

ALKALOIDY

Obsah

ÚVOD	3
METODIKA PRÁCE.....	4
VLASTNÁ PRÁCA	5
Stručná charakteristika alkaloidov	5
Klasifikácia alkaloidov.....	7
ALKALOIDY ZALOŽENÉ NA PYRIDÍNE	7
ALKALOIDY ZALOŽENÉ NA INDOLE A IMIDAZOLE	7
ALKALOIDY ZALOŽENÉ NA TROPÍNE	8
ALKALOIDY ZALOŽENÉ NA CHINOLÍNE	9
ZÁVER.....	10
ZOZNAM LITERATÚRY	11
Register pojmov	12
Zoznam obrázkov	12

ÚVOD

Chemická výroba liečiv, založená na izolácii účinných látok z rastlín, je významnou zložkou farmaceutického priemyslu. Z rastlín získavame veľa dôležitých a terapeuticky nepostrádateľných liečiv. Medzi ne patria predovšetkým alkaloidy. Veľké percento ľudskej populácie v styku s týmto termínom nemá úplne jednoznačnú predstavu o tom, ako ho možno čo najvýstižnejšie definovať, čo doslovne znamená a zároveň aké zlúčeniny zahŕňa. Hlavne tento dôvod ovplyvnil naše rozhodnutie zamerať sa na dôkladnú analýzu tejto problematiky.

Alkaloidy sú v podstate rozsiahlou, nejednotnou skupinou prírodných dusíkatých látok s výrazným biologickým účinkom. Definujú sa ako organické zlúčeniny s jedným alebo niekoľkými dusíkovými atómami amínového charakteru v molekule. Sú produktom životnej činnosti rastlín. Majú pravdepodobne ochrannú úlohu, pretože chránia rastlinu pred škodlivými vplyvmi prostredia. Sú aj detoxikačnými produktmi dusíkatých látok. Vo väčších množstvách sú prudkými jedmi, v malých dávkach však pôsobia ako liečivá s veľkým terapeutickým účinkom. Preto sa viaceré alkaloidy oddávna používajú ako cenné liečivá. Aj z nášho pohľadu je teda veľmi dôležité nepodceňovať túto skupinu alkaloidných zlúčenín a pomocou štúdií rôznych materiálov a publikácii objaviť ich pozitívne aj negatívne účinky a vplyvy na ľudský organizmus.

METODIKA PRÁCE

Žijeme vo svete, ktorý sa neustále vyvíja, kráča rýchlym tempom dopredu a obohacuje sa o nové objavy. No žiaľ aj počet rozličných ochorení sa vždy zvyšuje, a preto ľudstvo potrebuje účinné liečivá. Mnohé sú izolované z rastlín, ktoré obsahujú alkaloidy. Prostredníctvom narácie vo forme rozhovorov s vybranou vzorkou ľudí v poslednom období sme zistili, že u nich prevláda istá nevedomosť v tomto odbore.

Tento fakt predstavoval náš hlavný dôvod zvoliť si problematiku alkaloidov. Treba povedať, že zhromažďovanie poznatkov bolo dosť náročné, no pracovníci Okresnej knižnice Dávida Gutgesela v Bardejove a aj niektorí naši známi nám poskytli dôležité materiály. V dôsledku dôkladného preštudovania získaných dokumentov sa nám podarilo vniknúť do tejto problematiky a vo vlastnej práci spracovať všetky zistené fakty a aj pre nás nové poznatky, prostredníctvom ktorých si budeme môcť rozšíriť obzor vedomostí v tejto oblasti.

VLASTNÁ PRÁCA

Stručná charakteristika alkaloidov

Alkaloidy sú prírodné organické látky zásaditej povahy¹, ktoré obsahujú jeden alebo viac atómov dusíka amínového charakteru. Dusíkový atóm je prevažne zabudovaný v heterocykle, menej často v alifatickom reťazci. Vyskytujú sa v rôznych druhoch asimilujúcich



obr 1 Pyridín

rastlín, zväčša vo vyšších krytosemenných rastlinách, jednoklíčnych ale najmä v dvojklíčnych, v čeľadiach *Amaryllidaceae*, *Apocynaceae*, *Berberidaceae*, *Buxaceae*, *Cactaceae*, *Celastraceae*, *Fabaceae*, *Fumariaceae*, *Lauraceae*, *Magnoliaceae*, *Menispermaceae*, *Papaveraceae*, *Rubiaceae*, *Rutaceae*, *Solanaceae*. Výnimočne boli zistené v rastlinách nahosemenných, v hubách, prasličkách a plavúňoch.

