

Isochinolinalkaloide

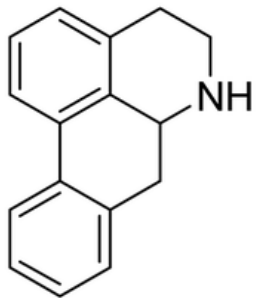
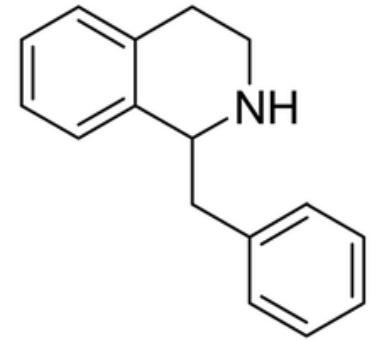
Von Phenylalanin abgeleitete Alkaloide

25. 10. 2016

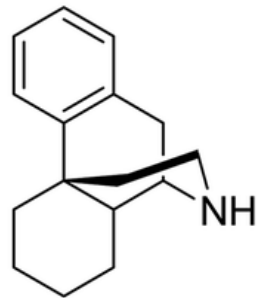
Benzylisochinolinalkaloide

nach Strukturtypen in mehrere Untergruppen unterteilt:

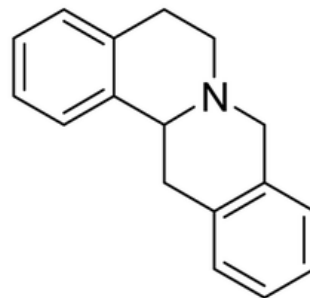
- Aporphinalkaloide und Aristolochiasäuren
- Morphinanalkaloide
- Tetrahydroberberinalkaloide (Bausteine: Dopamin, C_6C_2 und C_1)
- Benzophenanthridinalkaloide
- Phthalidisochinolinalkaloide



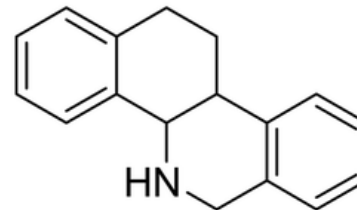
Aporphin



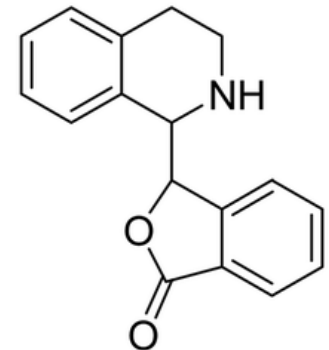
Morphinan



Tetrahydroberberin



Benzophenanthridin



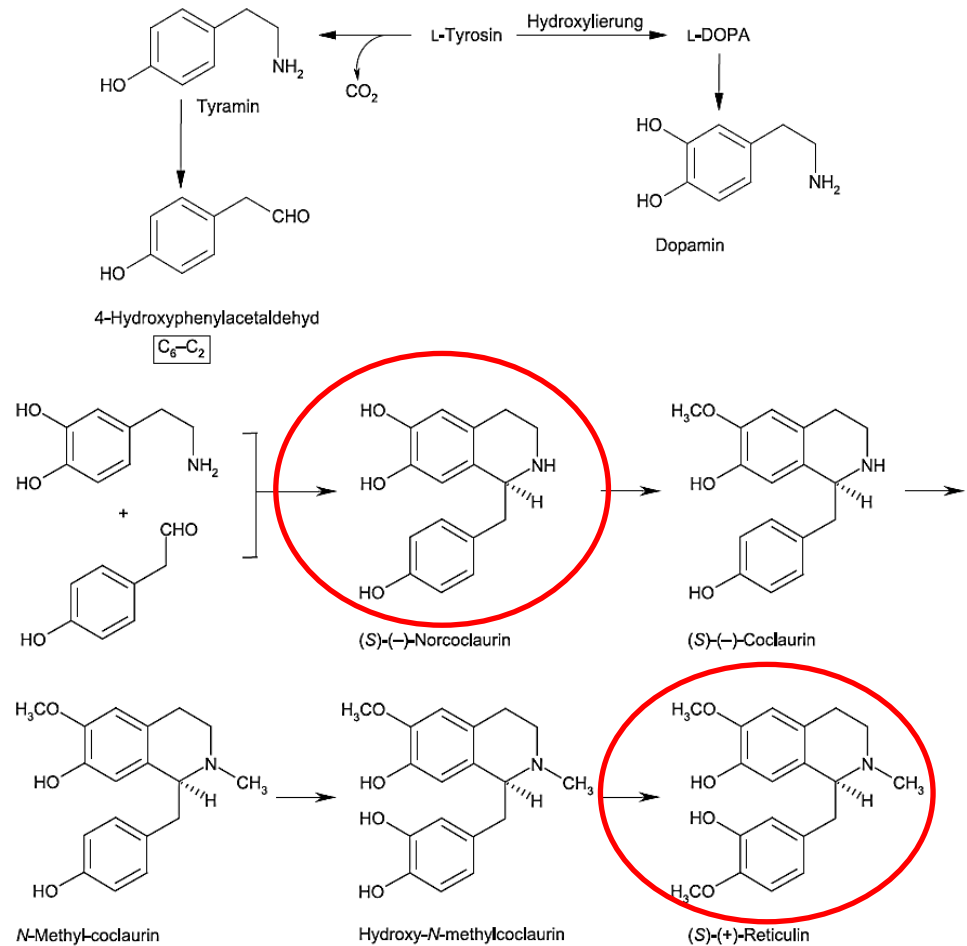
Phthalidisochinolin

Biosynthese der Benzylisochinolinalkaloide

- beide aromatische Ringe stammen aus L-Tyrosin

- 4-Hydroxyphenylacetaldehyd und Dopamin werden stereospezifisch zum **(S)-(-)-Norcoclaurin** verknüpft (analog einer Mannich-Kondensation)

- weitere Biosynthese zum **(S)-Reticulin** erfordert eine *ortho*-Hydroxylierung in Position C-5 und drei selektive Methylierungen

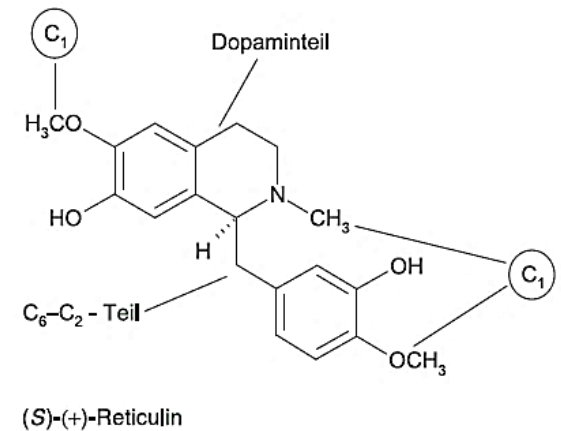
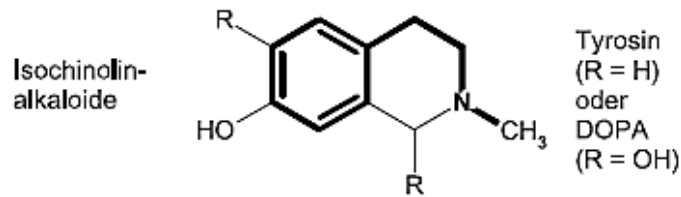


- Einführung der zweiten OH-Gruppe kann in verschiedenen Stadien der Biosynthese erfolgen - *ortho*-Hydroxylierung findet nicht auf der Aminosäure- / Aminvorstufe statt.
- Methylgruppen stammen aus S-Adenosylmethionin

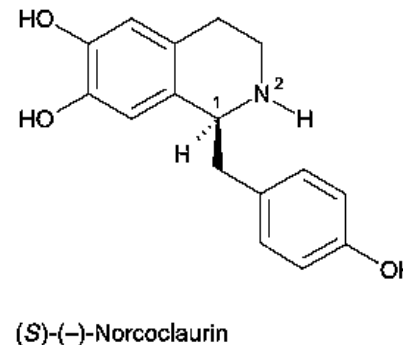
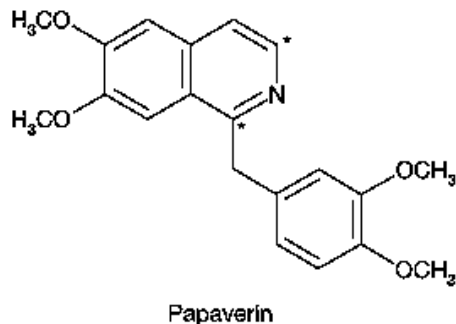
Benzylisochinolinalkaloide

Bauelemente:

- **Dopamin** / DOPA oder Tyramin / L-Tyrosin, als Aminkomponente
- **C₆C₂-Körper** = *p*-Hydroxyphenylacetaldehyd, als Nichtaminkomponente
- **Hydroxylierung in C3-Position**
- zusätzliches Formaldehydäquivalent (**C₁-Körper**) (Berberin-, Benzophenanthridin- und Phthalidisochinoinalkaloide)



- einige Alkaloide: Benzylisochinolinsystem, z. B. Papaverin
- die meisten Alkaloide: Benzyltetrahydroisoquinoline, z. B. Norcoclaurin

