

DERIVATI TRIPTOFANA

(Indolni alkaloidi)

DERIVATI HISTIDINA

(Imidazolni alkaloidi)

STEROIDNI ALKALOIDI



Prof. dr Saša Ivanović

DERIVATI TRIPTOFANA (INDOLNI ALKALOIDI)

Brojni indolni alkaloidi nastaju uglavnom iz aminokiseline triptamina, koji produkt dekarboksilacije triptofana.

Ovi alkaloidi sadrži dva atoma azota.

Najveći broj prirodnih indolnih alkaloida su monoterpenska indolna jedinjenja. Najvažniji enzim za biosintezu ovih alkaloida je strikozidin-sintaza.

Gen odgovoran za sintezu ovog enzima je izolovan iz biljaka koje proizvode indolne alkaloidne i kloniran u *Escherichia coli* i *Saccharomyces cerevisiae*. To je prvi primer kloniranja DNK enzima odgovornog za biosintezu alkaloida. Uz primenu *in vitro* kultura biljnih ćelija koje će proizvesti osnovni supstrat i bakterija koje sadrže gen za sintezu enzima, biće moguće koristiti proces industrijske produkcije ovih veoma važnih alkaloida.



Physostigma venenosum

JEDNOSTAVNI INDOLNI ALKALOIDI

Physostigma venenosum - *Physostigmati semen* - **kalabarski bob**

Biljka.- Fizostigma je višegodišnja tropska lijana. Raste u zapadnoj Africi, Gvineji, Nigeriji, Kamerunu, Gabonu.

Droga.- Drogu predstavlja osušeno, zrelo seme ove tropske lijanke.

Sastojci.- Najvažniji sastojci kalabarskog boba su indolni alkaloidi (0,5%). Najvažniji alkaloid je **fizostigmin** ili **ezerin**, zatim njegov N-oksid (**genezerin**), **ezeramin**, **fizovenin**.



Ovi alkaloidi su estri alkohola **ezerolina** i **meti-karbaminske** kiseline.

Delovanje.- Alkaloidi su reverzibilni inhibitori holin-esteraze deluju kao parasimpatomimetici. Izaziva miozu, pojačanu sekreciju, bradikardiju, bronhospazam, mučninu, grčeve.

Primena.- Droga se koristi samo za ekstrakciju alkaloida. Soli fizostigmina se koriste u mastima i kapima za oči (1 %) u terapiji povišenog intraokularnog pritiska. Vrlo često dolazi do iritacije konjunktive. Danas se mnogo češće koriste sintetisana jedinjenja (neostigmin i piridostigmin).

DERIVATI LIZERGNE KISELINE - PRIRODNI HALUCINOGENI

Halucinogeni su supstance koje izazivaju halucinacije i prolazne modifikacije percepcije (sluha, vida, mirisa i ukusa), a time i modifikacije svesti i raspoloženja. Nazivaju ih i psihoaktivne supstance. Nešto od ovakvih dejstava imaju mnogi produkti biljaka i različita biljna jedinjenja kao što su: opijum, alkohol, organski rastvarači, pa i neki alkaloidi biljaka familije *Solanaceae*.

Za halucinogena delovanje droga, uglavnom su odgovorni sastojci koji sadrže azot u molekulu.

Velika sličnost postoji između strukture prirodnih halucinogena i fizioloških neurotransmitera (serotonina, adrenalina i noradrenalina).

Droge koje sadrže sastojke halucinogenog delovanja, poznate su još od najstarijih vremena. Njihova terapijska vrednost je mala, ali su imale značajnu ulogu u socijalnim relacijama u ranim civilizacijama. Korišćene su u mističnim i religioznim ritualima za izazivanje stanja transa i ostvarenja veze s nadprirodnim silama. Takođe, primenjivane su za tečenje nekih psihičkih oboljenja.

***Claviceps purpurea* – *Secale cornutum* - ražena glavica**

Gljiva.- *Claviceps purpurea* je gljivica koja parazitira na mnogim vrstama iz familije trava.

