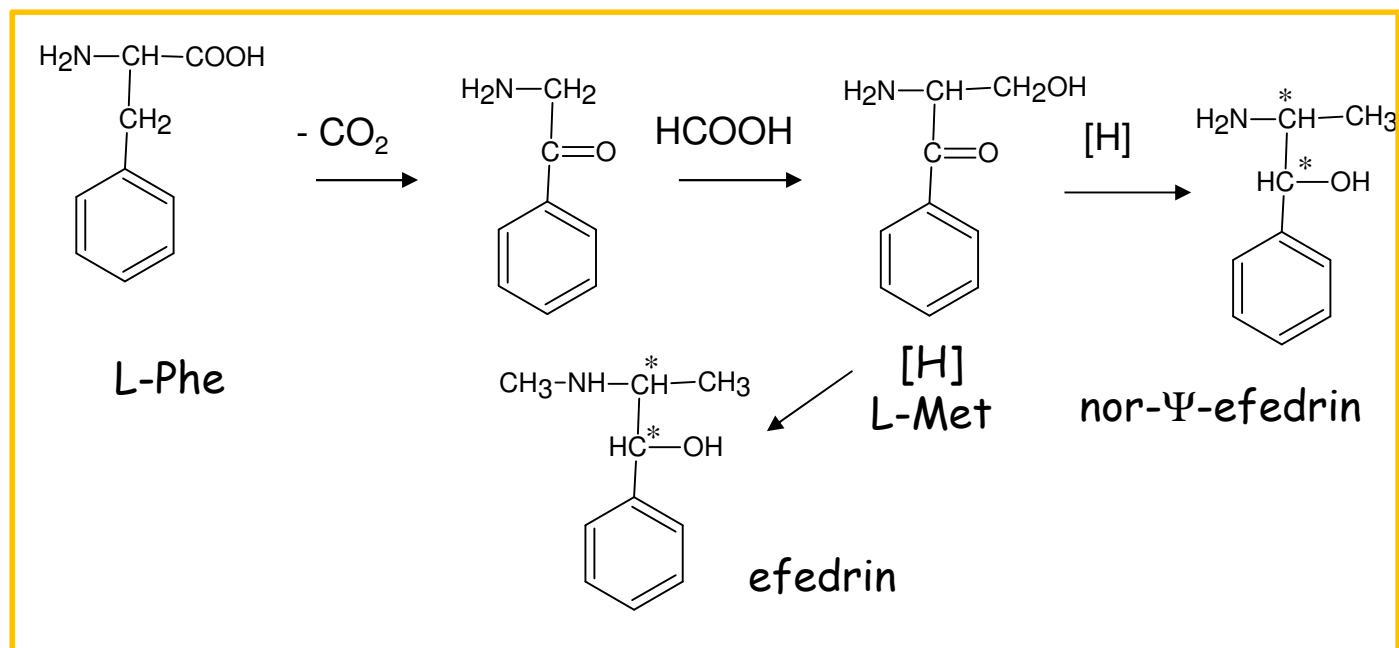
Ornitinből képződő alkaloidok

(tropánváz csoport)