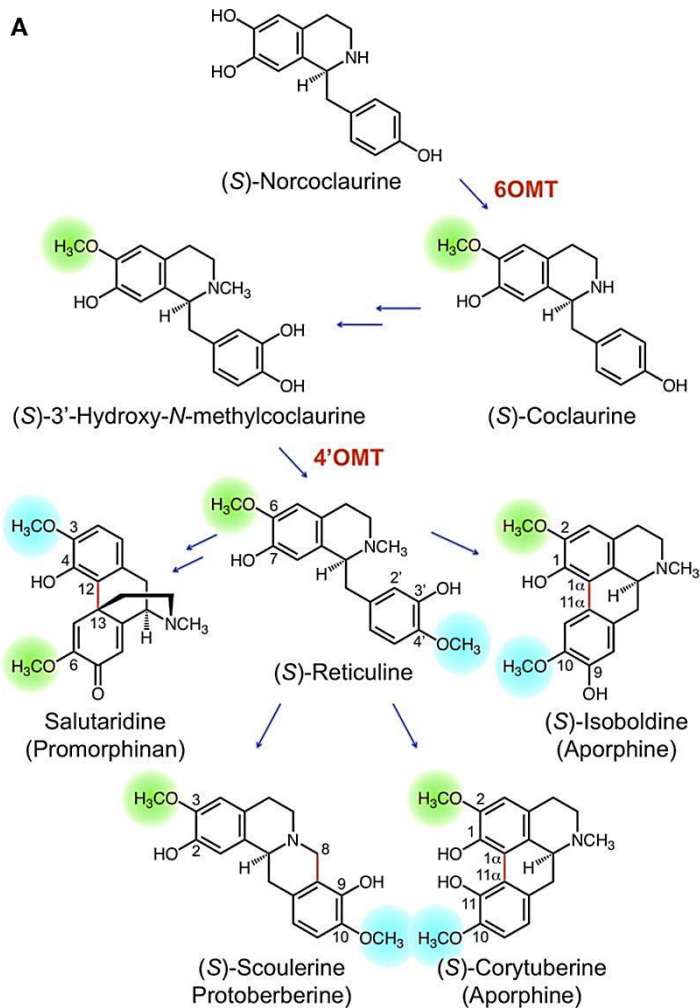


Benzylisochinolinalkaloide

über 2500 Vertreter - die größte Alkaloidgruppe

chemisch heterogene Gruppe - gemeinsame biosynthetische Herkunft

A



Vorkommen

Androcymbium, Colchicum,

Gloriosa

Hydrastis

Menispermum, Chondodendron, Stephania

Cocculus

Berberis, Mahonia

Papaver

Chelidonium

Alkaloidtypen

Phenylethylisochinolone,

Colchicin

Phthalidisochinolinalkaloide

Benzylisocholin- und Di-benzylisochinolinalkaloide

Erythrinaalkaloide

Protoberberine

Benzylisochinolone, Aporphine, Morphinane; Protopine

Benzophenanthridine

Bausteine

Tyramin/Dopamin plus C₆-C₃

Dopamin plus C₆-C₂ (aus DOPA) plus Extra-C₁ (aus Methionin)

Dopamin oder Tyramin plus C₆-C₂ (aus DOPA)

Wie Benzylisochinolone, jedoch Spiroverknüpfung

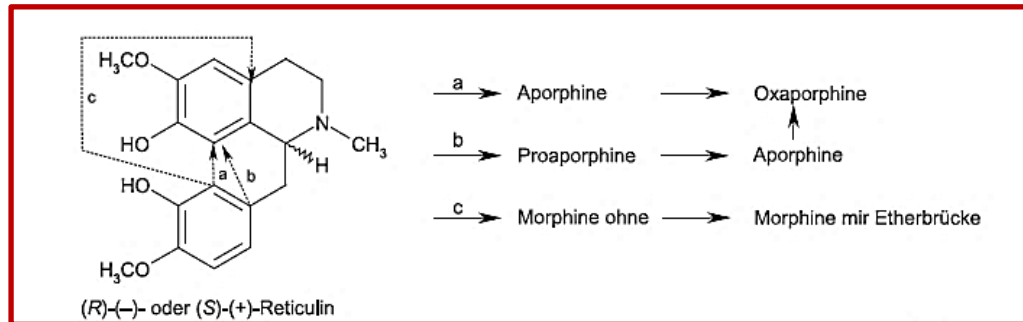
Dopamin oder Tyramin plus C₆-C₂ plus „Extra-C₁“ (aus Methionin)

Dopamin oder Tyramin plus C₆-C₂ wie zuvor plus C₁ (aus Methionin)

Wie Protopine, aber Umlagerung

Aporphin- und Morphinanalkaloide I.

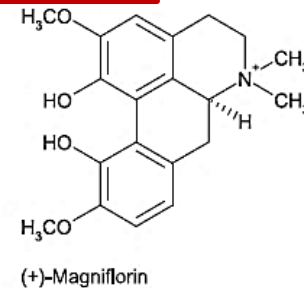
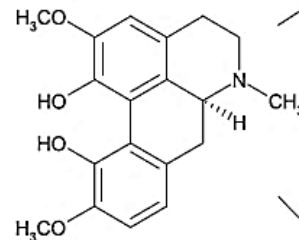
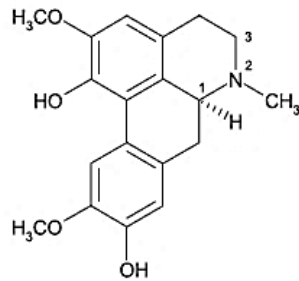
- Aporphin- und Morphinanalkaloide entstehen durch verschiedene **C-C-Verknüpfungen** (*Wege a, b und c*) aus Benzylisochinolininen vom Reticulin-Orientalin-Typ.
- Aporphine** leiten sich formal durch **o, o-** oder **o, p-Verknüpfung** von den Tetrahydroisochinolininen ab.



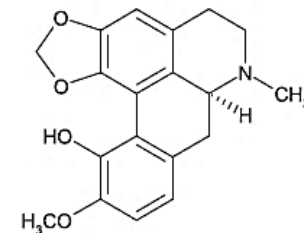
σ, ρ -Kopplung

σ, σ -Kopplung

Weg a:



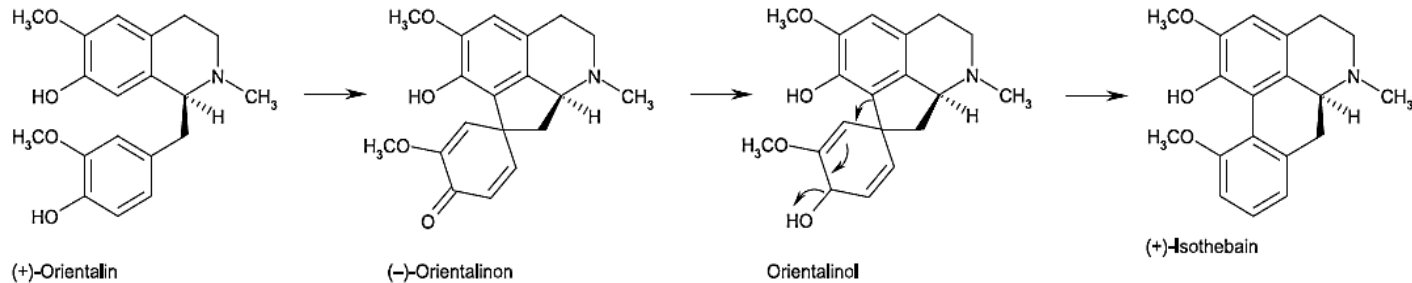
- H₂



Aporphin- und Morphinanalkaloide II.

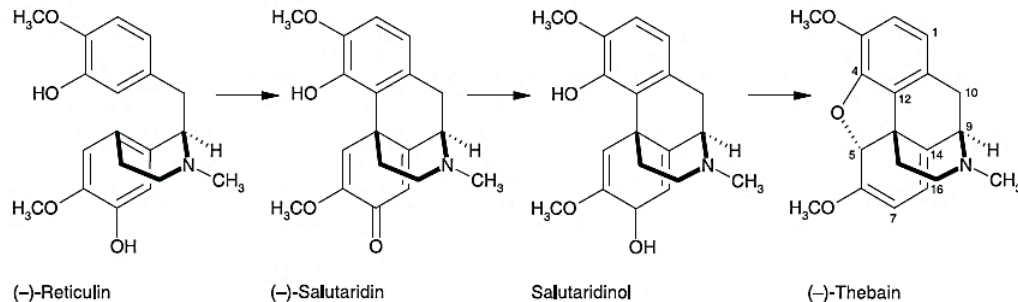
- **Proaporphine**, z.B. Orientalinon (eine Dienonbase), können nach Reduktion zum entsprechenden Dienol einer Dienol-Benzol-Umlagerung zu **Aporphinen** (z.B. Isothebain) unterliegen.

Weg b:



- **Reticulin** wandelt nach einer intramolekulären C-C-Verknüpfung zu **Salutaridin**. Reduktion der Carbonylgruppe führt zum Salutaridinol (**Dienol**). Nach einer Dehydrierung und Entstehung einer C4,5-Ether-Brücke entwickelt sich **Thebain**. Die Verknüpfung nach diesem Reaktionsweg ist räumlich dann möglich, wenn der Piperidinring des Reticulins / des Salutaridins etwa senkrecht zu den übrigen Ringen steht.

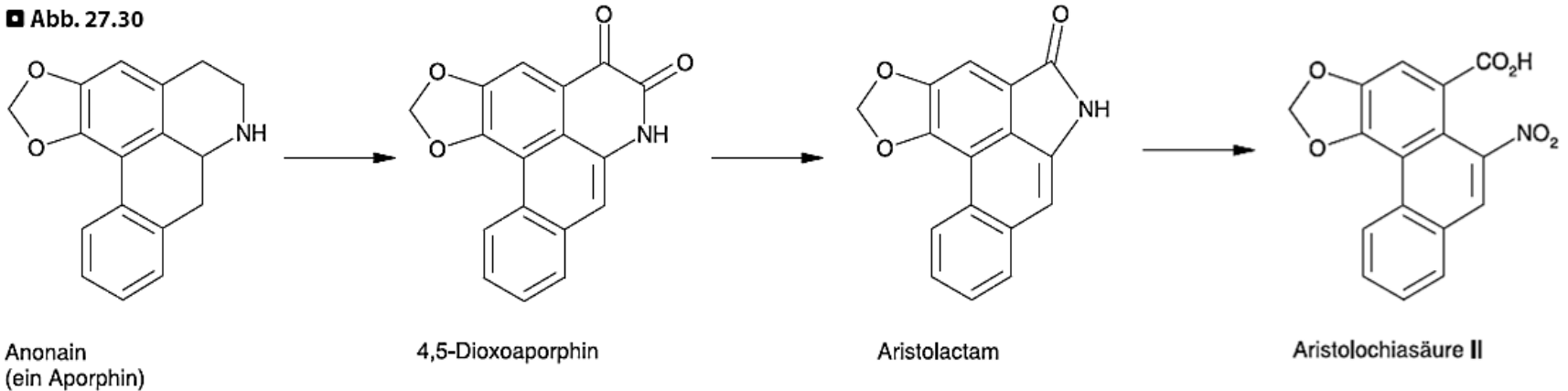
Weg c:



Aristolochiasäuren

Oxidative Veränderungen (Dehydrierung und Oxidation) führen von **Aporphinen** zu den **Dioxoaporphinen** und nach oxidativer Abspaltung des C-5-Carbonyls als CO_2 , zu den **Aristolactamen** und weiter zu den **Aristolochiasäuren**.