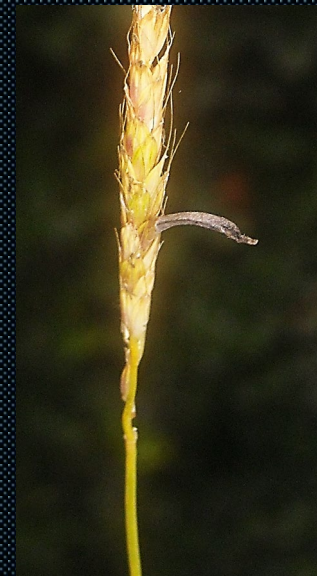
Droga.- Drogu predstavlja *Secale cornutum* - osušeni sklerocijum gljive *Claviceps purpurea* koja parazitira na raži.

Sastojci.- Najvažniji sastojci sklerocijuma ražene glavice su **ergot alkaloidi**. Farmakopeje zahtevaju minimalno 0.1 % ukupnih alkaloida. U osnovi ovih alkaloida je tetraciklični skelet - **ergolin** (oktahidroindolohinolin). Pored toga, sklerocijum sadrži šećere, amino kiseline, biogene amine, lipide (masno ulje je čvrsto, jer ga čine trigliceridi ricinolne kiseline), sterole (ergosterol) i pigmente (antrahinonske i ksantonske strukture).

U složenoj mešavini alkaloida ražene glavice, postoji nekoliko hemijskih grupa:

- ✦ alkaloidi klavinske strukture,
- ✦ alkaloidi hanoklavinske strukture,
- ✦ alkaloidi derivati lizergne kiseline,
- ✦ alkaloidi derivati izolizergne kiseline (farmakološki su neaktivni).

Najvažniji su derivati **lizergne kiseline**. Ovi alkaloidi su levogiri i farmakološki aktivni.



sklerocijum gljive
Claviceps purpurea

U prirodi se javljaju dve vrste ovakvih alkaloida i to:

★ **amidi** lizergne kiseline sa amino-alkoholima (ergometrinska grupa) = 20%;

★ **ergo-peptidni** alkaloidi (ergotaminska, ergotoksinska i ergoksinska grupa) = 80%.

Najvažniji alkaloid je **ergometrin** (sinonim ergonovin), **amid lizergne kiseline**.

Ergo-peptidni alkaloidi su slabo rastvorni u vodi, a rastvaraju se u manje polarnim rastvaračima i u alkoholima. Oni nastaju reakcijom aminokiseline (l-alanin, l-valin, 2-aminobuterna kiselina) sa lizergnom kiselinom.

Delovanje.-

- ★ Fiziološko delovanje ovih alkaloida je veoma kompleksno i povezano je sa sličnošću njihove strukture i strukture biogenih amina (noradrenalina, dopamina i serotonina).
- ★ Zbog toga se oni i vezuju za iste receptore, te ispoljavaju agonističke, odnosno antagonističke efekte.
- ★ **Ergometrin** pokazuje oksitocinsko delovanje. Pojačava osnovni tonus, brzinu i snagu kontrakcije mišića uterusa. Ovakvo delovanje je, uglavnom, povezana sa stimulacijom α -adrenergičnih receptora u miometrijumu.
- ★ **Ergopeptidni alkaloidi** ispoljavaju delovanje vazokonstriktora, uterostiptika i simpatolitika (parcijalni agonisti α -adrenergičkih receptora).

Primena.-

- ⊕ Ražena glavica se koristi za ekstrakciju alkaloida.
- ⊕ Najznačajnija primena ovih alkaloida je u akušerstvu, porodiljstvu i kod poremećaja cirkulacije. **Ergometrin** se koristi za zaustavljanje krvarenja posle porođaja ili nekih intervencija.
- ⊕ **Ergotamin** i polusintetski dihidroergotaminski derivati se koriste kao specifični analgetici u terapiji migrene.
- ⊕ Polusintetski derivat, dietilamid lizergne kiseline (LSD-25) je psihoaktivna supstanca koja, za sada, nema terapijsku primenu. Značajna je zloupotreba ove supstance za dovođenje u stanje euforije. Izaziva psihičku zavisnost.

