

TERPENSKI ALKALOIDI PURINSKI ALKALOIDI



Prof. dr Saša Ivanović

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* (ljutić).

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. Javljaју 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
(jedić)

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 anestezirom 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

PURINSKI ALKALOIDI

Purinske baze u osnovi sadrže purinski skelet koji nastaje kondenzacijom pirimidinskog i imidazolinskog jezgra. Ova struktura ne vodi direktno poreklo od jedne određene aminokiseline.

Nastaje iz glicina, glutamata, aspartanske kiseline, formaldehida i drugih jedinjenja.

Oksidovani purinski derivati - **ksantini** (2,6-dioksopurini), nisu tako često zastupljeni u biljkama. Najrasprostranjenija i najbolje proučena su tri jedinjenja: **kofein** (1,3,7- trimetilksantin), **teofilin** (1,3-dimetilksantin) i **teobromin** (3,7-dimetilksantin).

Izrazitog su farmakološkog delovanja i mnogi autori ih definišu kao "*purinske alkaloid*e".

Za potrebe farmaceutske industrije, purinski alkaloidi se dobijaju ekstrakcijom iz biljne sirovine.

Najbogatiji izvori kofeina su:

- ★ seme kafe (do 2%),
- ★ kotiledoni kole (do 3%) i
- ★ list biljke čaj (do 4%).

Teobromina ima najviše u semenjači preprženog semena kakaovca (do 3%).

Teofilin se dobija polusintezom, jer se u prirodi nalazi u malim količinama (<0.1 %) u listu čaja i kotiledonima kole.

Delovanje.-

Kofein:

- ✦ poboljšava respiraciju jer povećava osetljivost centra za disanje prema CO_2 ,
- ✦ poboljšava kognitivne sposobnosti (pamćenje, razmišljanje) i smanjuje osećaj zamora,
- ✦ izaziva ubrzanje ritma rada srca,
- ✦ deluje kao slab diuretik,
- ✦ veće količine izazivaju uznemirenost, gubitak sna, tremor,
- ✦ veće količine izazivaju perifernu dilataciju krvnih sudova i značajno ubrzavaju ritam srčanih kontrakcija (tahikardija).

Teofilin:

- ✦ deluje kao nespecifični dilatator glatke muskulature bronhija,
- ✦ dilatira krvne sudove bubrega i povećava glomerularnu filtraciju; deluje umereno diuretično,
- ✦ na disanje deluje slično kao i kofein, ali značajno slabije.

Teobromin:

- ✦ dilatira krvne sudove bubrega i povećava glomerularnu filtraciju; deluje umereno diuretično,
- ✦ na disanje deluje slično kao i kofein, ali značajno slabije.



Primena.- Droge koje sadrže purinske alkaloidne retko se koriste u terapijske svrhe. One predstavljaju sirovinu za ekstrakciju alkaloda. Koriste se svakodnevno u obliku hladnih ili toplih napitaka.

Kofein se primenjuje u obliku različitih antipiretičkih i analgetičkih mešavina. U Francuskoj se koristi i lokalno, za razlaganje potkožnih depoa masti.

Teofilin i njegovi polusintetski derivati koriste se za ublažavanje akutnih napada astme i drugih oboljenja kod kojih dolazi do bronhospazma (8-12 mg/kg).

Teobromin se retko koristi i to kao vazodilatator i diuretik.

DROGE KOJE SADRŽE PURINSKE DERIVATE

Coffea spp., - Coffeae semen - seme kafe

Biljka.- Biljke roda *Coffea* su žbunovi ili nisko drveće. Plod je sočna, crvena, koštunica s dva semena koja su obavijena tankom srebrnkastom opnom. Kafa potiče iz zapadne Afrike.

C. arabica raste u brdovitim predelima Etiopije. Najviše se gaji u Južnoj i Centralnoj Americi, Africi i ostrvima Okeanije. Na plantažama se kafa obrezuje na malu visinu, da bi dala što više grančica, cvetova i plodova.



Coffea arabica *Coffea canephora*

Coffea arabica



Coffea canephora

Droga.- Drogu predstavlja osušeno, zrelo seme biljaka roda *Coffea*. Danas se najveća količina komercijalne kafe dobija od dve vrste *C. arabica*, *C. canephora* i njihovih varijeteta.