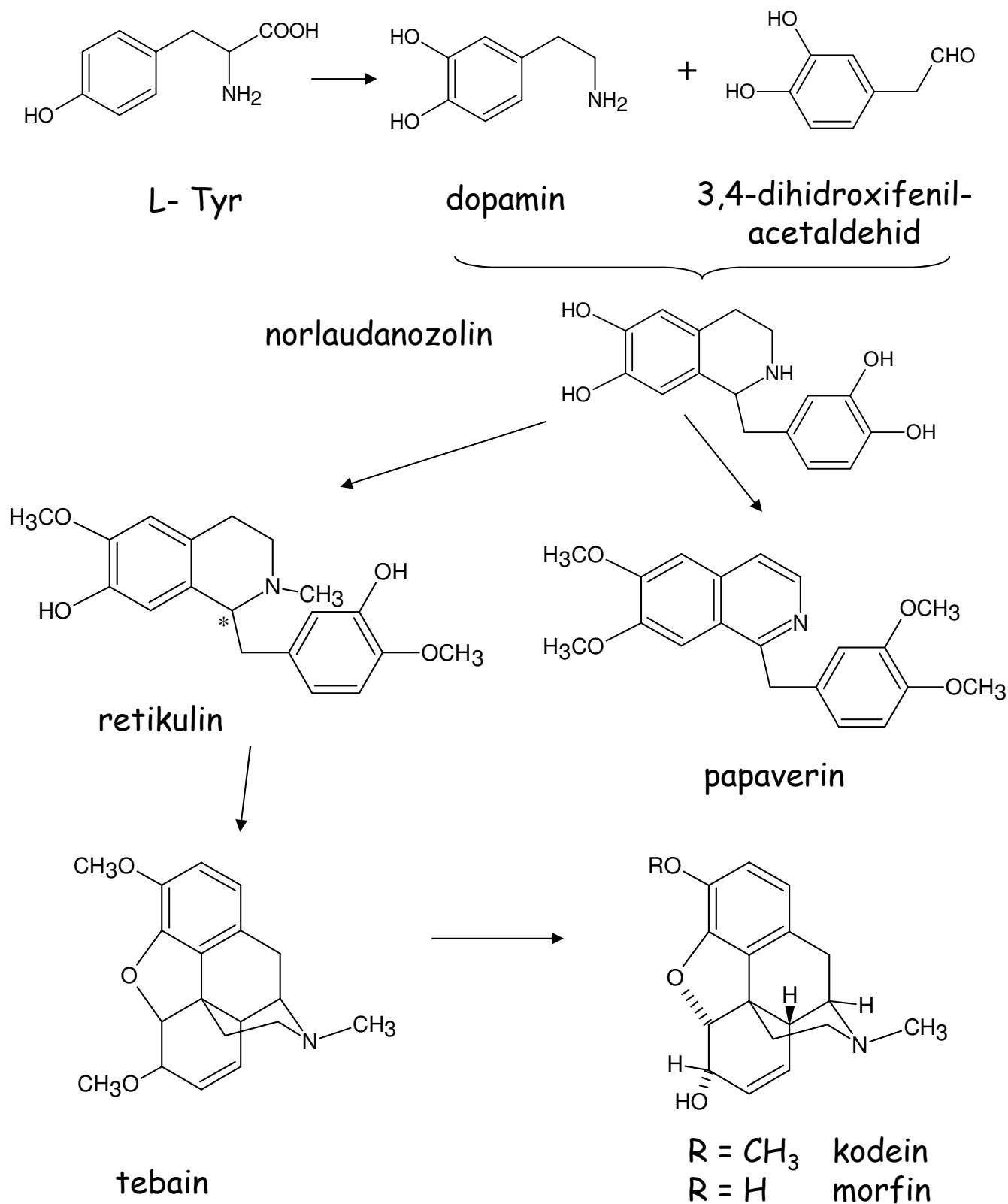
pl. nikotin, atropin vagy kokain



Fenilalaninból és tirozinból képződő alkaloidok



Fenilalaninból és tirozinból képződő alkaloidok (Izokinolin/fenantrén csoport)



