ALKALOIDY

Z hlediska šíře farmakologických účinků nejdůležitější sekundární metabolity

- strukturní pestrost
- terapeutické využití
- počet

Alkaloidy jsou v převážné většině produkty sekundárního metabolismu vyšších rostlin.

Menší počet alkaloidů produkují nižší houby a někteří obojživelníci.

Označení „alkaloid" byl připsán lékárníkovi W. Meissnerovi (1819) a vyjadřoval jejich alkalickou povahu, ač některé jsou neutrální (kolchicin).

ALKALOIDY

Výrazný fyziologický účinek byl povzbuzením pro jejich časné zkoumání, při kterém se uplatnila řada lékárníků a které vedlo k isolaci a charakterizaci typických představitelů

- morfin (Sertürner, 1806)
- strychnin (Pelletier a Caventou, 1818)
- chinin (Pelletier a Caventou 1820)
- koniin (Giesecke, 1872)
- nikotin (Posselt a Reimann, 1828)
- atropin (Hesse, 1831)
- kodein (Robiquet, 1832)
- papaverin (Merck, 1848)

Fysiologický účinek alkaloidů se často projevuje v jejich extrémní toxicitě. Mnohé z nich mají v subletálních dávkách terapeuticky výhodné farmakologické vlastnosti a užívají se jako cenná léčiva.

ALKALOIDY

V rostlině bývá obvykle alkaloidů více (hlavní a vedlejší)

- často stejná základní struktura, liší se odlišnými substituenty
- v takovéto skupině lze předpokládat společné prekurzory
- z existujících výjimek třeba uvést Chinae cortex - kůru chinovníku, kde se nacházejí dva odlišné typy a to alkaloidy s jádrem chinolinovým a indolovým
- alkaloidy se nejčastěji ukládají v pletivech vykazujících aktivní růst, dále v pochvách svazků cévních a v mléčnicích
- jsou uloženy ve formě hydrofilních solí s organickými kyselinami ve vakuole (např. s kyselinou vinnou, citrónovou, šťavelovou, jablečnou, akonitovou, chelidonovou, mekonovou)
- vyskytují se také nerozpustné sloučeniny s třískovinami
- místo jejich uložení není vždy totožné s místem jejich tvorby. Nikotin se např. tvoří v kořenech, transportuje se do listů, kde se hromadí

ALKALOIDY

- dosud nebyla poznána přirozená funkce alkaloidů
- v jedovatosti či hořké chuti většiny alkaloidů byla spatřována záměrná obrana alkaloidních rostlin před predátory
- to popírá fakt, že je mnohem více rostlin, kterým jejich alkaloidy žádnou ochranu neposkytují
- některé druhy hmyzu se specializují na určité alkaloidní rostliny (rulík, chinovník) a způsobují značné škody na jejich kulturách
- selektivní toxicita chininu je základem jeho terapeutického použití. Pro člověka je relativně nejedovatý, působí však již ve velmi malých dávkách na protozoa
- naopak pro člověka jedovaté bobule a listy rulíku zlomocného konzumují bez následku bažanti, resp. králíci, kteří jsou vůči hyoscyaminu prakticky nevnímaví
- hypotézy, že alkaloidy mohou zprostředkovávat mezidruhovou kompetici (allelopatie) nebo blastokolinový efekt podobně jako kumariny
- biosynthesa alkaloidů je energeticky náročná, vyžaduje vysoce specifických enzymů. To svědčí o určité úloze těchto látek, o úloze, která zatím není zcela známá. Vzhledem k jejich strukturní rozmanitosti lze u nich očekávat i rozmanitost funkční.

ALKALOIDY

- base alkaloidů jsou lipofilní, ve vodě velmi málo rozpustné až nerozpustné, většinou pevné bezbarvé látky
- s kyselinami tvoří většinou bezbarvé krystalické soli (výjimku tvoří žlutý berberin, chelidonin a kotarnin) hořké chuti
- opticky aktivní alkaloidy jsou převážně levotočivé
- pro jejich důkaz jsou významné reakce srážecí
  - s tetrajodovizmutitanem a tetrajodortuťnatanem draselným a tvorba málo rozpustných solí s kyselinou chloroplatičitou, pikrovou a reinekátem amonným
- reakce barevné
  - s koncentrovanými minerálními kyselinami nebo jejich směsmi.
- několik alkaloidů ve formě base je tekutých (nikotin, koniin, spartein), snadno se izolují z rozdrcené alkalizované rostlinné suroviny destilací s vodní parou
- rozdílná rozpustnost basí alkaloidů a jejich solí umožňuje jejich snadné čištění

ALKALOIDY

Výskyt

- alkaloidy jsou přítomny v 10-15 % cévnatých rostlin
- vzácně se nalézají u rostlin nižších (Claviceps – námelové alkaloidy), nahosemenných (Coniferae – Jehličnaté), nebo jednoděložných (Liliaceae – Liliovité)

- vyskytují se především u některých dvouděložných, především v čeledích
  - Apocynaceae – Brčálovité
  - Solanaceae – Lilkovité
  - Papilionaceae – Motýlokvěté
  - Rutaceae – Routovité
  - Papaveraceae – Makovité
  - Ranunculaceae – Pryskyřníkovité
  - Rubiaceae – Mořenovité
  - Loganiaceae – Kulčibovité

- vzácně jsou distribuovány ve větší nebo velké skupině rostlin.

ALKALOIDY

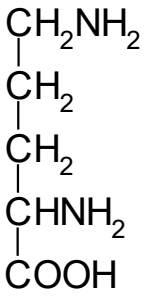
- počet dosud isolovaných alkaloidů je okolo 8000 a stále vzrůstá
- v posledních desetiletích nabývají důležitosti parciální a totální synthesy významné tam, kde potřebujeme z praktických důvodů (biologické zkoušky, terapeutické použití) získat větší množství látky, která se buď vyskytuje v rostlinách v minimálním množství, nebo příslušný rostlinný zdroj je nedostupný nebo chráněný
- některé z parciálních či totálních synthes alkaloidů jsou natolik ekonomické, že vytlačily částečně nebo úplně přírodní isoláty.

STAVEBNÍ KAMENY ALKALOIDŮ

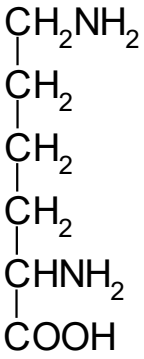
Na základě dnešních znalostí lze potvrdit, že stavebními kameny většiny alkaloidů vznikajících v rostlinách jsou

- alifatické aminokyseliny
  - ornithin a lysin
- aromatické aminokyseliny
  - fenylalanin, tyrosin, tryptofan a histidin
- některé alkaloidy vznikají z
  - kyseliny nikotinové a kyseliny anthranilové které samé jsou produkty sekundárních přeměn
- na biosynthese alkaloidů se mohou podílet ještě další aminokyseliny
  - glycin, cystein, methionin, kyselina asparagová a prolin.

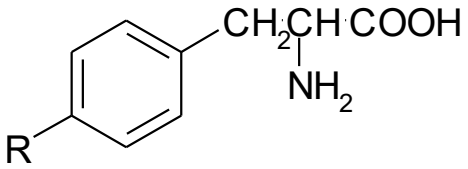
STAVEBNÍ KAMENY ALKALOIDŮ



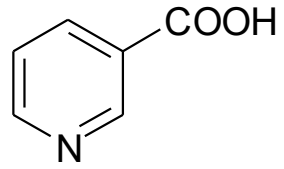
ornithin



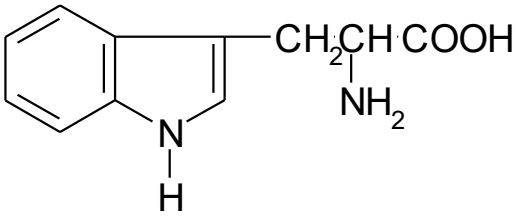
lysin



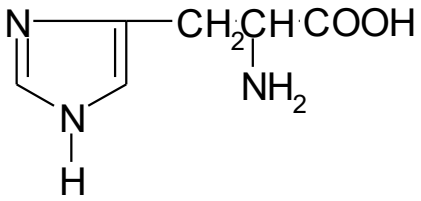
R=H, fenylalanin
R=OH, tyrosin



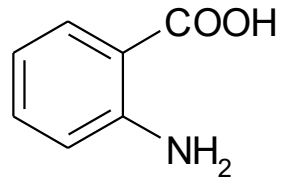
kyselina nikotinová



tryptofan

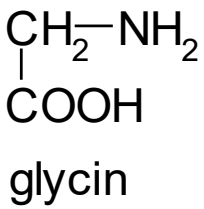


histidin

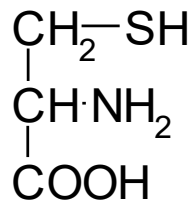


kyselina anthranilová

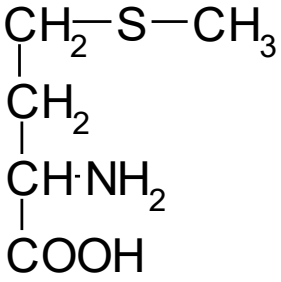
Na stavbě alkaloidů se podílejí:



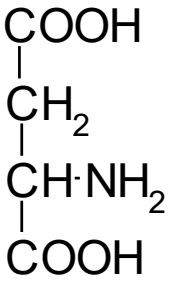
glycin



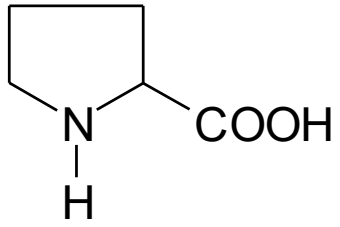
cystein



methionin



kyselina asparagová



prolin

ALKALOIDY

- základem nebo součástí některých alkaloidů je terpenoidní skelet (hemi-, mono-, di- a triterpeny, stejně tak steroidy).
- jiná skupina alkaloidů je tvořena inkorporací dusíku do polyketidového skeletu, např. koniin.
- mnohé široce rozšířené base rostlinného původu, např. methyl-, trimethyl-, a další jednoduché alkylaminy s otevřeným řetězcem, dále choliny a betainy nejsou klasifikovány jako alkaloidy, ale jako „biogenní aminy"
- k dalším heterocyklickým dusíkatým basím, které se neřadí k alkaloidům patří např. thiamin, vzhledem k jeho obecnému rozšíření v živých soustavách a dále purinové base, např. kofein, theobromin a theofylin a skupina betalainů.

DĚLENÍ ALKALOIDŮ

Traduje se dělení alkaloidů na

- pravé, odvozené od aminokyselin, atom dusíku mají zabudovaný ve formě heterocyklu (morfin, chinin, hyoscyamin, strychnin aj.)
- protoalkaloidy, odvozené od aminokyselin, atom dusíku není součástí heterocyklu, jsou to jednoduché aminy basického charakteru (efedrin, meskalin, kathinon, psilocybin)
- pseudoalkaloidy, mají charakter pravých alkaloidů, ale nejsou odvozeny od aminokyselin
  - většina z nich jsou isoprenoidního původu a označují se jako terpenoidní alkaloidy, např. diterpenoidní alkaloid akonitin
  - nebo mají původ acetátový, např. koniin

BIOSYNTHESA ALKALOIDŮ

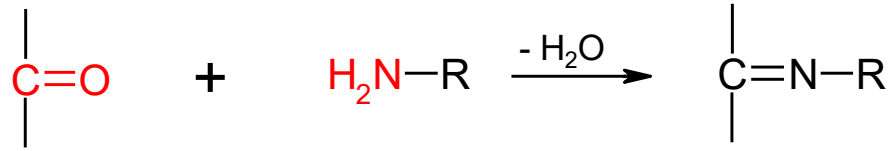
Mezi nedůležitější reakce, uplatňující se při vzniku alkaloidů, patří:

- tvorba Schiffových basí, kdy primární aminoskupina kondensuje s karbonylovou skupinou aldehydu za vzniku sloučenin se zbytkem azomethinovým (–CH=N–) za vzniku aldiminu.
- Mannichova kondensace, při které kondensuje sloučenina obsahující aktivní H atom s formaldehydem v přítomnosti NH_3, alifatického primárního nebo sekundárního aminu a tvoří se systém C-C-N
- kondensace aldolového typu mezi sloučeninami, které obsahují iminoskupiny

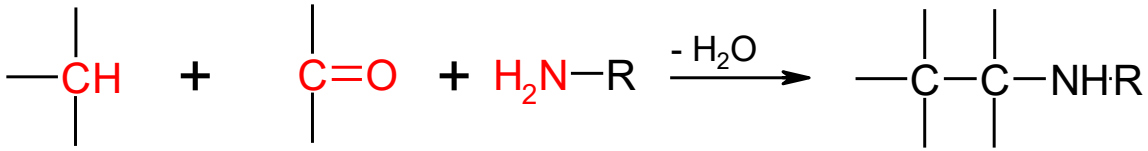
Při tvorbě alkaloidů se uplatňuje celá řada dalších reakcí, jako např. oxidace, redukce, přesmyky apod. Ve skupině benzylisochinolinových alkaloidů je to oxidativní fenolické spájení, zatímco velké a důležité skupiny indolových alkaloidů zahrnuje spojování tryptofanového skeletu s C9-10 fragmentem terpenoidního původu.

BIOSYNTHESA ALKALOIDŮ

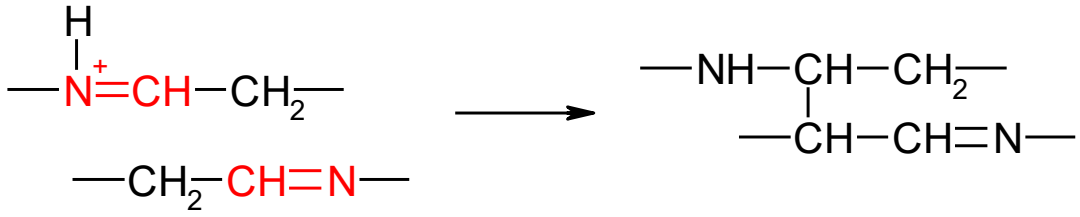
a) Tvorba Schiffových basí



b) Mannichova kondenzace (po vzniku Schiffovy baze)

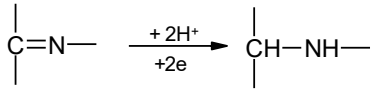


c) Kondenzace aldolového typu mezi sloučeninami s imonoskupinan

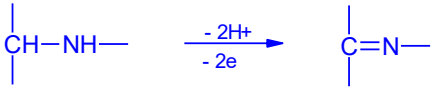


BIOSYNTHESA ALKALOIDŮ

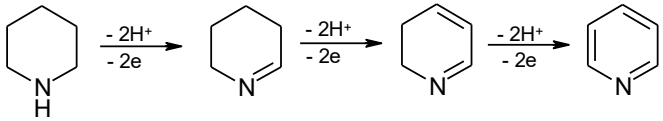
Hydrogenace iminové skupiny



Vznik iminové skupiny dehydrogenací nasycených aminù

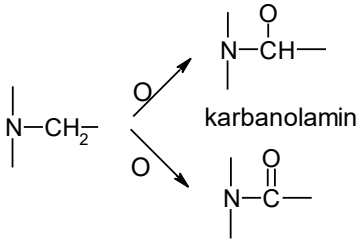


Dehydrogenace vedoucí k tvorbì aromatického kruhu

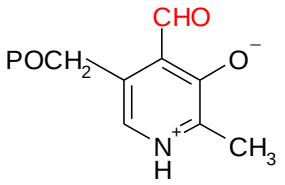


Isomerizace dvojné vazby iminoskupiny
na α,β-nenasycenou aminoskupinu

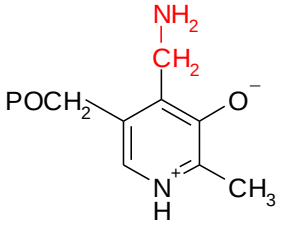
Oxidace na C sousedícím s N za vzniku
karbinolaminù nebo amidù