β -KARBOLINSKI ALKALOIDI

Rauwolfia serpentina - *Rauwolfiae radix* - koren rauwolfije

Biljka.- Rauwolfia vrste su stalno zeleni polužbunovi ili nisko drveće. Vrste ovog roda uspevaju u tropskim i suptropskim krajevima Azije i Afrike, na zemljištu bogatom azotnim materijama. Danas se i plantažno gaje.

Droga.- Drogu predstavlja osušeni koren.

Sastojci.-

- ★ Koren rauwolfije sadrži 0.5-2.5% mešavine od preko trideset, uglavnom indolnih alkaloida.
- ★ Najvažniji su monoterpensko-indolni (-karbolinski) alkaloidi.
- ★ Prva grupa alkaloida rauwolfije pripada *johimbanskom* tipu. To su **rezerpin**, **rescinamin** i **dezerpidin**.
- ★ Drugu grupu alkaloida predstavljaju alkaloidi heterojohimbanskog tipa. Najvažniji je **raubazin** (sinonim je ajmalicin) i njegovi derivati. Kao njemu odgovarajuća kvaternerna baza, pojavljuje se serpentin.
- ★ Treću grupu alkaloida rauwolfije predstavljaju dihidroindolni derivati. Među njima je najvažniji policiklični indolni alkaloid, **ajmalin**.



Rauwolfia serpentina



koren rauwolfije

Delovanje.-

Rezerpin smanjuje koncentraciju serotonina u mozgu. Oslobađa serotonin iz tkiva i povećava količinu slobodnog serotonina koji se ne može iskoristiti, nego ovaj neurotransmiter biva metabolisan. Pod uticajem rezerpina prazne se i depoi drugih biogenih amina. Ovim efektom se može objasniti njegova sedativna i neuroleptička aktivnost. Glavna delovanja rezerpina se ostvaruju na centralni nervni sistem i na kardiovaskularni sistem.

Raubazin blokira α -receptore i deluje kao simpatolitik. Veće doze izazivaju inverziju adrenalinskog delovanja. Umanjuje aktivnost vazomotornih centara, naročito u kičmenoj moždini. Prolazno povećava protok krvi u mozgu i deluje slabo anksiolitički.

Ajmalin je teorijski antiaritmik. Zbog izrazite toksičnosti, retko se koristi u terapiji.

Johimban i **johimbin** nemaju veći značaj ni po količini u kojoj se nalaze u korenu rauwolfije, niti zbog farmakološke aktivnosti. Najvažniji izvor ovih alkaloida (1-6%) je droga *Yohimbae cotrex*

Johimbin je selektivni inhibitor presinaptičkih α -2-adrenergičkih receptora i zato deluje kao simpatolitik. U malim dozama ovaj alkaloid je hipertenziv. Veće doze dovode do dilatacije perifernih krvnih sudova i imaju hipotenzivni efekat. Deluju na glatku muskulaturu organa digestivnog trakta i pojačavaju tonus i peristaltiku.

Primena.-

- ✧ Koren rauwolfije se koristi za ekstrakciju alkaloida, naročito rezerpina.
- ✧ **Rezerpin** se još uvek koristi kao antihipertenziv u kombinaciji s tiazidnim diureticima (0.1-0.3 mg dnevno, *per os*). Postoje brojne kontraindikacije za primenu lekova koji sadrže rezerpin i on se sve ređe koristi.
- ✧ Danas je mnogo značajniji **raubazin**, a njega u korenu rauwolfije ima malo. Osnovna sirovina za dobijanje raubazina je koren *Catharanthus* vrsta, naročito *C. roseus* (0.4%). Raubazin se koristi u kombinaciji s drugim lekovima za terapiju fizioloških i psihičkih manifestacija senilnosti (10-40 mg dnevno). Takođe, koristi se posle nekih kranijalnih trauma.
- ✧ Vazodilatacijom *corpus cavernosum* pod utucajem johimbina, objašnjena je njegova primena kao afrodizijaka. Iako se koristi u različitim "seksualotonicima", klinički nije potvrđena opravdanost primene ovog alkaloida u terapiji impotencije.
- ✧ Tradicionalno, koren rauwolfije se u Ajur-veda medicini upotrebljavao u obliku dekokta za lečenje poremećaja organa digestivnog trakta i nervnih oboljenja.