Neurotranszmitterek

1. Acetil-kolin/kolin

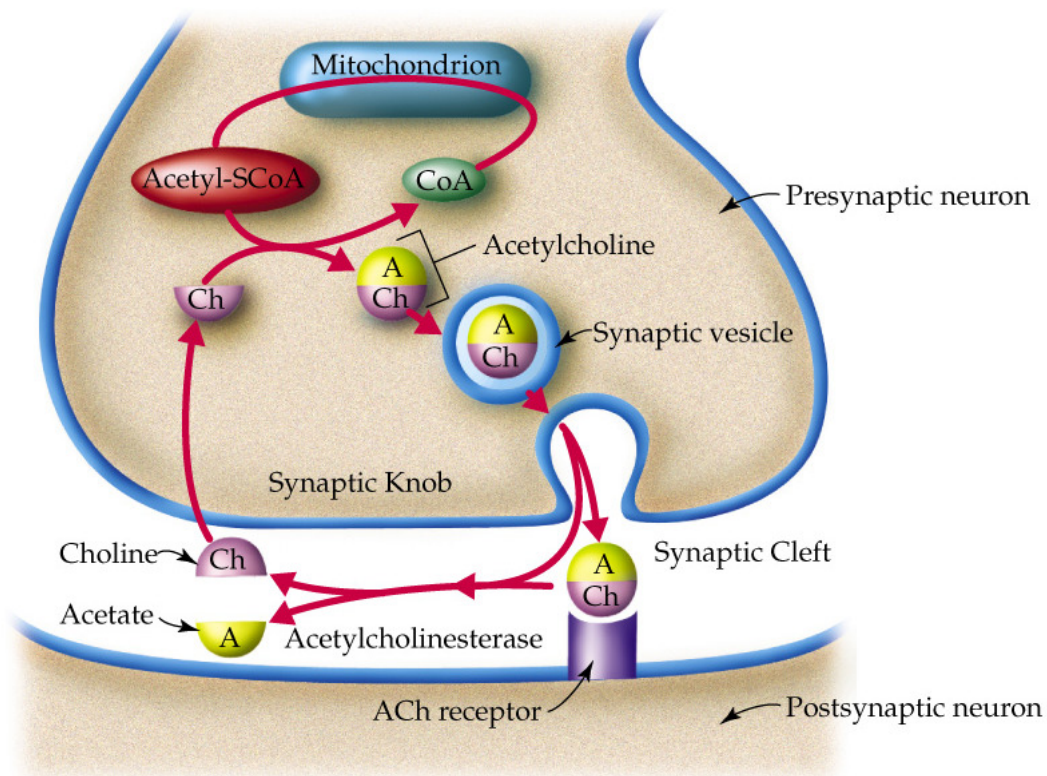
2. Biogén aminok

2.1. Katekolaminok

dopamin,
noradrenalin,
adrenalin,

2.2. Indolaminok

szerotonin,
hisztamin



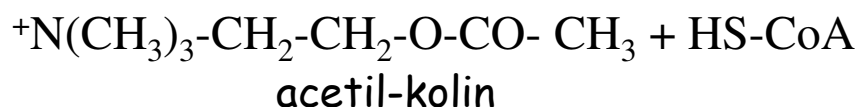
Kolinerg rendszer

Monoaminerg
(Biogén aminok)

1. Acetil-kolin/kolin



E: kolin acetil transzferáz

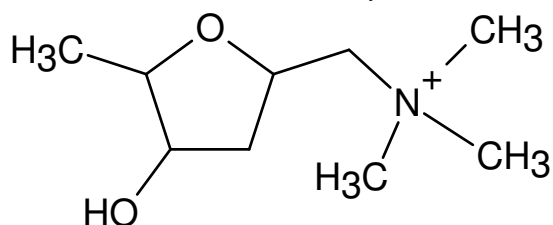


receptor: nikotinos
acetil-kolin

muszkarinos
acetil-kolin receptor

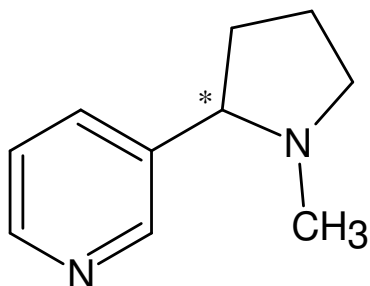
acetylcholine → choline
hydrolysis
E: acetylcholinesterase

Muszkarin: stimulál (1957)
op.: 181°C



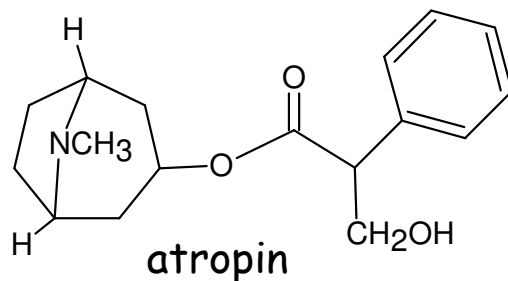
Amanita muscaria hatóanyaga
100g → 16mg

Nikotin (1828)