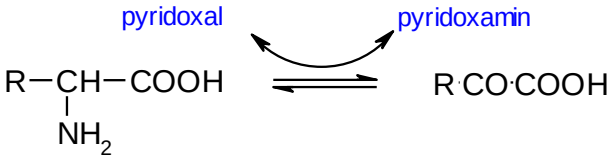
METABOLISMUS AMINOKYSELIN VE VZTAHU K BIOSYNTHESE ALKALOIDŮ

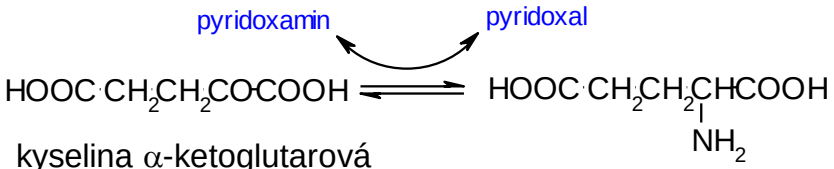


pyridoxal-5'-fosfát



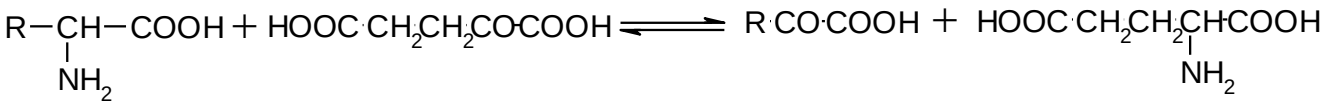
pyridoxamin-5'-fosfát



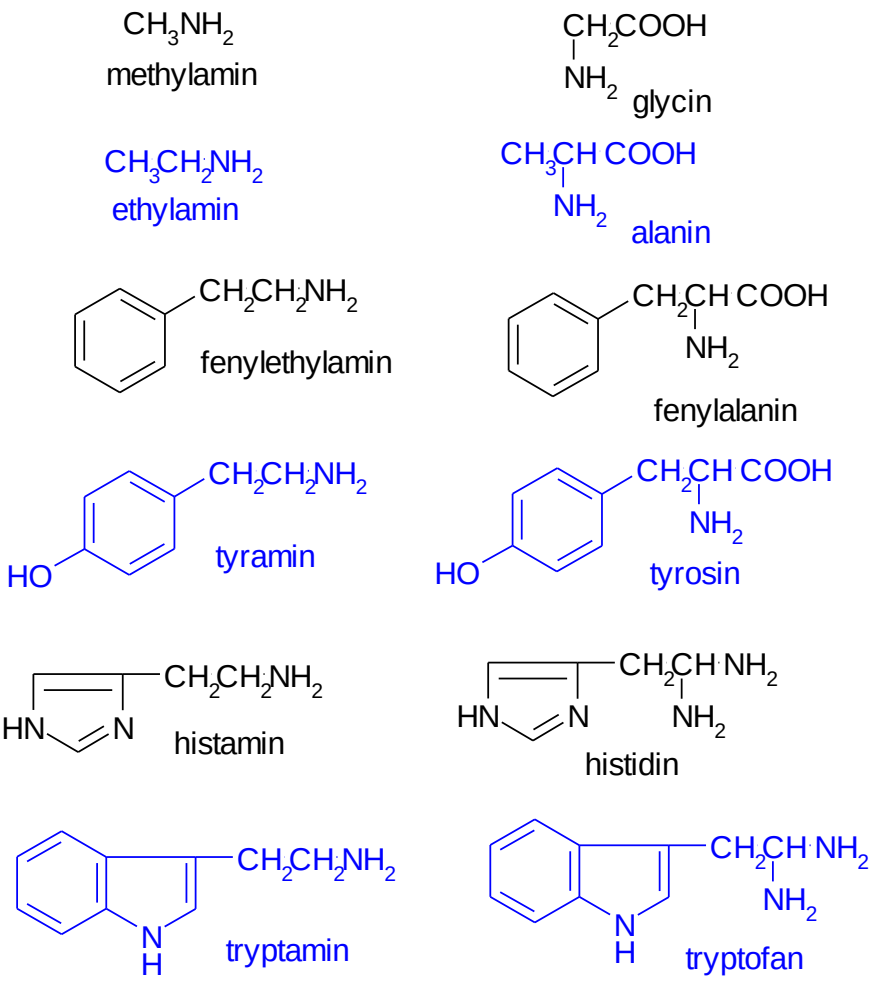


kyselina α-ketoglutarová

kyselina glutamová

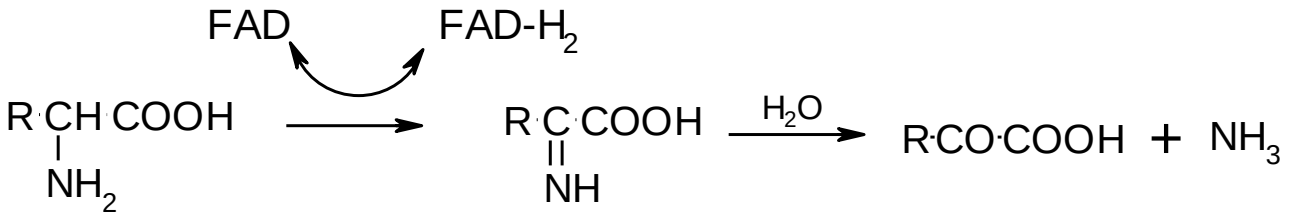


AMINY A JIM ODPOVÍDAJÍCÍ AMINOKYSELINY

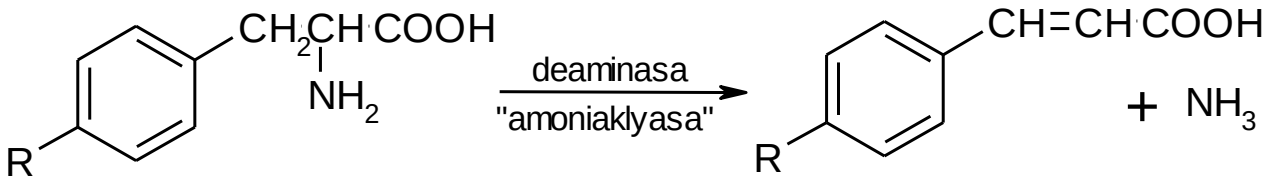


OXIDATIVNÍ A NEOXIDATIVNÍ PŘEMĚNA AMINOKYSELINY

Oxidativní přeměna aminokyselin na α-ketokyseliny závislá na FAD

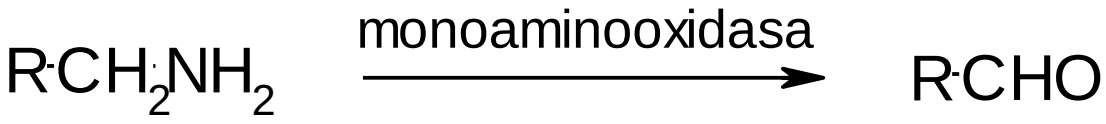


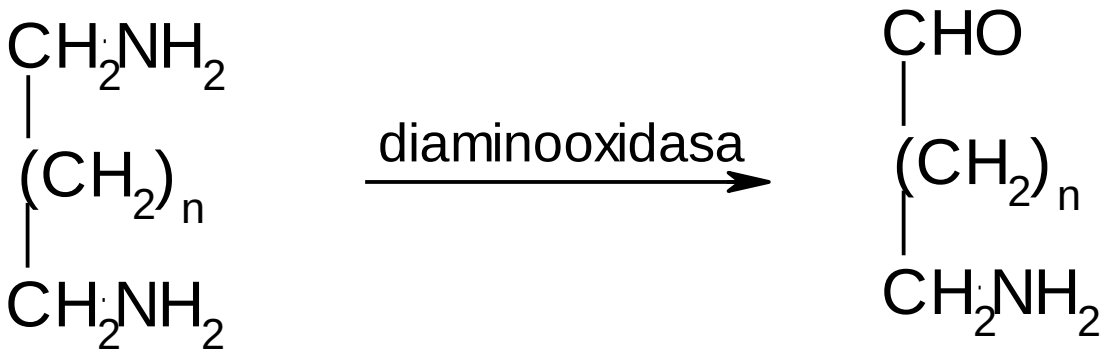
Neoxidativní deaminace aromatických aminokyselin