koren rauwolfije

Vinca minor - Vincae minoris herba - list zimzelena

Biljka.- Vinca vrste su žbunaste biljke. Rastu po šumama i proplancima, šikarama, brdskog regiona. Gaji se i kao ukrasna biljka po baštama.

Droga.- Drogu predstavlja osušeni list samoniklog ili gajenog zimzelena.

Sastojci.- U listu dominiraju monoterpensko-indolni alkaloidi. Ukupna količina ovih metabolita je 0.3-1 %. Najvažniji je alkaloid **vinkamin**.

Delovanje.- Vinkamin deluje tako da pojačava protok krvi u cerebralnom regionu. Ovakva aktivnost je povezana sa metaboličkim procesima i sa povećanom iskoristljivošću kiseonika i glukoze.

Primena.- Vinkamin se koristi za terapiju fizioloških i psihičkih simptoma senilnosti (*per os* primena, 40-60 mg na dan). Primenuje se i kod nekih trauma centralnog nervnog sistema, moždanog udara, poremećaja ravnoteže i orijentacije i slično. Kao antihipertenziv se ograničeno koristi; dugotrajna parenteralna primena može da izazove ventrikularne aritmije. Primena droge i vinkamina kontraindikovana je kod nekih tumora koji izazivaju povećanje intrakranijalnog pritiska i tokom trudnoće.



Vinca minor



BINARNI INDOLNI ALKALOIDI

***Catharanthus roseus* - *Catharanthi herba* - herba madagaskarskog zimzelena**

Biljka.- *Catharanthus roseus* je polužbunasta biljka. Postojbina ove biljke je ostrvo Madagaskar, a raste u svim tropskim krajevima. Danas se gaji i kao dekorativna vrsta, ali mnogo više za industrijske potrebe.

Droga.- Nadzemni, zeljasti deo.

Sastojci.- Nadzemni deo sadrži 0.2-1 % ukupnih alkaloida. U toj mešavini identifikovano je preko 95 jedinjenja. Svi pripadaju grupi monoterpensko-indolnih alkaloida. Najvažniji alkaloidi su **vindolin**, **katarantin** i **ajmalicin**. Farmakološki aktivni sastojci nastaju povezivanjem dva monomerna alkaloida. Kao najvažniji izdvajaju se **vinkristin** (0.0003%) i **vinblastin**.

Delovanje.- Binarni alkaloidi katarantusa se povezuju s tubulinom i sprečavaju formiranje mikrotubula i deobnog vretena. Zbog toga zaustavljaju deobu ćelija u metafazi i deluju citostatski. Takođe, blokiraju neurotransmisiju (mikrotubule aksona) što je osnova njihove neurotoksičnosti. *In vitro* blokiraju sintezu proteina i nukleinskih kiselina.

Primena.- Droga se koristi za ekstrakciju binarnih alkaloida.

Vinkristin-sulfat se koristi u okviru hemoterapije Hočkinovog sindroma, različitih vrsta limfoma i sarkoma, kancera dojke i materice. Obično se primenjuje parenteralno, jednom nedeljno. **Vinblastin-sulfat** se primenjuje još kod karcinoma jajnika i testisa. Kao i većina ostalih citostatika, i ovi alkaloidi imaju brojna sporedna dejstva.



Catharanthus roseus



OSTALI INDOLNI ALKALOIDI

Strychnos nux vomica - *Strychni semen* - seme strihnosa

Biljka.- *Strychnos* vrste su žbunovi ili nisko drveće. Plod je narandžasto-crvena bobica, koja u sočnoj pulpi sadrži do pet semena. Ove biljke rastu u tropskim predelima južne Azije i Australije. Vrsta *S. nux vomica* se plantažno gaji u Kamerunu.