■ Abb. 27.30



Vorkommen:

z.B. in den Gattungen der *Aristolochia* und *Asarum*
außerhalb der Familie der Aristolochiaceae ist bei Pflanzen nicht dokumentiert

Wirkungen:

genotoxisch und nephrotoxisch (**Balkan-Nephropathie** / *Danubian endemic familial nephropathy*)

Nachweisreaktionen sind erforderlich bei Drogen, die wahrscheinlich keine Aristolochiasäuren enthalten, doch mit solchen Drogen verfälscht oder vertritt sein können.

Drogen mit Aporphinalkaloiden



Boldoblätter

Boldi folium (Ph.Eur.)

Peumus boldus Molina

Monimiaceae



Droge: die getrockneten Blätter
aus Chile stammender, immergrüner Baum / Strauch mit ledrigen Blättern

Inhaltsstoffe

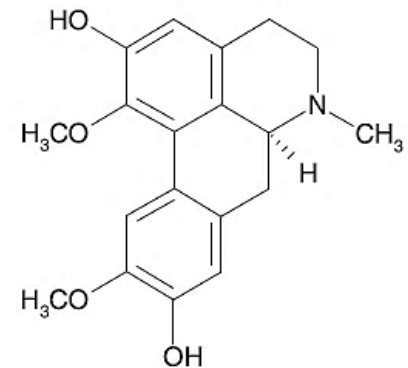
- Aporphinalkaloide (0,2–0,5%)

Ph.Eur.: mind. 0,1% Gesamtalkaloide, berechnet als **Boldin**

Boldin: (S)-2,9-Dihydroxy-1,10-dimethoxyaporphin

Isoboldin, Laurotetanin, N-Methyllaurotetanin, Isocorydin

- Ätherisches Öl (2,0–2,6%): Monoterpen-Derivate – Ascaridol!
- Flavonoide: Rhamnetin-, Isorhamnetin- und Kaempferol-Glykoside



Boldin C₁₉H₂₁NO₄

Analytische Kennzeichnung der Boldoblätter

DC-Nachweis (Ph.Eur.) von Boldin

Platte: Silicagel 60 F₂₅₄

Fließmittel: Diethylamin–Methanol–Toluol (10:10:80)

Referenzsubstanz: Boldin, Scopolaminhydrobromid

Nachweis: Reagens und Natriumnitritlösung; Boldin erscheint im Tageslicht als braune Zone

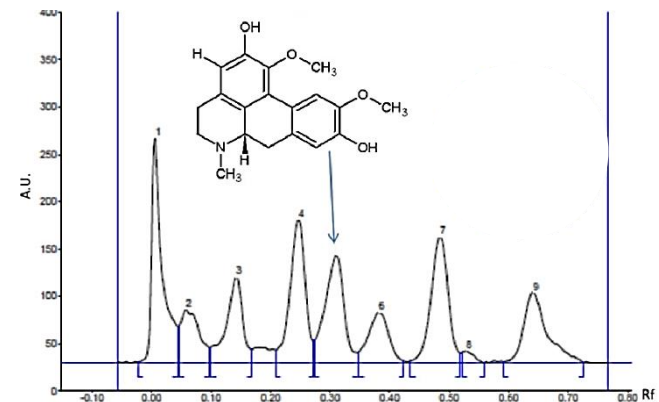
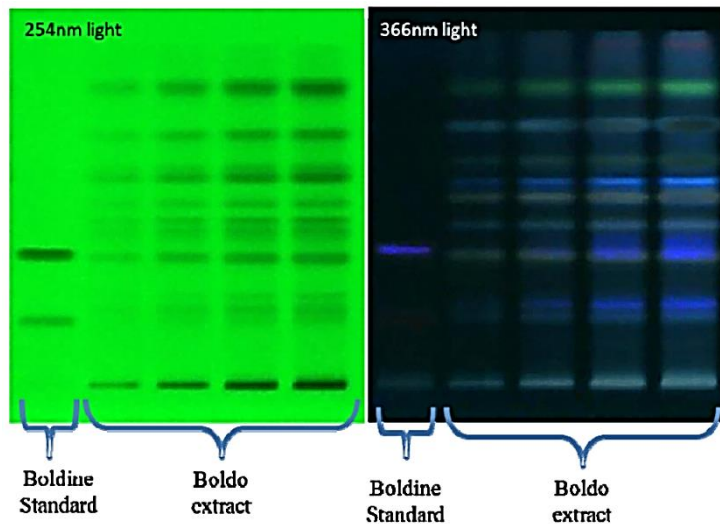
Hochleistungsdünnschichtchromatographie / HPTLC Chromatogramm

Platte: Silicagel 60 F₂₅₄

Fließmittel: Diethylamin–Methanol–Toluol (10:10:80)

Referenzsubstanz: Boldin (50–300 ng / Zone)

Auswertung: im UV-Licht (254 und 366 nm)



HPTLC Densitogramm vom Boldo-Extrakt (bei 307 nm)

Wirkungen der Boldoblätter

Gesamtwirkung ist **dem Boldin** und seinen **Nebenalkaloiden** zugeschrieben.

- **hepatoprotektiv**, entzündungshemmend und antioxidativ
- Radikalfänger (Hydroxyl-, Lipid- und Peroxid-Radikale), worauf seine zytoprotektiven, hepatoprotektiven und antioxidativen Wirkungen beruhen

Anwendungsgebiete

Boldoextrakte als Bestandteil von Kombinationspräparaten der Indikationsgruppe: Cholagoga und Gallenwegstherapeutika

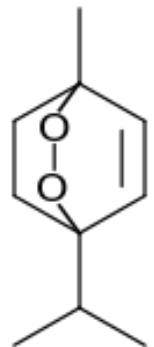
- **Kommission E** (wissenschaftliche Sachverständigenkommission für pflanzliche Arzneimittel):
krampfartige Magen-Darm-Störungen, dyspeptische Beschwerden
- **ESCOP** (European Scientific Cooperative on Phytotherapy):
Krämpfe des Magen-Darm-Trakts, Dyspepsie, hepatobiliäre Funktionsstörungen

Unerwünschte Wirkungen

Ascaridol: monozyklisches Monoterpen-Peroxid

Früher wurde es als Anthelminthikum eingesetzt.

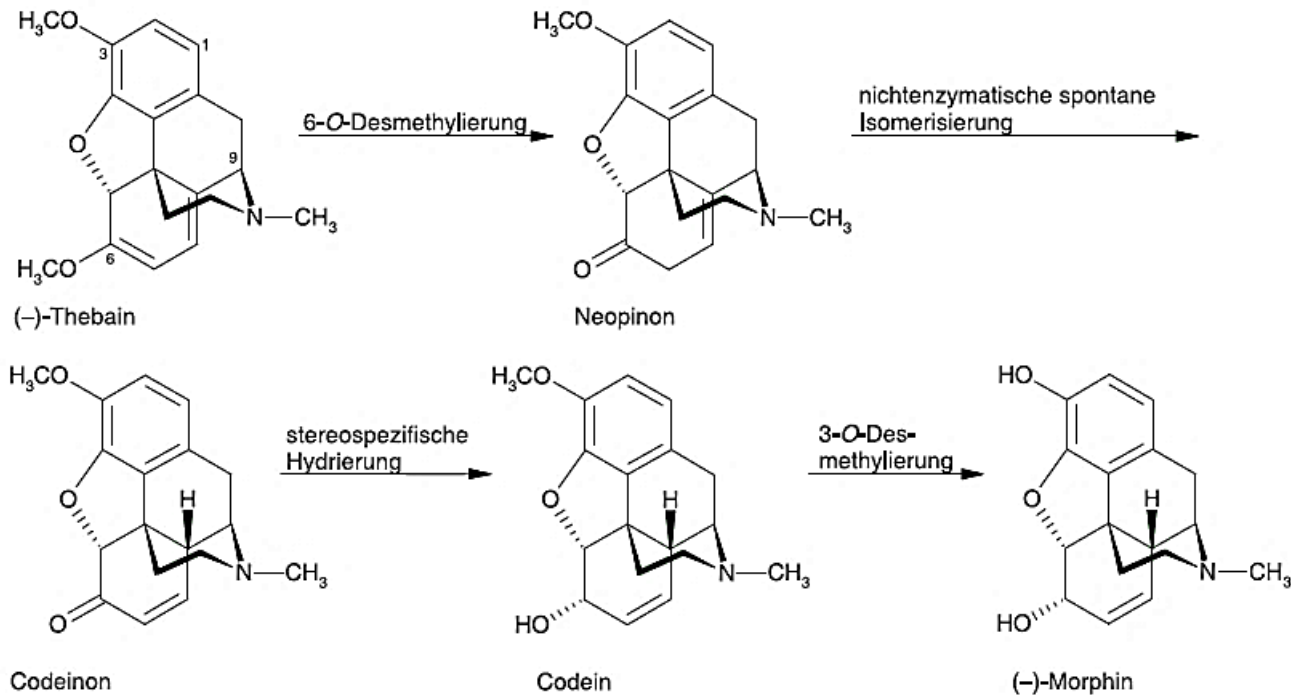
wirkt hyperämisiertend auf die Schleimhäute des Magen-Darm-Trakts;
in höheren Dosen entzündungserregend



12
Ascaridol

Drogen mit Morphinanalkaloiden

Biosynthese von Morphin



- **Vorstufe: R(-)-Reticulin**

- spezifische **6-O-Demethylierung** - enzymatische Hydrolyse der 6-Enolmethylethergruppe zum entsprechenden Enol
- Tautomerisierung zum Keton (Neopinon)
- spontane Verschiebung der 8,14-Doppelbindung in die energetisch begünstigte, konjugierte 7,8-Position (Codein)
- Demethylierung (Morphin)



Schlafmohn

Papaver somniferum L.

Papaveraceae



1-jähriges Kraut, mit länglich-eiförmigen, durch Wachsbelag graugrünen Blättern, weißen oder rötlichvioletten Blüten, zur Reifezeit walnussgroßen Porenkapseln, in denen einige hundert blaugraue Samen zu finden sind

- dichtes Netz von **Milchröhren** – in allen Teilen, besonders **im Pericarp der Kapsel Frucht**
- **im Latex**: Synthetisierung, Speicherung und Metabolisierung der **Alkaloide**

Rohopium (Opium crudum Ph.Eur.) ist der an der Luft getrocknete Milchsaft aus den eingeschnittenen, unreifen Früchten von *Papaver somniferum* L.

unreife Mohnkapseln werden verletzt – der austretende, weiße Milchsaft verfärbt sich dunkel und trocknet zu einer braunen, klebrigen Masse ein



Opium

- Tontafeln der Bibliothek von Assurbanipal (König der Assyrer): Opium als Mittel zur Schmerzlinderung (im 7. Jahrhundert v. Chr.)
- Theophrast (380–286 v. Chr.): Opium als ein Mittel zur Erleichterung eines schmerzhaften Endes, als Refugium in aussichtsloser Situation
- ähnliche Verwendung der Opiumtinktur bei Paracelsus (1493–1541)



Offizielle Opiumpräparate der Ph.Eur.