R = H, OH

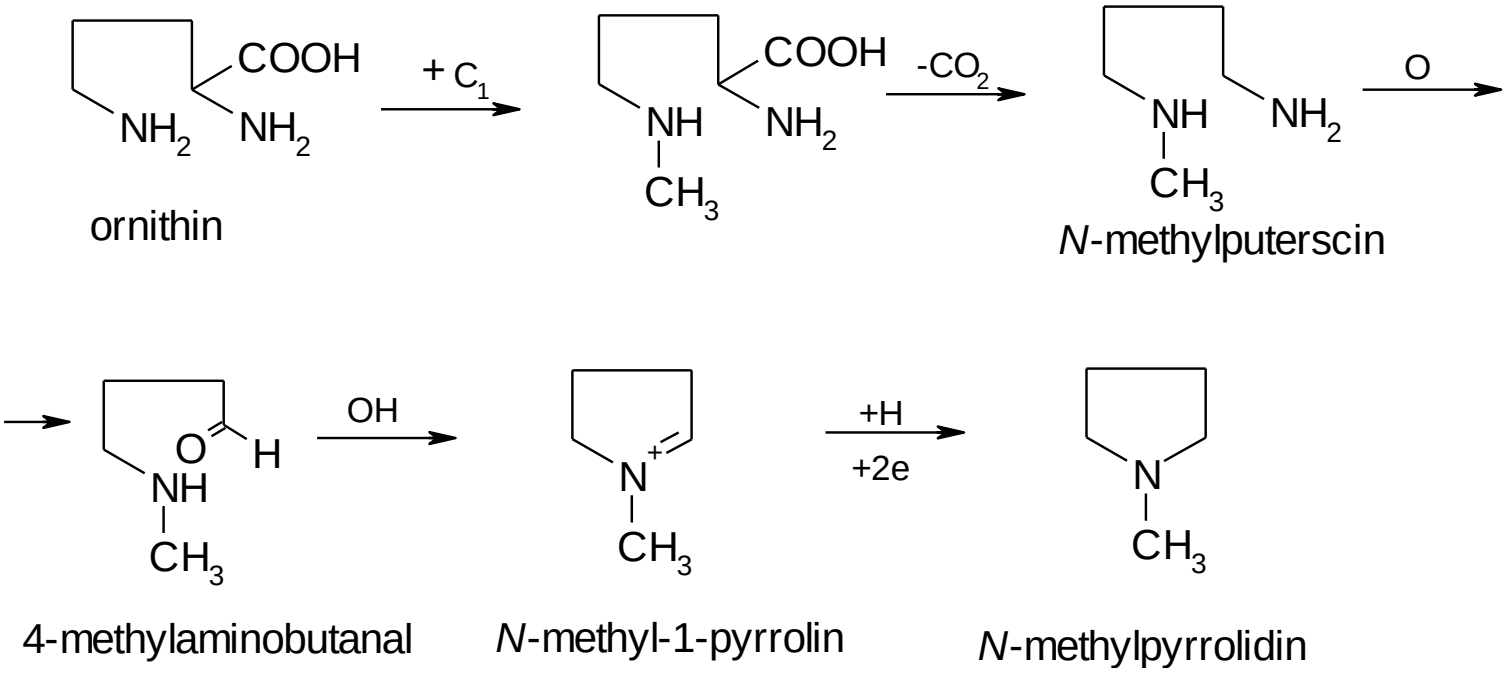
OXIDACE AMINŮ



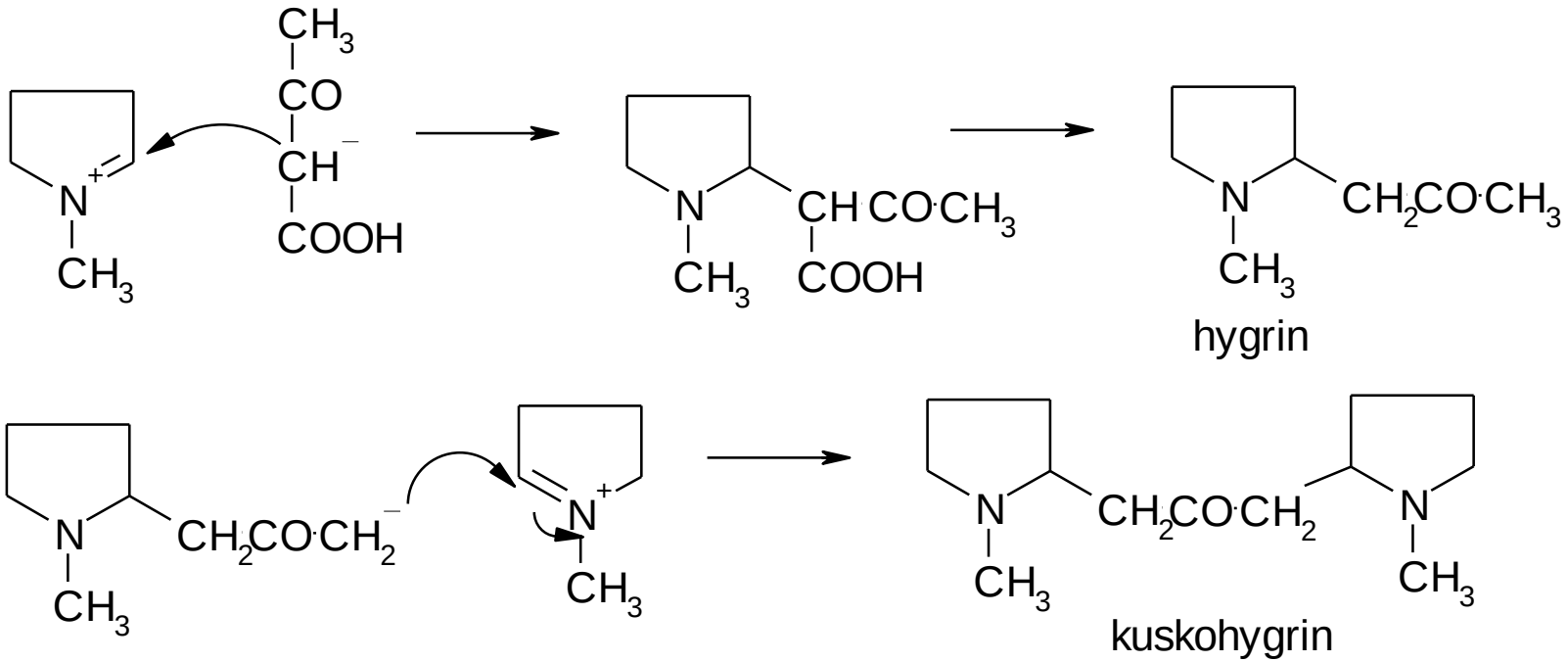


n = 2, putrescin
n = 3, kadaverin

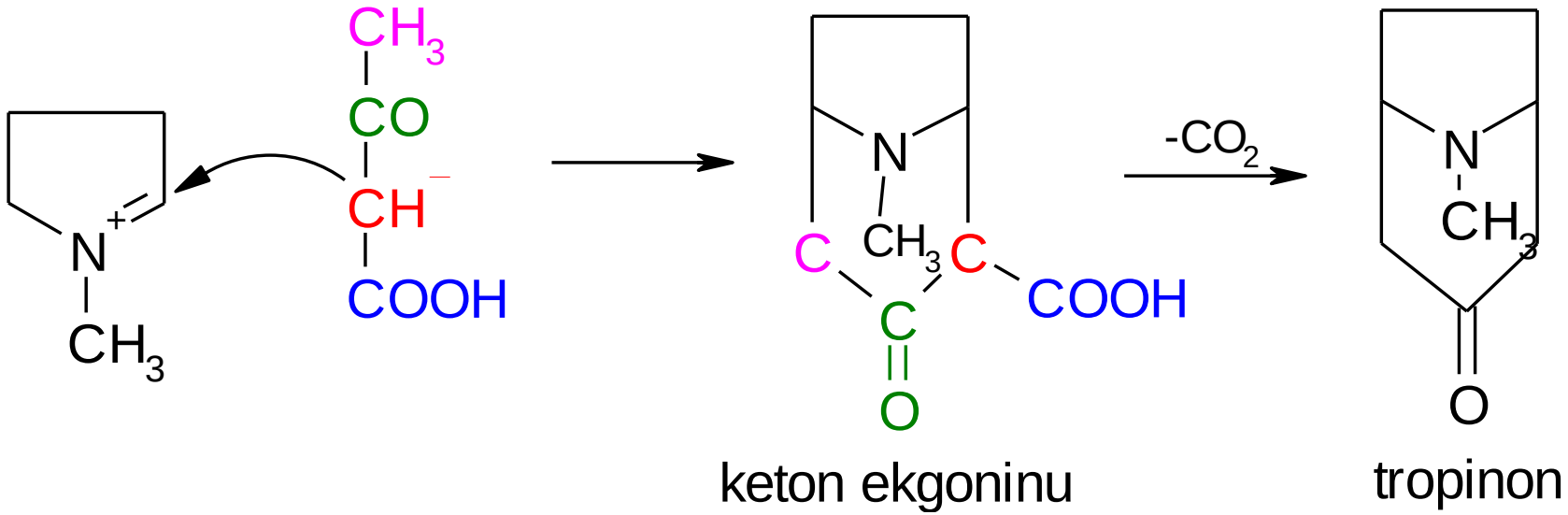
ALKALOIDY ODVOZENÉ OD ORNITHINU



ALKALOIDY ODVOZENÉ OD ORNITHINU



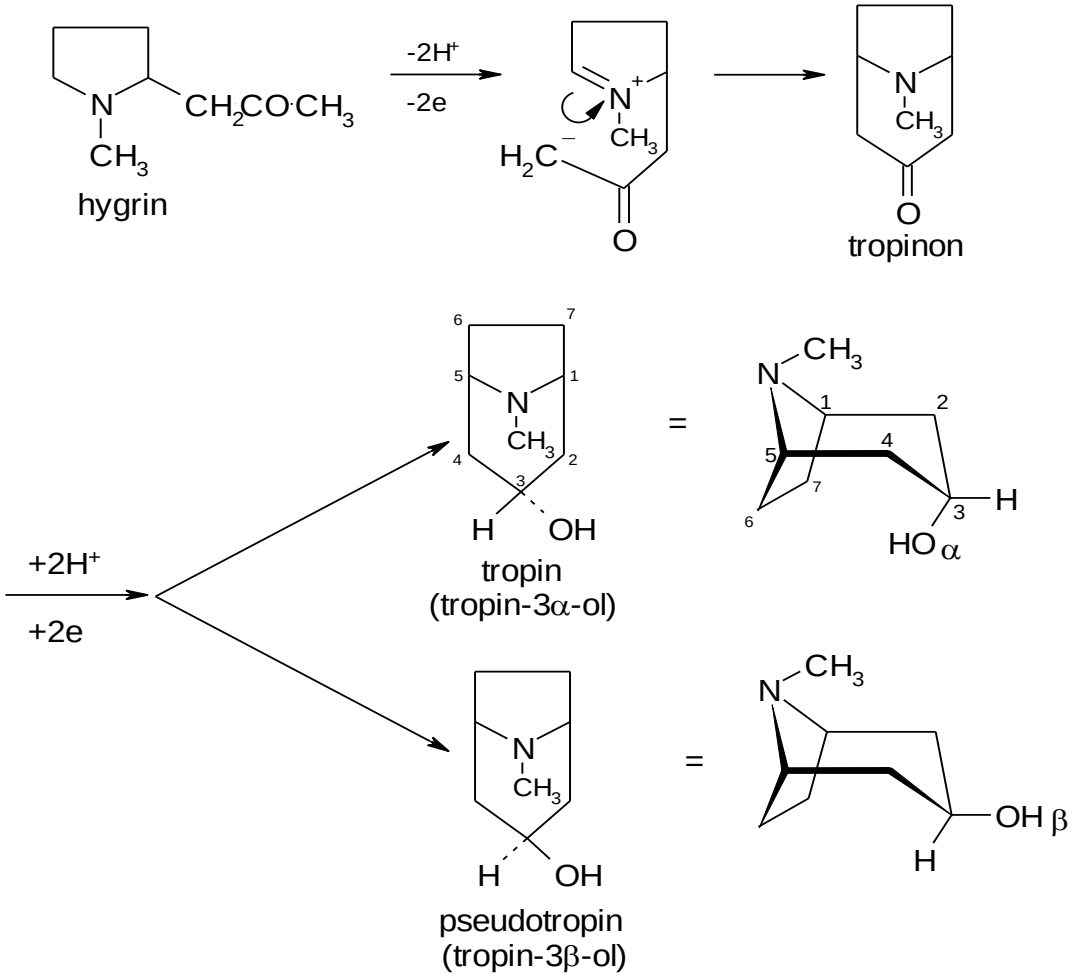
TROPANOVÉ ALKALOIDY



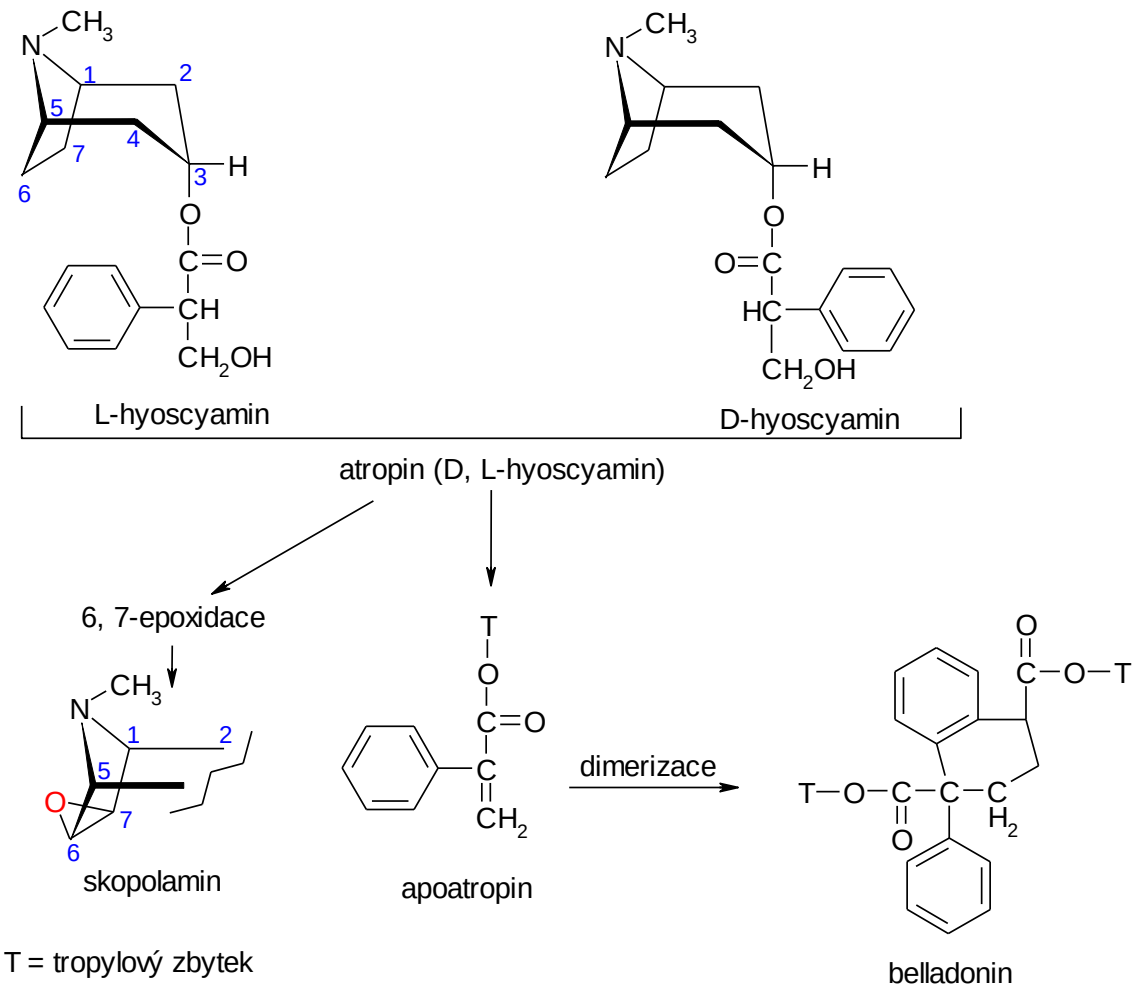
keton ekgoninu

tropinon

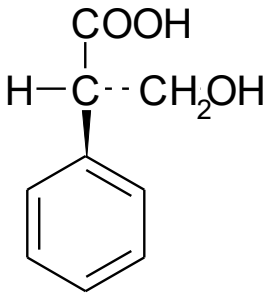
TROPANOVÉ ALKALOIDY



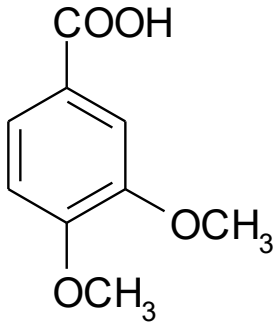
REAKCE TROPANOVÉHO JÁDRA



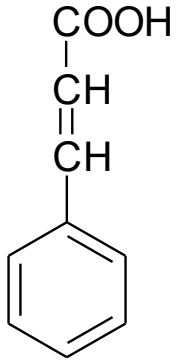
KYSELINY ESTERIFIKUJÍCÍ TROPANOL



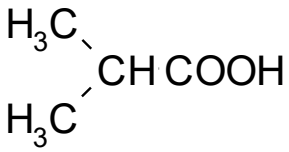
kyselina
(-)-tropová



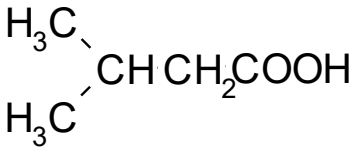
kyselina
veratrová



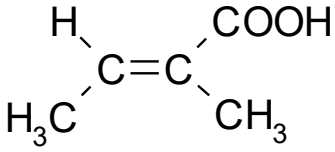
kyselina
skořicová



kyselina
isomáselná

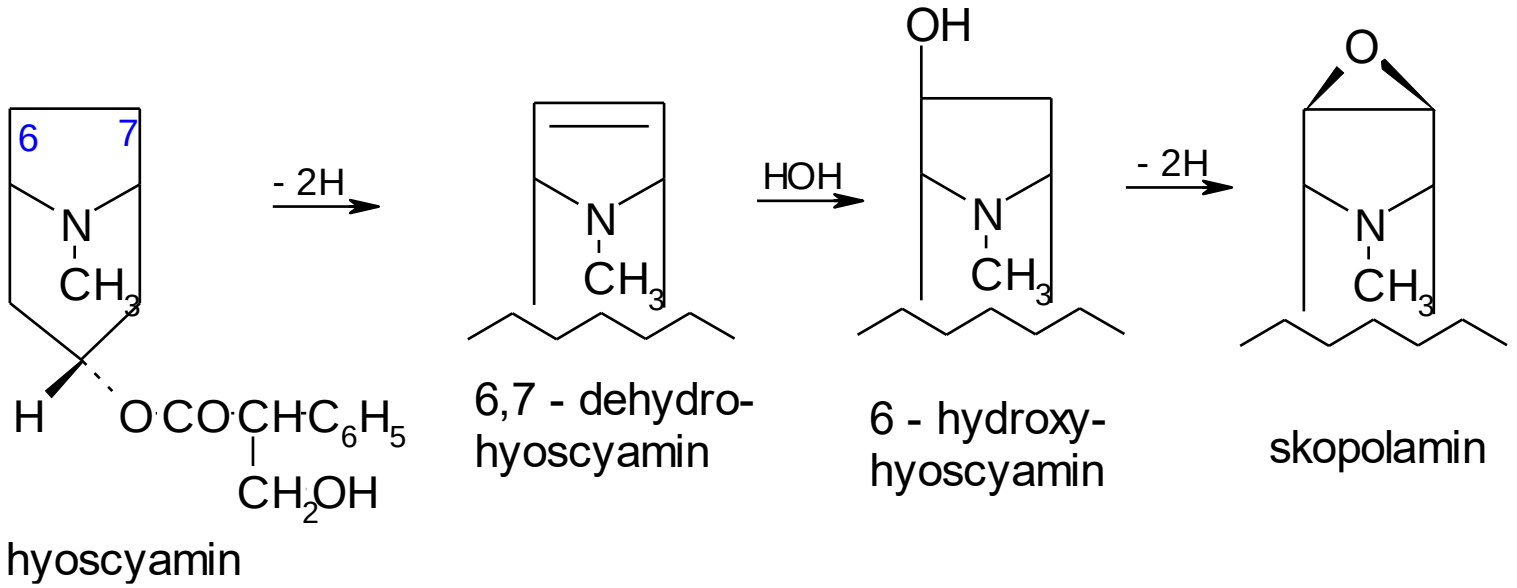


kyselina
isovalerová



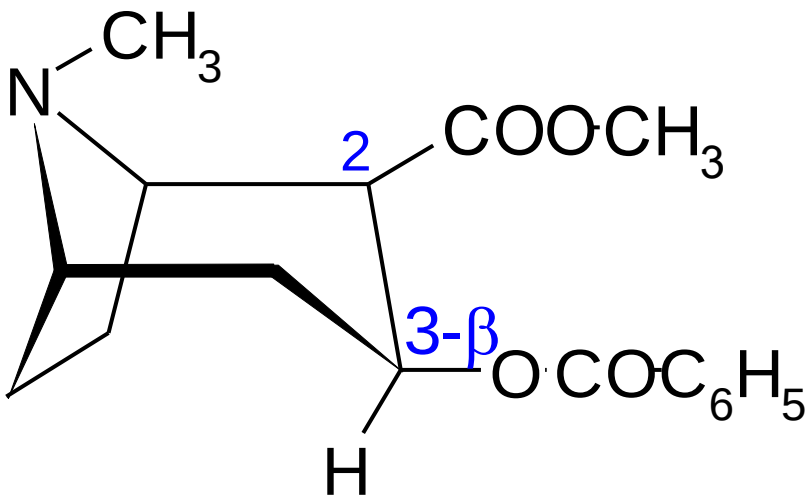
kyselina
tiglinová

EPOXIDACE TROPANOVÉHO JÁDRA



hyoscyamin

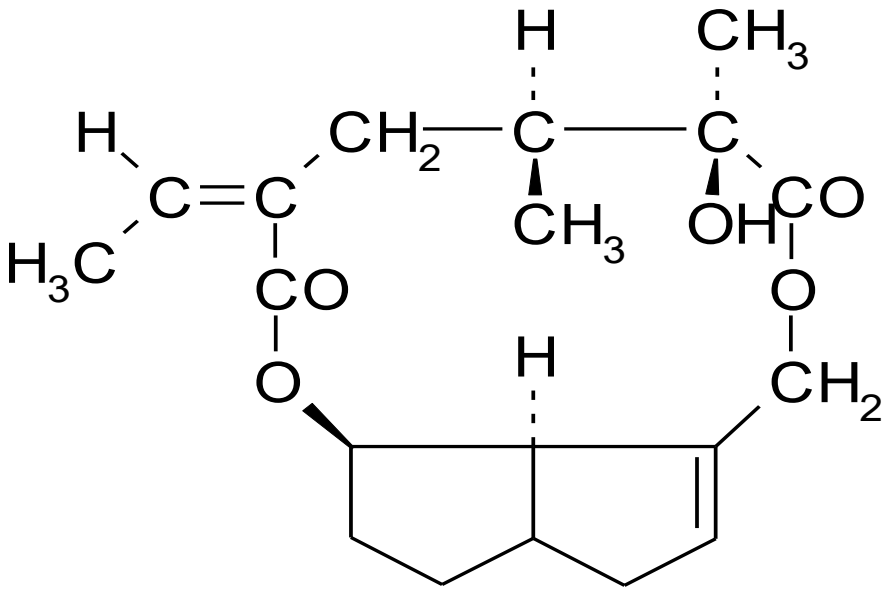
DERIVÁTY PSEUDOTROPINU



kokain

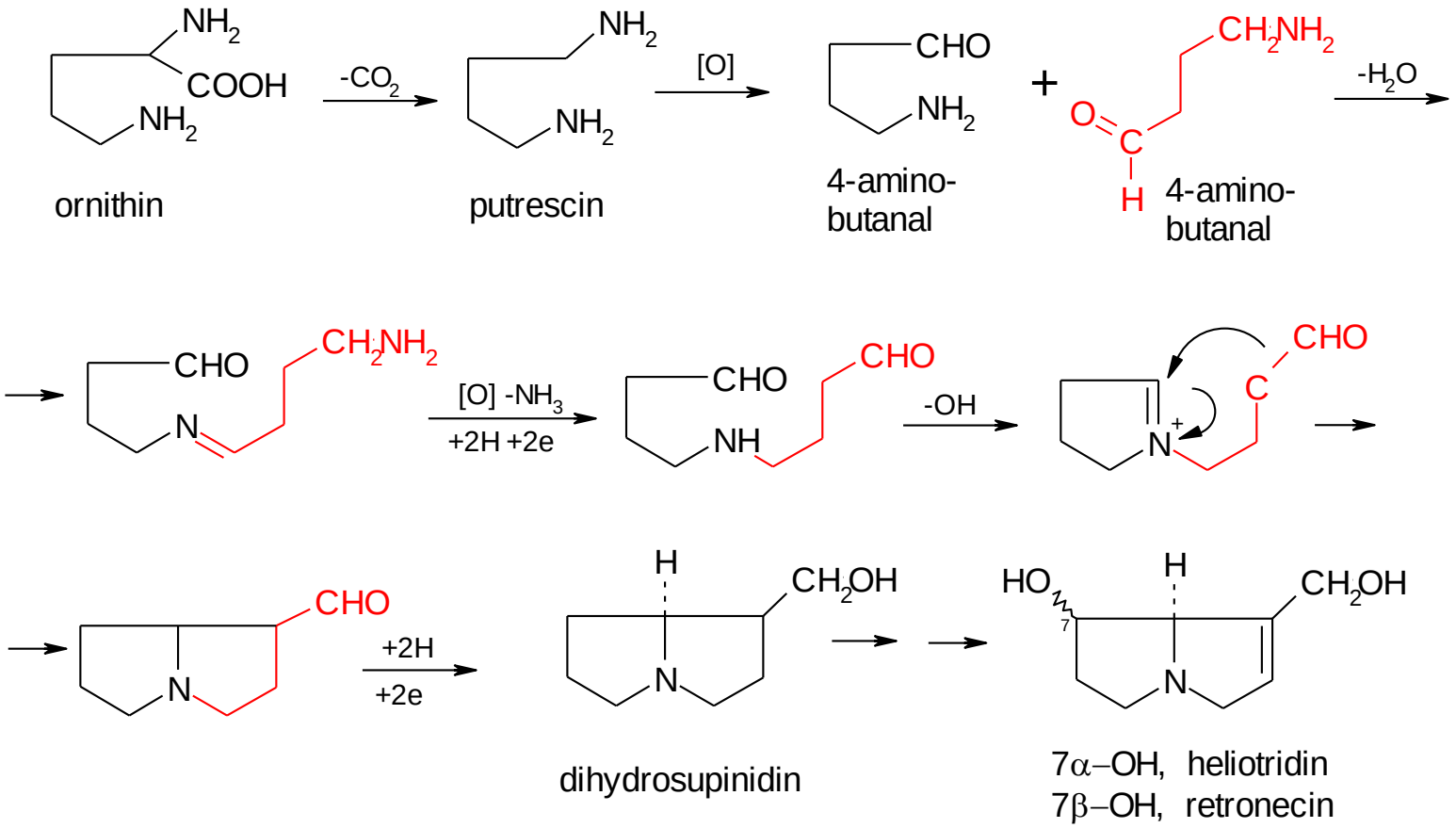
derivát 2-karboxy-tropan-3-β-olu

PYRROLIZIDINOVÉ ALKALOIDY



senecionin
(retronecin +
kyselina senecinová,
Asteraceae)