V rastlinách sú viazané zvyčajne na organické kyseliny, ako na kyselinu šťaveľovú, jablčnú, citrónovú, vínnu, mekónovú, chinovú a iné. Zriedkavejšie sa vyskytujú voľne.

Obsah alkaloidov v rastline kolíše. Závisí od vegetačného obdobia, kvality a pH pôdy, vlhkosti, obsahu dusíkatých látok a iných podmienok. Rastlina pestovaná v rozličných častiach sveta nemusí obsahovať rovnaké množstvo alkaloidov.

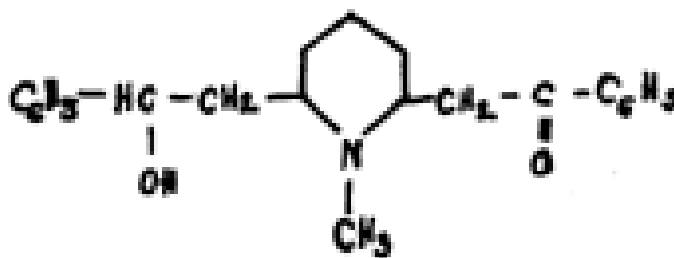
Z chemického hľadiska sú alkaloidy okrem nepatrných výnimiek látky tuhé (tekutý je koniín, nikotín, sparteín) a bezfarebné (žltý je berberín). Bázy sú opticky aktívne (neaktívny je papaverín), a to prevažne ľavotočivé (pravotočivý je cinchonín).

Alkaloidy ako zásady tvoria s kyselinami krystalické soli (sírany, chloridy), ktoré sú rozpustné vo vode. preto sa v praxi viac používajú než voľné zásady, ktoré sú vo vode ťažko rozpustné alebo úplne nerozpustné. Zásady sa však rozpúšťajú v organických rozpúšťadlách.

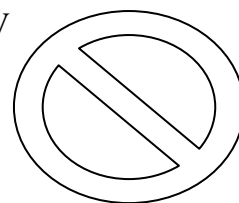
Alkaloidy sa získavajú izoláciou z rastlinného materiálu. Niektoré boli pripravené synteticky. Takmer všetky alkaloidy sa zrážajú rozličnými činidlami z roztokov svojich solí, napríklad Majerovým

činidlom,
kyselinou
fosfomolybdénovo
u, roztokom tanínu,
chloridom
ortuťnatým,
kyselinou pikrovou
a pod. Kvalitatívne
sa určujú
charakteristickými
farebnými
reakciami.

obr 2 Lobelín



Mnohé alkaloidy sú už v malých dávkach fyziologicky veľmi účinné. V lekární sa uskladňujú medzi jedmi a separandami (A), niektoré patria medzi omomné látky. Štruktúra väčšiny alkaloidov je veľmi zložitá.



¹ alkali = zásada



obr 3 Fauna a flóra

Klasifikácia alkaloidov

Alkaloidy rozdeľujeme podľa základných kruhov, na ktorých sú založené, na 9 skupín:

- alkaloidy založené na pyridíne
- alkaloidy založené na indole a imidazole
- alkaloidy založené na tropíne
- alkaloidy založené na chinolíne
- alkaloidy založené na izochinolíne
- alkaloidy založené na fenantréne
- skupina purínových alkaloidov
- námeľové alkaloidy
- nezaradené alkaloidy

ALKALOIDY ZALOŽENÉ NA PYRIDÍNE

Pyridín (obr.1) je šesťčlánkový heterocyklický kruh s jedným heteroatómom – dusíkom. Na pyridíne sú založené alkaloidy lobelín a nikotín.