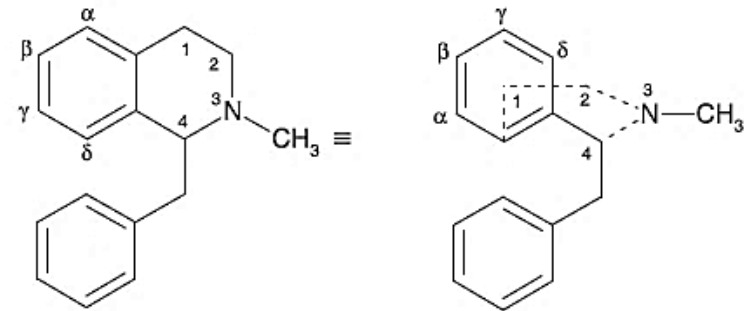
- Opium (Opium crudum)
- eingestelltes Opium (Opii pulvis normatus)
- eingestellter Opiumextrakt (Opii extractum siccum normatum)
- eingestellte Opiumtinktur (Opii tinctura normata)

Rohopium: ausgewähltes Handelsopium aus Ländern, denen nach UNO-Konvention die Produktion von Opium erlaubt ist.

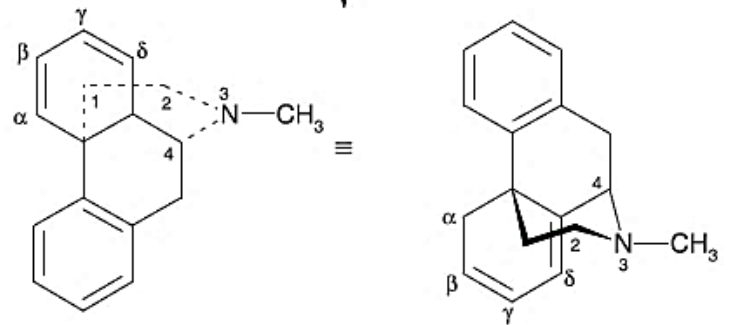
Morphingehalt mind. 10%; Codeingehalt mind. 2%

Inhaltsstoffe vom Opium

- ein Gemisch von ca. 50 Alkaloiden
alle sind biogenetisch verwandt
- Rohopium Alkaloidgehalt: 7,0-18,0%
Codeingehalt: 2,0-7,5%
- Benzylisochinolin-, Morphinan-,
Protoberberin-, Tetrahydroberberin-,
Protopin- und Rhoeadin-Alkaloide
- basische Opiumalkaloide:
in der Droge als Salze der Schwefelsäure,
Milchsäure und Meconsäure
- weitere Inhaltsstoffe: Kautschuk, Fette,
Wachse, Schleimstoffe, oxidierende
Enzyme



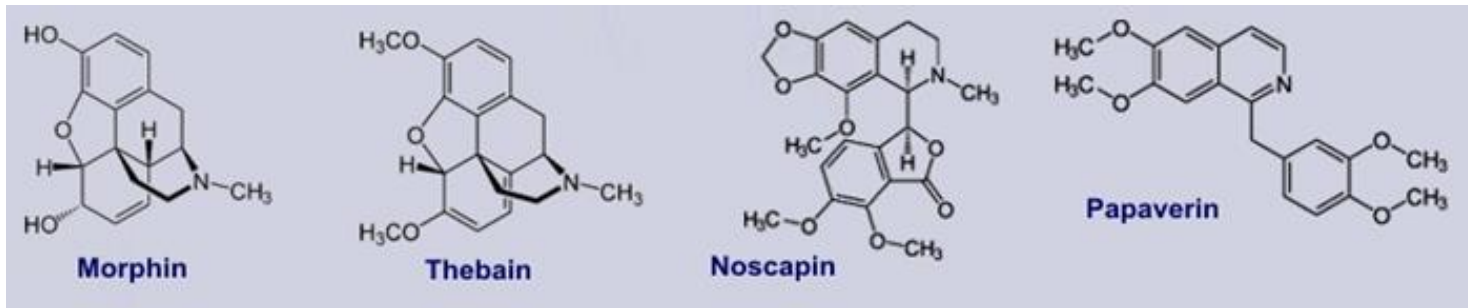
Benzylisochinolinskelett
(Laudanosin, Noscapin, Papaverin, Reticulin)



Morphinanskelett
(Codein, Morphin, Thebain, Salutaridin)

Alkaloidtypen vom Opium

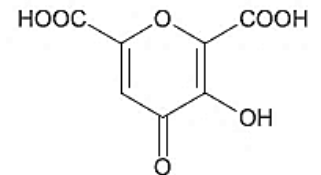
- Morphinane: **Morphin** (10-12%), **Codein** (2,0-7,5%), **Thebain** (< 1%), Codeinon, Neopin
- Benzylisochinoline: **Papaverin** (0,5-1,5%)
- Benzyltetrahydroisochinoline: Laudanin, Laudanosid, **Reticulin**
- Phthalidisochinoline: **Noscapin** (= Narcotin, 2-10%)
- Secophthalidisochinoline: **Narcein**, Nornarcein, Narceinimid
- Protopine: Protopin, Cryptopin, Allocryptopin
- Tetrahydroprotoberberine / Protoberberine: Canadin, **Berberin**, Coptisin



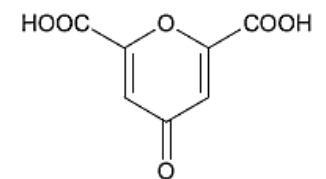
Meconsäure und Chelidonsäure

C₇-Dicarbonsäuren / substituierte monozyklische 1,4-Pyrone (γ-Pyrone) biogenetisch den C7-Zuckern (= Heptulosen) nahstehend

- im Opium: ein Teil der Alkaloide an Meconsäure gebunden
- im Schöllkraut, in der Berberitzenrinde: an Chelidonsäure gebunden



Meconsäure



Chelidonsäure

Analytische Kennzeichnung

Prüfung auf Identität

- nach DC-Trennung Besprühen mit **Dragendorffs** Reagens
R_f-Werte und Färbungen der Zonen:
Morphin (rot) < Codein (rot) < Papaverin (orangerot) < Noscapin (orangerot)
- **Mandelins** Reagens (NH₄VO₃ + cc. H₂SO₄) - **Farbdifferenzierung**:
Morphin (dunkelpurpur), Codein (dunkelblau), Papaverin (gelbbraun), Noscapin (rot)
- Prüfung auf Meconsäure:
mit Eisen(III)-chlorid rot gefärbte Eisen(III)-Komplexe,
auch in saurem pH-Bereich anhaltend



Gehaltsbestimmung der Opioiden

Opium – Ph.Eur.: mittels HPLC, Gehalt an Morphin und Codein

Papaveris maturi fructus - im Praktikum: mittels DC und Densitometrie

Herstellung von Morphin

für pharmazeutische Zwecke wird Morphin aus Mohnstroh gewonnen

Mohnstroh = die getrockneten oberirdischen Teile nach Ernte der Mohnsamen; hauptsächlich die Kapsel (*Papaveris maturi fructus*) enthalten Morphin

verschiedene **patentierete Verfahren**

- Herstellung eines Extraktes mit Methanol, Wasser, chlorierten Kohlenwasserstoffen oder mit superkritischem Kohlendioxid
- Auftrennung der therapeutisch wichtigen Alkaloide beruht auf ihrer unterschiedlichen Basizität

Verfahren nach János Kabay (1896-1936)

isolierte Morphin, Codein und Narcotin aus trockenem Mohnstroh und aus den lehren Kapseln

- Mohnstroh wird mit wässriger NaHSO_3 -Lösung extrahiert
- der Auszug wird eingedampft und der Rückstand wird mit Ethanol wieder extrahiert
- der ethanolische Extrakt wird mit NaOH -Lösung alkalisiert und mit Benzol extrahiert
- aus der basischen Lösung lässt sich Morphin durch Zusatz von $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ausgefallen

Klatschmohn (Mohnblume, Klatschrose)

Papaver rhoeas L.

Papaveraceae



über die ganze Welt verbreitet, bevorzugt die nördliche gemäßigte Zone
in gegliederten und netzartig verbundenen Milchsaftröhren wird Milchsaft produziert
Blüten stehen einzeln, endständig auf dem Stengel,
zwei behaarte Kelchblätter (fallen beim Öffnen der Blütenknospe ab), vier rote Kronblätter
Kapsel Früchte sind durch zahlreiche „falsche Scheidewände“ (= Wucherungen der Samenleisten) unvollständig gefächerte Porenkapseln (= „Streubüchsen“)

Inhaltsstoffe und Giftigkeit

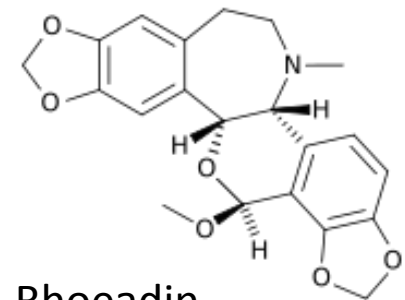
- Alkaloide in allen Pflanzenteilen, insbesondere in der weißen Milchsaft (Toxizität!)