PYRROLIZIDINOVÉ ALKALOIDY



ornithin

putrescin

4-amino-butanal

4-amino-butanal

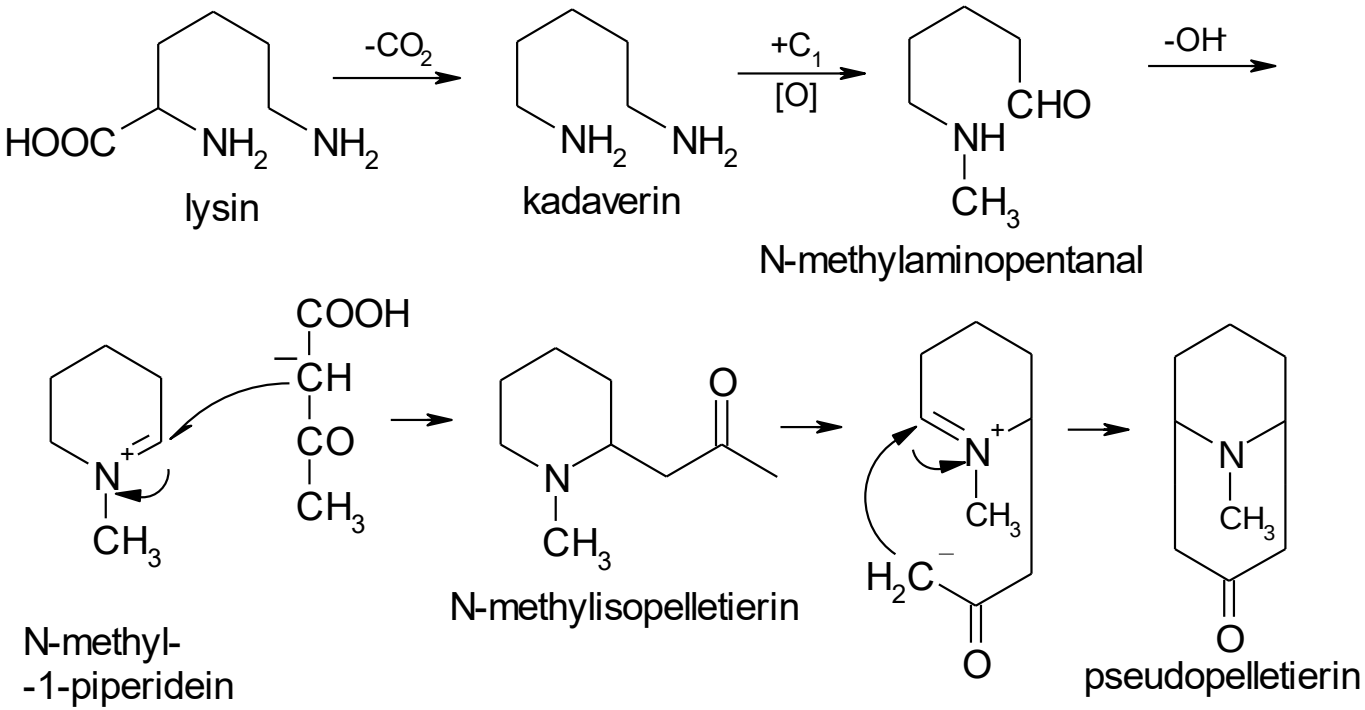
dihydrosupinidin

7α–OH, heliotridin

7β–OH, retronecin

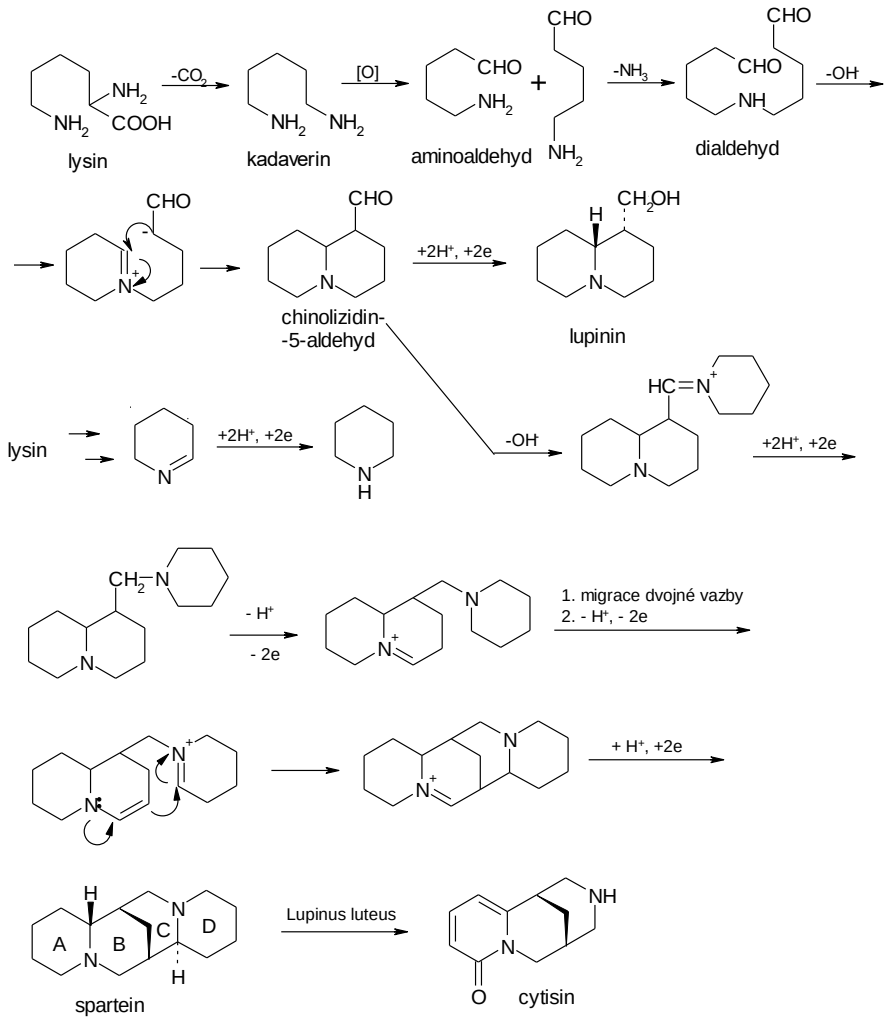
ALKALOIDY ODVOZENÉ OD LYSINU

JEDNODUCHÉ PIPERIDINOVÉ DERIVÁTY

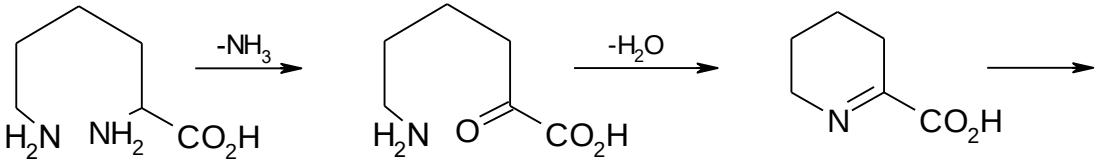


ALKALOIDY ODVOZENÉ OD LYSINU

CHINOLIZIDINOVÉ ALKALOIDY



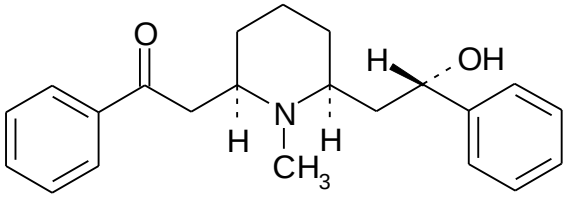
SLOŽENÉ PIPERIDINOVÉ ALKALOIDY



lysin

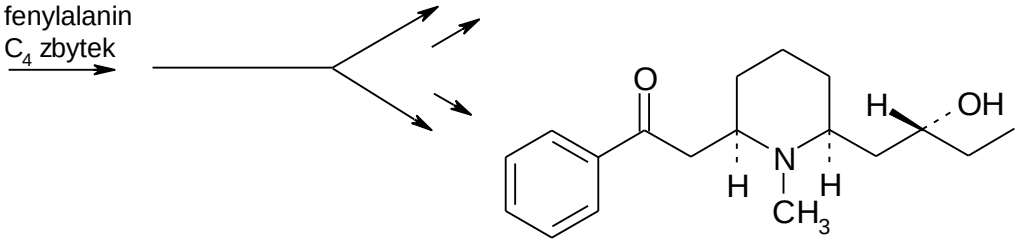
kyselina α-keto-
-ε-aminokapronová

kyselina 1-piperidin-
-2-karboxylová



lobelin

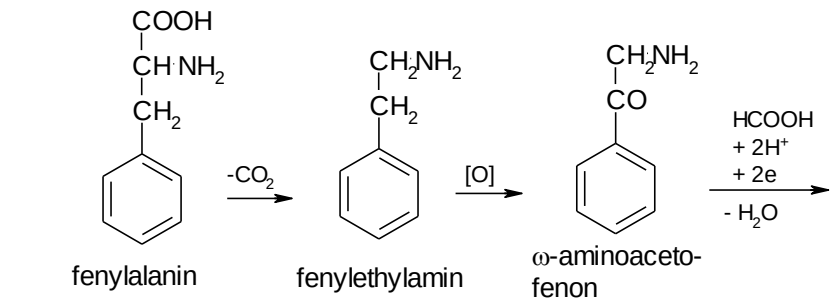
fenylalanin
C_4 zbytek

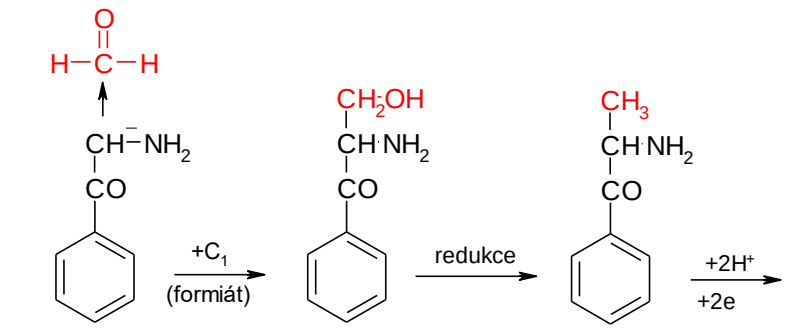


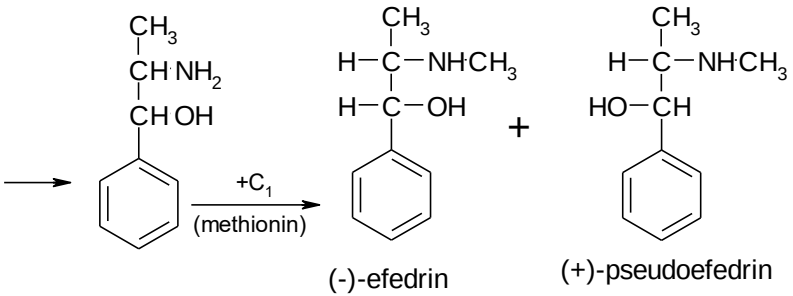
isolobinin

ALKALOIDY ODVOZENÉ OD FENYLALANINU A TYROSINU

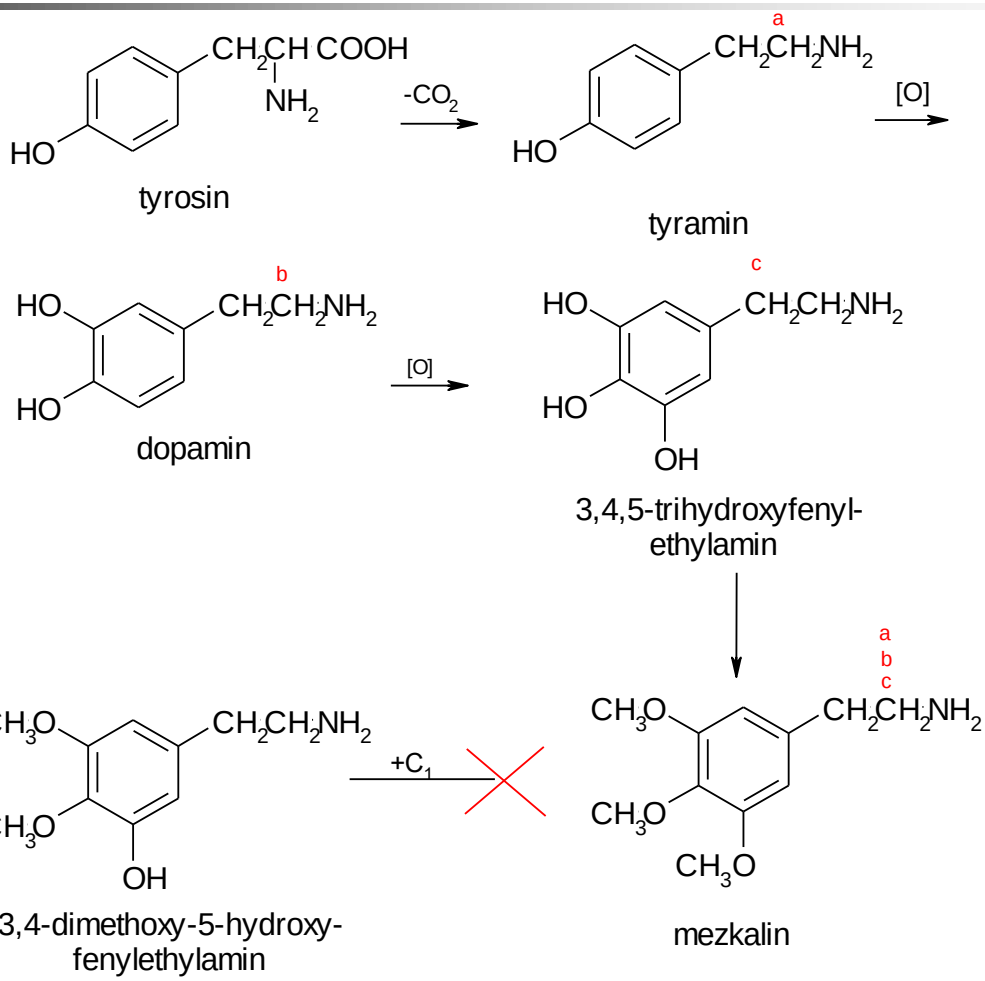
ALKALOIDY TYPU FENYLETHYLAMINU



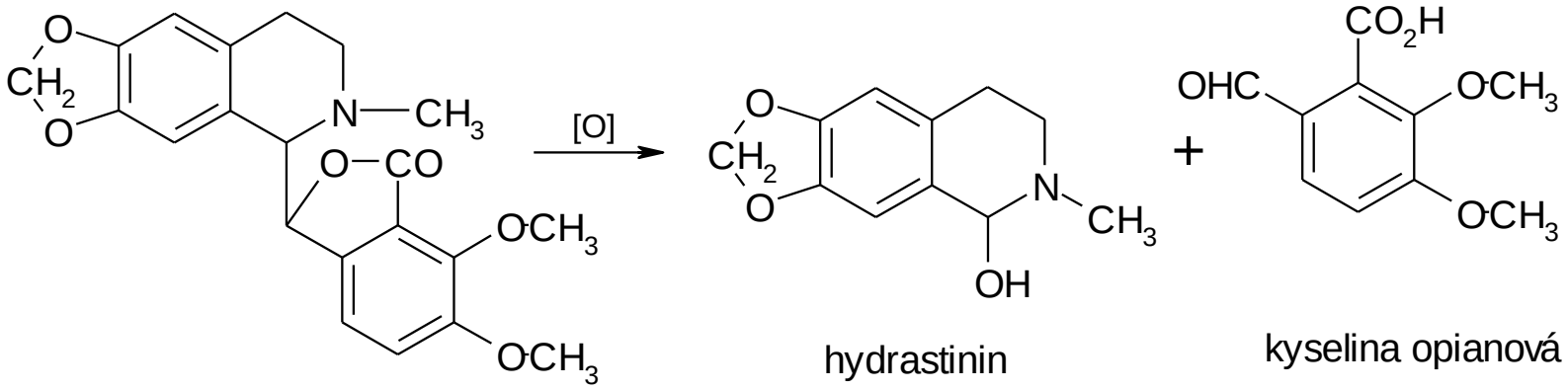




ALKALOIDY ODVOZENÉ OD TYROSINU