Brazil i Kolumbija su najveći proizvođači (70% svetske proizvodnje), slede afričke zemlje (20%) i Meksiko (10%). U Aziji su plantaže kafe uništene biljnim virusima, pa se sve više gaje vrste *C. liberica* (poreklom iz Liberije) i *C. canephora* (poreklom iz Zaira) koje su otpornije na bolesti, ali daju zrno slabijeg kvaliteta.

Proizvodnja.- Plodovi se beru kada su crveni i potpuno zreli. Ostave se da bubre u vodi i potom se mehanički skida perikarp (*vlažni postupak*). Ostatak pulpe ploda se odstrani posle fermentacije (bakterijska vrenje), a zatim se seme suši. Tako se dobija sirova kafa.

Moguće je seme kafe izvaditi mehanički iz prethodno osušenog ploda (*suvi postupak*).

Zrno sirove kafe je poluloptasto sa uzdužnom brazdom na ravnoj strani. Tvrdog je, rožasto, glatko, sivozelene boje, neprijatnog, gorkog i oporog ukusa, veoma slabog mirisa.

Sirova kafa se pre upotrebe prži na temperaturi 200-250° C (torefakcija = vrsta suve destilacije). Ovim procesom dolazi do brojnih promena: isparava voda (smanjuje se težina, a povećava zapremina), celuloza se delimično ugljeniše i šećeri se karamelizuju, formira se veliki broj isparljivih jedinjenja koja doprinose stvaranju arome (najverovatnije se stvaraju iz masnog ulja).

Procesom prženja, purinski alkaloidi se oslobađaju iz kompleksa s taninima i hlorogenskom kiselinom. Dugim prženjem, dobija se "*ugalj od kafe*" (*Carbo Coffeae tostae*) koji se može koristiti kao zamena za životinjski ugalj (*Carbo animalis*) kod trovanja, kao antidot ili za zaustavljanje proliva.

Sastojci.- Seme kafe sadrži 1-2% kofeina i manju količinu drugih purinskih derivata. U sirovoj kafi, ovi alkaloidi su vezani u kompleks sa hlorogenskom kiselinom i taninima, a procesom prženja se oslobađaju.

Hlorogenske, kafene i hina kiseline ima do 5%.

Ugljeni hidrati (celuloza i šećeri) čine preko 50% mase zrna.

Proteina ima do 12%, a masnih materija do 18%.

Sirova kafa sadrži do 1.5% mineralnih materija i oko 10% vode.

Upotreba.- Najveća količina kafe se potroši za izradu različitih napitaka. Ekstrakcijom (trihloretilenom, superkritičnim ugljendioksidom) dobija se kafa delimično (do 0.2%) ili potpuno (<0.08%) oslobođena od kofeina.

Takođe, pripremaju se različiti koncentrovani ekstrakti kafe (*Nescaffe*).

Surogati.- Preprženi i samleveni ječam, raž, koren cikorije, plod smokve, rogača, seme kikirikija i soje (posle ekstrakcije masnog ulja) koriste se kao dopuna ili zamena za kafu. Služe za izradu različitih vrsta napitaka.

Thea (syn. Camellia) sinensis - Theae folium - list čaja

Biljka.- Čaj je visoki žbun. Žbunovi čaja rastu u brdovitim, vlažnim oblastima Kine. Danas se gaji u tropskim i suptropskim predelima Azije (Kina, Japan, Indija, Indonezija, Cejlon), Evrope (Gruzija, Azerbejdžan) i Afrike.

Droga.- Drogu predstavljaju osušeni, još nerazvijeni vršni listovi (lisni pupoljci) ili mladi vršni izdanci gajenih biljaka.

Proizvodnja.- Posle branja, ručno se vrši selekcija i odvajaju neoštećeni, vršni pupoljci od razvijenih, grubljih listova čaja. Posle stabilizacije, pupoljci se brzo suše i mašinski zavijaju. Ovako se dobija nefermentisani **zeleni čaj**. Prirodne je zelene boje, oporog ukusa, bez mirisa. Najviše se koristi u Aziji.

