

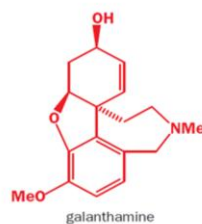
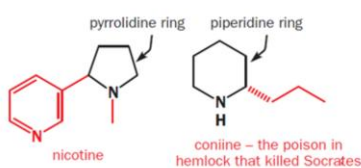
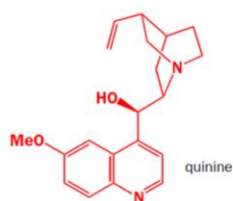
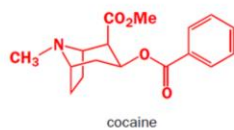
# Osnove kemije prirodnih organskih spojeva

## 7. Alkaloidi

Strukturne karakteristike. Dolaženje u prirodi. Izolacija i određivanje strukture. Biosinteza. Alkaloidi iz ornitina i lizina. Alkaloidi iz fenilalanina i tirozina. Alkaloidi iz triptofana. Sinteze alkaloida.

doc. dr. sc. Đani Škalamera

## Alkaloidi



Što je zajedničko svim ovim strukturama?

Svi ovi spojevi sadrže dušikov atom. U alkaloidima je on obično dio nekog prstena, zbog čega ih svrstavamo u heterocikličke spojeve. Uočimo da strukture mogu sadržavati jednostavne prstenove (nikotin, koniin) ili složeni policiklički sustav prstenova.

Dodatno, sjetimo se kiselo-baznih svojstava dušikovih spojeva. Amini su baze ( $pK_a$  vrijednost piridina je 5.25, a trietilamina 10.75) te otuda potječe i ime za ovu skupinu spojeva – alkaloidi.

## Alkaloidi

### • Rane definicije:

- 19. st. Maissner – prirodni spojevi bazičnih svojstvara, koji se mogu ekstrahirati iz lužnate vodene otopine
- 1982. Pelletier – sekundarni metaboliti, cikličke molekule koje sadrže barem jedan dušikov atom (ovdje ne spadaju jednostavni amini, nitro i nitrozo spojevi)

### • **Najopćenitije:** svi sekundarni metaboliti koji sadrže dušik, a nisu peptidi ni nukleotidi

- većina alkaloida ima bazična svojstva zbog dušika kojeg posjeduju, makar postoje i neutralni alkaloidi, u kojima je dušik dio amidne veze

Sjetimo se vježbe 1 iz osnovnog organskog praktikuma (ekstrakcija, smjesa anilina i benzojeve kiseline). Zašto se alkaloidi mogu ekstrahirati\* iz lužnate otopine, ali ne i iz kisele?

Ako je dušik dio amidne veze pa je taj alkaloid neutralan, kako će se on ponašati u ekstrakciji pri kiselim, odnosno lužnatim uvjetima?

\* Ovdje se misli na ekstrakciju alkaloida iz vodene otopine u neko organsko otapalo, npr. kloroform.

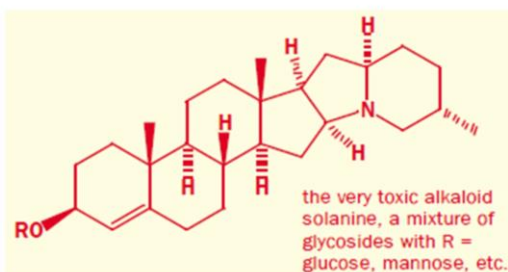
## Alkaloidi

- nekoliko klasifikacija (biogenetska, kemijska, farmakološka, taksonomska)
  - kemijska klasifikacija – prema veličini prstena: pirolidinski, indolski, izokinolinski, ...)
  - mogu sadržavati terpeneske, steroidne ili peptidne fragmente
- 
- pojavljuju se ponajviše u biljkama, ali i u manjim količinama i u mikroorganizmima i životinjama te u gljivama (npr. psilocibin)
  - >27000 poznatih struktura, od čega 21000 iz biljaka
  - biljkama i mikroorganizmima služe kao obrana
  - obično su gorkog okusa
  - izuzetno jaki biološki učinak – otrovi, analgetici, psihoaktivni spojevi

## Alkaloidi – biosinteza

- biosinteza iz aminokiselina: ornitina, lizina, nikotinske kiseline, tirozina, triptofana, antranilne kiseline, histidina
- u strukturama alkaloida često su prisutni dijelovi koji potječu iz acetatnog, šikimatnog, metileritritol-fosfatnog sintetskog puta. Nekad je samo dušik iz aminokiseline (transaminacija), a ostatak molekule može biti npr. steroidnog ili terpenoidnog tipa

## Solanacea alkaloidi



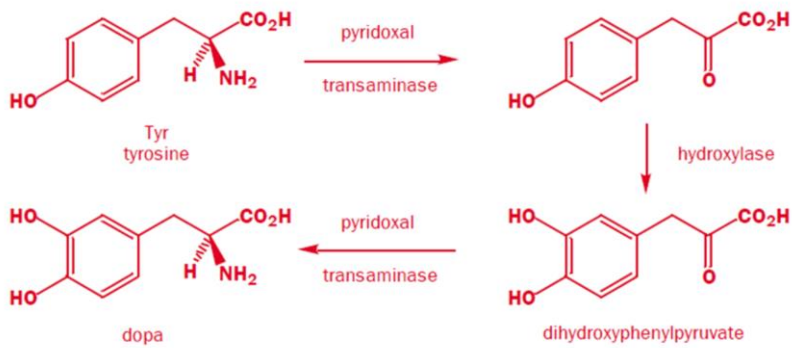
- rajčica, krumpir, patlidan, beladona

Ovdje se zapravo radi o saponinima, njih smo susreli još kod terpena. Ovi spojevi po svojim strukturnim karakteristikama spadaju u nekoliko klasa prirodnih spojeva (ugljikohidrati, terpeni, alkaloidi).