Hauptalkaloid: **Rhoeadin** (krampfanregende Wirkung)

daneben Allocryptopin, Berberin, Coptisin, Papaverin, Roemerin

- Depside, Schleimstoffe, Gerbstoffe, Meconsäure

Anthocyanine in den Kronblättern: Cyanidin und Pelargonidin



Rhoeadin

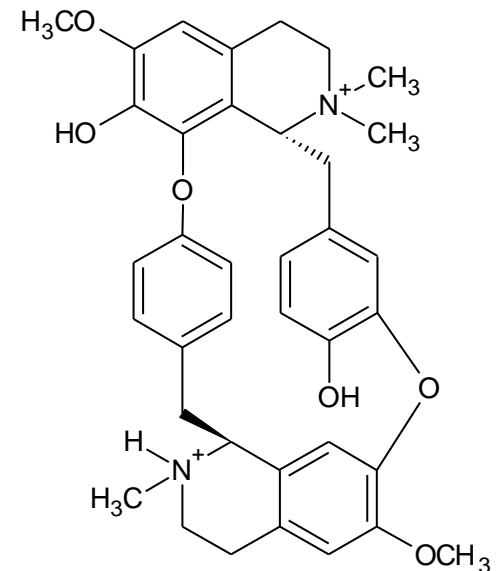
Bis-benzylisochinolinalkaloide

Biosynthese durch intermolekuläre Phenolkupplungsreaktion zwischen zwei Benzylisochinolininen

Variation:

- durch das Substitutionsmuster der monomeren Bausteine
- durch die unterschiedlichen Verknüpfungsweisen:
 - a) über Etherbrücken
 - b) durch direkte C-C-Bindungen
- durch die Variation der dimeren Partner: der eine kann Aporphinalkaloid sein

Tubocurarin: die zwei Benzyltetrahydroisochinolin-Einheiten sind durch zwei Etherbrücken miteinander verknüpft



(+)-Tubocurarin



Curare

Sammelbezeichnung für
unterschiedliche Pfeilgifte



- indigene Bevölkerung Südamerikas, zum Jagen – lähmt die Beutetiere; vom Magen-Darm-Trakt aus wird es nicht oder kaum resorbiert
- Claude Bernard (1813–1878), Experimente mit Curare
- unter einer Curarevergiftung bleiben Bewusstsein und Schmerzempfindlichkeit erhalten

Wirkort: nicotinische Acetylcholinrezeptoren der motorischen Endplatte

zwei Wirkmechanismen:

- kompetitiver Antagonismus (nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien)
- Depolarisierung der Membran von der motorischen Endplatte, Hemmung der Repolarisation (polarisierende Muskelrelaxanzien)

Drogen mit Curarinwirkung

- **Tube-Curare /Menispermeaceen-Curare** (Brasilien, Peru): *Chondrodendron tomentosum*, *Curare toxifera*; monoquartäre Bisbenzylisochinolinalkaloide, z.B. (+)-Tubocurarin
- **Calebassen-Curare /Loganiaceen-Curare** (Amazonasgebiet): *Strychnos toxifera*, *S. letalis*, *S. castelnaeana*; bisquartäre Bisindolalkaloide
- **Pot-Curare** (Columbia, Venezuela, Guyana): Gemisch von Menispermeaceen- und Loganiaceen-Curare



Menispermaceen-Curare



Curare = Extrakte aus der Rinde oder den Blättern von *Curare toxicifera*, *Curare candicans* und *Chondrodendron tomentosum* Ruiz et Pav., Menispermaceae

Liane, deren behaarten Sprossachsen Wuchshöhen von bis zu 30 Meter erreichen

Wirkstoffe: monoquartäre Bisbenzylisochinolinalkaloide

(+)-Tubocurarin, Curin, Chondocurarin, Chondocurin, Cycleanin, Norcycleanin

(+)- Tubocurarin

peripher wirkendes, nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans

blockiert die ligandengesteuerten Natrium-Ionenkanäle (keine Depolarisation wird ausgelöst), lähmt die quergestreifte Muskulatur des Bewegungsapparates

Hilfsmittel der Anästhesie, um bei Operationen im Bauchraum unter Einsparung von Narkotika eine ausreichende Erschlaffung der quergestreiften Muskulatur herbeizuführen bei orthopädischen Eingriffen; um Laryngoskopie, Bronchoskopie, Ösophagusskopie zu erleichtern



Loganiaceen-Curare (Calebassen-Curare)



ein auf offenem Feuer / in der Sonne
eingedickter, wässriger Auszug

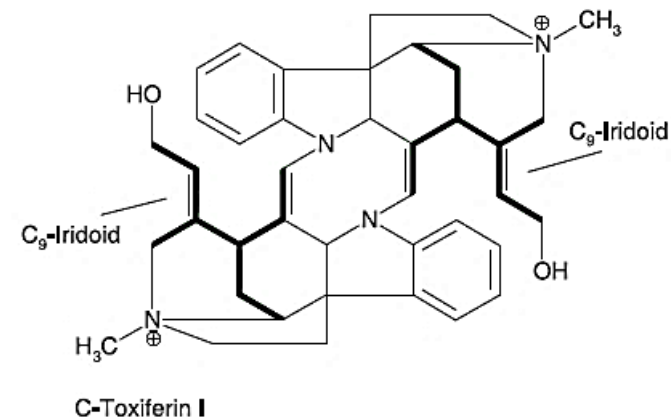
stammt aus Rinden und Stengelteilen der *Strychnos*-Arten (Loganiaceae):
S. toxifera Benth, *S. crevauxii* G. Planch, *S. castalnei* Wedd.

Calebassen: ausgehöhlte Flaschenkürbisse, in denen das Pfeilgift aufbewahrt ist

Wirkstoffe: bisquartäre Bisindolalkaloide

Toxiferin I, Curarin, Calebassin

- *Tryptamin*, als Aminkomponente
- *C₉-Secoiridoid*, als Nichtaminkomponente
- Dimerisierung durch Verknüpfung des Indol-N des einen Moleküls mit der Aldehydgruppe des zweiten
- beide andere, nicht zum Indolkern gehörende N-Atome durch Methylierung quaternisiert



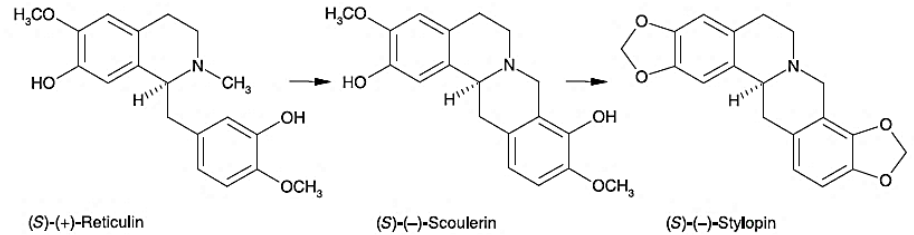
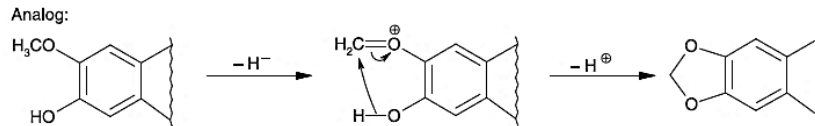
Wirkungen, Anwendungsgebiete

nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien; zur Muskelrelaxation bei chirurgischen Eingriffen

Tetrahydroberberin- und biogenetisch verwandte Alkaloide

Tetrahydroberberin- und biogenetisch verwandte Alkaloide

- Umwandlung von Benzyltetrahydroisochinolinen durch **Einbau von einem C₁-Baustein** (=Berberinbrücke, entsteht aus der N-Methylgruppe)
- Umwandlung des trizyklischen **S-(+)-Reticulins** in das tetrazyklische **S-(-)-Scoulerin**: Dehydrierungsreaktion, nach Art einer Mannich-Reaktion
- Oxidation führt zum entsprechenden **Protoberberin** (Columbamin), Dehydrierung weiter zum **Berberin**



Scoulerin – Präkursor für

a) Protoberberine:

Columbamin, Berberin

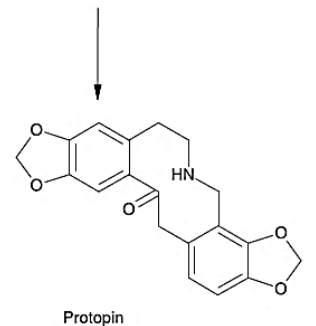
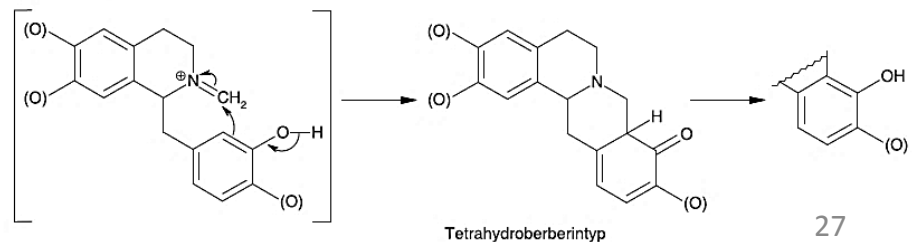
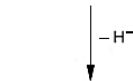
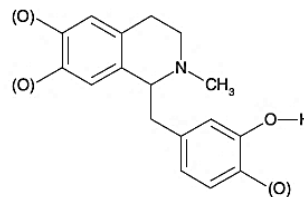
a) Stylopin / Benzophenanthridine:

Chelidonin, Sanguinarin

a) Phthalidisochinoline:

Hydrastin, Noscapin

zum Mechanismus:



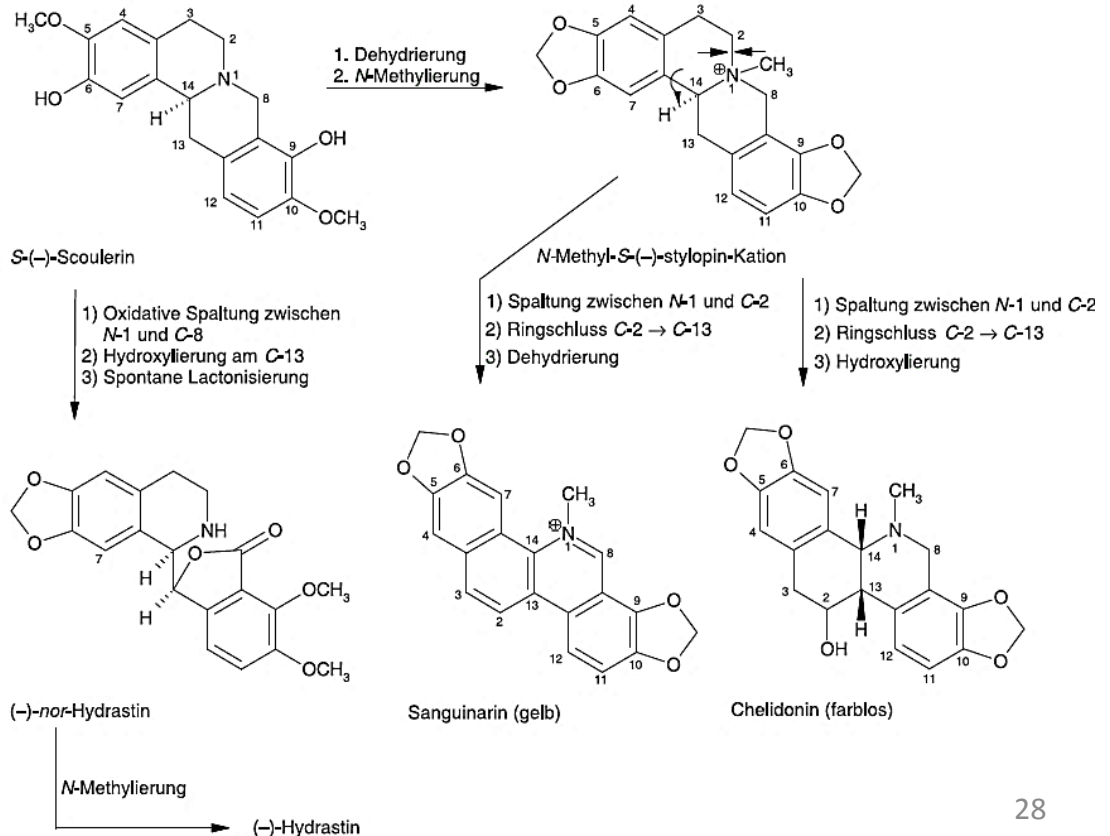
Biosynthese von Benzophenanthridinen und Phtalidisochinolinen