LOBELÍN

Lobelín (obr.2) je hlavným alkaloidom severoamerickej rastliny *Lobelia inflata* (lobelka nadutá). Bol pripravený aj synteticky. Báza je kryštalická látka. Uvádza sa ako chlorid lobelínia – *Lobelinium chloratum*. Je to biely kryštalický prášok horkej chuti, zle rozpustný vo vode. Lobelín sa používal ako prostriedok povzbudzujúci dýchanie, najmä pri otravách narkotikami, derivátmi kyseliny barbiturovej, kyslíčnikom uhoľnatým a kyanovodíkom. Jeho účinok trvá veľmi krátko. Lobelín je súčasťou antiastmatických prípravkov: *Asthmín*, *Antasthman*, *Felsol*.

NIKOTÍN

Nikotín (obr.3) sa vyskytuje najmä v listoch a koreňoch rastliny *Nicotiana tabacum* (tabak virgínsky). Báza je bezfarebná tekutina, ktorá na vzduchu hnedne. Má tabakový zápach.

Nikotín je veľmi jedovatý. Fajčením tabaku sa dostáva s inými látkami do organizmu a pôsobí naň nepriaznivo. Ovplyvňuje najmä krvný obeh, činnosť srdca, dýchanie, tráviace ústroje a nervovú sústavu. Pri akútnej otrave môže zaviniť smrť obrna dýchacích orgánov

Príznaky chronickej otravy nikotínom u fajčiarov sú rozličné. Prejavujú sa najmä zmenami v činnosti srdca, obehovými poruchami vo vencovitých cievach a poruchami tráviacich ústrojov. Vplyv fajčenia na vznik pľúcnej rakoviny je nepopierateľný.

Nikotín sa používa v poľnohospodárstve vo forme postrekov ako insekticíd.

ALKALOIDY ZALOŽENÉ NA INDOLE A IMIDAZOLE

Indol (obr.4) sa skladá z kondenzačne spojených jadier benzénu a pyrolu. Imidazol (obr.5) je päťčlánkový kruh s dvoma heteroatómami. Z farmaceuticky dôležitých alkaloidov sú na týchto kruhoch založené alkaloidy pilokarpín, fyzostigmín, rezerpín, johimbín a strychnín.

PILOKARPÍN

Pilokarpín sa získava z listov rastliny *Pilocarpus jaborandi* (mrštnoplod malolistý), rastúcej v Južnej Amerike. Báza je olejovitá tekutina. Uvádza sa ako chlorid pilokarpínia – *Pilocarpinium chloratum*.

Chlorid pilokarpína tvorí bezfarebné hygroskopické kryštáliky rozpustné vo vode. Používa sa v očnom lekárstve vo forme kvapiek (*Pilocarpin Spofa*). Zúžuje zrenicu a znižuje vnútroočný tlak.

FYZOSTIGMÍN

Fyzostigmín = eserín (obr.6) obsahuje rastlina *Physostigma venenosum* (plúzgiernatec jedovatý), rastúca v Afrike. Uvádza sa ako salican fyzostigmína – *Physostigminium salicylum*.

Salicylan fyzostigmína tvorí bezfarebné ihličkovité kryštáliky. Na vzduchu sú svetlé a pôsobením vlhkosti sa rozkladajú. Roztoky sa pripravujú bezprostredne pred použitím, nesmú sa sterilizovať varom. Fyzostigmín je prudko jedovatý! Používa sa v očnom lekárstve vo forme kvapiek a v neurológii vo forme injekcií.

REZERPÍN

Rezerpín = serpasil je nositeľ účinku *Rauwolfie* – rod rastlín v tropických a subtropických oblastiach Afriky, Ameriky a Ázie, ktorého rastliny používali domorodci ako lieky proti hadiemu uštipnutiu, proti bodnutiu hmyzom a aj ako upokojujúci prostriedok.

Rezerpín tvorí biele, vo vode ťažko rozpustné kryštáliky. Uvádza sa ako *Reserpinum* a *Tabuleta reserpini*. Roztoky sú nestále, na svetle strácajú účinnosť. Uskladňujú sa v tmavých nádobách. Používa sa na zníženie vysokého krvného tlaku. Pôsobí tlmivo na ústrednú nervovú sústavu.