Prisutstvo dušika u policikličkom sustavu daje Solanacea alkaloidima bazična svojstva. Solanin i njegovi analozi otrovni su spojevi koji biljci služe kao prirodna obrana.

## Amino-alkaloidi

- biosinteza iz aminokiseline tirozina



- L-dopa ili levodopa – kod čovjeka, nekih životinja i biljaka
- prekursor neurotransmitera dopamina, norepinefrina i epinefrina – zajedničkim se imenom zovu **kateholamini**

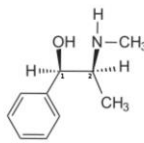
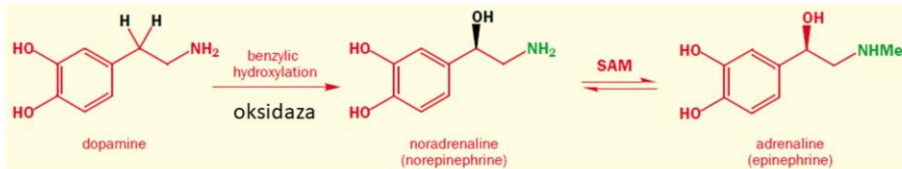
Kroz sljedeće slajdove proći ćemo alkaloide klasicirane prema strukturi: amino-alkaloidi, pirolidinski, piridinski, piperidinski, ...

Amino-alkaloidi su alkaloidi koji sadrže amino-skupinu. Na slajdu je to prikazano na primjeru DOPA, koja biosintezom nastaje iz tirozina. važan je prekursor za druge alkaloide (npr. dopamin nastaje nakon dekarboksilacije DOPA).

Katehol = 1,2-dihidrosibenzen

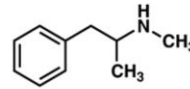
## Amino-alkaloidi

- dušik kao amin ili amid (nije dio heterocikličkog sustava)



**efedrin** – snizuje krvni tlak, primjenjuje se kod astme, kod začepjenog nosa

iz *Ephedra sinica*



**metamfetamin** – vrlo jak stimulator CNS, droga

Iz dopamina dalje mogu nastati drugi metaboliti koji su po strukturi alkaloidi. Dodatkom hidroksilne skupine (stereoselektivno!) nastaje adrenalin, izuzetno važan hormon i neurotransmiter koji se sintetizira u nadbubrežnim žlijezdama. Niže je prikazana struktura efedrina, lijeka koji se često prepisuje kod začepjenog nosa i pritiska u sinusima. Prvotno je izoliran iz biljke *Ephedra sinica*, po kojoj je dobio i ime, a danas se u farmaceutskoj industriji pripravlja sintezom. Kod nas se kao lijek može dobiti jedino na recept (0.25%-tna vodena otopina efedrin-hidroklorida), dok je u nekim zemljama (npr. SAD) dostupan i u slobodnoj prodaji. Problem dostupnosti u slobodnoj prodaji je mogućnost sinteze amfetamina iz efedrina. Štoviše, metamfetamin je prvi put sintetiziran iz efedrina još davne 1893. (Nagai Nagayoshi).

Uočite koliko su strukture na slajdu slične, a koliko se razlikuju u svom biološkom djelovanju. Ovdje vrlo mala promjena u strukturi znači ogromnu promjenu u biološkom djelovanju.



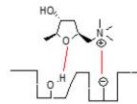
## Amino-alkaloidi



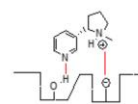
(+)-muskarin

2 tipovi kolinergičnih receptora

muskarinski

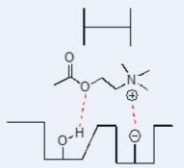


nikotinski

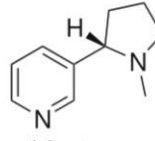


Vežanje acetilkolina  
na receptor

ca. 5 Å



*Amanita muscaria*



(-)-nikotin



*Nicotiana glauca*  
Salmanson  
Gerard D. Carr

Kolinergički receptori su receptori na površini stanica koji se aktiviraju kad se na njih veže acetilkolin (prirodni ligand). Na taj način dolazi do prijenosa živčanog signala.

Postoje dvije vrste takvih receptora na koje se može vezati acetilkolin, a nazivaju se muskarinski i nikotinski receptori, prema spojevima koji djeluju na njih. Na slajdu su prikazane strukture acetilkolina, muskarina i nikotina te se može zamijetiti analogija u njihovoj strukturi i načinu vezanja na receptor. Muskarin i nikotin djeluju kao agonisti svojih receptora, što znači da uslijed vezanja na receptor dovode do aktivacije tog receptora i produkcije odgovarajućeg odgovora.

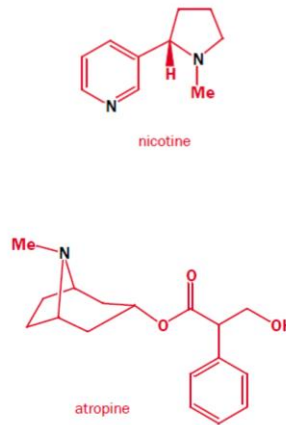
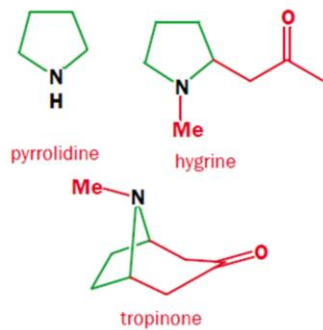
(Antagonisti se vežu za receptor i na taj način ometaju njegovu funkciju.)

Vežanjem muskarina, npr. iz otrovnih gljiva, na muskarinske receptore može doći do ozbiljnog trovanja. Kako bi se muskarin izbacio iz receptora, primjenjuje se atropin (antidot).

