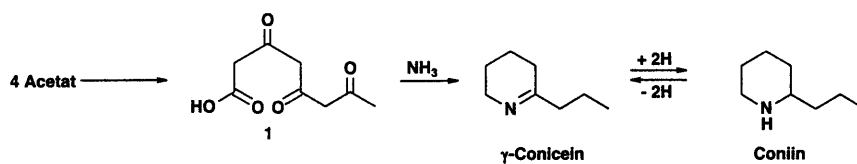


Alkaloide und Gifte

Begriffe:

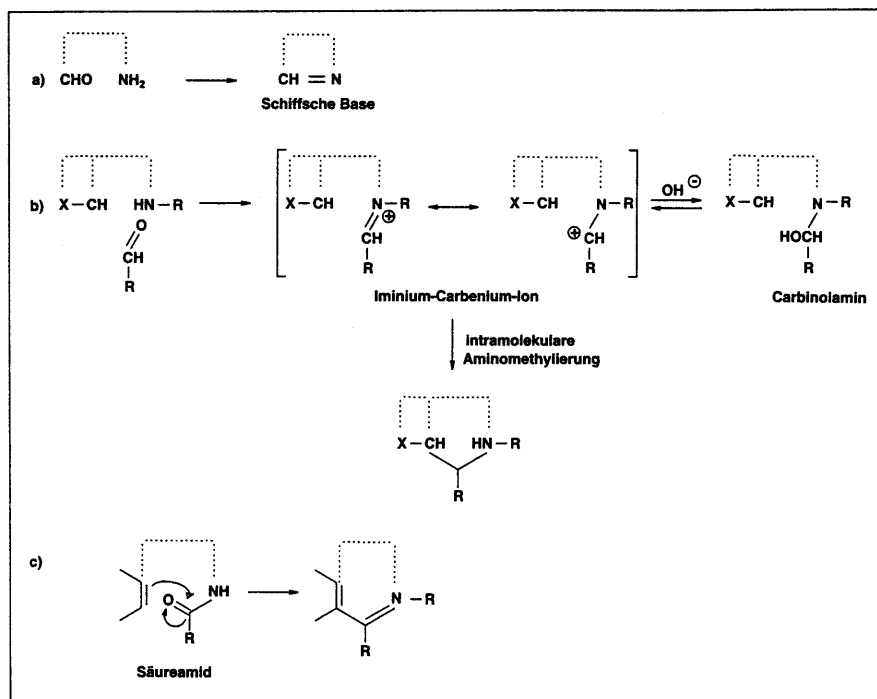
Alkaloide: Basisch reagierende Pflanzeninhaltsstoffe (*Meissner* 1819). N-Heterocyclische Verbindungen, die sich von Aminosäuren ableiten (*Hegnauer*). Cyclische Organische Verbindungen, die Stickstoff in negativer Oxidationsstufe enthalten und unter Organismen nur begrenzt verbreitet sind (*Pelletier*). Können aber auch andere Verbindungsklassen beinhalten und müssen nicht unbedingt Pflanzeninhaltsstoffe sein (auch aus Mikroorganismen und Tieren).

Pseudoalkaloide: Das Kohlenstoffgerüst stammt nicht von Aminosäuren. z.B. Isoprenoide (Aconitin), Steroidalkaloide, Polyketide, Peptidalkaloide (Stickstoff später eingebaut in Biosynthese). z.B.: Coniin



Protoalkaloide: Decarboxylierungsprodukte aus Aminosäuren (biogene Amine). Wichtigste Aminosäuren: Phe, Tyr, Lys, Pro, Orn. Beispiele: Putrescin (C4-diamin) und Cadaverin (C5-diamin).

Aufbaureaktionen:



a. Cyclisierung durch Bildung von Azomethinen

Pyrrolidin- und Piperidin-alkaloide aus Orn bzw. Lys. Der Aminoaldehyd entsteht durch oxidative Deaminierung eines Diamins

b. Cyclisierung durch Mannich-Reaktion

Vor allem bei Isochinolin- und Indol-Alkaloiden. Kann auch in vitro durchgeführt werden. *Pictet-Spengler*-Synthese. Beispiel Tropinon.

c. Cyclisierung über Säureamid:

In vitro: Isochinolin-Synthesen nach *Bischler-Napieralski*

Andere Reaktionen: Oxidative Kupplung von Phenolen: Beispiel Tubocurarin.