STRYCHNÍN

Strychnín sa vyskytuje s brucínom v strychnových semenách (*Strychnos nux vomica*). Patrí medzi najprudšie jedy. Báza je kryštalická látka. Spolu s brucínom je súčasťou oficiálneho galenického prípravku *Tinctura strychni*. Uvádza sa ako dusičnan strychnína – *Strychninium nitricum*.

Dusičnan strychnína tvorí bezfarebné ihličkovité kryštáliky horkej chuti, dobre rozpustné v teplej vode. Je to účinný protijed pri otravách hypnotikami, predovšetkým derivátmi kyseliny barbiturovej.

JOHIMBÍN

Johimbín bol izolovaný z kôry stromu *Pausinystalia yohimbe* (bujarník yohimbe), ktorý rastie v Afrike. Báza je kryštalická. Uvádza sa ako chlorid johimbína – *Yohimbinium chloratum*, ktorý tvorí biely kryštalický prášok rozpustný vo vode.

Johimbín rozširuje cievy kože a sliznice. Vazodilatačný (B) účinok zasahuje aj genitálnu oblasť.

ALKALOIDY ZALOŽENÉ NA TROPÍNE

Alkaloidy tejto skupiny obsahujú vo svojej molekule ako základ bicyklický systém, ktorý vznikol kondenzačným spojením pyrolidínu a piperidínu. Nahradením vodíka v polohe 8 metylovou skupinou vznikne základná zlúčenina tropán (obr.7), od ktorej sa substitúciou vodíka v polohe 3 skupinou – OH odvodzuje sekundárny alkohol tropín (obr.8). Na tropíne sú založené farmaceuticky dôležité alkaloidy: atropín, skopolamín a kokaín.

ATROPÍN

Atropín sa nachádza v mnohých rastlinách čeľade *Solanaceae* – ľuľkovité. Atropín je ester tropínu s kyselinou D,L-tropovou (kyselinou 2-fenyl-3-hydroxypropiónovou). Báza atropínu tvorí bezfarebné kryštáliky. Uvádza sa ako síran atropína – *Atropinium sulfuricum*.

Je to biely kryštalický prášok, prudko jedovatý, dráždivej chuti. Používa sa v očnom lekárstve (rozširuje zrenicu), na uvoľnenie kŕčov, často v kombinácii s inými liečivami.

SKOPOLAMÍN

Skopolamín = hyoscín sa vyskytuje v rozličných rastlinách čeľade *Solanaceae*. Uvádza sa ako bromid skopolamína – *Scopolaminium bromatum*.

Je to biely kryštalický prášok, ktorý na vzduchu stráca kryštalickú vodu. Má podobný účinok ako atropín. Na zrenicu však pôsobí intenzívnejšie. S analgetikami (C) slúži na predoperačnú prípravu.

KOKAÍN

Kokaín je hlavným alkaloidom listov kra *Erythroxylon coca* (koka pravá), rastúceho v Južnej Amerike a na Jáve. Je jedným z najdlhšie známych alkaloidov. Bol prvým miestnym anestetikom zavedeným do praxe.

Chemicky je kokaín (obr.9) dvojnásobný ester ekgonínu s metanolom a kyselinou benzoovou. Uvádza sa ako chlorid kokaínu – *Cocainium chloratum*. Je to kryštalický prášok dobre rozpustný vo vode. Kokaín je účinné miestne anestetikum (D). Podlieha ópiovému zákonu. Jeho použitie veľmi obmedzuje nebezpečenstvo návyku. Dosiaľ sa používa v očnom lekárstve vo forme roztoku na povrchovú anestézu.

ALKALOIDY ZALOŽENÉ NA CHINOLÍNE

Chinolín (obr.10) vzniká kondenzačným spojením benzénového a pyridínového jadra. Na chinolíne je založená skupina alkaloidov, ktoré sa vyskytujú v kôre subtropického stromu *Cinchona succirubra* (chinínovník červený). Najdôležitejšie z týchto alkaloidov sú chinín a chinidín, cinchonín a cinchonidín.