Nikotin je spoj koji izaziva ovisnost, a najčešći izvor su cigarete, gdje se nalazi u sušenom lišću biljke *Nicotiana tabacum*. U niskim dozama ima blag analgetički utjecaj. Vežanjem na nikotinske receptore, nikotin aktivira simpatički živčani sustav, što ima za posljedicu otpuštanje epinefrina (adrenalina). Koristi se kao insekticid. Može izazvati ozbiljno trovanje. Neiskusni berači lišća biljke nerijetko doživljavaju *Green Tobacco Sickness (GTS)*, koja je uzrokovana apsorpcijom nikotina iz listova putem kože. Opasna doza nikotina u zraku (koja može izazvati ozbiljne efekte ili smrt) je 5 mg/m<sup>3</sup>.

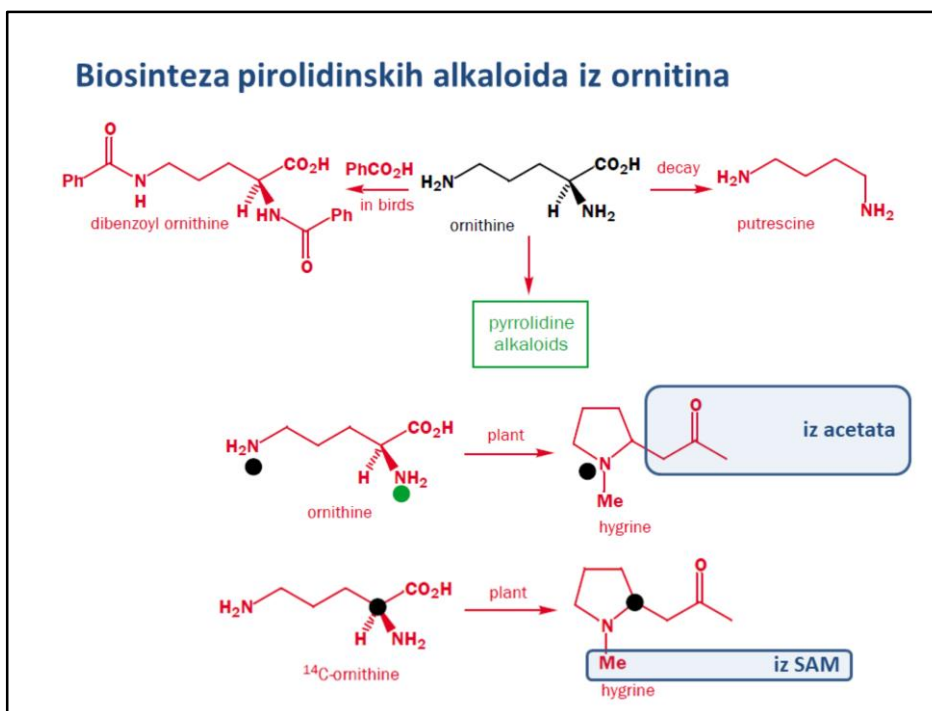
## Pirolidinski alkaloidi

- u strukturi sadrže pirolidinski prsten
- biosinteza iz aminokiseline ornitina



Pirolidinski alkaloidi sadrže pirolidinski prsten u svojoj strukturi. Ovdje je prikazano nekoliko primjera, više o njima u nastavku.

## Biosinteza pirolidinskih alkaloida iz ornitina



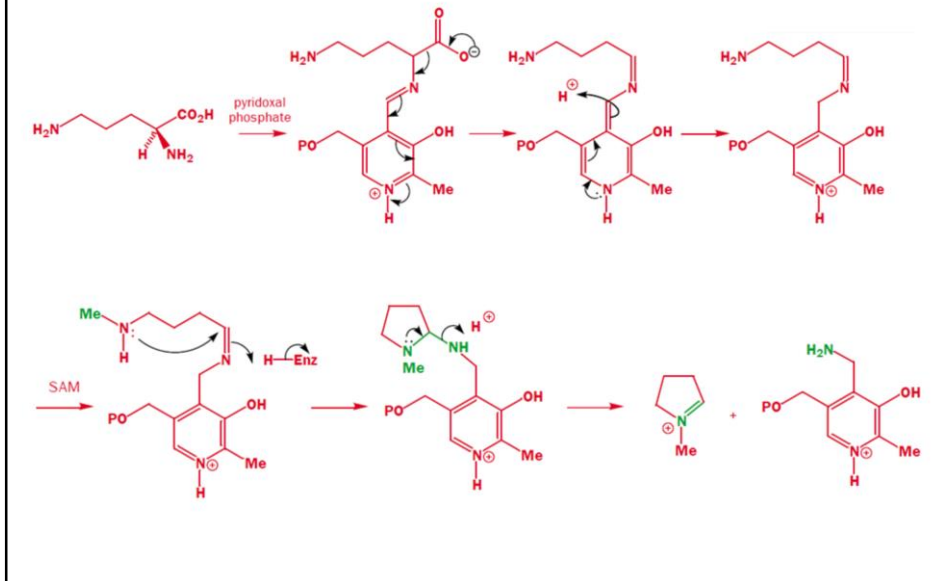
Pirolidinski alkaloidi nastaju u metabolizmu (kod biljaka) iz aminokiseline ornitina. Ornitin se ne nalazi u proteinima i peptidima, on kod sisavaca obično služi za ekskreciju toksičnih tvari.

Ako biljci „podmetnemo” radioaktivno obilježeni ornitin, primijetit ćemo ugrađivanje radioaktivne oznake u prsten alkaloida, što je prikazano na primjeru higrina. Na taj način dokazano je da dušik u prstenu potječe od dušika iz bočnog lanca aminokiseline, a supstituent na prstenu vezan je za ugljikov atom koji je bio alfa-ugljik u aminokiselini.

Higrin se može naći u lišću koke, ima neugodan okus i miris. Neugodan miris je tipičan za amine, obično se radi o mirisu na ribu, ali ima i neugodnijih primjera – npr. putrescin. On nastaje raspadom aminokiseline ornitina, a analog dulji za jednu CH<sub>2</sub> jedinicu (kadaverin) nastaje na isti način iz lizina. Oba spoja uzrokuju neugodan miris raspadajućeg mesa.