Droga.- Drogu predstavlja osušeno, zrelo seme. Semena ovih biljaka se danas sporadično koriste u homeopatskim lekovima.

Sastojci.- U semenu se nalaze monoterpenski indolni alkaloidi u ukupnoj količini do 5%. Najvažniji alkaloidi su **strihnin** i njegov dimetoksi-derivat, **brucin**. Strihnin je fiziološki aktivniji, a u drogi ga ima do 1.2%, brucina do 1.5%. Ostali alkaloidi su zastupljeni u manjoj količini (kolumbrini, vomicin, novacin, pseudostrihnin, izostrihnin).

Delovanje.- Strihnin blokira glicinske receptore. Ovaj alkaloid je konvulzivni otrov.

Primena.- Strihnin se koristi kod pacijenata sa atrofijom optičkog nerva. Galenski preparati od semena strihnosa su se upotrebljavali kao gorki tonici za poboljšanje apetita i varenja hrane. Danas je ovakva upotreba napuštena zbog mogućnosti trovanja. Strihnin-nitrat se nekada upotrebljavao kao stimulator cirkulacije, disanja i kao antidot kod trovanja barbituratima. Tradicionalno, oba alkaloida se koriste za trovanje glodara.

Toksičnost.- Strihnin je jedan od najtoksičnijih alkaloida. Letalna doza za odraslu osobu je 0.2 mg/kg.



Cinchona succirubra - *Cinchonae cortex* - kora hininovca

Biljka.- Hininovac je uvek zeleno, visoko drvo sa kožastim, sjajnim listovima. Postojbina ovog drveta je Južna Amerika: Kolumbija, Peru, Ekvador i Bolivija.

Droga.- Osušena kora grana, stabla i korena gajenih biljaka, starih 8-12 godina.

Sastojci.- Najvažniji sastojci kore hininovca su alkaloidi. Pripadaju grupi monoterpenskih indolnih alkaloida. Najvažniji alkaloidi kore hininovca su : **hinin i hinidin**, **cinchonin i cinchonidin**. Ukupna količina alkaloida se kreće do 6.5%, ali kvalitet droge definiše udeo hinina u mešavini.

Delovanje.- **Hinin** deluje na eritrocitne, aseksualne oblike izazivača malarije, *Plasmodium vivax* i *P. falciparum* (šizontocid). Hinin je blagi antipiretik, analgetik i uterotonik. Na motorne ploče nerava deluje slično kurareu, ali znatno slabije.

Hinidin mnogo izrazitije od hinina deluje na miokard. Smanjuje osetljivost ćelija, skraćuje vreme depolarizacije, a produžuje vreme relaksacije.

Cinchonin i cinchonidin deluju slično hininu, ali se ređe upotrebljavaju, pa se i proizvode u manjoj količini.

Primena.- **Hinin** se primenjuje za terapiju malarije izazvane oblicima parazita rezistentnih na hlorohin i druge sintetičke antimalarike. Najčešće se koristi u terapiji perniciozne malarije. **Hinidin** se koristi u profilaksi srčanih aritmija i fibrilacija pretkomora.

Ranije su se galenski preparati (ekstrakti, tinkture, dekokti) kore hininovca koristili kao gorki tonici za poboljšanje apetita i varenja hrane. Danas se velike količine soli hinina potroše u industriji bezalkoholnih pića. Ovaj alkaloid nema jako fiziološko delovanje i nije otrovan, a gorak je u velikom razblaženju, tako da se bez opasnosti može ovako koristiti.



Cinchona succirubra



kora hihinovca

DERIVATI HISTIDINA (IMIDAZOLNI ALKALOIDI)

Pilocarpus spp. - *Jaborandi folium* (*Pilocarpi folium*) - list jaborandusa

Biljka.- *Pilocarpus* vrste imaju oblik niskog drveća ili žbunova. Rastu u Južnoj Americi u Brazilu, Paragvaju i Argentini.

Droga.- Osušeni listovi različitih *Pilocarpus* vrsta. (*P. jaborandi*, *P. pannatifolius*, *P. microphyllus*).