Alkaloidy chininovej kôry sa v praxi používajú aj vo forme galenického prípravku *Tinctura chinae*. Obsahuje najmä chinín a cinchonín.

CHINÍN

Chinín je hlavným alkaloidom chinínovej kôry, ktorá ho obsahuje 5-8 %. Bol prvým účinným liekom proti malárii, infekčnej chorobe, ktorá ešte aj dnes ohrozuje vyše tretiny obyvateľov sveta. Z prírodného materiálu ho izolovali dvaja francúzski lekárnici Joseph Caventou a Joseph Pelletier. Odvtedy sa získalo z chinínovej kôry 30 alkaloidov.

Báza chinínu je opticky aktívna kryštalická látka. V praxi sa používajú soli chinínu. Uvádza sa ako chlorid chinínia – *Chininium chloratum*. Okrem neho sa používa aj síran chinínia – *Chininium sulfuricum*. Obidve liečivá tvoria biele kryštalické prášky, zle rozpustné vo vode, veľmi horkej chuti. Na vzduchu a svetle sa rozkladajú. Preto sa uchovávajú v tmavých nádobách. Chinín sa používa proti malárii a ako antipyretikum (E).

CHINIDÍN

Chinidín je optický izomér chinínu. Uvádza sa ako síran chinidínia – *Chinidinium sulfuricum*. Vlastnosťami aj účinkom sa podobá chinínu, je však lepšie rozpustný vo vode. Nepoužíva sa ako antimalarikum, pôsobí na srdce. Najviac sa používa na liečenie arytmie srdca.

ZÁVER

Naším hlavným cieľom bolo nahliadnuť do sveta liečiv izolovaných z rastlín, no najmä dôkladne sa oboznámiť so všetkými druhmi alkaloidov. Zistili sme, že sa jedná o obrovský celok, ktorý zahŕňa 9 dôležitých skupín. Každá skupina je výnimočná, pretože má svoje špecifické vlastnosti a obsahuje isté typy alkaloidov. Molekulu, na ktorej sú jednotlivé alkaloidy založené (napr. pyridín, indol, imidazol, tropín, chinolín, ...) charakterizuje daný heterocyklický systém. Pri štúdiu materiálov sme natrafili aj na iné možné delenia alkaloidov z rozličných hľadísk, a to podľa biosyntetického pôvodu alebo podľa farmakologicko – toxického účinku.

U všetkých zástupcov daných skupín sme zisťovali ich pôvod, konkrétne z akej rastliny sa získavajú a či sú pripravené aj synteticky. Zamerali sme sa aj na zistenie účinkov výhodných pre človeka a aj na to, v akých skupinách liečiv ich možno nájsť (napr. skupina anestetík, analgetík, analeptík, ...). Všeobecne alkaloidy zaradujeme do skupiny veľmi silne účinných liečiv a silne účinných liečiv. Stretli sme sa aj s takými druhmi, ktoré patria medzi prudké jedy, omamné látky a tie, ktoré podliehajú ópiovému zákonu.

Táto seminárna práca mala pre nás obrovský význam. Prostredníctvom nej sme objavili mnohé tajomstvá ukryté v alkaloidoch.

ZOZNAM LITERATÚRY

Barna, Konštantín: Úvod do lekárskej chémie. 1.vyd. Martin: Osveta, 1975.

Chalabala, Milan: Encyklopedická farmácie. 1.vyd. Martin: Osveta, 1991.

Ivanová-Šalingová, Mária – Maníková, Zuzana: Slovník cudzích slov. 2.vyd. Bratislava: SPN, 1983.

Kučera, Mojmír: Přírodní léčivá, farmakognózia. 1.vyd. Martin: Osveta, 1971.

Salaš, Jiří – Hartmann, Miloš: Farmaceutická chémie. 3.vyd. Martin: Osveta, 1985.

Register pojmov

<u>ALKALOIDY</u>	1, 2, 7, 8, 9
atóm	5

Zoznam obrázkov

obr 1 Pyridín	5
obr 2 Lobelín	5
obr 3 Fauna a flóra	6