TETRAHYDROISOCHINOLINOVÉ ALKALOIDY

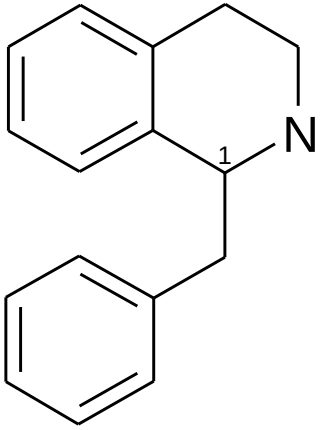


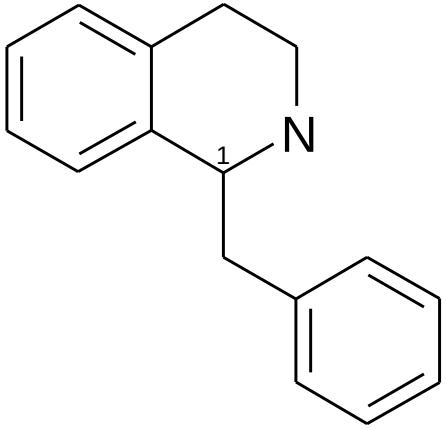
hydrastin

hydrastinin

kyselina opianová

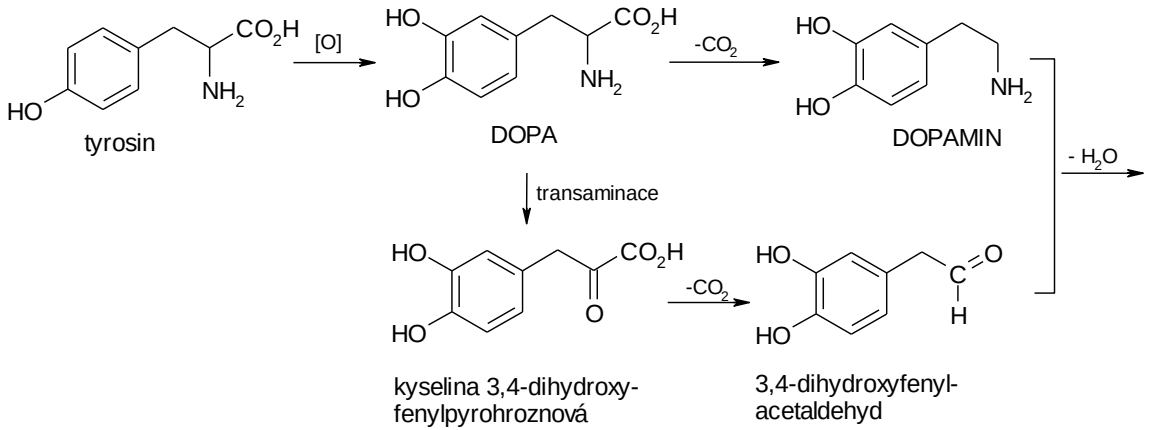
BENZYLISOCHINOLINOVÉ ALKALOIDY

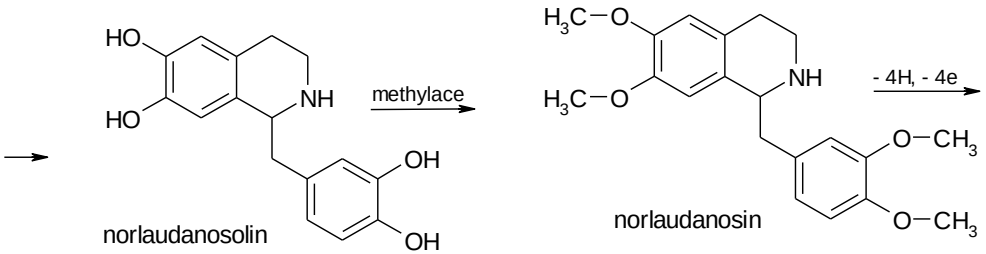


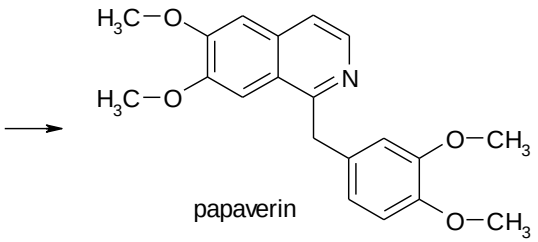


1-benzyltetrahydro-
isochinolin

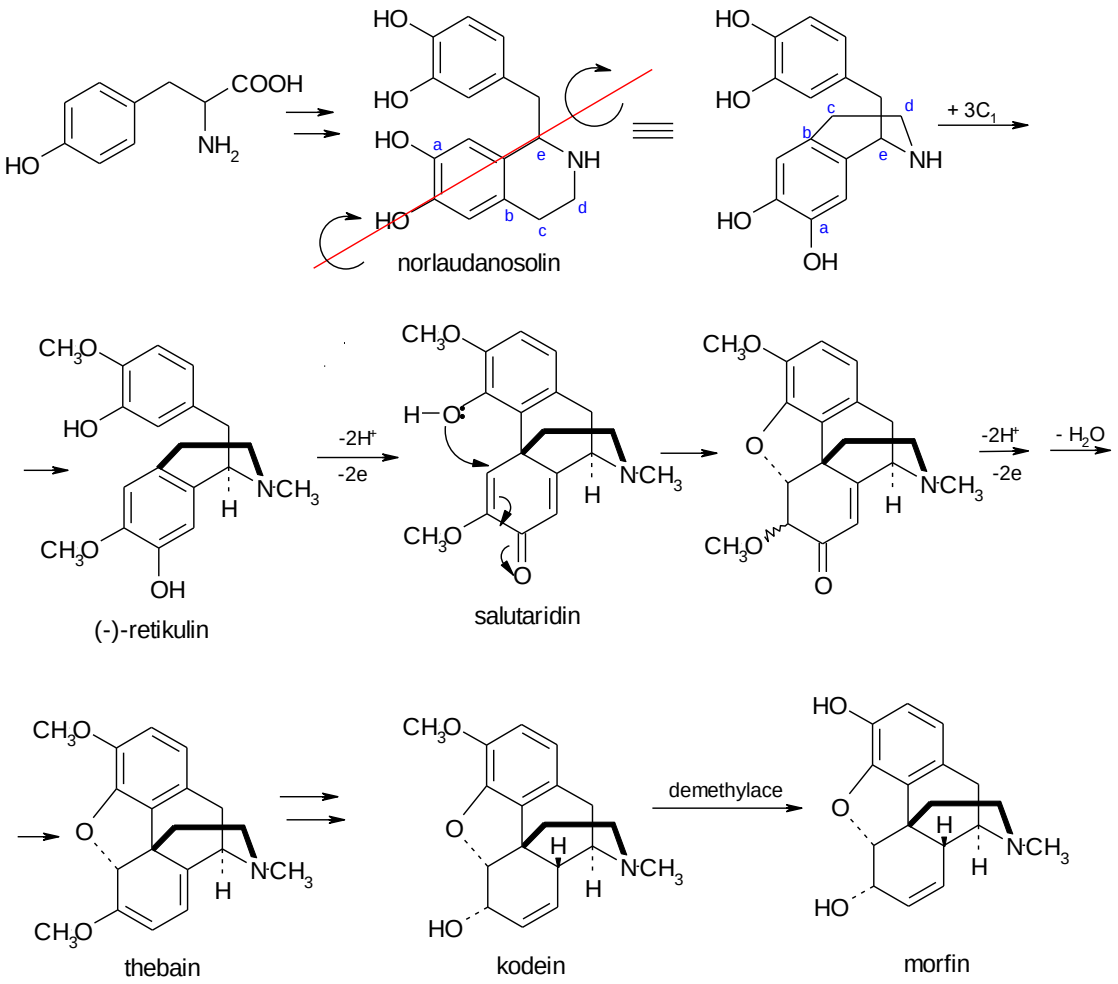
BIOSYNTHESA PAPAVERINU



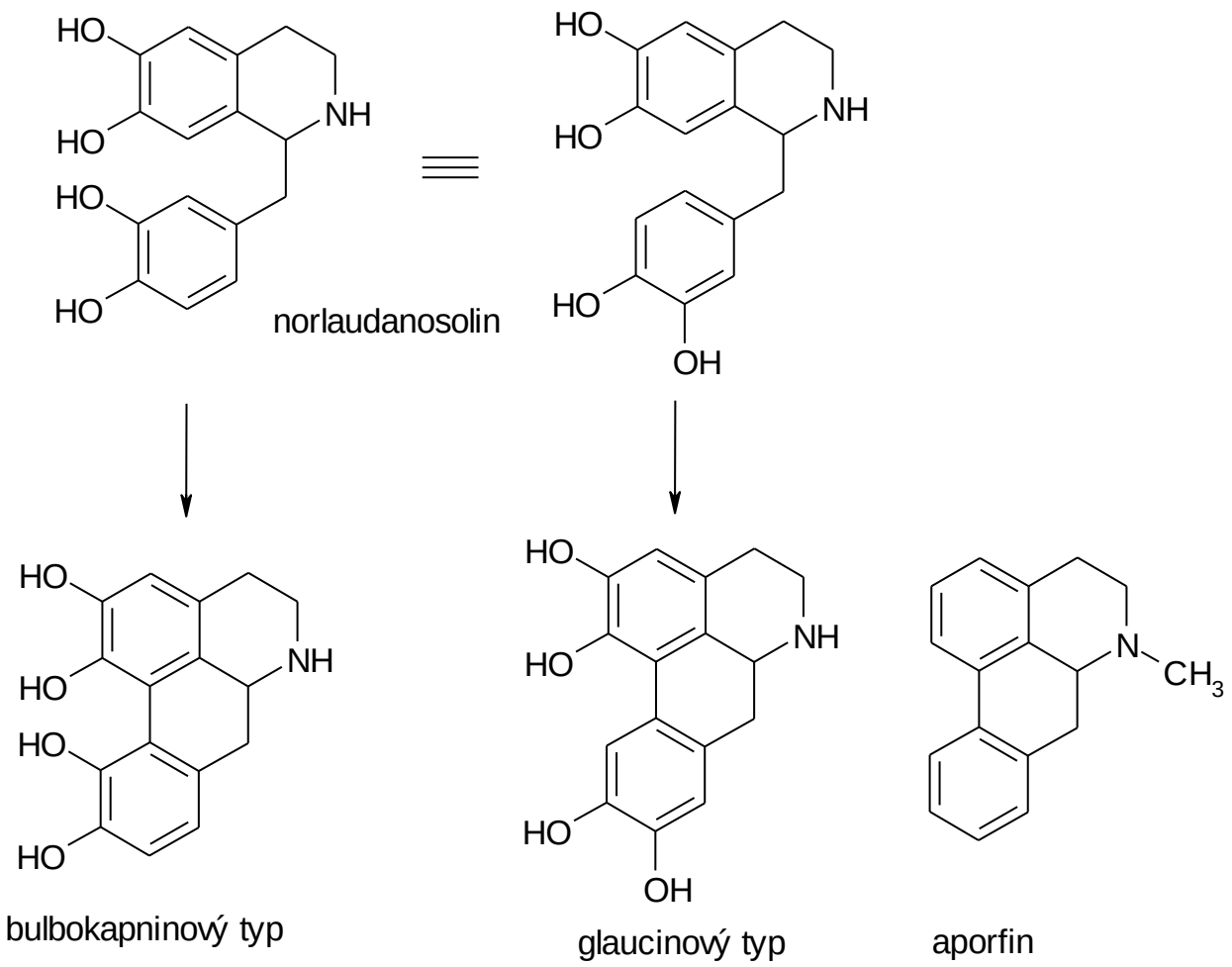




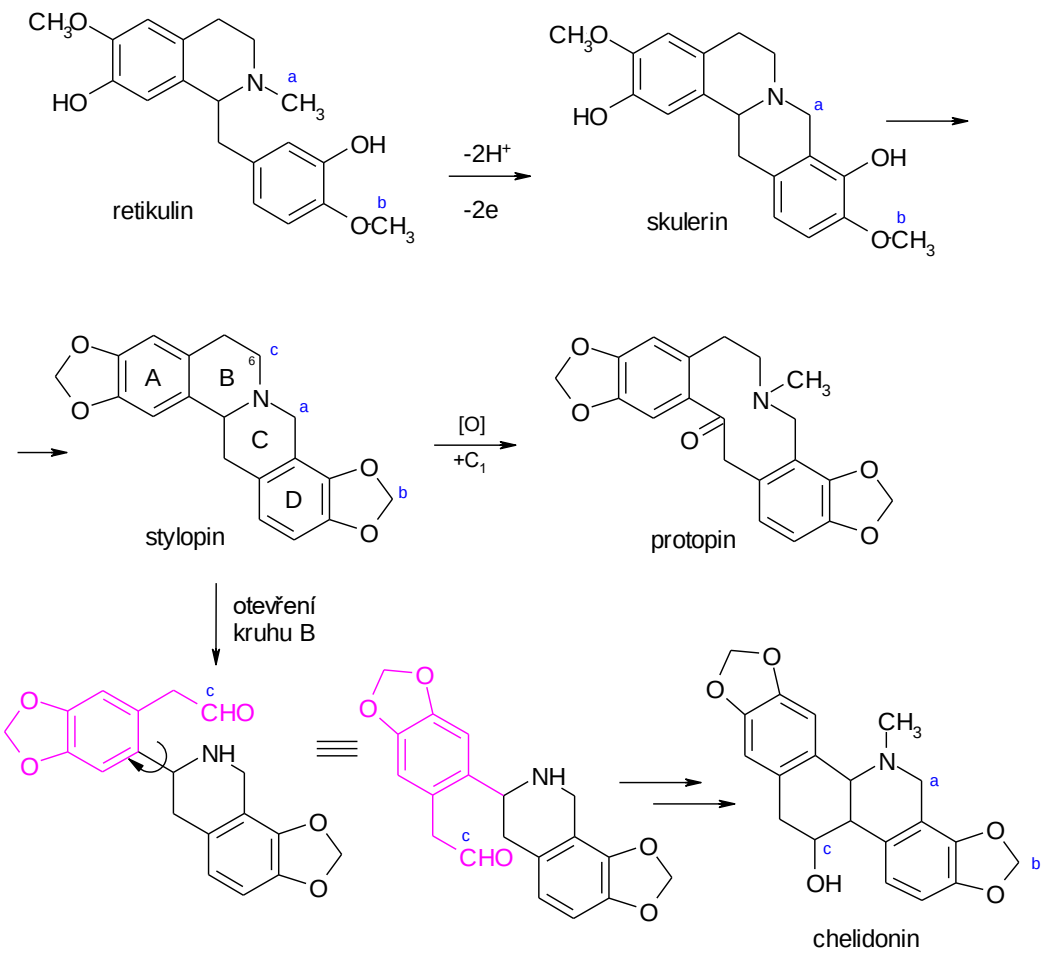
BIOSYNTHESA MORFINANOVÝCH ALKALOIDŮ



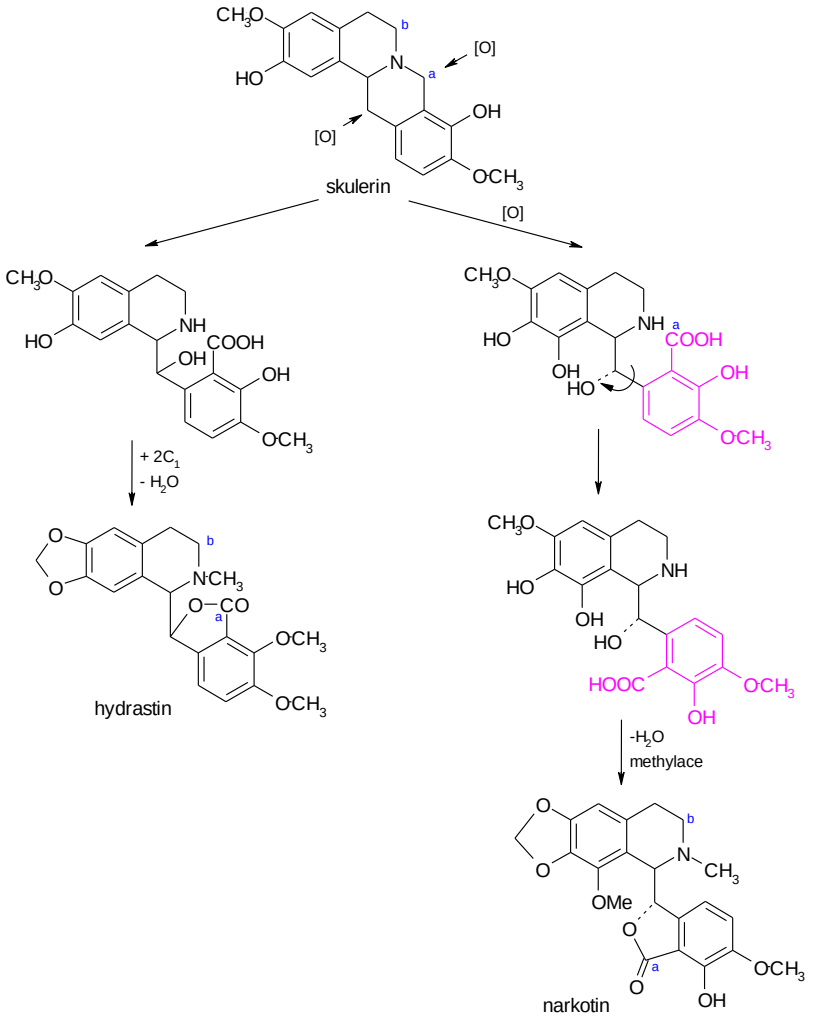
BIOSYNTHESA APORFINOVÝCH ALKALOIDŮ



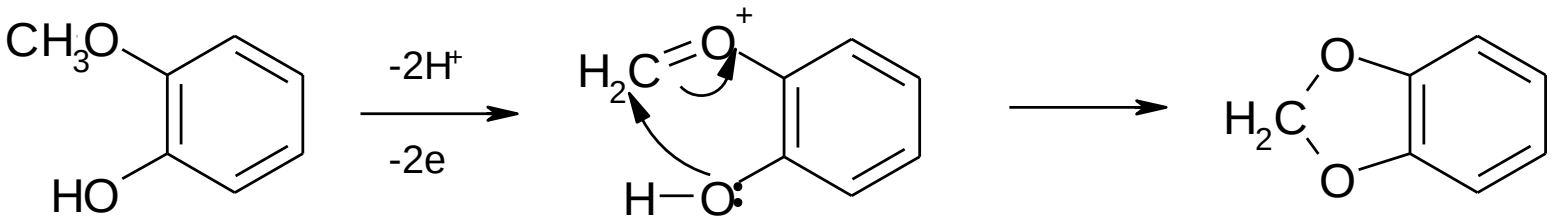
PROTOPINOVÉ A BENZOFENANTHRIDINOVÉ ALKALOIDY



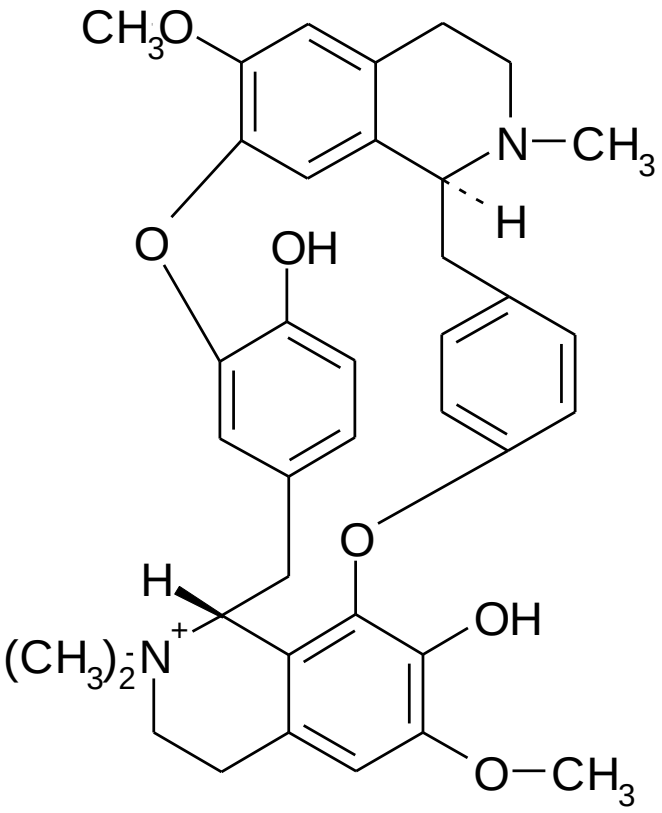
FTALIDTETRAISOCHINOLINOVÉ ALKALOIDY



TVORBA METHYLENDIOXY SKUPINY

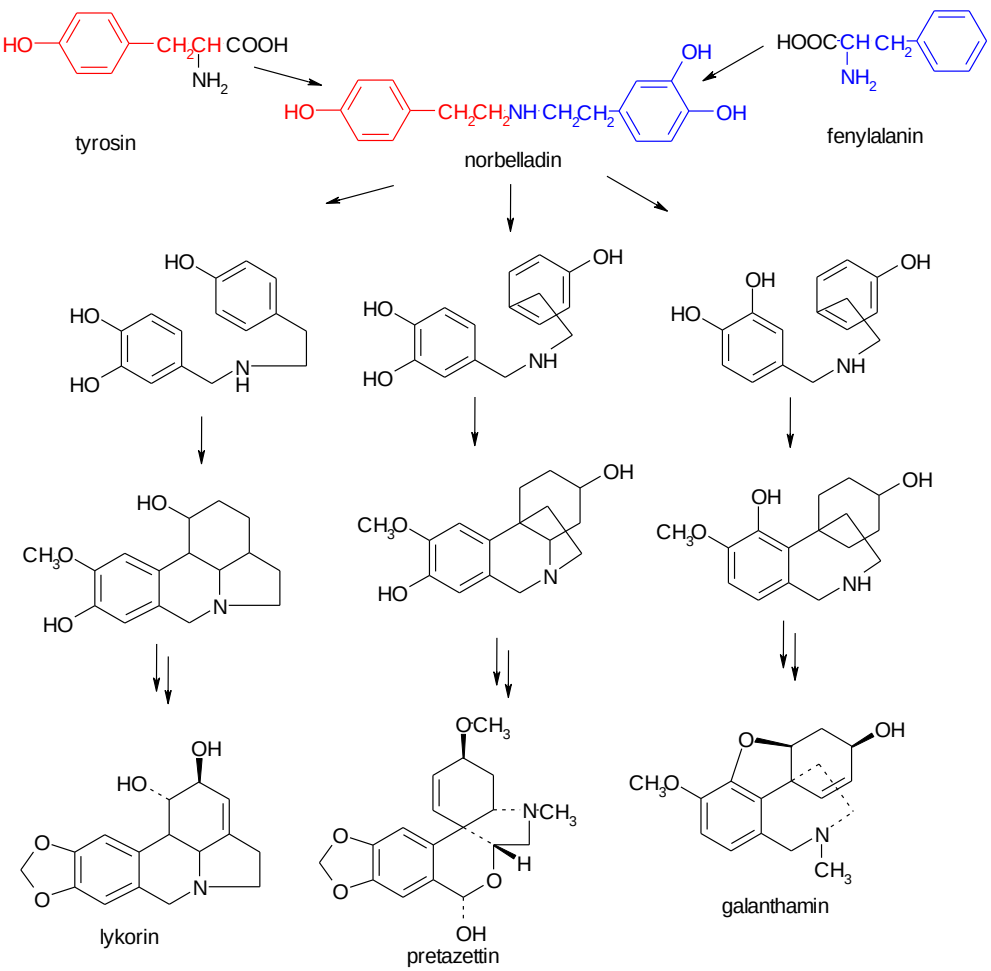


BISBENZYLISOCHINOLINOVÉ ALKALOIDY

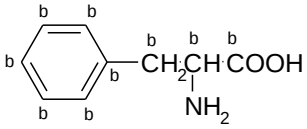


tubokurarin