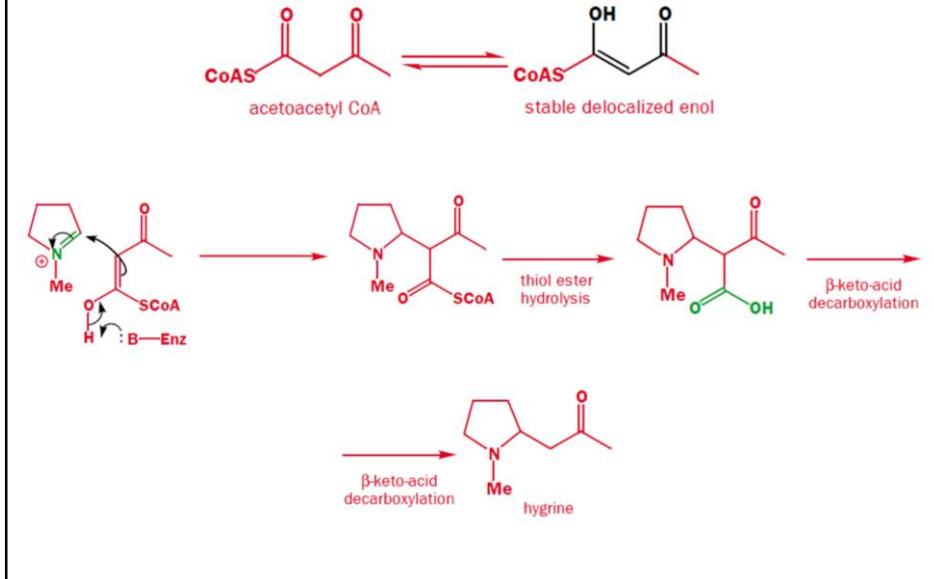
SAM ili S-adenozilmetionin je spoj koji u metaboličkim reakcijama služi za metilaciju, odnosno prijenos metilne skupine. Njegova uloga u biokemijskim reakcijama često je u potpunosti ekvivalentna ulozi metil-jodida u klasičnim sintetskim organskim reakcijama kad uvodimo metilnu skupinu.

## Biosinteza pirolidinskih alkaloida iz ornitina



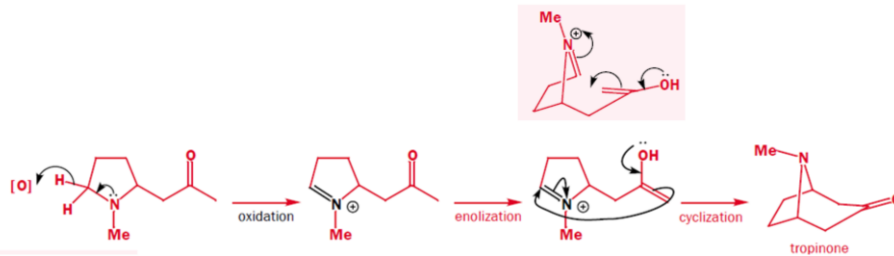
Ovdje je prikazan mehanizam biosinteze pirolidinskih alkaloida. U prvom koraku nastaje Schiffova baza (imin) između alfa-amino skupine ornitina i aldehidne skupine piridoksal-fosfata. Potom dolazi do dekarboksilacije praćene aromatizacijom prstena. U sljedećem koraku dušik iz bočnog ogranka se metilira i nakon toga dolazi do zatvaranja prstena. Ciklička struktura potom izlazi kao pirolidinijev kation, koji je elektrofilna vrsta.

## Biosinteza pirolidinskih alkaloida iz ornitina

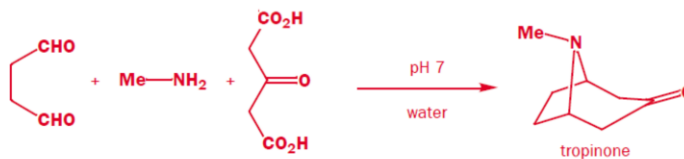


U sljedećem stupnju dolazi do napada enolnog oblika acetoacetyl koenzima A (nukleofil). Nakon dekarboksilacije nastaje konačna struktura – higrin.

## Biosinteza tropinona iz higrina



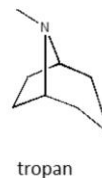
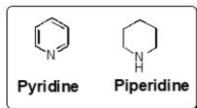
## Robinson, 1917. – kemijska sinteza



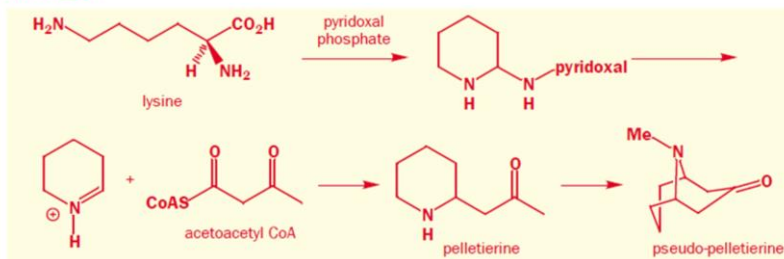
U reakciji oksidacije, iz higrina ponovno može nastati pirolidinijev kation, u kojem će nakon toga doći do intramolekulske ciklizacije. Naizgled udaljeni dijelovi strukture zapravo su prostorno blizu kad se molekula prikaže u ispravnoj konformaciji, zbog čega se ta reakcija uspješno odvija.

Tropinon se može dobiti i kemijskom sintezom u laboratoriju, koja je prikazana niže. \*Prepoznajte u strukturi tropinona dijelove koji potječu iz svakog pojedinog reaktanta. Predložite mehanizam reakcije.