Wichtige Voraussetzung: Oxidative Spaltung von Brenzkatechinen zu Diolen (*Woodward*).

Vorkommen:

In höheren Pflanzen:

<i>Apocynaceae</i> (Hundsgiftgewächse):	Bis zu 800 Alkaloide ! Oleander (Oleandrin), Immergrün
<i>Buxaceae</i> (Buchsbaum)	
<i>Asteraceae</i> (Korbblütler)	Arnika, Wermut (Absinth: Terpen Thujon); Chrysanthenen; Bitter- und Mariendistel (Silymarin, bei Knollenblätterpilzvergiftungen); Kamille; Huflattich
<i>Euphorbiaceae</i> (Wolfsmilchgewächse)	Purgierruß (Jatropha curcas); Rizinus (Ricin; LD 12 µg/kg; Peptid; Stoff im Annex der Chemiewaffenkonvention)
<i>Loganiaceae</i> (Brechnußgewächse)	Sommerflieder (Schmetterlingsstrauch); Wilder Jasmin; Brechnußbaum (Strychnin)
<i>Menispermaceae</i> (Mondsamengewächse)	
<i>Papaveraceae</i> (Mohngewächse):	Schöllkraut; Tränendes Herz (Protopin); Klatschmohn (Rhoeadin, Opiumalkaloide)
<i>Rutaceae</i> (Rautengewächse)	Pomeranze (BitterOrange, Terpene); Angostura (Amaro); Gartenraute (abortiv)
<i>Solanaceae</i> (Nachtschattengewächse)	Kartoffel (oberirdische Teile, Solanin, Rishitin); Tollkirsche (Atropin); Spanischer Pfeffer (Capsicum - Spray); Stechapfel; Engelstropfete; Bilsenkraut; Alraune (antikes Kriegsmittel); Tabak; Lampionblume.
<i>Liliaceae</i> (Liliengewächse)	Tulpen (Tuliposid, Aconitin); Veratrum (weißer + schwarzer Germer, Nießwurz, Protoveratrin)

In niederen Pflanzen:

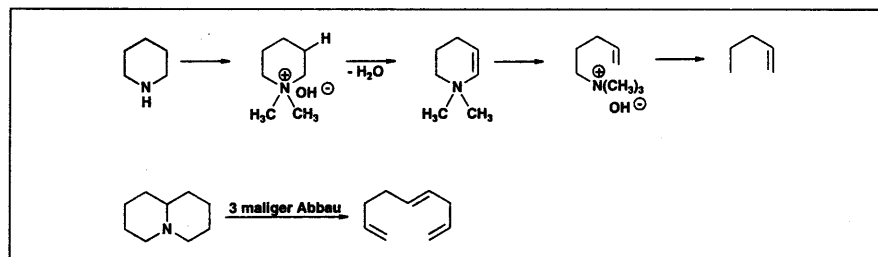
Lycopodium (Bärlapp, Clavatin)
Equisetum (Schachtelhalm, Palustrin)
Pilz *Claviceps* (Mutterkorn, Lysergsäure, Ergotamin)

In Tieren:

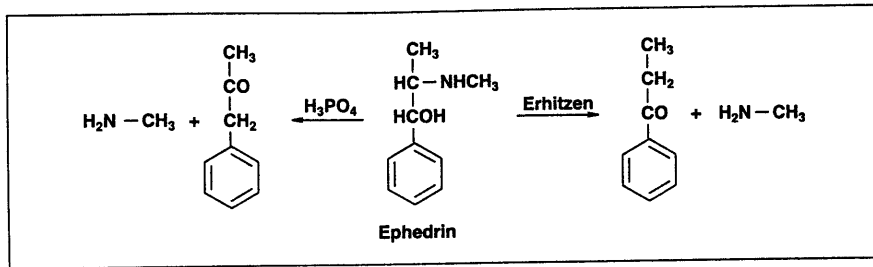
Salamander-Alkaloide
Froschgifte (Batrachotoxin, Pumiliotoxine)
Krötengifte (Indolylalkylamine)
Fischgifte (Tetrodotoxin)
Tausenfüßler (Chinazoline)
In Säugetieren: β -Carbolin, Isochinoline (vorallem nach Alkoholeinnahme \rightarrow Acetaldehyd !)
Bei L-Dopa-Gaben (Parkinson) bildet sich Salsolinol.