Danas postaje sve interesantniji (oficinalan je u novoj francuskoj farmakopeji).

Ekstrakti ovog nefermentisanog čaja se koriste u terapijske svrhe i za izradu kozmetičkih preparata.

Za proizvodnju **crnog čaja**, posle branja i selekcije, listovi se ostave da uvenu, a onda gnječe i fermentiraju tokom nekoliko sati. Zatim se suše u struji toplog vazduha, kada se formira konačna, crna boja čaja. Boja se formira oksidacijom polifenola.

Tokom procesa fermentacije deluju različiti enzimi i dolazi do pramene boje, ukusa, mirisa, arome i sastojaka čaja. Formira se mala količina smolastog etarskog ulja koje daje izuzetnu aromu čaju. Sastojci ulja nastaju transformacijom karotenoida i nezasićenih masnih kiselina.

Takođe, tokom procesa fermentacije, oslobađaju se alkaloidi iz kompleksa s taninima.

Iako sve vrste crnih čajeva na tržištu vode poreklo od iste biljke: varijetet, sorta, geografska poreklo i tehnologija fermentacije, utiču na razlike u aromi kineskog, cejlonskog ili gruzijskog crnog čaja.

Sastojci.- List čaja sadrži 2-4% kofeina i manju količinu drugih purinskih derivata.

Pored toga, u njemu ima i do 30% različitih polifenolnih sastojaka.

U čaju se nalazi složena mešavina fenolkarbonskih kiselina (hlorigenske, kafene i galne kiseline) i galotanina.

Takođe, prisutni su flavonoidni derivati: O- i C-heterozidi flavonola i jedinjenja flavanskog tipa (katehinski tanini, procijanidini, epikatehin-galat, biflavanske strukture).

Oksidacijom orlo-hidroksilnih grupa, koje se nalaze u ovim jedinjenjima, nastaju orlo-hinoni. Od njih potiče tamna boja fermentisanog čaja.

U listu čaja se nalaze i heterozidi terpenskih aromatičnih i alifatičnih alkohola. Oni doprinose stvaranju arome.

Nefermentisan list sadrži do 20% proteina, 5% šećera, vitamin C i vitamine B kompleksa.



Thea (syn. Camellia) sinensis

Upotreba.- Velike količine zelenog i crnog čaja se potroše u svakodnevnom životu za izradu napitaka.

Stariji listovi čaja i grančice se koriste za ekstrakciju alkaloida (kofeina), ali i za dobijanje kompleksa "tanina zelenog čaja". Danas je ovaj ekstrakt veoma popularan.

Potvrđeno je da mešavina polifenola čaja deluje na koronarnu cirkulaciju (angioprotektivni efekti).

Takođe, vezuju slobodne kiseonične radikale i inhibiraju lipidnu peroksidazu, čime se objašnjava njihovo antimutageno i antikancerogeno delovanje.

Još nije klinički potvrđena sposobnost ovog kompleksa da vezuje holesterol u digestivnom traktu i spreči njegovu reapsorpciju.

Za sada se "kompleks tanina zelenog čaja" na osnovu preporuka francuske farmakopeje koristi kod blagih dijareja, "funkcionalne astenije", kao dopuna programima gubitka telesne mase i kao diuretik.

U kozmetičkim preparatima deluje emolijentno i smanjuje perutanje i deskvamaciju površinskih slojeva kože.

Ilex paraguariensis - *Mate folium* - mate, jezuitski ili paragvajski čaj

Biljka.- *Ilex* vrste su uvek zeleni žbunovi ili nisko drveće. Rastu ili se gaje u Brazilu, Paragvaju i severnim delovima Argentine.

Droga.- Drogu čini osušeni list samoniklih ili gajenih *Ilex* vrsta, naročito *L. paraguariensis*.

Sastojci.- Paragvajski čaj sadrži 0,2-2.5% ukupnih purinskih alkaloida. Dominantan je kofein.

U listu nema tanina, ali sadrži 10-16% hlorogenske kiseline i depside kiseline (mono i dikafeoilhina kiselinu, feruloil- i p-kumarolihina kiselinu).