## Piridinski i piperidinski alkaloidi



### Biosinteza



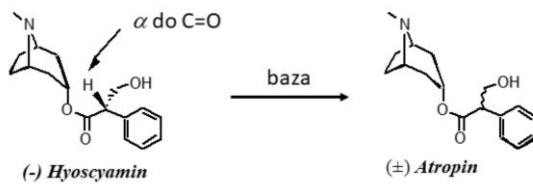
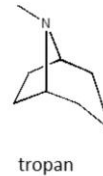
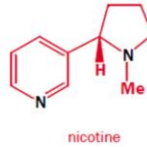
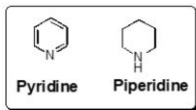
- pseudo-pelletierin je izoliran iz korjenja šipka (nara)
- aktivan je protiv ameba i crva

Prsten veći za jednu  $\text{CH}_2$  jedinicu, koji je šesteročlani, nazivamo piperidin pa se po tome nazivaju i alkaloidi koji sadrže šesteročlani prsten s dušikom. Ukoliko je prsten aromatski, radi se o piridinskim alkaloidima.

Kokain sadrži peteročlani i šesteročlani prsten s dušikom, koji tvore biciklički sustav. Djeluje kao vrlo jak stimulans, a neki od efekata koje uzrokuje su gubitak osjećaja realnosti, intenzivan osjećaj sreće ili uzbuđenja. Uzrokuje tešku ovisnost.

Šesteročlani prsten se zatvara na ekvivalentan način kako smo to vidjeli kod peteročlanog (pirolidinski alkaloidi), uz razliku da sinteza kreće iz lizina. Na slajdu je to prikazano na primjeru pseudo-pelletierina, kojeg biljka koristi za obranu od nametnika.

## Piridinski i piperidinski alkaloidi



- relaksira mišiće (npr. crijeva, oka)



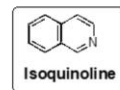
*Atropa belladonna*

Hiosciamin uz bazu lako racemizira u racemični atropin. \*Zašto?

Atropin je alkaloid koji se može izolirati iz biljke *Atropa belladonna*, koja je dobila naziv po tome što je njezin ekstrakt u prošlosti korišten ukapavanjem u oči kako bi se povećale zjenice, jer se to smatralo lijepim. Danas se koristi u oftalmologiji za povećanje zjenica pri pregledu vida. Koristi se i kao antidot pri trovanju određenim vrstama pesticida, kod određenih bolesti srca i za smanjenje produkcije sline tijekom operacijskih zahvata. Nakon primjene djeluje trenutno.

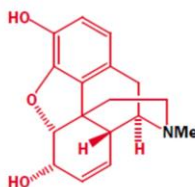


## Izokinolinski alkaloidi



### Morfin

- 1803. morfin izoliran iz opijuma (Morpheus – grčki bog sna)
- vrlo jak utjecaj na centralni živčani sustav, smanjuje osjećaj boli
- nuspojave – smanjena potreba za disanjem, niski krvni tlak, stvara ovisnost

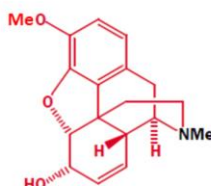


morfin



### Kodein

- manje količine u opijumskim glavama maka, lako se sintetizira iz morfina
- kod boli, kašlja ili diareje
- nuspojave – smanjena potreba za disanjem, niski krvni tlak, stvara ovisnost



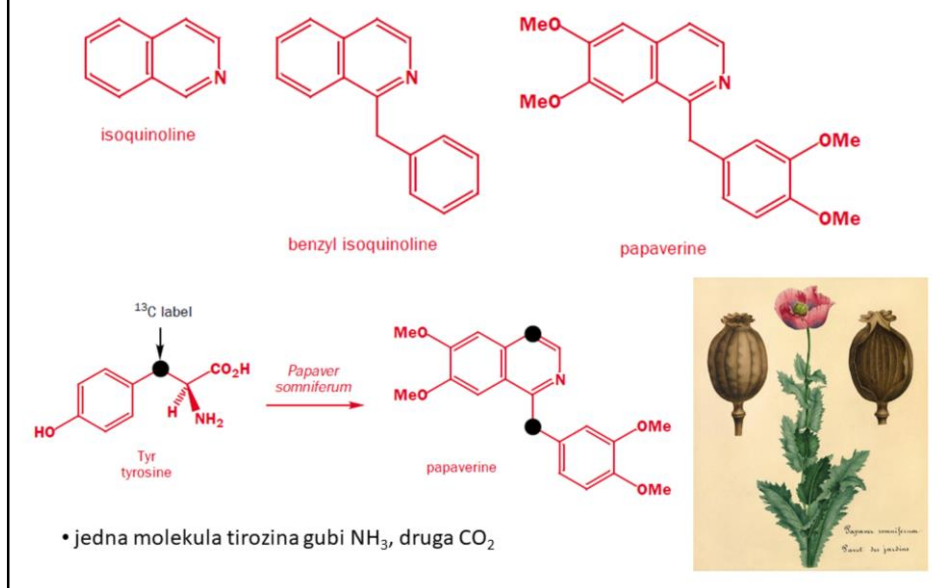
kodein



Usporedite dvije prikazane strukture i njihova biološka djelovanja. Morfin se primjenjuje u najtežim slučajevima kao lijek protiv boli, dok je kodein u puno široj upotrebi, dostupan u tabletama protiv bolova ili sirupu protiv kašlja.