Sastojci.- Najvažniji sastojci lista jaborandusa su imidazolni alkalodi u ukupnoj količini 0,2- 1,8%.

Najznačajniji je pilokarpin (0,7%), a prisutni su i pilokarpidin, pilozin, izopilozin.

Pored alkaloida, list jaborandusa sadrži 0.5-1 % etarskog ulja.

Delovanje.- Pilokarpin ispoljava muskarinsku aktivnost acetilholina. Izaziva kontrakciju mišića sfinktera pupile i cilijarne muskulature, što izaziva kontrakciju dužice i miozu. Zbog toga je poboljšano dreniranje tečnosti, što uslovljava smanjenje intraokularnog pritiska. Pojačava sekreciju u organizmu, pojačava spazam glatke muskulature i uslovljava bradikardiju.

Primena.- Droga se koristi za ekstrakciju alkaloida. Pilokarpin-hlorid se u obliku kapi i masti (1-2%) za oči koristi u oftalmologiji kao parasimpatomimetik i miotik u terapiji povišenog očnog pritiska. Preparati pilokarpina manje iritiraju konjuktivu oka i bolje se podnose od sličnih preparata fizostigmina.



P. jaborandi



TERPENSKI ALKALOIDI

Ova grupa sekundarnih metabolita spada u grupu **pseudoalkaloida**, jer ne nastaju transformacijom aminokiselina.

Ovakvi alkaloidi su do sada malo bili zastupljeni u terapiji.

Monoterpenski alkaloidi su na primer prisutni u belom i žutom lokvanju.

Diterpenski alkaloidi su prisutni u biljkama familije *Ranunculaceae*.

S terapijske tačke gledišta, potencijalno upotrebljivi su za sada samo alkaloidi *Aconitum* vrsta.

***Aconitum pentheri* - Aconiti tuber - krtola jedića**

Biljka.- Jedić je višegodišnja zeljasta biljka, uspravne stabljike koja izraste preko 1 m. Cvetovi su specifično građeni u obliku kacige, ljubičaste boje. Jedići rastu na vlažnim visokoplaninskim livadama. Kod nas rastu jedići s plavim cvetom.

Droga.- Osušene mlade korenske krtole jedića izvađene u jesen ili rano proleće. Jedić se i gaji, ali kvalitetnija droga se dobija od biljaka s prirodnih staništa.

Sastojci.- Najvažniji sastojci krtole jedića su diterpenski alkaloidi, filokladenskog tipa. Javljaju se u slobodnom obliku kao amino alkoholi ili kao estri sa sirćetnom i benzojevom kiselinom. Ukupna količina alkaloida se kreće između 0.3 i 3%. Najvažniji su estarski alkaloidi akonina: **akonitin** i **benzoilakonin**.

Pored alkaloida, krtola jedića sadrži skrob, organske kiseline, šećere, mineralne materije i smole.



Aconitum pentheri

Delovanje.- Alkaloidi jedića izazivaju paralizu završetaka perifernih nerava.

Toksičnost.- Desetak grama sirove krtole ili 2-5 mg akonitina je letalna doza za odraslu osobu. Simptomi trovanja se manifestuju anesteziranjem i usporenim disanjem. Smrt nastupa zbog prestanka disanja. Naši preci su koristili jedić za spravljanje otrova za strele.

Primena.- Zbog izuzetne toksičnosti, droga se gotovo i ne koristi. Iz nje se ekstrahuju alkaloidi. Akonitin se koristio u nekim preparatima protiv neuralgija, naročito kod facijalnih neuralgija. Koristi se za trovanje divljih životinja. Često se koristi u homeopatskim preparatima.

Taxus brevifolia, T. baccata - tisa

Biljka.- Tisa se javlja u obliku niskog drveta ili žbuna. Veoma je rasprostranjena kao hortikulturna, parkovska vrsta.

Droga.- Za ekstrakciju sastojaka koriste se svi delovi biljke (kora, grančice, listovi, mladi izdanci). Ipak, najčešće se koristi kora pacifičke tise. Kora se skida u periodu od maja do avgusta sa stabala koja su stara do 100 godina; ona daju najkvalitetniju drogu.