Scoulerin: Präkursor für

a) Protoberberine: Columbamin, Berberin

b) Stylopin und die Benzophenanthridine: Chelidonin, Sanguinarin

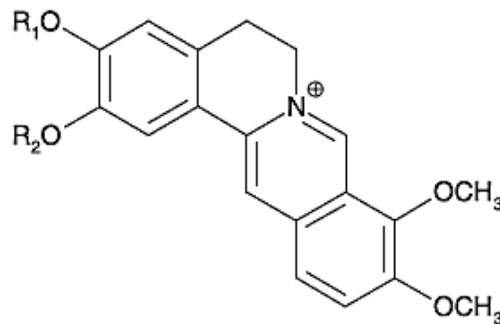
c) Phthalidisochinoline: Hydrastin, Narcotolin (7-Hydroxyhydrastin), Noscadin (7-Methoxyhydrastin)



Drogen mit Protoberberin-Akaloiden

- tetrazyklisches Dibenzo[*a,g*]chinolizidinringsystem
- kommen als Tetrahydroberberine oder als Protoberiniumsalze vor
- Drogen mit Protoberberinen enthalten oft andere Subtypen als Begleitalkaloide

z.B. in den oberirdischen Teilen des Schöllkrauts überwiegen Protoberberine, in den unterirdischen Organen Benzophenanthridine



R ₁	R ₂	
H	CH ₃	Iatrorrhizin
CH ₃	H	Columbamin
CH ₃	CH ₃	Palmatin
-CH ₂ -		Berberin



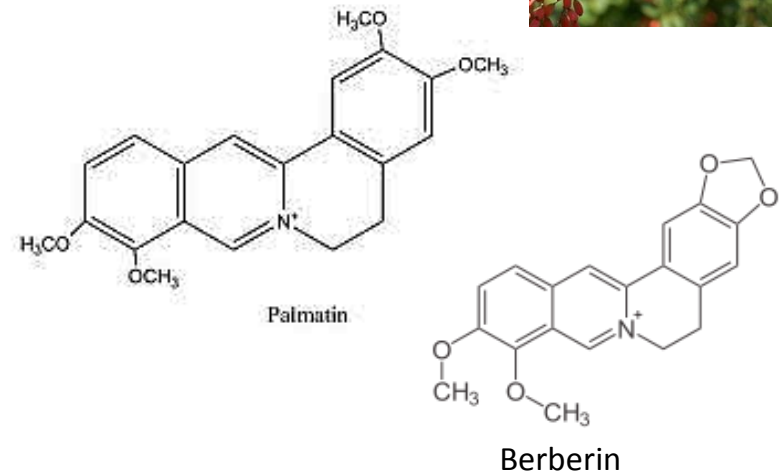
Berberitzenwurzelrinde
Berberidis radicis cortex
***Berberis vulgaris* L.**
Berberidaceae



Inhaltsstoffe

Rinde: Harz, Gerbstoffe, Alkaloide < 13%

- Protoberberine (Berberin, Jatrorrhizin, Palmatin)
- Bisbenzylisochinoline (Oxyacanthin)



Berberin: antibakteriell und antimykotisch

Berberinsulfat: Bestandteil von Augentropfen gegen Conjunctivitis simplex

Früchte sind alkaloidfrei! enthalten Glucose, Fructose, Pectin, Ascorbinsäure

Wirkungen:

antibakteriell, antiemetisch, cholagog, choleretisch

Volkstümliche Anwendung: bei funktionellen Leber- und Gallestörungen, bei Verdauungsstörungen, auch bei Gicht und Rheuma



Colombowurzel
Colombo radix
***Jateorhiza palmata* Miers**
Menispermaceae



im tropischen Ostafrika heimische Schlingpflanze

Droge: obere, rübenförmig verdickte, fleischige Teile der Nebenwurzeln

Inhaltsstoffe

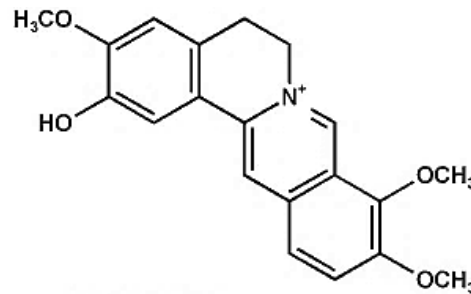
Alkaloidgehalt: ca. 1%;

Protoberberin-Alkaloide: Palmatin, Columbamin, Columbin

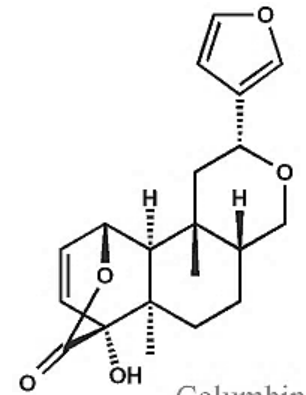
Diterpenlactone

Anwendung

Tinktur als Ersatz für Opiumtropfen bei mit Durchfall einhergehenden Verdauungsstörungen



Columbamin



Columbin



Lerchensporknollen
Corydalis cavae tuber
***Corydalis cava* (L.) Schweigg et. Koerte**
Fumariaceae



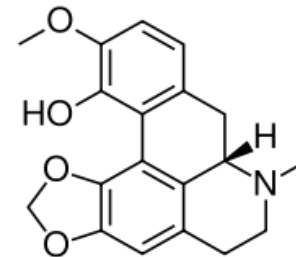
Droge: zur Zeit der Vegetationsruhe gesammelte und getrocknete Wurzelknollen

4–6% Alkaloide

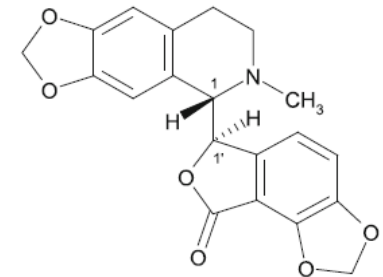
Protoberberine: Scoulerin

Aporphine: Bulbocapnin

Phtalidisochinoline: (1*S*, 1'*R*)-(+)-Bicucullin



Bulbocapnin



Bicucullin

in der Volksmedizin: als beruhigend wirksam

experimentell-pharmakologische Wirkung des **Bulbocapnins**: kataleptogene Wirkung
Katalepsie (= Haltungsverharren) das anhaltende Verharren in einer bestimmten Körperhaltung, unter Erhöhung der Muskelspannung

Bicucullin: krampferregend, kompetitiver Antagonist von GABA am GABA_A-Rezeptor

Vorkommen: *Dicentra cucullaria*, Papaveraceae; *Corydalis*-Arten, Fumariaceae

Drogen mit Benzophenanthridinen



Schöllkraut
Chelidonii herba (Ph.Eur.)
***Chelidonium majus* L.**
Papaveraceae



Droge: die zur Blütezeit gesammelten, getrockneten oberirdischen Teile
mind. 0,6% Alkaloid (Ph.Eur.), berechnet als Chelidonin, **Hauptalkaloid: Coptisin**

Wirkungen: choloretisch, cholagog, spasmolytisch, laxativ, antifungal, antiviral

Benzophenanthridine – Toxizität! Berberin, Palmatin und Sanguinarin hemmen die DNA- und Proteinsynthese, verändern die Membranpermeabilität

Anwendung in Fertigarzneimitteln: bei krampfartigen Schmerzen im Gastrointestinaltrakt und im Bereich der Gallenwege

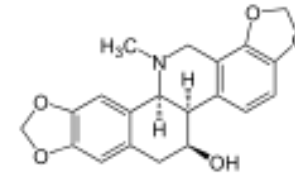
Sanguinarin hemmt die Bildung von Zahnbelag (Zahncreme, Mundwässer)

Milchsaft gegen Warzen - antivirale Effekte: Hemmung der reversen Transkriptase

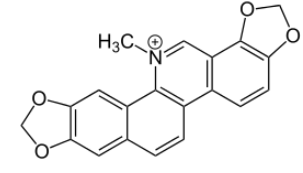


Inhaltsstoffe des Schöllkrautes

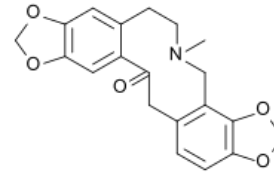
- Alkaloide
 - Benzophenantridine: **Chelidonin**, Cheleritrin, **Sanguinarin**
 - Protopine
 - Protoberberine: **Berberin**, **Coptisin**, Stylopin
- Hydroxybenzoesäuren (Kaffeensäure, Ferulasäure)
- Flavonoide
- Amine: Cholin, Methylamin, Tyramin



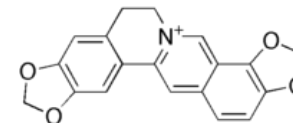
Chelidonin



Sanguinarin



Protopin



Coptisin

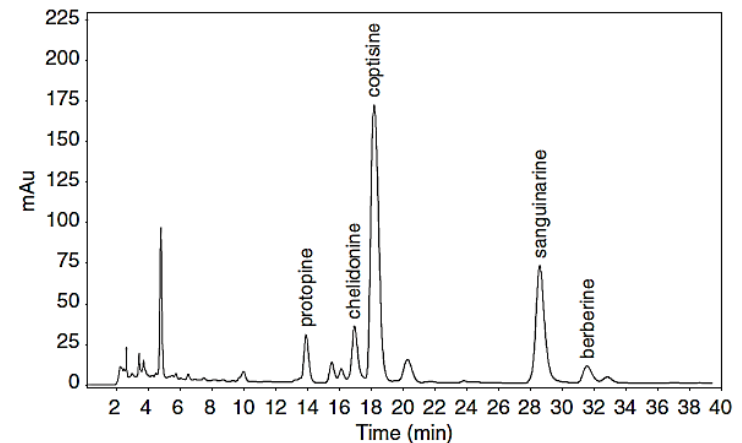
HPLC-Trennung der Alkaloide von Schöllkraut

HPLC-Chromatogramm von Schöllkraut

Säule: C18;

Fließmittel: Acetonitril–Methanol–30 mM Ammoniumformiat,
14,7:18:67,3 (v/v), pH=2,80

Detektion bei 280 nm





Gewöhnlicher Erdrauch

Fumariae herba

Fumaria officinalis L.