Takođe, prisutne su i triterpenske kiseline (ursolna kiselina) i flavonoidni kompleks. Aroma lista potiče od složene mešavine isparljivih sastojaka.

Primena.- U Južnoj Americi, ređe u Severnoj Americi i Evropi, od mate čaja se priprema topli napitak.

U Francuskoj se fitopreparati na bazi ove droge koriste u terapiji "funkcionalne astenije", kao pomoćno sredstvo u kurama smanjenja telesne mase i kao diuretik. Preporučena primena je odgovarajuća onoj predloženoj za ekstrakte zelenog čaja.



Ilex paraguariensis

Paullinia cupana - Pasta guarana - gvarana, brazilski kakao

Biljka.- Gvarana je puzavica sa sjajnim crvenim plodovima. Raste u gornjem toku Amazona i njegovih pritoka. Za dobijanje droge danas se i gaji u istim oblastima.

Droga.- Drogu predstavlja tvrda pasta dobijena od semena sakupljenog od divljih ili gajenih biljaka. Oljušteno i proprženo semeno jezgro se samelje i uz dodatak vode i skroba oblikuje. Suši se na suncu. Debija se čvrsta masa, terakot boje, gorkog i oporog ukusa, slabog mirisa.

Sastojci.- Gvarana sadrži 2.5-7% kofeina i malo teobromina. Pored masnih materija, ova pasta sadrži do 12% tanina, koji tokom proizvodnog procesa prelaze u obojena i nerastvorna jedinjenja (gvarana crvenilo).

Primena.- Po svom delovanju, gvarana je slična ostalim drogama sa purinskim alkaloidima.

Delovanje je slabije i sporije, ali dugotrajnije. Smatra se da je to zbog prisustva veće količine masnih materija i postepenog oslobađanja alkaloida.

U Južnoj Americi, gvarana se koristi kao stimulans u obliku različitih napitaka.

U zapadnim zemljama, pilule i napici od ove paste se koriste protiv zamora, u tretmanima za mršavljenje i kao antidijaroik.



Cola spp. - Colae semen - seme, kotiledoni kole

Biljka.- *Cola* vrste su drveća visine do 15 m. Postojbina ovih biljaka je zapadna Afrika (Sijera Leone, Nigerija, Gabon). Rastu i u zapadnoj Indiji, na Javi i u Brazilu. U svim ovim oblastima se i gaje.

Droga.- Komercijalna kola se sastoji od delova kotiledona semena različitih *Cola* vrsta: *C. acuminata*, *C. astrophora*, *C. alba* i *C. nitida* (syn. *C. vera*). Plodovi se sakupljaju nedozreli, otvaraju i vadi se seme. Posle nekoliko dana (fermentacija) guli se semenjača i oslobađaju se kotiledoni. U zavisnosti od vrste i varijeteta, oni su bele, ljubičaste ili svetlocrvene boje. Kotiledoni se seku na nekoliko delova. Ako se stabililizuju i brzo suše, zadržavaju svetlu boju, a kada se suše polako, potamne. Delovi kotiledona su tvrdi, glatki, crvenomrke boje, oporog ukusa, bez mirisa.

Sastojci.- Droga sadrži do 2,5% mešavine kofeina i teobromina. Alkaloidi su vezani za katehinske tanine (5-10%). Tokom procesa fermentacije i sušenja, tanini se oksidišu, polimerizuju i prelaze u kola-crvenila, a alkaloidi se oslobađaju iz kompleksa.

Primena.- Danas se kola retko koristi u farmaciji.

Iz nje se ekstrahuje kofein i ugljeni hidrati.

Najčešće se njeni ekstrakti koriste za izradu osvežavajućih pića.



Cola spp.



Theobroma cacao - Cacao semen - seme kakaovca, kakao

Biljka.- Kakaovac je nisko drvo. Raste u tropskim predelima Centralne i Južne Amerike. Danas se gaji u raznim delovima sveta.

Droga.- Drogu predstavlja osušeno seme gajenog kakaovca.

Proizvodnja.- Plod kakaovca se bere kada nije sasvim zreo i ostavi nekoliko dana da potpuno sazri. Otvara se i iz sočne pulpe ploda vadi seme koje je slično bademovom.