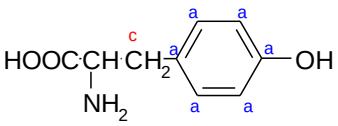
ALKALOIDY ČELEDI AMARYLLIDACEAE



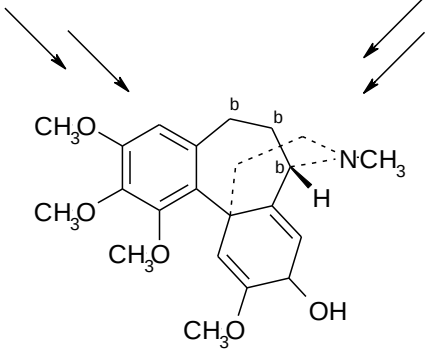
KOLCHICINOVÉ ALKALOIDY



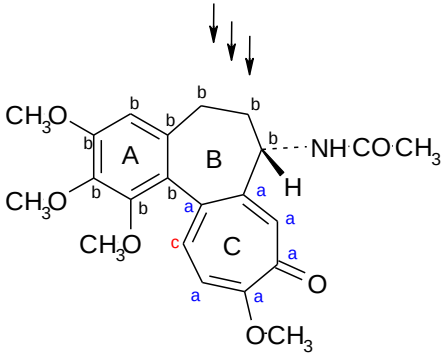
fenylalanin



tyrosin

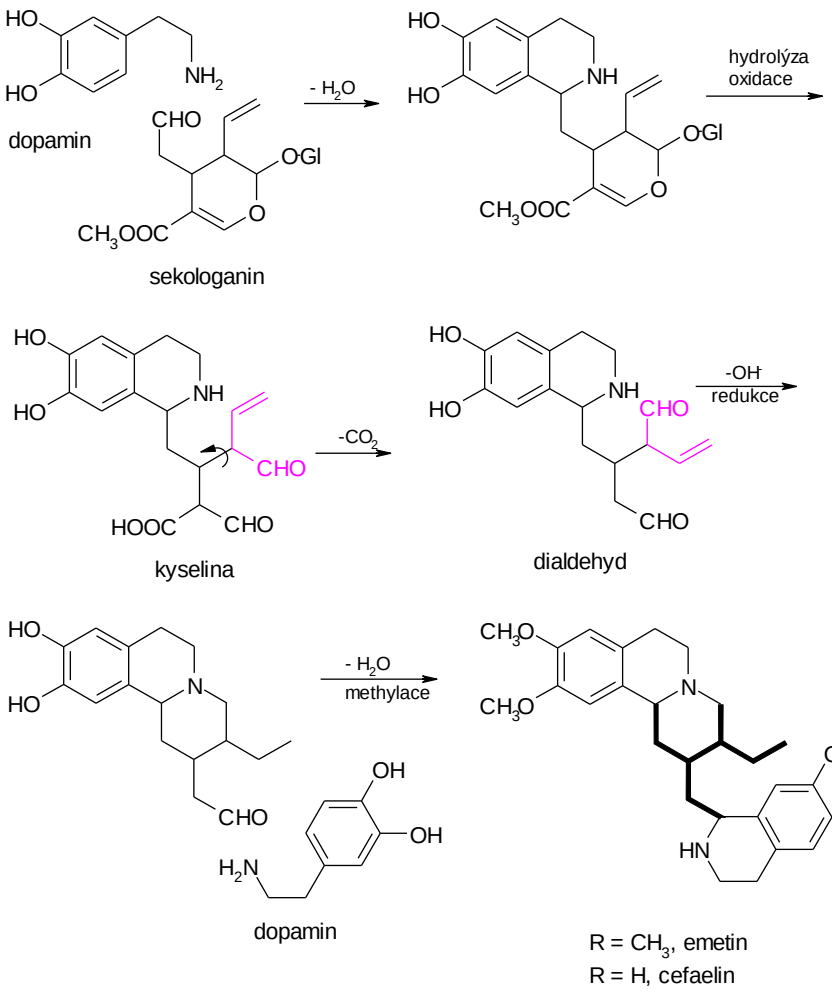


O-methylandrocymbin

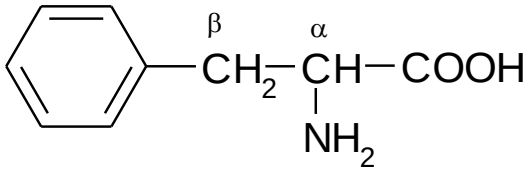


kolchicin

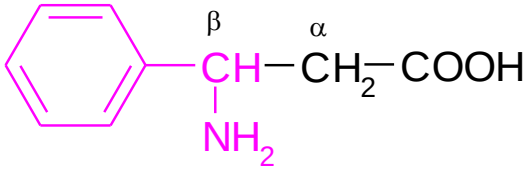
SLOŽENÉ BENZYLISOCHINOLINOVÉ ALKALOIDY



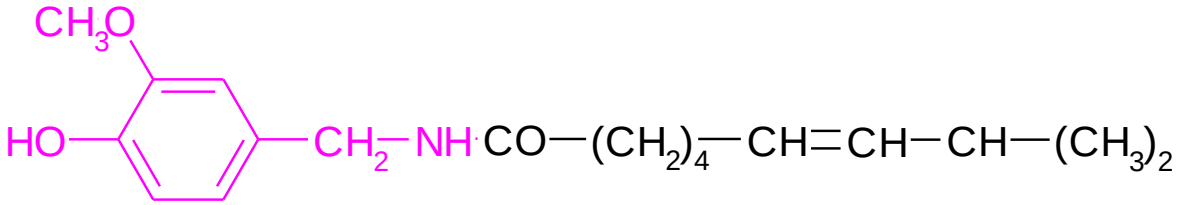
OSTATNÍ DUSÍKATÉ LÁTKY ODVOZENÉ OD FENYLALANINU



fenylalanin



kyselina β-fenyl-β-aminopropionová



kapsaicin

4-hydroxy-3-methoxybenzylamid kyseliny trans-8-methyl-6-nonenové

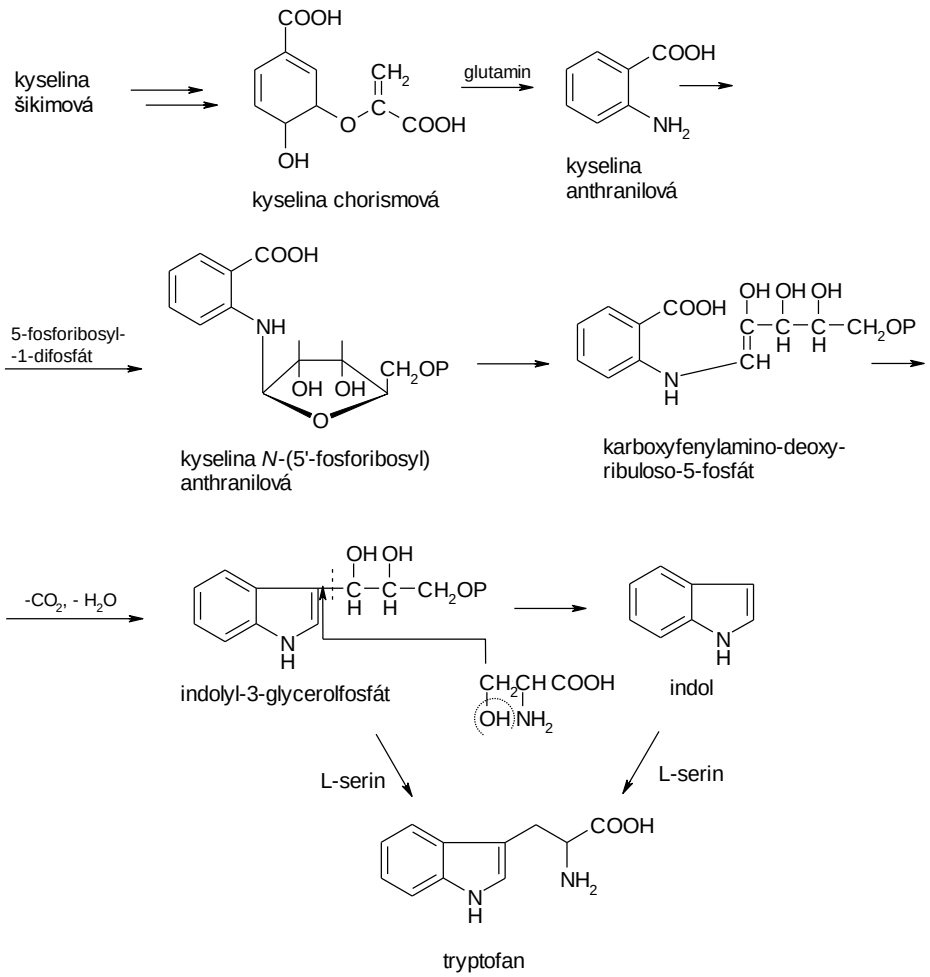
ALKALOIDY ODVOZENÉ OD TRYPTOFANU „INDOLOVÉ ALKALOIDY“

BOHATÝM A FARMACETICKY VÝZNAMNÝM ZDROJEM JSOU ZÁSTUPCI ČELEDÍ:

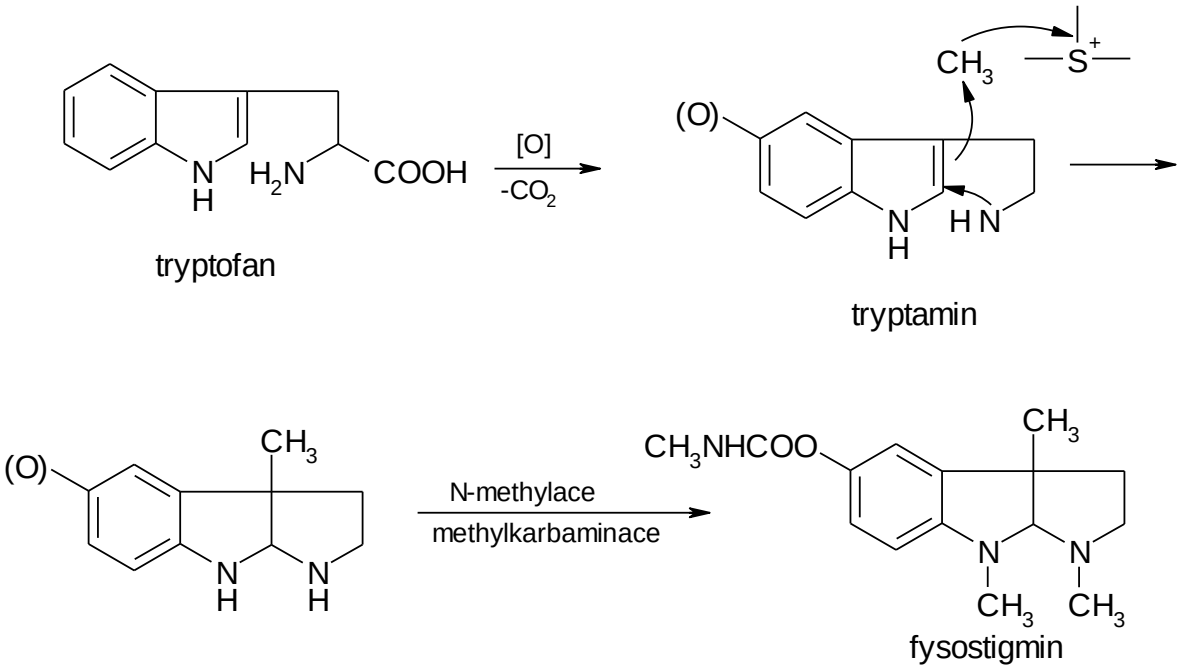
- APOCYNACEAE (Rauwolfia, Catharanthus, Aspidosperma)
- RUBIACEAE (Cinchona)
- LOGANIACEAEA (Strychnos)
- CLAVICIPITACEAE (Claviceps)
- EUPHORBIACEAE