Fumariaceae



einjährige, krautige Pflanze; Laubblätter sind fiedrig zusammengesetzt, Stängel und Blätter sind bläulich-grün dadurch wirkt ein Bestand von weitem „rauchähnlich“ (→ Name)

traubiger Blütenstand; Kronblätter sind rosa bis purpur, an der Spitze dunkelrot bis schwarz

Vorkommen: weltweit verschleppt

Inhaltsstoffe:

- **Benzylochinolin-Alkaloide:** Fumarin = Protopin, Sinactin, Cryptopin

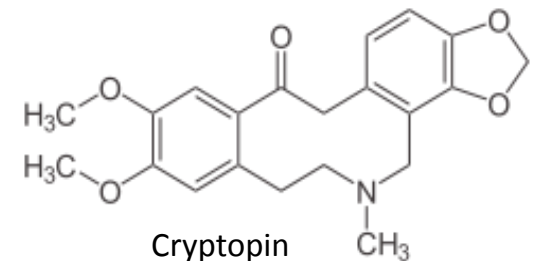
→ alle Teile sind giftig

- mit Fumarsäure veresterte organische Säuren, Flavonoide

Anwendung

als Spasmolytikum bei krampfartigen Beschwerden im oberen Verdauungstrakt, insbesondere im Bereich der Gallenblase und der Gallenwege

synthetisch hergestellte Ester der Fumarsäure in der Therapie von **Psoriasis**



Drogen mit Phthalidisochinolinen



Hydrastisrhizom
Hydrastidis rhizoma PhEur
***Hydrastis canadensis* L.**
Ranunculaceae



ausdauerndes Kraut

heimisch in den Wäldern der östlichen Staaten der USA und Kanadas

Cherokee-Indianer verwendeten die Droge als „Krebsmittel“ und als Zusatz zu Waschungen bei Konjunktivitis
als Farbstoff zum Färben von Kleidern und zur Kriegsbemalung

in den USA:

als Kombinationspräparate, mit Echinacea und Zinkchlorid, gegen Erkältungskrankheiten
weitere Anwendungsgebiete: Gastritis, Colitis ulcerosa und Reizdarm („irritable bowel syndrome“)

Präparate werden nicht als Arznei-, sondern als Nahrungsergänzungsmittel vertrieben

Inhaltsstoffe des Hydrastisrhizoms

Phtalidisochinoline: *Noscapin, Hydrastin*

Dopamin als Aminkomponente ,

C₆-C₂-Körper + „**Extra-C-Atom**“ (zur Carboxylgruppe oxidiert und zum γ -Lactonring zyklisiert) als Nichtaminkomponente

Hydrastin und Noscapin:

zwei benachbarte Chiralitätszentren (1 und 1')

erythro- und *threo*-Formen sind möglich

Hydrastin aus Hydrastisrhizom: *erythro*-Reihe, optisch aktiv (1*S*, 1'*R*)

Hydrastin

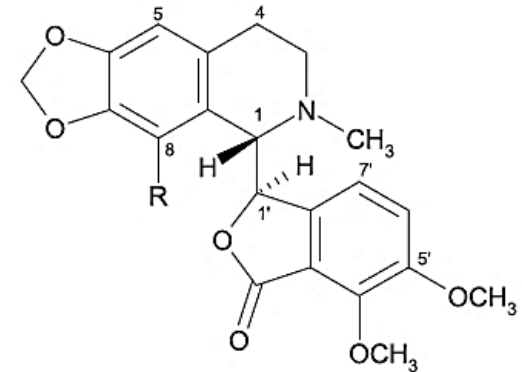
vasokonstriktorische Wirkung, zusammen mit Sympathomimetika, zur Therapie bei chronischen Reizzuständen der Bindehaut

Noscapin (Narcotin)

potenziert den mitotischen Effekt des Colchicins, selbst nicht mitotisch wirksam

kommt im Opium vor (6%)

antitussiver Effekt (geringer als beim Codein); keine Abhängigkeit, beeinträchtigt die Darmtätigkeit nicht



R = H : β -Hydrastin (1*S*, 1'*R* [*erythro*])
R = OCH₃ : Noscapin (Narcotin)

Analytische Kennzeichnung des Hydrastisrhizoms

Gehaltsbestimmung

mind. 2,5% Hydrastin und mind. 3,0% Berberin (Ph.Eur.)

DC-Identitätsprüfung

nach dem Amerikanischen Pflanzlichen Arzneibuch (American Herbal Pharmacopoeia)

Platte: Silica gel 60 F₂₅₄

Fließmittel:

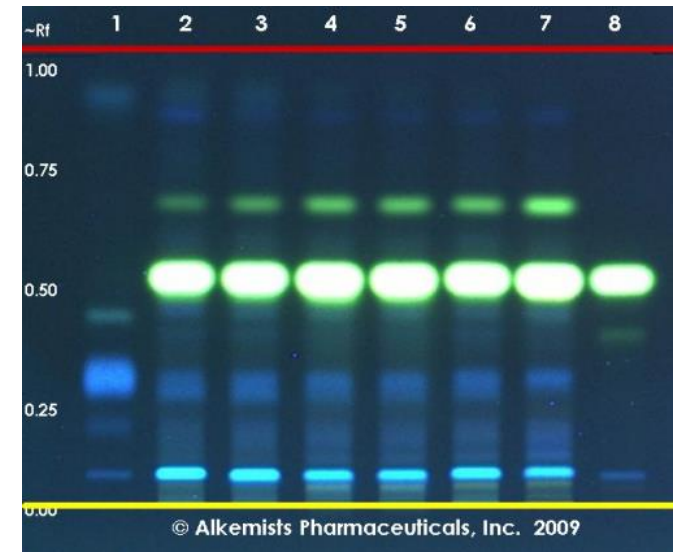
Ethylacetat:Methanol:HCOOH:Wasser (10:2:1,2:0,6)

Proben:

1 Hydrastin (0,1% in Methanol)

2-7 methanolische *Hydrastis canadensis*-Auszüge

8 Berberin (0,1% in Methanol)



Detektion: Besprühen mit Ninhydrin Reagens → im UV-Licht bei 365 nm

intensive Fluoreszenz: **Hydrastin** fluoresziert **tiefblau** und **Berberin hellgelb**

Benzochinolizidin-Alkaloide

Ipecacuanha-Alkaloide



Ipecacuanhawurzel
 Ipecacuanhae radix
Cephaelis ipecacuanha (Brot.) A. Rich.
C. acuminata Karsten
 Rubiaceae



C. ipecacuanha – Matto-Grosso-Ipecacuanha: immergrüner Zwergstrauch, kommt in schattigen und feuchten Wäldern Brasiliens und Boliviens vor

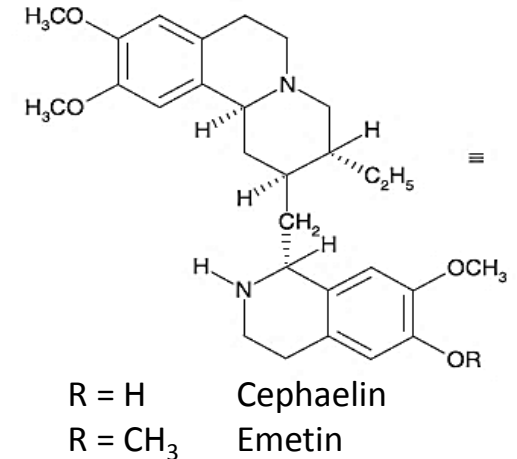
C. acuminata – Costa-Rica-Ipecacuanha: in feuchten Wäldern Kolumbiens, Nicaraguas und Costa Ricas

Ipecacuanha-Alkaloide

substituierte Benzochinolizidine

Hauptalkaloide: **Emetin und Cephaelin**

Nebenalkaloide: Psychotrin/*O*-Methylpsychotrin



mind. 2,0% Gesamtalkaloide, berechnet als Emetin

lokalisiert in der Rindenschicht der Wurzeln, der Holzkörper ist arm an Alkaloiden

Ipecacuanhawurzel Zubereitungen (Ph.Eur.)

- Ipecacuanhawurzel (*Ipecacuanhae radix*)
Droge: zerkleinerte und getrocknete unterirdische Organe
- eingestelltes Ipecacuanhapulver (*Ipecacuanhae pulvis normatus*)
- eingestellter Ipecacuanhafluidextrakt (*Ipecacuanhae extractum fluidum normatum*)
- eingestellte Ipecacuanhatinktur (*Ipecacuanhae tinctura normata*)



Inhaltsstoffe der Ipecacuanhawurzel

substituierte Benzochinolizidin-Alkaloide

Hauptalkaloide: **Emetin und Cephaelin**

in geringen Mengen auch die entsprechenden

1',2'-Dehydroderivate: Psychotrin und O-Methylpsychotrin

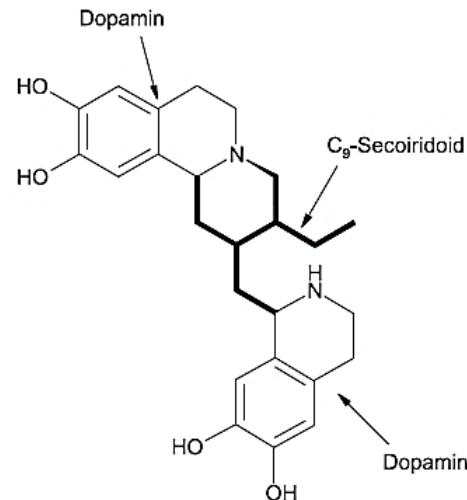
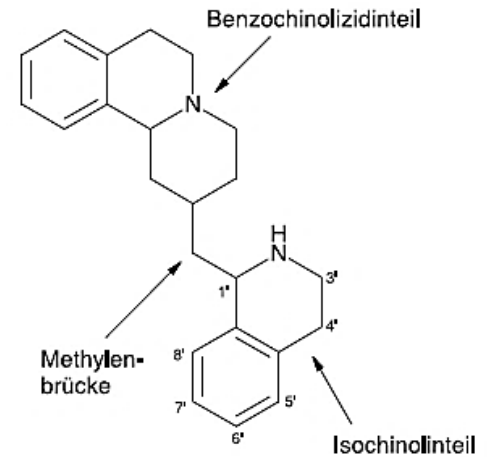
Emetanskelett: der **Benzo[g]chinolizidinring** ist über eine **Methylenbrücke** mit einem **Tetrahydroisochinolinring** verknüpft