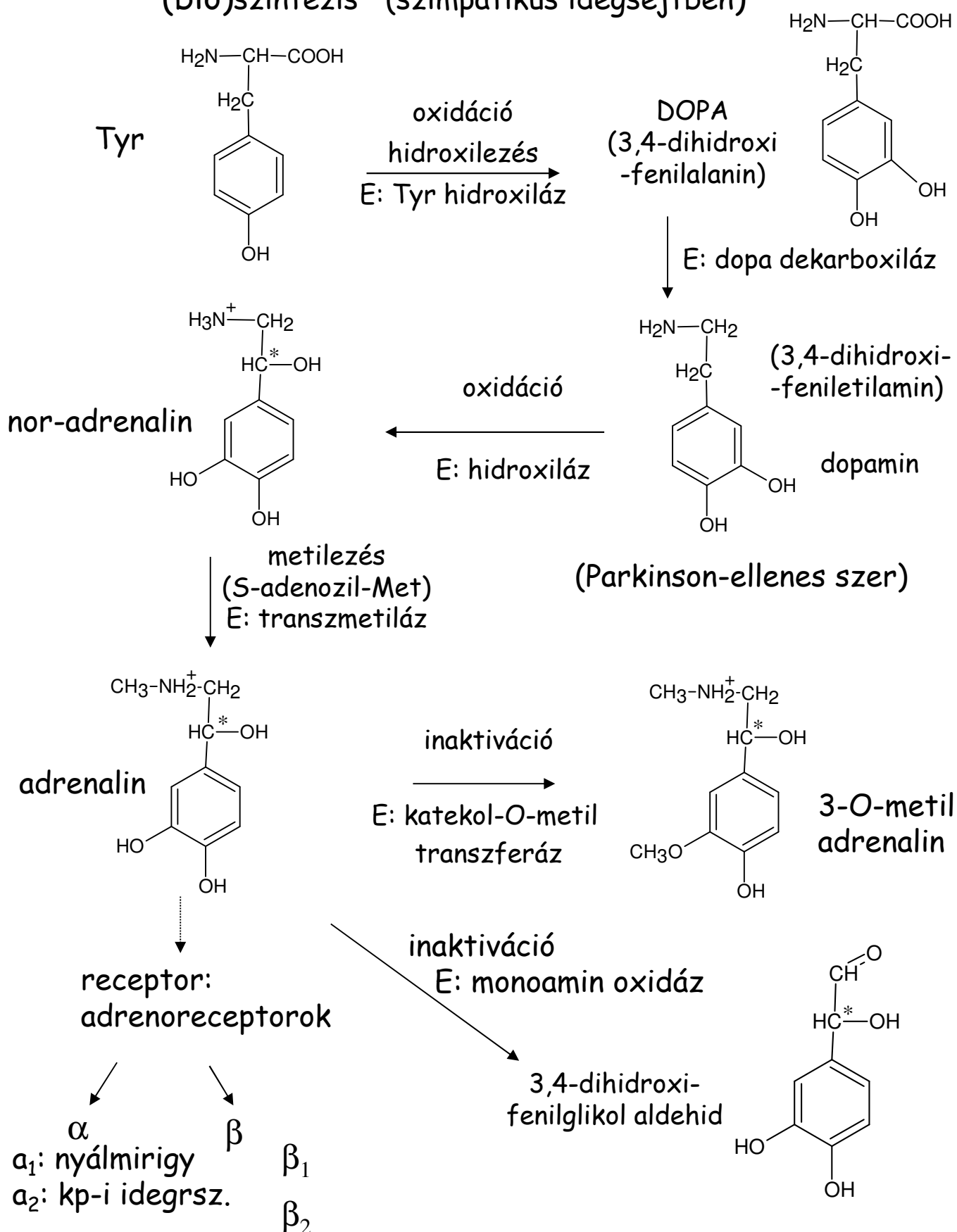
alacsony koncentráció: stimulál
magas konc.: gátol

Atropin: gátol op.: 118 °C



2. 1. Katekolaminok

(bio)szintézis (szimpatikus idegsejtben)



Kábítószer

Csoportosítás (WHO)