Sastojci.- Najvažniji sastojci tise su diterpenski estri koji sadrže azot u molekulu. Poznata su pod nazivom **taksini** (taksin A, taksin B, taksol) i ima ih ukupno 0.6-2,0%.

Najpoznatije i farmakološki najaktivnije jedinjenje je **taksol**. Taksola obično ima najviše u kori, međutim neke vrste tise sadrže i preko 0.03% taksola u izdancima. Tisa sadrži i kompleks flavonoida (biflavonoide), proantocijanidine, lignane i td.

Delovanje.- Taksol poseduje antikancerogenu aktivnost. Vezuje se za miktotubulin deobnog vretena i sprečava njegovu razgradnju do tubulina.

Primena.- Nekoliko registrovanih lekova na bazi taksola se koristi u terapiji karcinoma jajnika, kao i kod metastaza karcinoma dojke.



Taxus baccata

STEROIDNI ALKALOIDI

Na osnovu broja ugljenikovih atoma osnovnog skeleta, steroidni alkaloidi mogu biti podeljeni u tri grupe alkaloida: alkaloidi sa 21, 24 ili 27 ugljenikova atoma.

C²¹ alkaloidi mogu sadržati atom azota u obliku supstituenta na položaju C3 i/ili C20. Ovakav tip alkaloida je zastupljen u biljkama familije *Apocynaceae* (*Holarrhena*, *Funtumia*, *Kibatalia*, *Malouetia*) i *Buxaceae*. Kao najznačajniji se izdvaja **konesin**, alkaloid iz kore *Holarrhena antidysenterica* i *H. floribunda*. Deluje na protozoe i koristi se kao amebicid.

C²⁴ alkaloidi nastaju iz cikloartenola i specifičnost su biljaka iz familije *Buxaceae*. Kod ovih alkaloida azot se javlja u obliku supstituenta na položaju C3 i/ili C20. Pored klasičnog skeleta cikloartenola (alkaloid ciklobuksin), neki alkalodi na položaju C4 imaju metil grupu ili imaju sedmočlani prsten, koji nastaje otvaranjem skeleta u položaju 9, 10 i uklapanjem ciklopropanskog prstena (alkaloid buksamin). Zbog ovih alkaloida je list šimšira (*Buxus sempervirens*) otrovan.

C²⁷ alkaloidi su prisutni u biljkama familija *Liliaceae* i *Solanaceae*.

U okviru familije *Liliaceae*, javljaju se alkaloidi koji pripadaju:

- ✓ solanidin tipu,
- ✓ C-nor-D-homo tipu steroida (C-prsten gubi jedan atom, a prsten D je proširen i dolazi do kondenzacije indolizidinskog jezgra),
- ✓ reciklazacijom i uvođenje piperidinskog azota na položaj C¹⁸ stvara se heksaciklični skelet ⇒ tip cevana.

U okviru familije *Solanaceae* javljaju se dva tipa alkaloida:

- ✓ spirosolan tip (solasonin i tomatin),
- ✓ solanidin tip (solanin).

Veratrum album (Liliaceae) - Veratri radix et rhizoma - koren i rizom čemerike

Biljka.- Čemerika je višegodišnja zeljasta biljka. Stabljika je uspravna, visoka do 1.5 m. Raste po vlažnim livadama i proplancima brdskog i planinskog područja Evrope i Azije. Čemerika je kod nas rasprostranjena.

Droga.- Drogu predstavlja osušeni rizom s korenjem.