Bausteine:

2 DOPA (Aminkomponenten) +
1 Secoiridoid (Nichtaminkomponente,
terpenoider Herkunft)

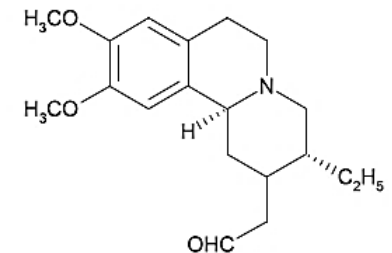
zwei **Aminkomponenten im Molekül**

bei Nebenalkaloiden, z.B. Protoemetin:
nur ein Aminteil



C-Skelett der Ipecacuanhaalkaloide

Aufbauprinzip: 2 Dopamin + 1 C₉-Secoiridoid



Protoemetin

Aufbauprinzip: 1 Dopamin + 1 C₉-Secoiridoid

weitere Inhaltsstoffe: mineralische Bestandteile, Stärke, saure Saponine, ein N-haltiges Glykosid (Ipecosid) und ein Glykoprotein (allergene Wirkung)

Prüfung auf Identität

mittels DC

Probelösung: Droge wird mit cc. NH_3 -/ Na_2CO_3 -Lösung extrahiert, um die als Salze vorliegenden Alkaloide in die freien Basen zu überführen, die sich dann mit einem lipophilen organischen Lösungsmittel (Ether, Chlorform) extrahieren lassen.

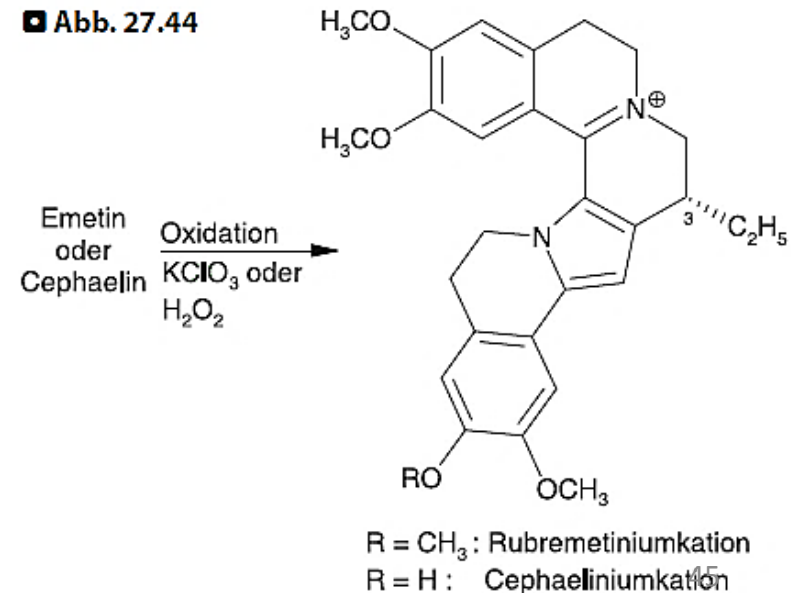
Die beiden Alkaloide können

- durch ihre **Eigenfluoreszenz** detektiert werden
Emetin: gelb; Cephaelin: hellblau (im UV-Licht bei 365 nm)
- durch Besprühen mit Iodlösung
Emetin: gelb, Cephaelin: hellbraun

Rubremetinreaktion: Identitätsprüfung des Emetinhydrochlorids (nach Ph.Eur.)

Reaktionsprodukt: intensiv rot gefärbte Substanz, optisch aktiv, nicht mehr basisch verhält sich Farbreaktionen gegenüber wie ein Pyrrolderivat → kationischer Polymethinfarbstoff

■ Abb. 27.44



Wirkungen und Anwendung von Ipecacuanhazubereitungen

- in kleinen Dosen **expektorierend**

Reflexexpektorans: reflektorische Stimulation der Bronchialsekretion vom Magen aus via Brechzentrum

- **als Brechmittel** bei Vergiftungen: über das Brechzentrum wirkende, durch lokale Reize auslösbare Emetika
- Emetin: **Chemotherapeutikum gegen** die Amöbenruhr (**Amöbiasis**), Erkrankung des Dickdarms, durch das Protozoon, *Entamoeba histolytica* hervorgerufen
Emetin hemmt die Proteinsynthese der Parasiten

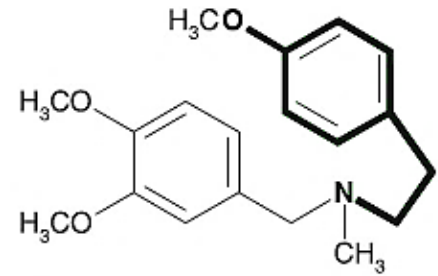
Toxizität

- **Alkaloide**: allgemeine Zellgifte
hervorrufen lokale Reiz- und Entzündungserscheinungen
Symptome: lang anhaltendes Erbrechen, Diarrhoe mit blutigem Stuhl
- **Glykoproteine**: **allergische** Reaktionen mit asthmatischem Erscheinungsbild

Amaryllidaceae-Alkaloide

In Amaryllidaceen vorkommende Alkaloide

Vorkommen ausschließlich in Vertretern der Amaryllidaceae
Lycorus- (Spinnenlilien-), *Amaryllis*-, *Clivia*- (Klivialien-) und
Narcissus- (Narzissen-) Arten



Belladin

Bausteine: Tyramin und C₆-C₁

C₆-C₁-Bausteine: substituierte Benzaldehyde, aus den entsprechenden C₆-C₃-
Zimtsäuren (durch β -Oxidation und Verlust einer C₂-Einheit)

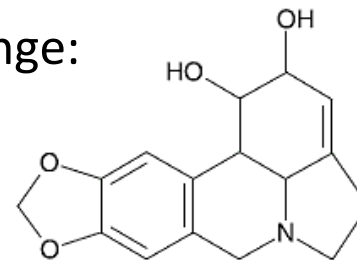
Verknüpfung der Bausteine in Analogie zu einer Schiffischen Kondensation zum
Belladin, dem Grundkörper der Reihe

oxidative Kupplung der beiden phenolischen Ringe:

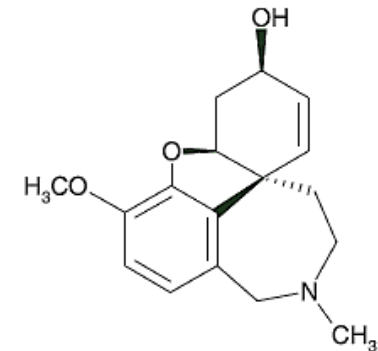
Lycorin-Typ (*o,p*-Kupplung)

Galanthamin-Typ (*p,o*-Kupplung)

Lycorin (pentazyklisches Indolizidinalkaloid)



Lycorin



Galanthamin

Amaryllidaceen-Alkaloide bedingen die Toxizität der Amaryllisgewächse
sie hemmen das Wachstum anderer Pflanzen (**allelopathische Wirkung**):
durch Störung der Translation der Proteinsynthese von eukaryotischen Zellen

Galanthi bulbus

Kaukasisches Schneeglöckchen

Galanthus woronowii A. Los.

Amarillidaceae



ausdauernde krautige Pflanze, bildet Zwiebeln als Überdauerungsorgane
auf den inneren Blütenhüllblättern verkehrt V-förmige, grüne Färbung

Verfälschung mit *Galanthus nivalis*!

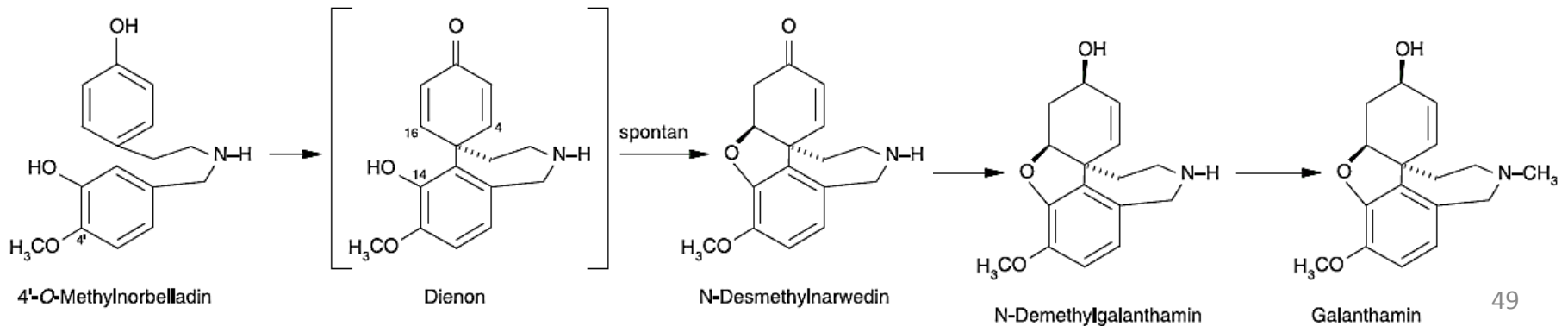
heimisch in der nordöstlichen Türkei, in Georgien

Galanthamin

in *Galanthus*-, *Leucojum*- und *Narcissus*-Arten (Amaryllidaceae)

gewonnen wurde es zuerst aus den Zwiebeln des Kaukasischen Schneeglöckchens

es leitet sich von einfachen Alkaloiden des Belladin-Typs durch oxidative *p,o*-Kupplung ab



Kaukasisches Schneeglöckchen

Wirkung:

- **hemmt** reversibel die **Acetylcholinesterase**
- **stimuliert** postsynaptisch die **nicotinischen Acetylcholinrezeptoren**

therapeutische **Verwendung:**

- **als Antidementivum** bei bestimmten Formen von *Alzheimer-Demenz*

Voraussetzung für die Wirksamkeit ist, dass der Patient noch über einen genügend hohen Anteil an funktionsfähigen cholinergen Neuronen verfügt.

hält die Konzentration von Acetylcholin im Gehirn auf einem höheren Niveau

- bei Myasthenia gravis (eine Krankheit der quergestreiften Muskulatur mit Störungen der cholinergen Reizübertragung)