Sirovo seme se ostavi da fermentira, a tradicionalna tehnologija fermentacije je karakteristična za svaku zemlju.

Ovaj proces traje 3-9 dana i odvija se na temperaturi 30-60° C.

Zatim se seme suši. Tokom fermentacije seme menja boju, postaje crvenije, dobija prijatnu aromu, gubi gorčinu i oporost.

Sledeća faza prerade je prženje semena (torefakcija). Prženje se odvija na 100-140°C, posle koga se lako odvaja semenjača (*Cacao testae*) i oslobađaju kotiledoni. Tokom ovog procesa pojačava se aroma semena, a najveća količina purinskih alkaloida se koncentriše u semenjači.

Iz semenjače se ekstrahuje teobromin.

Samleveni kotiledoni (*Pasta Cacao*) predstavljaju osnovnu masu za proizvodnju čokolade. Procesom toplog ceđenja iz ove mase se može ekstrahovati čvrsto masno ulje (*Butyrum Cacao*), a ostatak iskoristiti za dobijanje kakao praha (*Pulvis Cacao*).



Theobroma cacao



Sastojci.- Semeno jezgro sadrži do 3% purinskih alkaloida, uglavnom teobromina i veoma malo kofeina.

Tokom procesa prženja ovi alkaloidi gotovo potpuno prelaze u semenjaču.

U sirovom semenu je prisutno i do 10% različitih polifenola (katehol, epikatehol, leukoantocijanidini i njihovi oligomeri = tanini).

Procesom prženja ova jedinjenja prelaze u nerastvorna kakao-crvenila.

Seme kakaovca sadrži do 50% masnog ulja i 10% belančevina.

Isparljivi sastojci, koji doprinose aromi kakaovog semena, najverovatnije nastaju iz masnih kiselina, tokom procesa fermentacije i prženja.

Upotreba.- Najveće količine kakaovog semena se prerade u industriji čokolade.

Kao jedan od produkata prerade, dobija se i masno ulje. Ovo ulje se koristi kao podloga za izradu kozmetičkih i nekih farmaceutskih oblika (supozitorije, vagitorije).

Butyrum Cacao je pogodan jer je na sobnoj temperaturi čvrst, a rastapa se na telesnoj temperaturi (37°C).

Odvojena semenjača se koristi za ekstrakciju teobromina. Ovaj alkaloid deluje na centralni nervni sistem kao slab stimulator, a mnogo je izraženije njegovo delovanje diuretika.

Symphytum officinale - *Symphyti radix* - koren gaveza



*Symphyti
radix*

Biljka.- Gavez je višegodišnji polužbun, visok do 60 cm. Raste u nizijama, po obodu šume, pored puteva i na obalama potoka. Kod nas je rasprostranjen.

Droga.- Drogu predstavljaju sirovi ili osušeni podzemni delovi gaveza; ređe se koristi nadzemni deo. Rizom s korenjem se vadi u jesen ili proleće, opere, iseče i suši na promajnom mestu. Spolja je tamnocrvene boje, bele unutrašnjosti, mesnat, neprijatnog ukusa, blagog mirisa.

Sastojci.- Najvažniji sastojak gaveza je **alantoin** (0.6-0.8%). Alantoin je produkt razlaganja mokraćne kiseline i može se smatrati derivatom purinskog sistema. Gavez sadrži i sluzi (15%), tanine (6%), saponozide oleanolnog tipa. Pirolizidinski alkaloidi su, takođe, prisutni.

Delovanje.- Alantoin stimuliše regeneraciju tkiva.

Primena.- Koren gaveza se tradicionalno koristi za lečenje oštećenih ligamenata, uboja i reumatičnih bolova.

Takođe, koristi se interno u terapiji plućnih oboljenja i oštećenja želudačne sluzokože.

Primenjuje se u obliku različitih melema ili napitaka. Smatra se da je za ovakve terapijske efekte najzaslužniji alantoin. Novija istraživanja ukazuju da sluzi i saponozidi upotpunjuju njegovo delovanje. Dugotrajna interna primena korena i herbe gaveza nije poželjna zbog prisustva pirolizidinskih alkaloida.



Symphytum officinale