Lágy drogok

- marihuana
- szedativumok
- hipnotikumok
- antihisztaminok

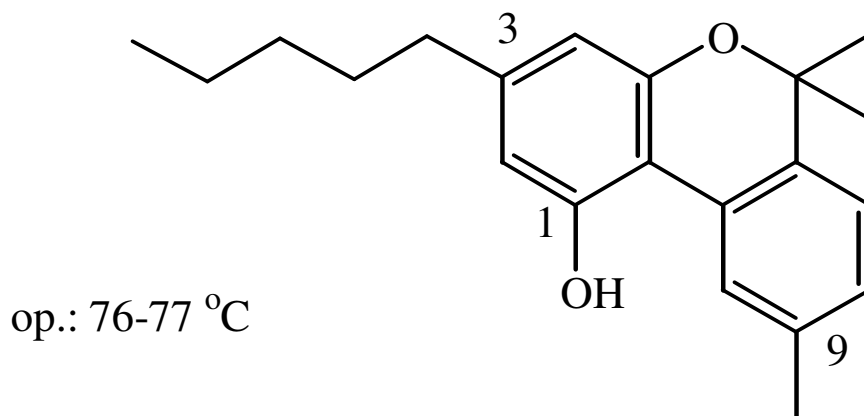
Kemény drogok

- heroin
- kokain
- morfin

Áttekintés

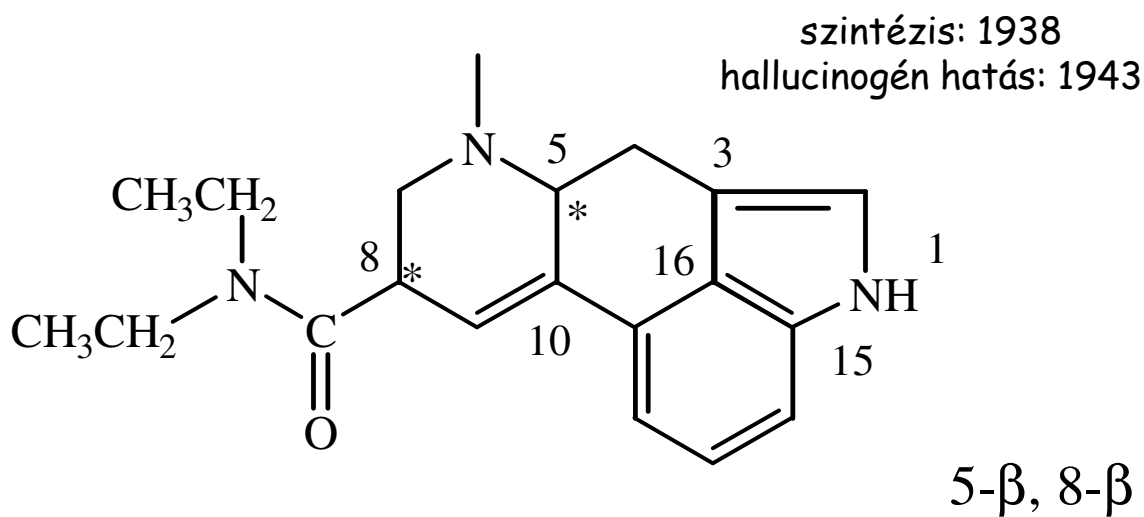
1. Lágy drogok (marihuana, hasis)
2. Hallucinogének (LSD, amfetamin, meszkalin)
3. Kemény drogok (ópium, morfin, heroin, metadon)
4. Szipózásra használt (oldó)szerek:
(éter, aceton, kloroform, benzol, toluol)

1. Lágy drogok (marihuana, hasis): indiai kender
Cannibis saliva var. indica

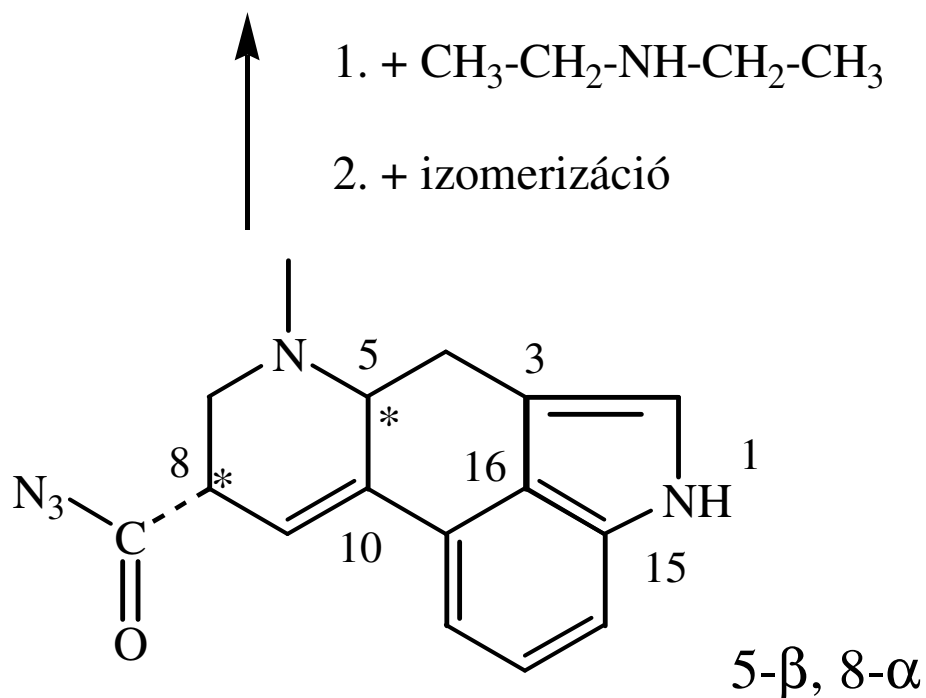


Kannabinol,
1-hidroxi-3-pentil-6,6,9-trimetil-6-dibenzopirán

2. Halucinogének (A. Stoll, A. Hofmann, 1938)



Lizergsav dietilamid (szintetikus)