SPOLUÚČAST HEMITERPENICKÉ NEBO MONOTERPENICKÉ JEDNOTKY

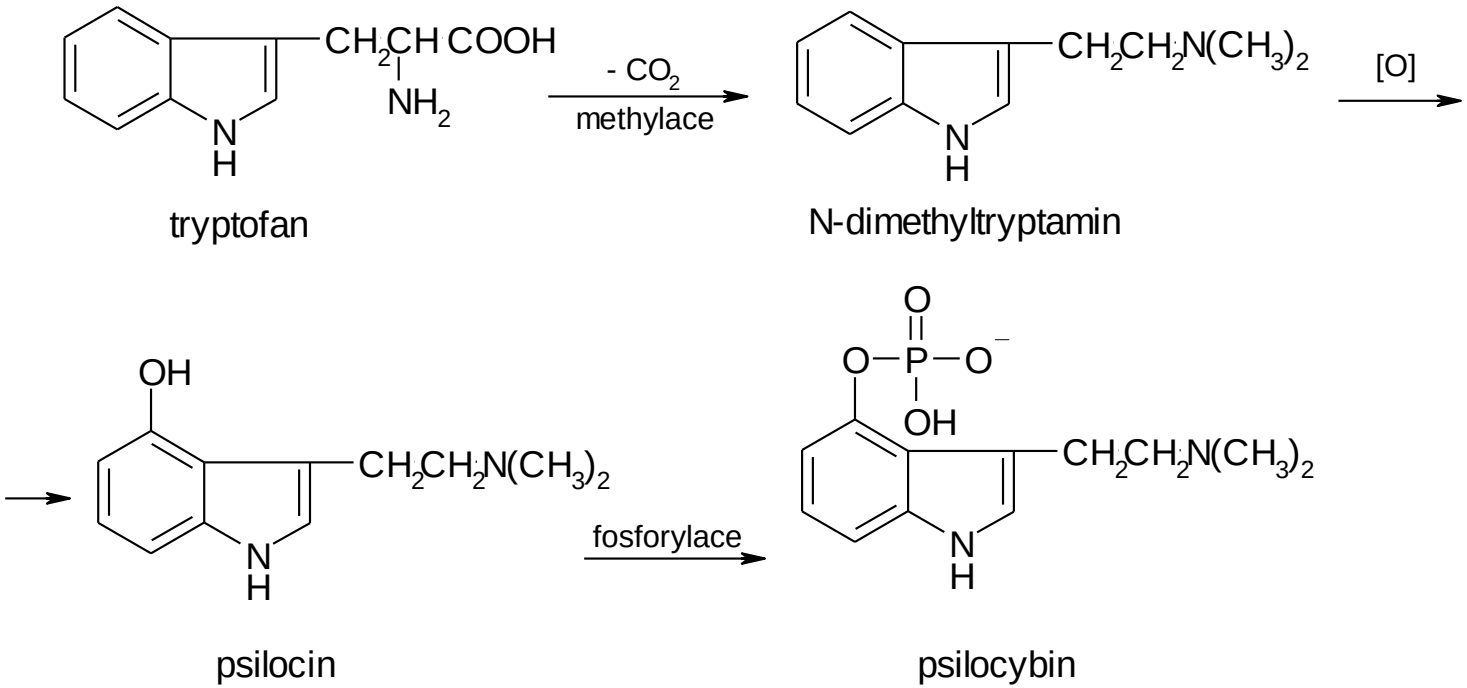
TVORBA TRYPTOFANU



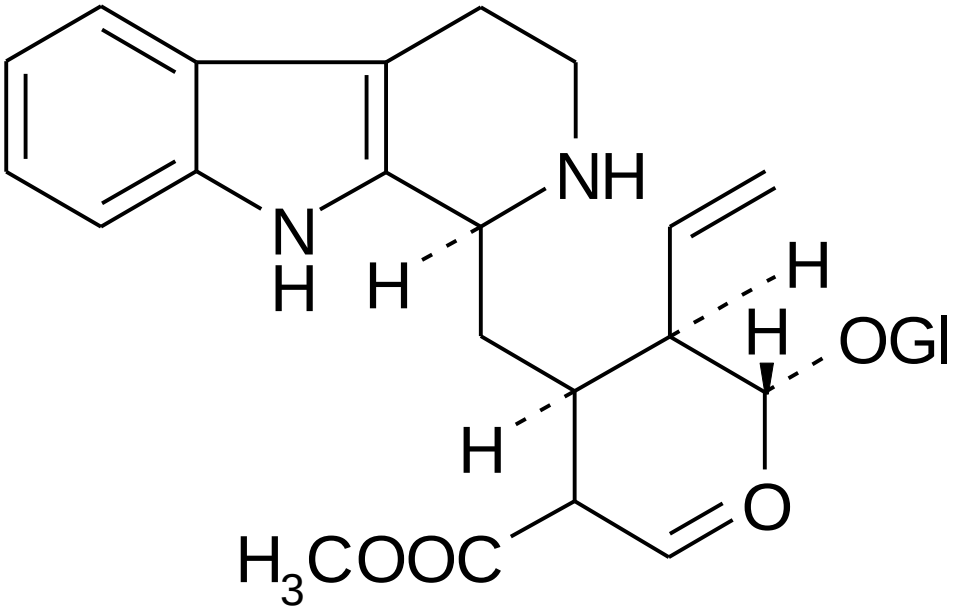
JEDNODUCHÉ INDOLOVÉ ALKALOIDY
INDOLYLALKYLAMINY



JEDNODUCHÉ INDOLOVÉ ALKALOIDY
INDOLYLALKYLAMINY

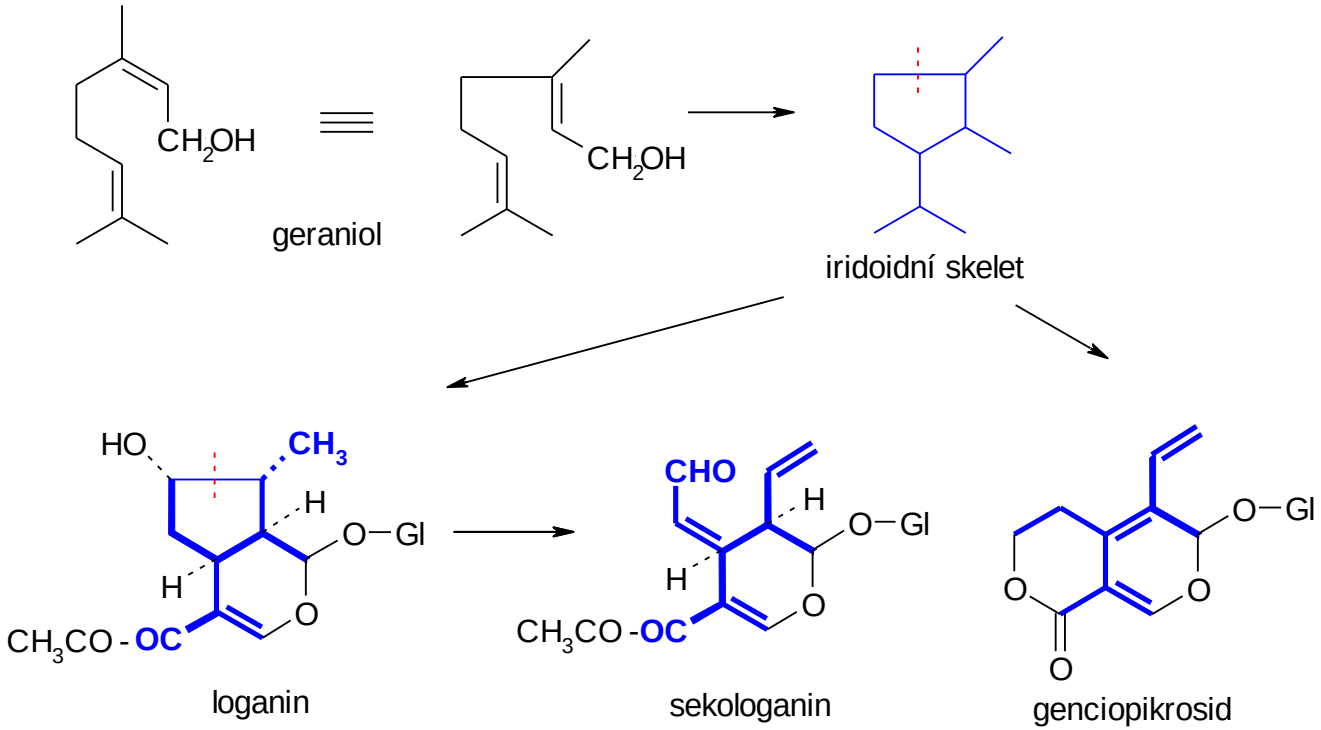


SLOŽENÉ INDOLOVÉ ALKALOIDY



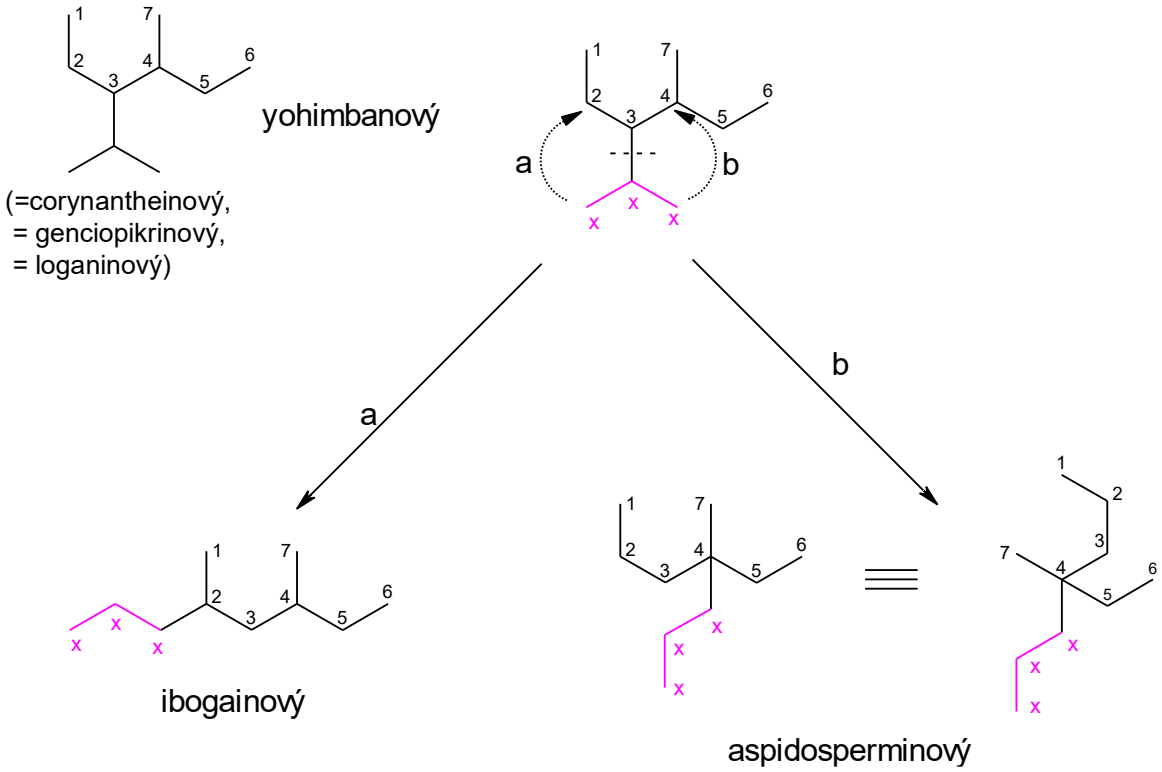
striktosidin

MONOTERPENICKÉ PREKURSORY

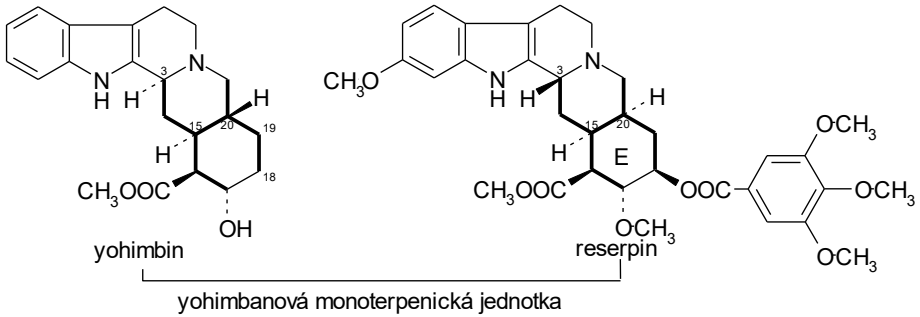


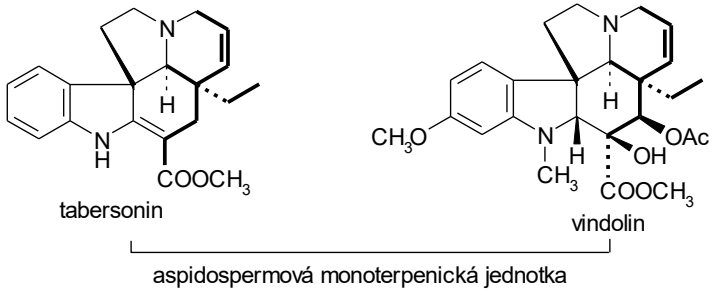
ROZDĚLENÍ PODLE MONOTERPENICKÉ SLOŽKY

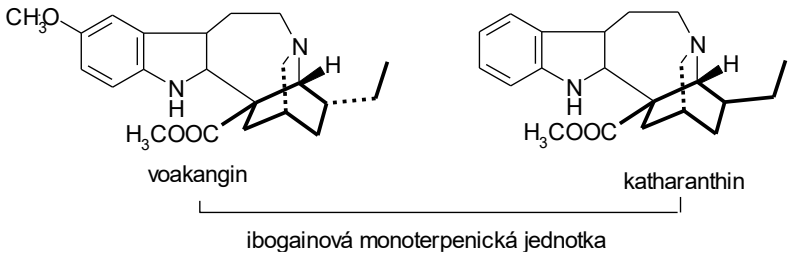
Typy monoterpenických prekurzorů



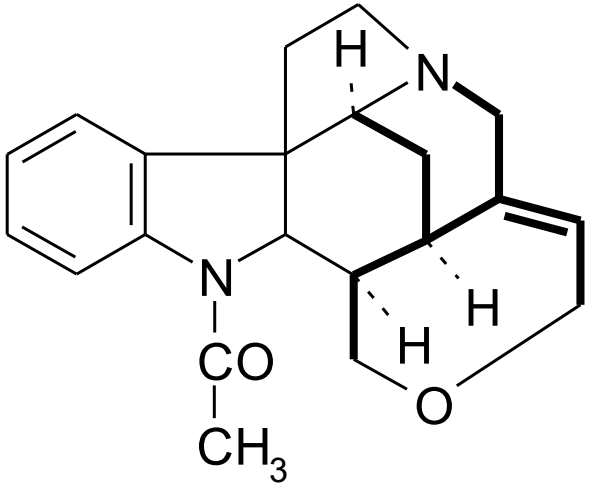
PŘÍKLADY


yohimbin
reserpin
yohimbanová monoterpenická jednotka

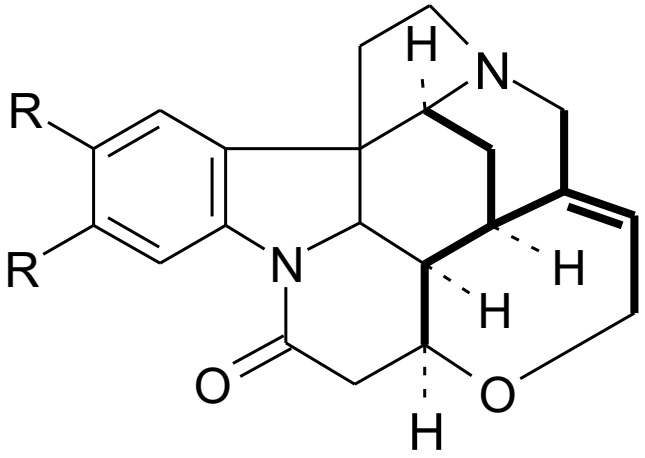

tabersonin
vindolin
aspidospermová monoterpenická jednotka


voakangin
katharanthin
ibogainová monoterpenická jednotka

ALKALOIDY STRYCHNOS NUX VOMICA

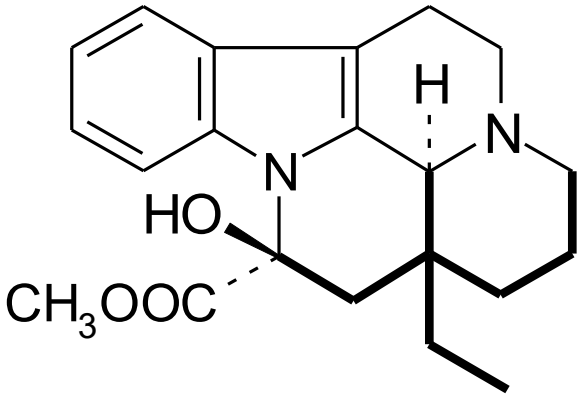


spermostrychnin

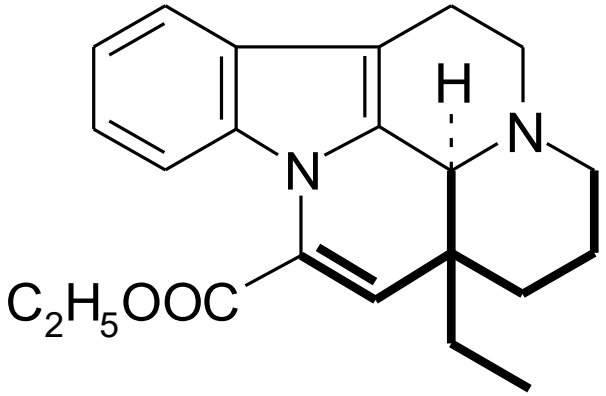


R = H, strychnin
R = OCH_3, brucin

ALKALOIDY VINCA MINOR



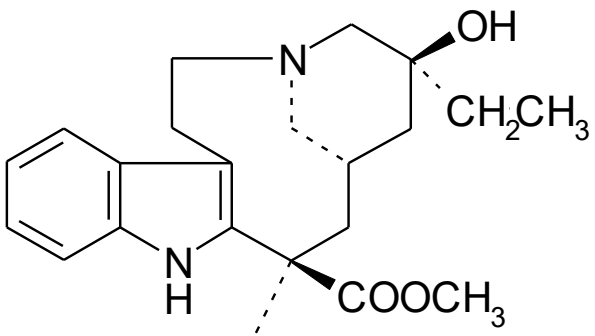
vinkamin



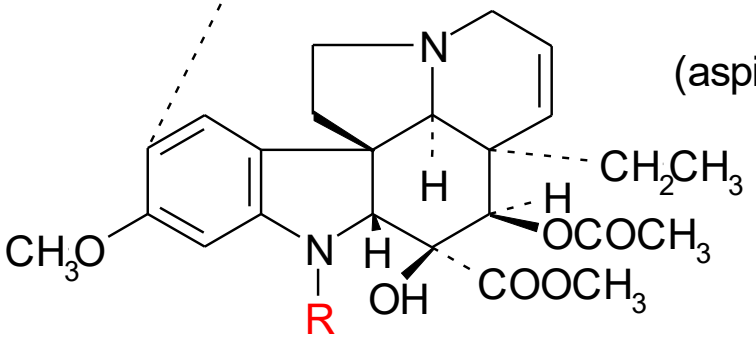
ethyl-apovinkaminát

DIMERNÍ INDOLOVÉ ALKALOIDY

CATHARANTHUS ROSEUS



katharanthin
(velbanamin)
(ibogainový typ)



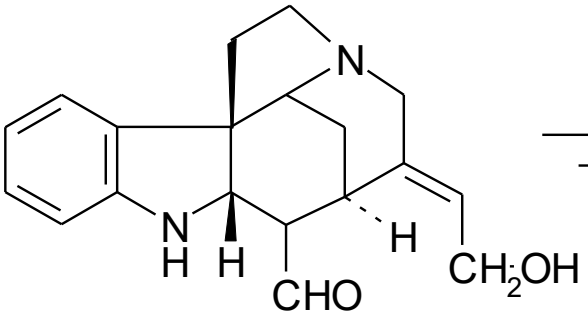
vindolin
(aspidosperminový typ)

R = CH_3, vinkaleukoblastin

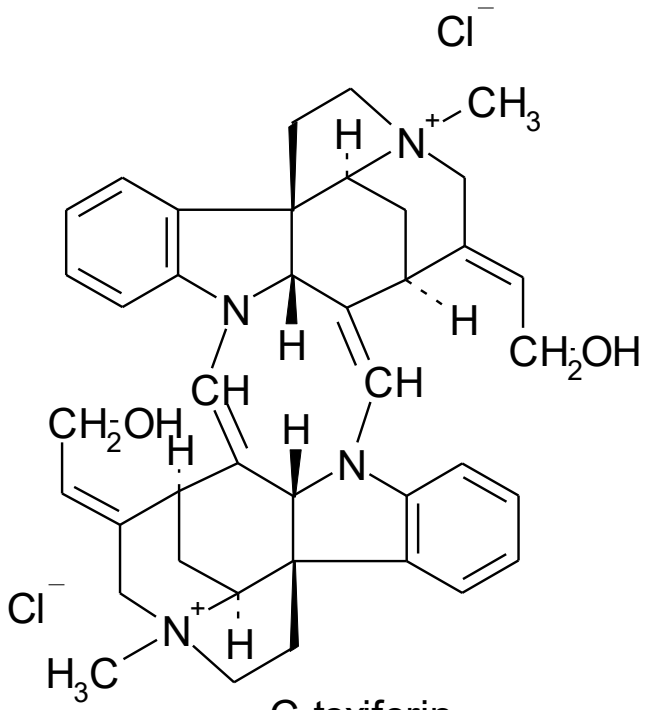
R = CHO, leukokrystin

DIMERNÍ INDOLOVÉ ALKALOIDY

STRYCHNOS TOXIFERA

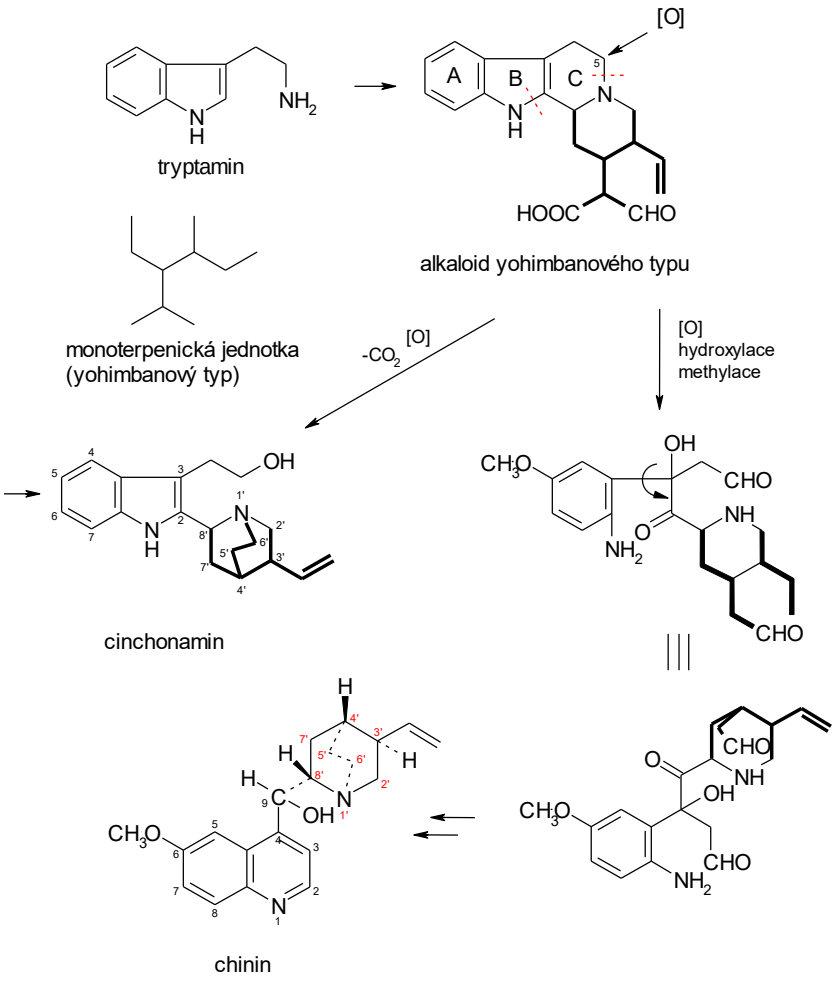


Wieland Gumlichův aldehyd
(karakurin VII)