Sastojci.- Droga sadrži do 2% ukupnih steroidnih alkaloida. Alkaloidi čemerike imaju raznovrsnu strukturu. Javljaju se kao:

1. slobodni amino-alkoholi (alkamini);

- ⌘ derivati ciklopentanoperhidrofenantrena (rubijervin, izorubijervin, veralkamin),
- ⌘ derivati perhidrobenzfluorena (veratramin, jervin, izojervin),
- ⌘ derivati cevana (germin, protoverin),

2. heterozidi amino-alkohola i šećera;

- ⌘ veratrozid = veratramin i glukoza,
- ⌘ pseudojervin = jervin i glukoza,
- ⌘ izorubijervozin = izorubijervin i glukoza,

3. estri amino-alkohola;

- ⌘ germerin = germin i organske kiseline,
- ⌘ protoveratrin A = protoverin i sirćetna i metilbuterna kiselina,
- ⌘ protoveratrin B = protoverin i sirćetna i dihidroksi-metilbuterna kiselina.



Veratrum album

Delovanje.- Alkaloidi deluju kao parasimpatikomimetici: usporavaju ritam rada srca i dovode do sniženja povišenog krvnog pritiska.

Primena.- Droga se retko koristi u terapijske svrhe. Koristi se kao sirovina za ekstrakciju alkaloida. Estarski alkaloidi su uvedeni u terapiju hipertenzije, ali je zbog male terapijske širine njihova primena napuštena. Čemerika se koristila u veterinarskoj praksi kao stomahik i emetik kod svinja. Takođe, koristila se protiv metilja.

Toksičnost.- Čemerika je jedna od naših najtoksičnijih biljnih vrsta.



Veratrum album

STEROIDNI GLUKOALKALOIDI = SOLANUM-ALKALOIDI

Solanum-alkaloidi su zastupljeni u vrstama roda *Solanum*, familije *Solanaceae*. Ovi alkaloidi nastaju metabolizmom holesterola, a azot koji ulazi u njihov sastav potiče najverovatnije iz arginina. Steroidni solanum-alkaloidi imaju dva tipa skeleta:

- ✱ spirosolan tip = azot ulazi u sastava okso-azospirodekanske strukture,
- ✱ solanidin tip = sadrži indolizidinski ostatak.

Najizrazitije delovanje solanum alkaloida je antimikrobna aktivnost.

Droge koje ih sadrže koristile su se kao diuretici i eksterno, kod neuralgija.

Zapaženi su i blagi oblici trovanja koji se manifestuju glavoboljom, povraćanjem, prolivima i halucinacijama.

Danas se droge koje potiču od *Solanum* vrsta, koriste kao sirovine za ekstrakciju steroidnih alkaloida. Steroidno jezgro alkaloida predstavlja osnovu za polusintetsko dobijanje steroidnih hormona.

Najpoznatiji alkaloidi koji pripadaju **spirosolan tipu** alkaloida su:

- *solasodin*
- *solasonin*
- *solamargin*

Najpoznatiji alkaloidi koji pripadaju **solanidinskom tipu** alkaloida su:

- *solanidin*
- α -*solanin*
- β -*solanin*
- γ -*solanin*
- α -*kakonin*
- β -*kakonin*
- γ -*kakonin*

P I T A N J A

1. Alkaloidi biljke *Physostigma venenosum* (kalabarski bob) pripadaju grupi _____, a najvažniji alkaloid ove biljke je _____. Ovaj alkaloid u organizmu deluje kao _____.
2. Najvažniji sastojci sklerocijuma ražene glavnice (*Claviceps purpurea*) su _____. Navedi 2 najvažnija alkaloida ražene glavnice i njihovu terapijsku primenu _____.
3. Najznačajniji β -karbolinski alkaloid korena biljke *Rauwolfia serpentina* (rauwolfija) je _____. Ovaj alkaloid se koristi u terapiji _____.
4. Najznačajnija 2 farmakološki aktivni binarna indolna alkaloida su _____. Navedi njihove terapijske primene.
5. Šta predstavlja drogu biljke *Strychnos nux vomica* _____. Najvažniji alkaloidi ove biljke su (navedi 2): _____. Koji od njih je farmakološki aktivniji _____.
6. Dva najvažnija alkaloida biljke *Cinchona succirubra* (hininovac) su _____. Koje su indikacije za njihovu primenu.
7. Najznačajniji derivat histidina (grupa imidazolni alkaloidi) je _____. Primenjuje se u terapiji _____.