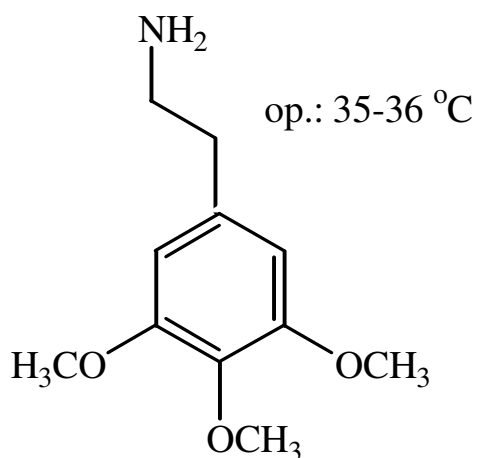


Lizergsav azid (Ergolinváz)

Anhalonium Lewini, kaktusz, 1886



Peyote
(*Lophophora williamsii*)

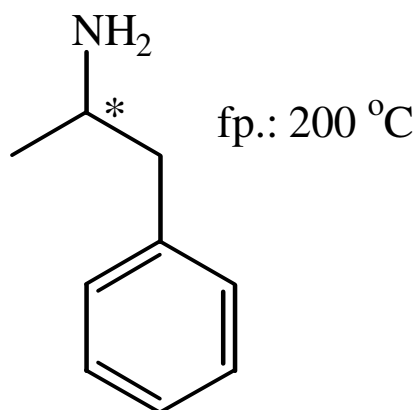


meszkalin

β -(3,4,5-trimetoxi-1-fenil)-etil-amin

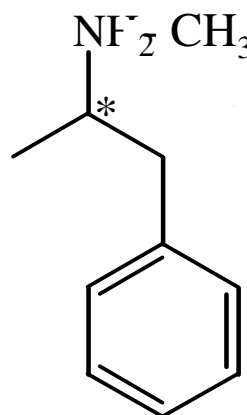


Trichocereus pachanoi
(San Pedro)



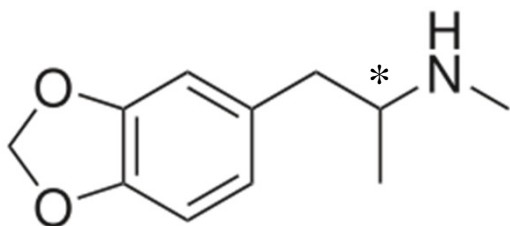
DL-amfetamin
2-amino-1-fenil-propán

Szintézis: L. Edealeno, 1887
Élettani hatás: 1910
Efedrin helyettesítő hatás: 1927
Kábitószer: 1945- 1970 i.v.
pszichostimuláns, függőség



metamfetamin
2-aminometil-1-fenil-propán

„speed”

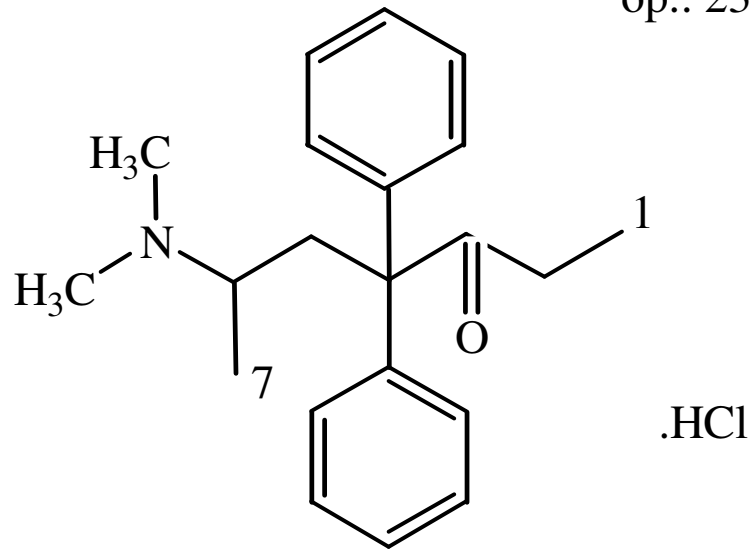


3,4-metiléndioxi-N-metil-amfetamin

„ecstasy”

3. Kemény drogok (ópium, morfin, heroin, metadon)

op.: 232-235 °C



Metadon

6-dimetil-amino-4,4-difenil-3-heptanon-hidroklorid
(szintetikus, opiát receptoron hat)