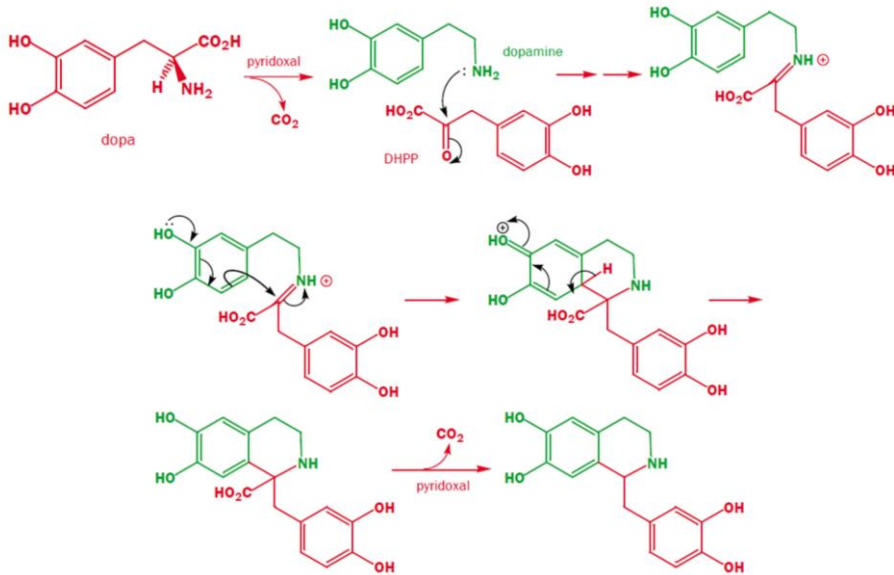
\* Pokušajte povezati strukturu morfina sa strukturom izokinolina.

## Benzilizokinolinski alkaloidi iz tirozina



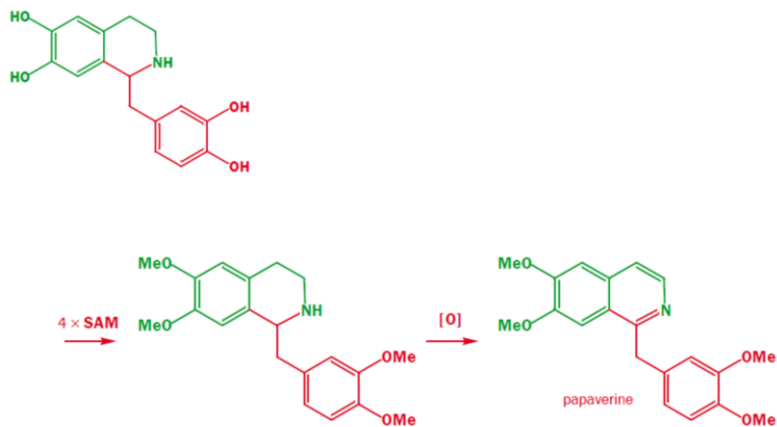
Papaverin je alkaloid koji se u većim količinama može naći u opijumskom maku. Koristi se kao antispazmolitik, ali ima puno nuspojava. Ukoliko radioaktivno obilježimo tirozin, primjetit će se ugrađivanje radioaktivne oznake u papaverin i to na dva mjesta. Mehanizam reakcije prikazan je na sljedećim slajdovima.

## Benzilizokinolinski alkaloidi iz tirozina - papaverin



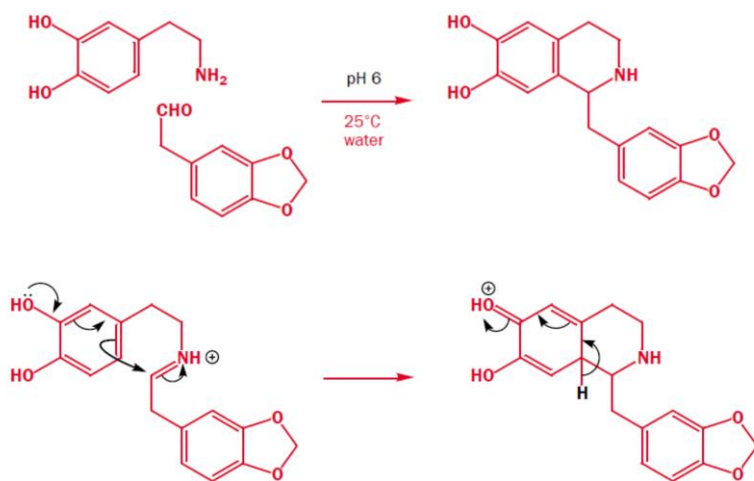
U prvom koraku dolazi do deaminacije dopa, nakon čega na nastali keton napada amino skupina dopamina te je dobivena Schiffova baza. U sljedećem koraku dolazi do ciklizacije, rearomatizacije i potom dekarboksilacije. Kostrur molekule je pripravljen, potrebne su još samo minorne modifikacije na putu do papaverina.

## Benzilizokinolinski alkaloidi iz tirozina - papaverin



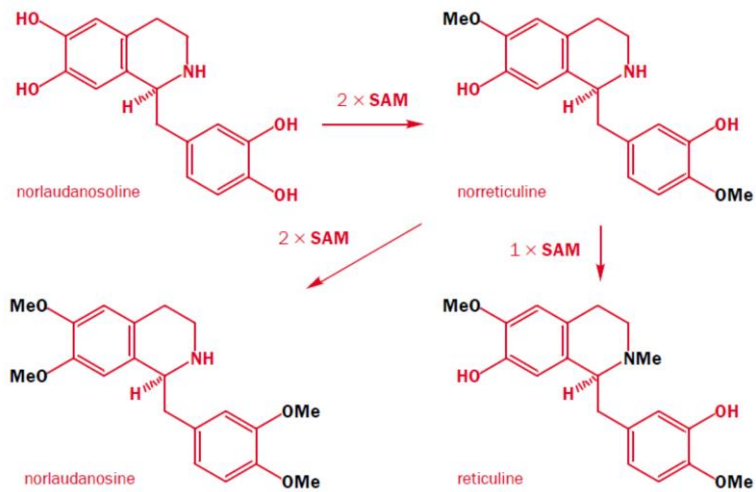
U sljedećem koraku metiliraju se OH skupine pomoću *S*-adenozilmetionina i na kraju još dolazi do oksidacije, u kojoj će prsten s dušikom postati aromatski.