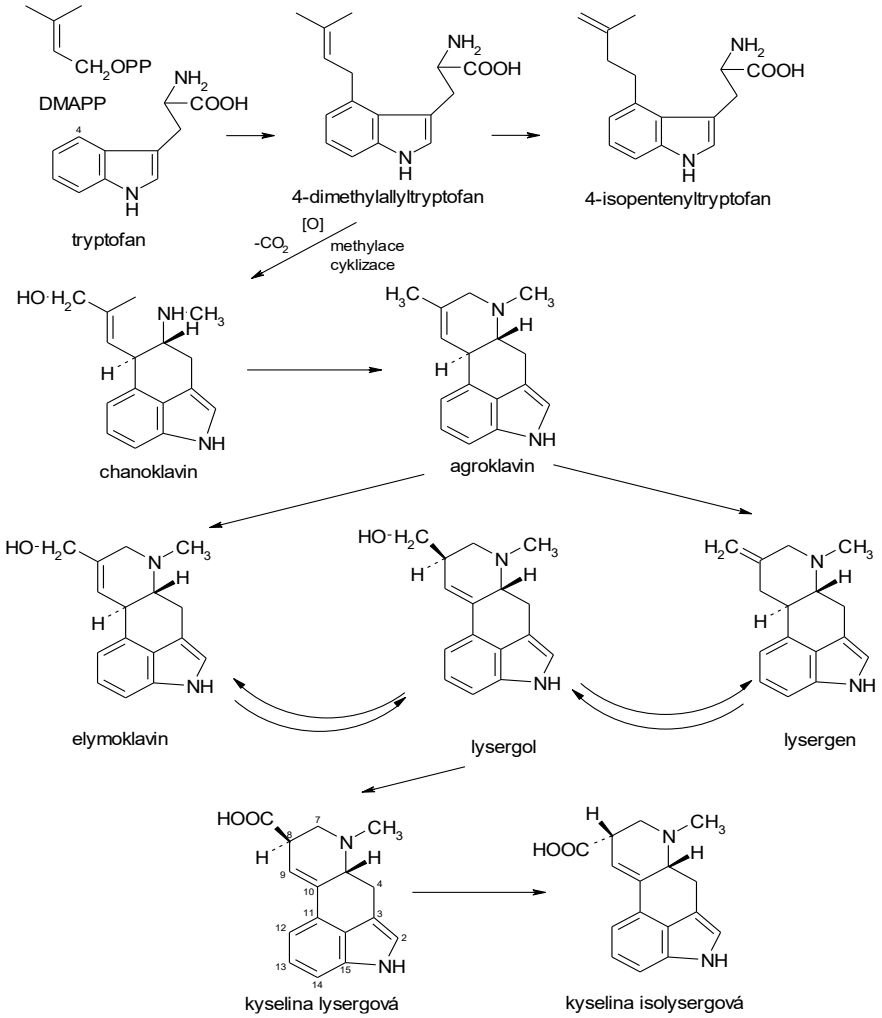


C-toxiferin

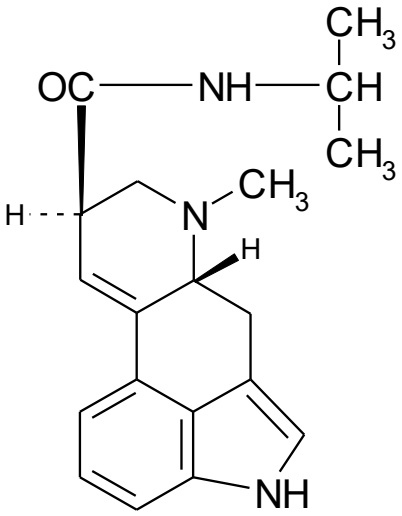
MONOTERPENICKÉ ALKALOIDY TYPU CHININU



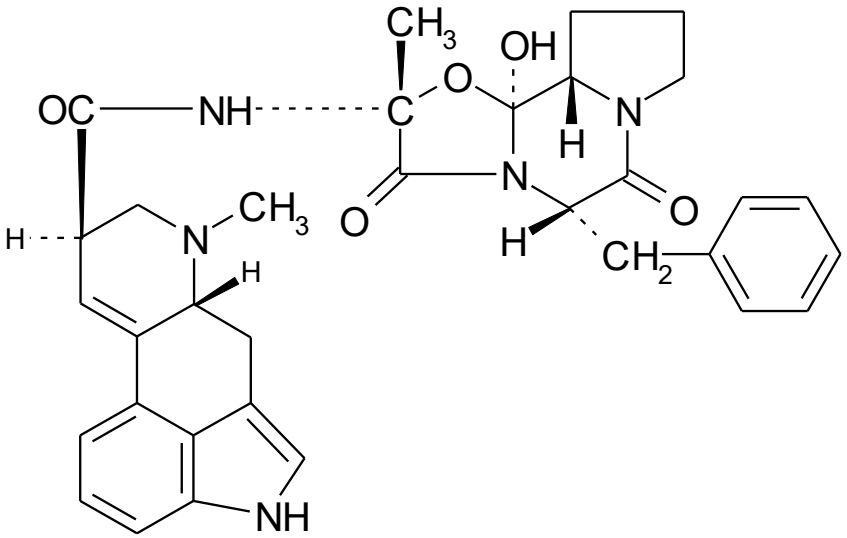
HEMITERPENICKÉ ALKALOIDY – NÁMELOVÉ



NÁMELOVÉ ALKALOIDY

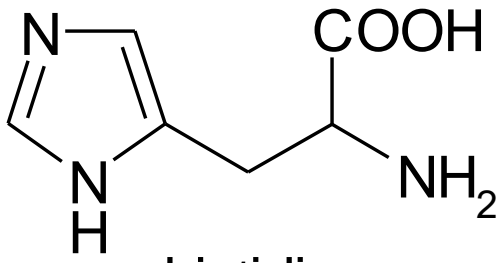


ergometrin

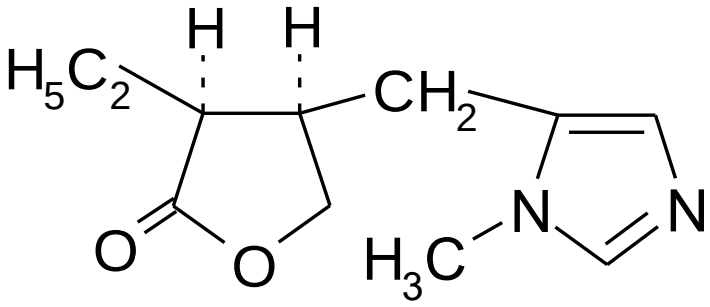


ergotamin

ALKALOIDY ODVOZENÉ OD HISTIDINU

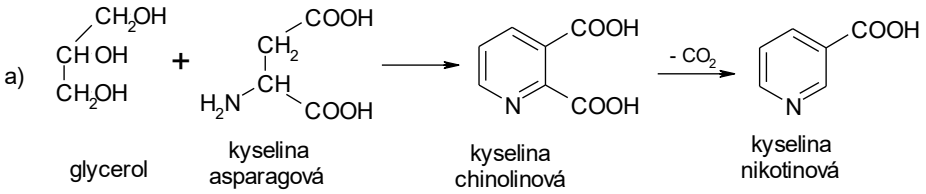


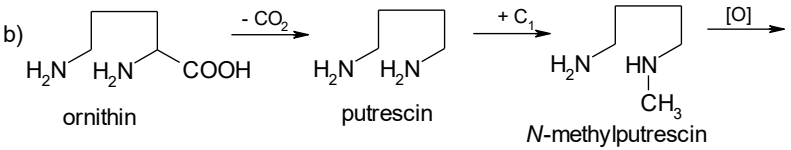
histidin

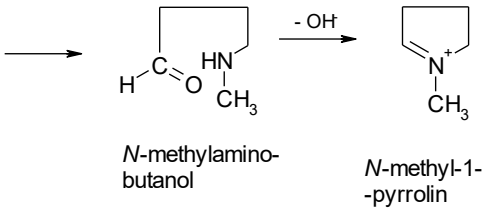


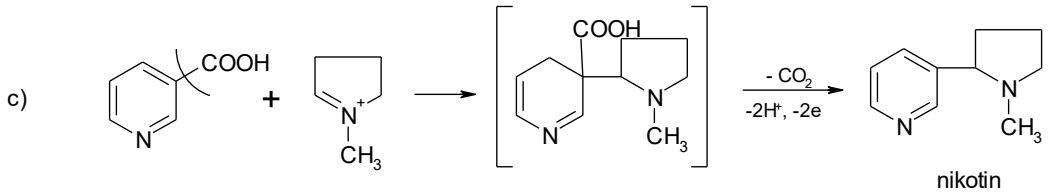
pilokarpin

ALKALOIDY ODVOZENÉ OD KYSELINY NIKOTINOVÉ

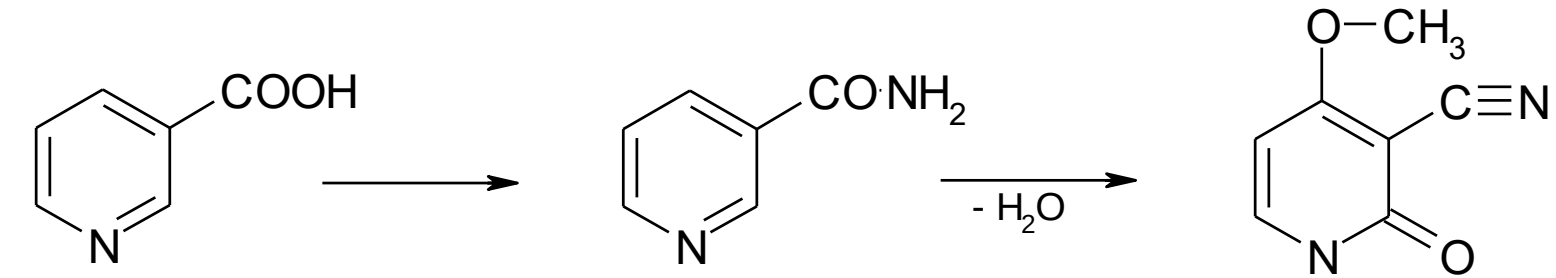








ALKALOIDY R. RICINUS

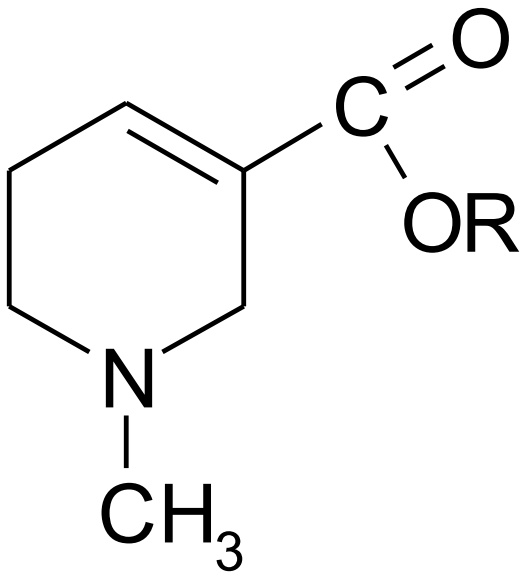


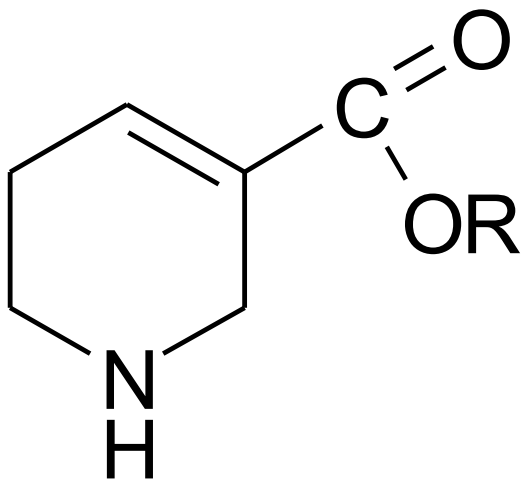
kyselina nikotinová

nikotinamid

ricinin

AREKOVÉ ALKALOIDY





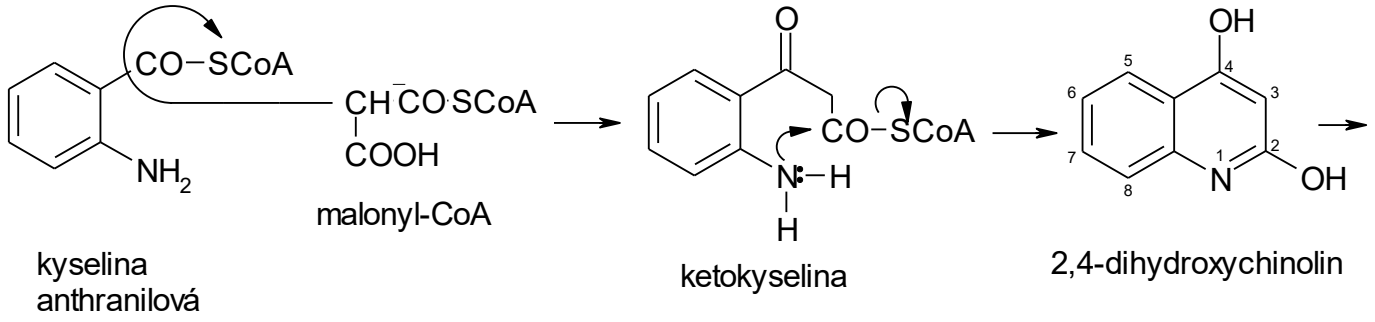
R = CH_3, arekolin

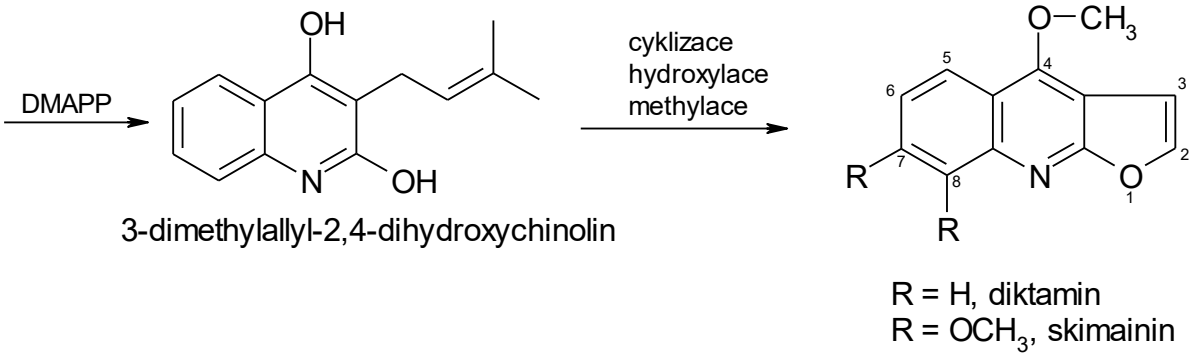
R = H, arekaidin

R = CH_3, guvakolin

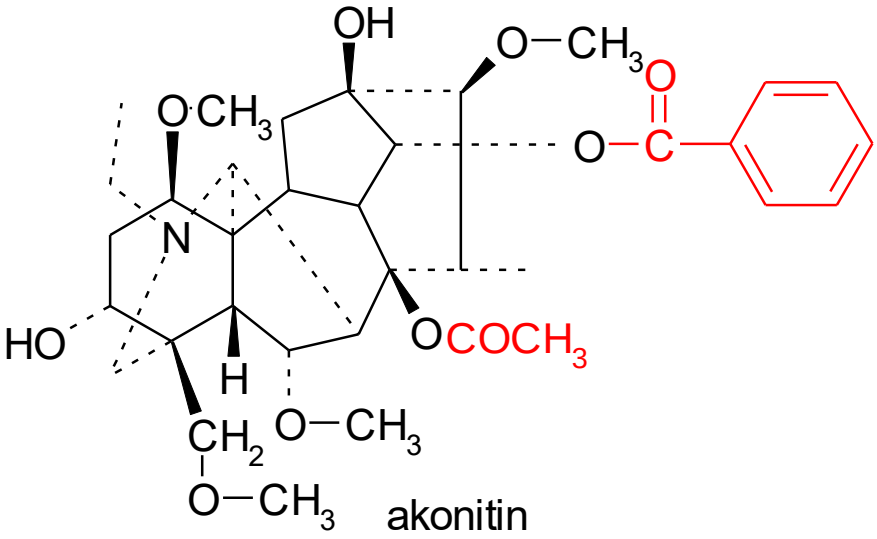
R = H, guvacin

ALKALOIDY ODVOZENÉ OD KYSELINY ANTHRANILOVÉ

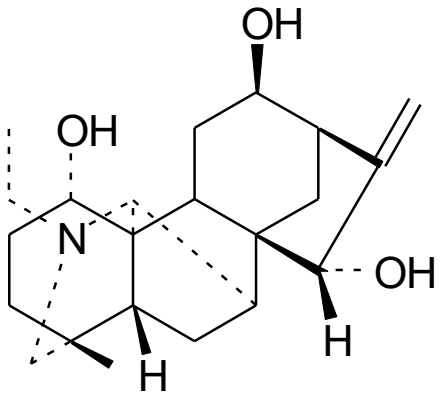




TERPENICKÉ ALKALOIDY

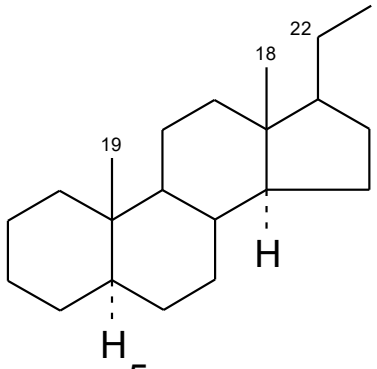


akonitin

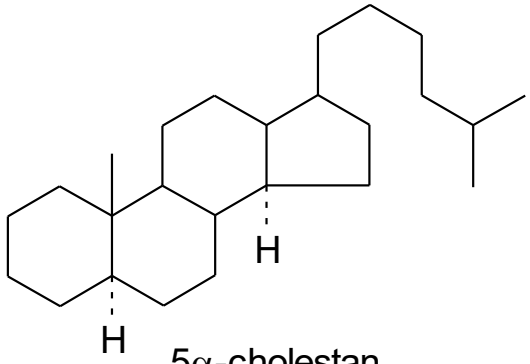


napelin

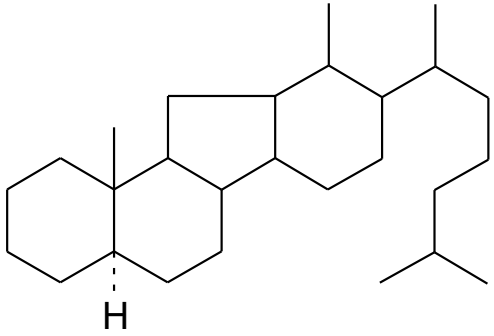
STEROIDNÍ ALKALOIDY



5α-pregnan

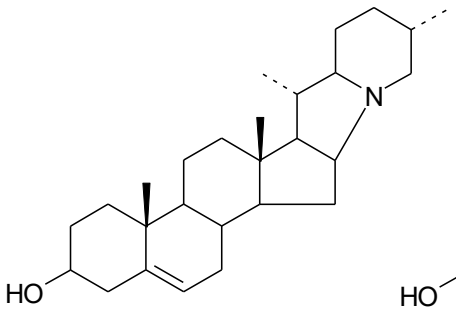


5α-cholestan

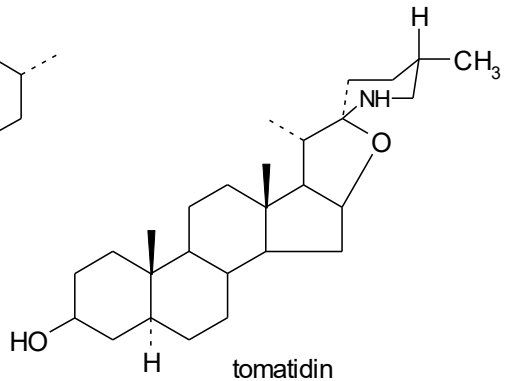


C-nor-D-homo-5α-cholestan

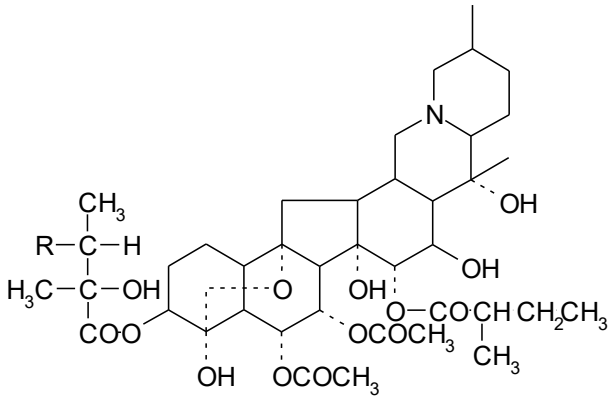
STEROIDNÍ ALKALOIDY



solanidin

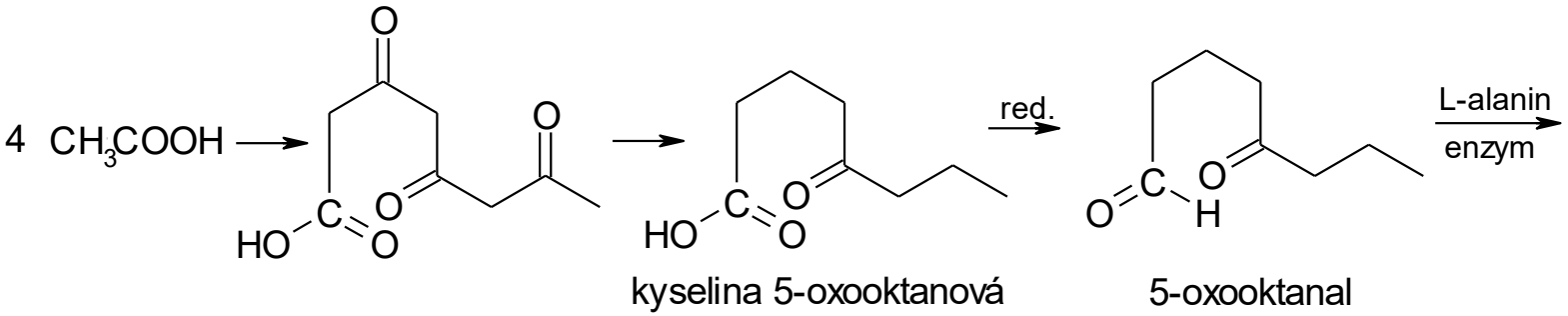


tomatidin



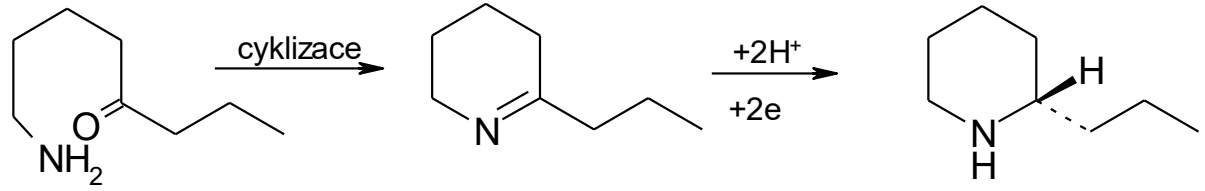
R = H, protoveratrin A
R = OH, protoveratrin B

ALKALOIDY CONIUM MACULATUM



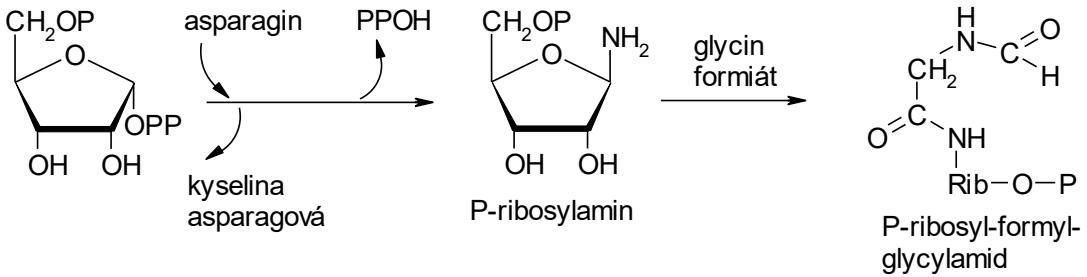
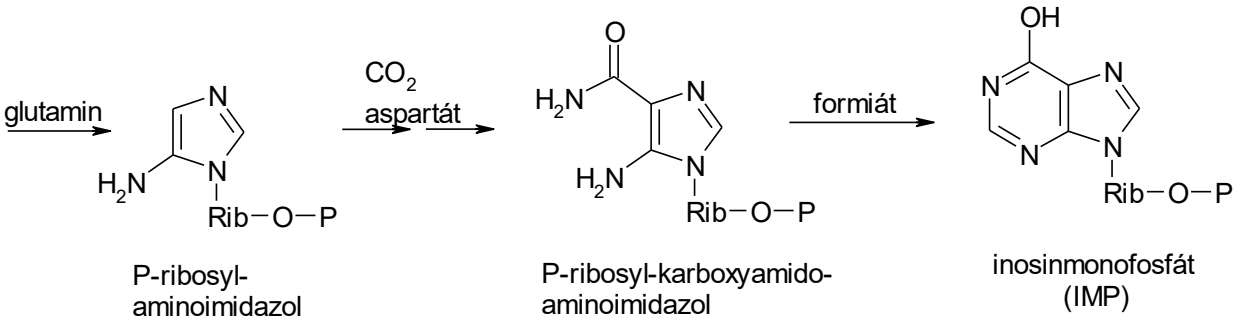
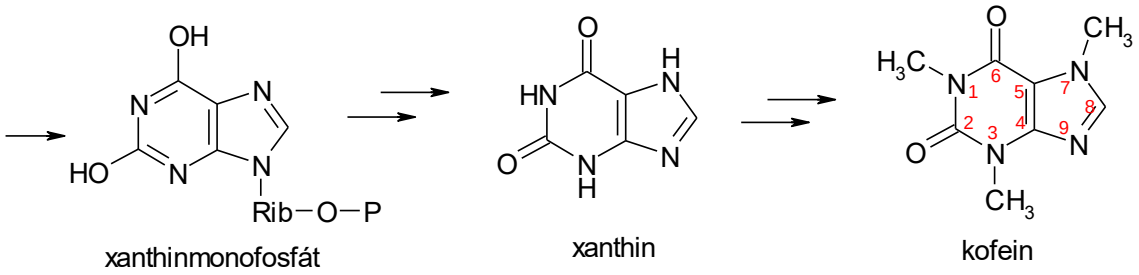
kyselina 5-oxooktanová

5-oxooktanal



5-oxooktylamin

γ-konicein

koniin

DERIVÁTY PURINU