## Benzilizokinolinski alkaloidi – kemijska sinteza



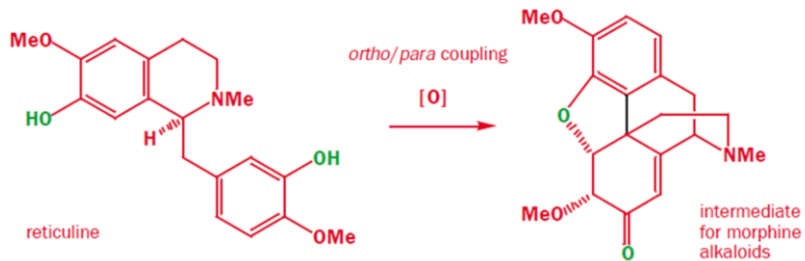
Kemijska sinteza ima dosta sličnosti s biosintezom. U prvom koraku također nastaje Schiffova baza iz koje se ciklizira šesteročlani prsten. Zapravo možemo reći da je Schiffova baza aktivni elektrofil u ovoj reakciji.

## Složeni benzilizokinolinski alkaloidi



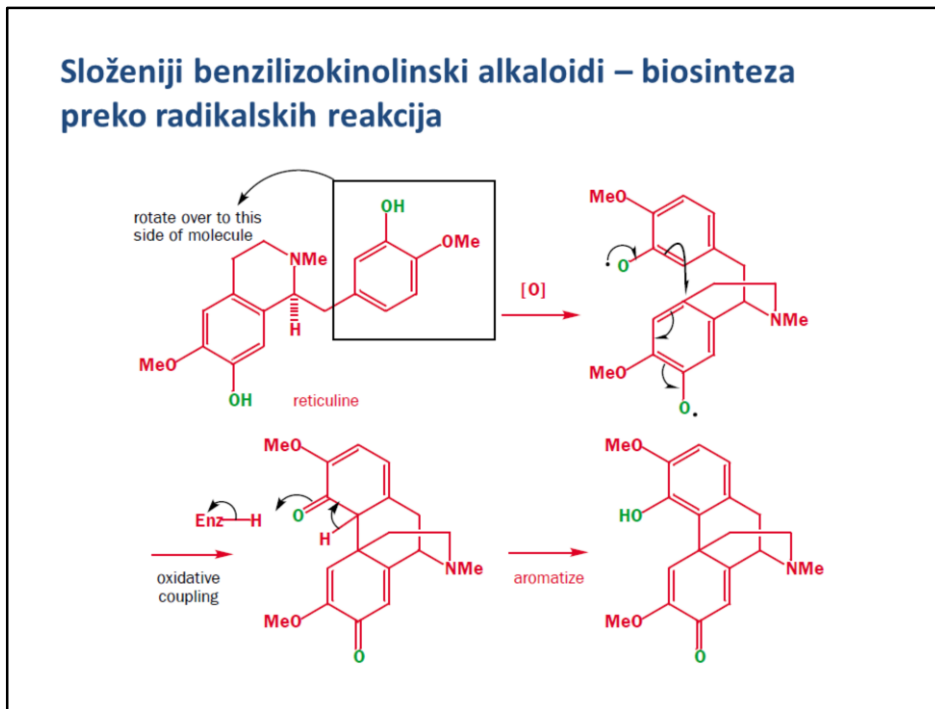
Ovisno o broju metilnih skupina koje se ugrađuju i o mjestima na koje se ugrađuju, biljka sintetizira različite alkaloide. Selektivnost se postiže enzimskom katalizom ovih reakcija.

## Složeni benzilizokinolinski alkaloidi – biosinteza preko radikalskih reakcija



Zatvaranje složenog bicikličkog sustava kod morfina odvija se slobodnoradikalnim reakcijama. Mehanizam je prikazan na sljedećem slajdu.

## Složeni benzilizokinolinski alkaloidi – biosinteza preko radikalskih reakcija

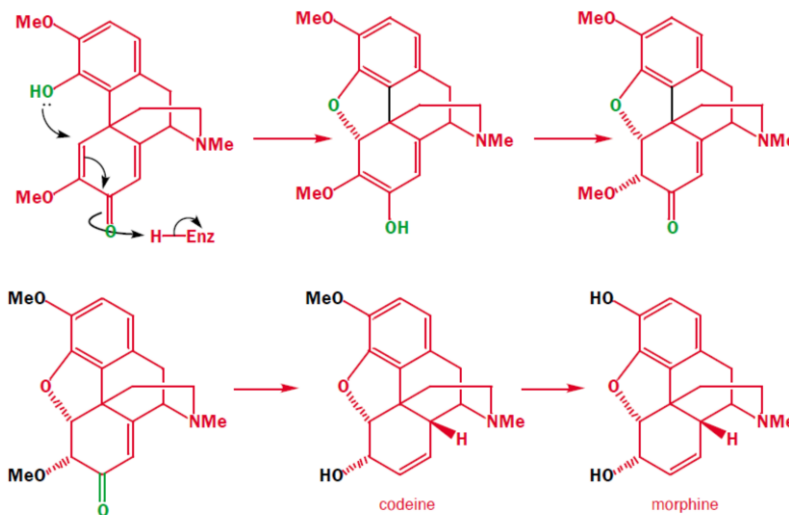


Nekad je teško uočiti kako se naizgled vrlo udaljeni dijelovi strukture povežu, no ako se struktura prikaže u 3D ili još bolje, napravi model, tada je uočljivo da su dijelovi koji su u nacrtanoj strukturi udaljeni, zapravo prostorno blizu.

Kod pomaka jednog elektrona, što imamo kod radikala, crtamo strelice s jednim vrhom.



## Složeni benzilizokinolinski alkaloidi – biosinteza preko radikalnih reakcija

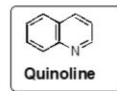
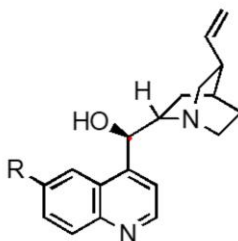


U ovom reakcijskom nizu sintetskom kemičaru posebno je zanimljiva zadnja reakcija – demetilacija fenolne OH skupine. Da bi ovu reakciju proveli u laboratoriju, moramo koristiti prilično žestoke reakcijske uvjete, npr. HI ili HBr, ili Lewisovu kiselinu, najčešće  $\text{BBr}_3$ . Biljka ovu reakciju provodi pri vrlo blagim uvjetima, enzimski kataliziranom reakcijom.

## Kinolinski alkaloidi

### Cinhona alkaloidi - kinin

- alkaloid iz kore kininovca
- antimalarik
- u nekim pićima (tonik, bitter lemon)



R = OMe – kinin

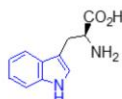
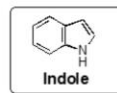
R = H – kinidin



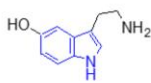
*Cinchona succiruba* - kininovac

Zanimljiv primjer kinolinskog alkaloida je kinin koji je bio prvi antimalarik. Danas se dodaje u pića (tonik) zbog specifičnog gorkastog okusa. Zbog kininskog dijela molekule fluorescira intenzivno plavo kad se obasja ultraljubičastim svjetlom. On je samo jedan od predstavnika grupe spojeva koja se još naziva *Cinchona* alkaloidi, a odlikuju se brojnim biološkim djelovanjima.

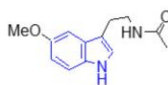
## Indolski alkaloidi



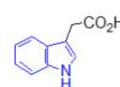
**triptofan**  
esencijalna  
aminokiselina



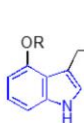
**serotonin**  
neurotransmiter



**melatonin**  
hormon



**auksin**  
hormon rasta  
kod biljaka



Halucinogeni iz gljiva *Psilocybe*

R = H: **psilocin**  
R = PO<sub>3</sub>H: **psilocibin**  $\xrightarrow{\text{in vivo}}$

- antagonisti serotonina
- ne razgrađuju se u organizmu
- jak, kontinuiran živčani impuls



Indolski alkaloidi sadrže indolsku jezgru i njihova biosinteza polazi iz aminokiseline triptofana. Iako je serotonin poznat kao „hormon sreće”, njegova biološka uloga je višestruka te on utječe i na kognitivne sposobnosti, učenje, memoriju i brojne druge procese.

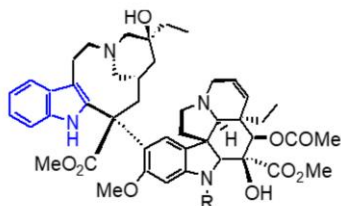
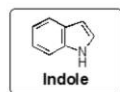
Melatonin je poznat kao „hormon spavanja” te mu je to i glavna uloga – regulira ciklus spavanja.

Ukoliko malo promijenimo strukturu, dolazimo do psilocibina, koji su halucinogeni iz gljiva roda *Psilocibes* (oko 200 vrsta). Uzrokuju cijeli niz intenzivnih simptoma, uglavnom negativnih (halucinacije, strah, euforija, depresija, ...).

## Indolski alkaloidi

### Vinka alkaloidi

- iz *Vinca rosea*
- antitumorska svojstva



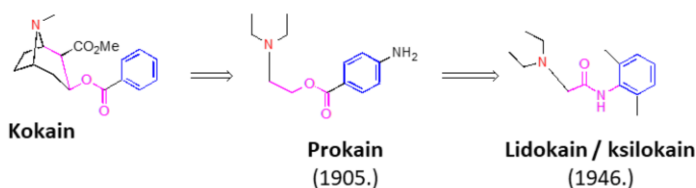
**R=Me: Vinblastin, Oncovin®**  
**R=CHO: Vinkristin, Velbe®**



Cvijeće kakvo je prikazano na slici u zadnje se vrijeme često može naći u prodaji ili po vrtovima. Sadrži toksične spojeve koji se još nazivaju *Vinca* alkaloidi i čija je opća struktura prikazana na slajdu. Prilično su toksični jer blokiraju dijeljenje stanica inhibicijom polimerizacije beta-tubulina. Svejedno, ovo svojstvo nije baš uvijek tako negativno, pa su neki derivati pokazali potencijal za primjenu u kemoterapiji kod liječenja raka.

Za laboratorijsku sintezu ovakve strukture trebala bi velika grupa i godine rada, dok biljka taj metabolit proizvodi vrlo efikasnom i selektivnom sintezom.

## Kemijske modifikacije alkaloida



Kemijskim modifikacijama alkaloida može se postići da se neka željena svojstva zadrže, dok se druga eliminiraju ili bar smanje na zadovoljavajuću razinu, npr. toksičnost i izazivanje ovisnosti.

Lidokain je jak lokalni anestetik koji se primjenjuje kod zubarskih zahvata ili manjih (lokalnih) kirurških zahvata. Primijetite sličnost strukture s prokainom, a onda i s kokainom. Možemo reći da je prokain lijek prve generacije, a lidokain lijek druge generacije. Naravno, tu priča ne staje, uvijek se traži nešto što je još bolje (npr. želi se smanjiti veličina doze pa se traže spojevi koji su aktivniji itd.). U medicinskoj kemiji ove korelacije nazivamo odnos struktura-aktivnost (engl. *SAR – structure-activity relationship*) i to je vrlo važno pri dizajnu potencijalnih novih spojeva s poboljšanim svojstvima jer nam govori o tome koje modifikacije u strukturi djeluju pozitivno na aktivnost, a koje negativno.

## ZADATAK

Svaki od sljedećih prirodnih spojeva svrstajte u odgovarajuću skupinu (metabolit aminokiselina, alkaloid, terpen, poliketid), a zatim i u specifičniju klasu (npr. tetraketid, seskviterpen).