Isolierung + Identifizierung:

Alkalischer „Aufschluß“, Extraktion mit organischen LM
Strukturaufklärung früher eher chemisch mittels *Hofmann-Abbau* und *Hydramin-Spaltung* (Ephedrin);
heute: MS, NMR.



Hofmann-Abbau.



Hydraminspaltung.

Eigenschaften:

Die pKs-Werte liegen bei 9-11 (tert. Amine); 4-6 (N-Heteroaromaten) bzw. 2 (Amide).

Toxizitäten ebenfalls in weiten Bereichen variierend.

Meist kristallin, wenige flüssig (z.B. Nicotin, Spartein). Als Salze länger haltbar.

Arzneimittel aus Alkaloiden:

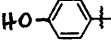
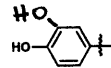


Analgetika (Morphin); Lokalanästhetika (Cocain); Spasmolytika (Papaverin); Muskelrelaxantien (Curare); Amöbizide (Emetin); Malariamittel (Chinin); Antihypertonika (*Rauwolfia*); Zytostatika (*Cantharus*).

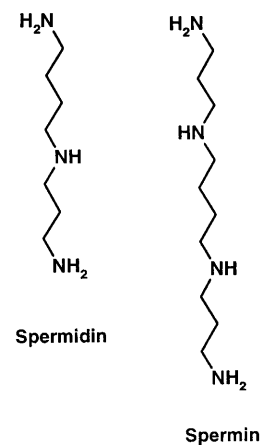
Gruppe	Arzneistoff* Wirkstoff	Herkunft	Wirkung
	Nicotin	Nicotiana tabacum (Tabak)	Blockade der nicotinartigen Acetylcholinrezeptoren
	Atropin*	Atropa belladonna (Tollkirsche) Hyoscyamus niger (Bilsenkraut) Datura stramonium (Stechapfel)	Parasympatholytikum
	Scopolamin*	Datura stramonium Duboisia-, Scopolia-Arten	Parasympatholytikum
	Cocain	Erythroxylon coca (Cocastrauch)	Lokalanästhetikum, Suchtmittel
	Pyro- lizidin- alkaloide	Pflanzen der Asteraceae (Senecio u. a.)	Hepatotoxine Kanzerogene
	Sparteин*	Cytisus scoparius (Besenginster)	Antiarrhythmikum
	Papaverin*	Papaver somniferum (Schlafmohn)	Spasmolytikum
	Morphin*	Papaver somniferum	Analgetikum, Suchtmittel
	Tubocurarin*	Chondrodendron sp.	Muskelrelaxans
	Emetin	Cephaelis ipecacuanha (Brechwurz)	Amöbizid, brechenerregend
	Yohimbin*	Corynanthe yohimbe (Rubiaceae)	α ₁ -Rezeptorenblocker
	Reserpin*	Rauwolfia serpentina (Apocynaceae)	Blutdrucksenkend, sedativ
	Ajmalin*	Rauwolfia serpentina	Antiarrhythmisch
	Vincamin*	Vinca minor (Immergrün)	Durchblutungsfördernd
	Vinblastin*	Catharanthus roseus	Mitosegifte
	Vincristin*		Antitumormittel
	Strychnin	Strychnos sp. (Brechnuß)	Gift
	Ellipticin	Ochrosia, Aspidosperma sp.	Antitumormittel
	Physo- stigma*	Physostigma venenosum (Kalabarbohne)	Hemmer der Acetylcholinesterase
	Chinin*	Cinchona sp. (Chinarinde)	Antimalariamittel
	Chinidin*	Cinchona sp.	Antiarrhythmikum
	Campto- thecin	Camptotheca acuminata (Nyssaceae)	Antitumormittel

Biogene Amine:

Einfache:

Putrescin, Cadaverin, Spermidin, Spermin

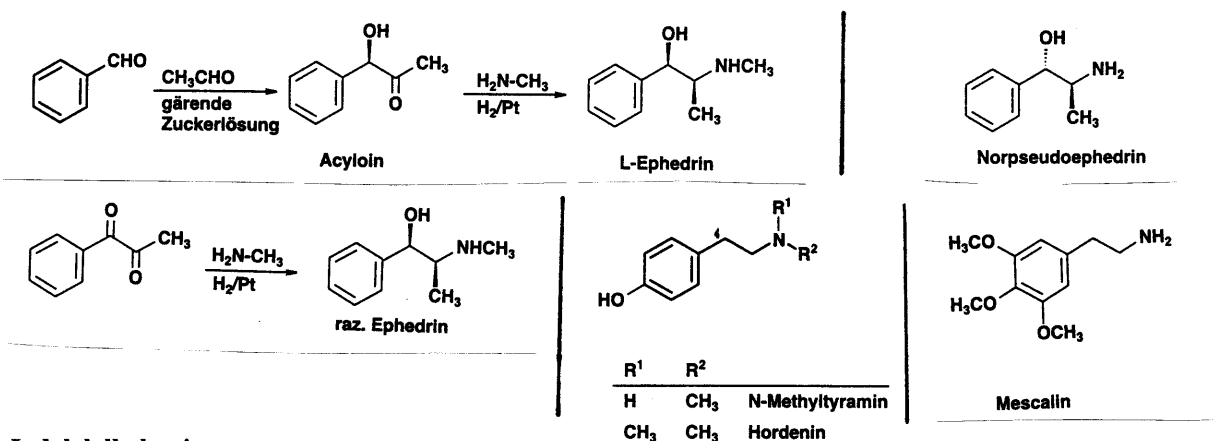
Aminosäure	Amin	R	Vorkommen
■ Leucin	Isoamylamin	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	Mikroorganismen, höhere Pflanzen
■ Serin	Colamin	$\text{HO}-$	Mikroorganismen Pflanzen, Tiere
■ Threonin	Propanolamin	$\text{HO}-\text{CH}_2-$	Mikroorganismen
■ Cystein	Cysteamin	$\text{HS}-$	Tiere
■ Aspartinsäure	β -Alanin	$\text{HOOC}-$	} Mikroorganismen
■ Glutaminsäure	γ -Aminobuttersäure	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-$	
■ Ornithin	Putrescin	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$	
■ Lysin	Cadaverin	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-$	Mikroorganismen
■ Phenylalanin	Phenylethylamin		Mikroorganismen, höhere Pflanzen
■ Tyrosin	Tyramin		Mikroorganismen, höhere Pflanzen, Tiere
■ Dopa	Dopamin (\rightarrow Noradrenalin, Adrenalin)		Tiere
■ Tryptophan	Tryptamin		höhere Pflanzen, Tiere, Mikroorganismen
■ Histidin	Histamin		Mikroorganismen, Tiere



Phenylethylamine:

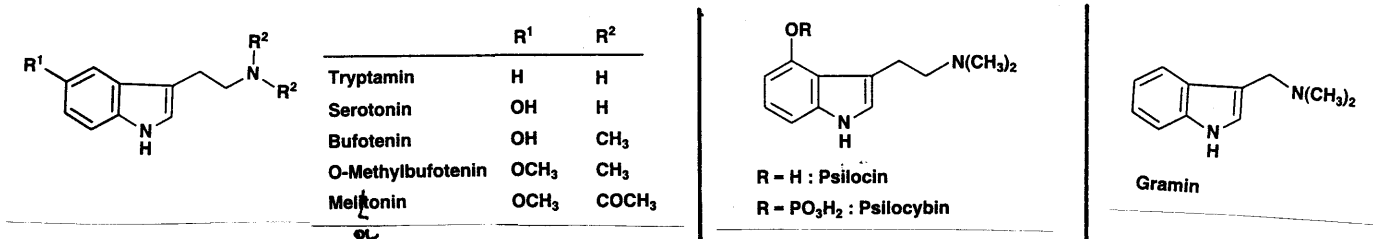
Führen meist zu Isochinolinen.

Mescalin, Ephedrin (Schnupfen: abschwellend; Synthese?), Norpseudoephedrin.



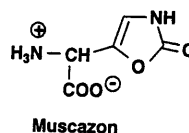
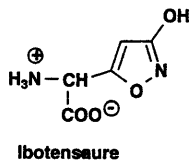
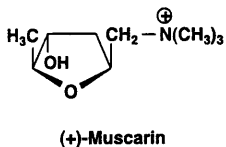
Indolyalkylamine:

Die Neutrotransmitter Tryptamin und Serotonin. Das Schlaf-Hormon Melatonin. Das Krötengift Bufotenin. Die Pilzgifte Psilocin und Psilocybin. Gramin aus Gerste. Die verwandte Indolylessigsäure ist ein Pflanzenwuchsstoff !



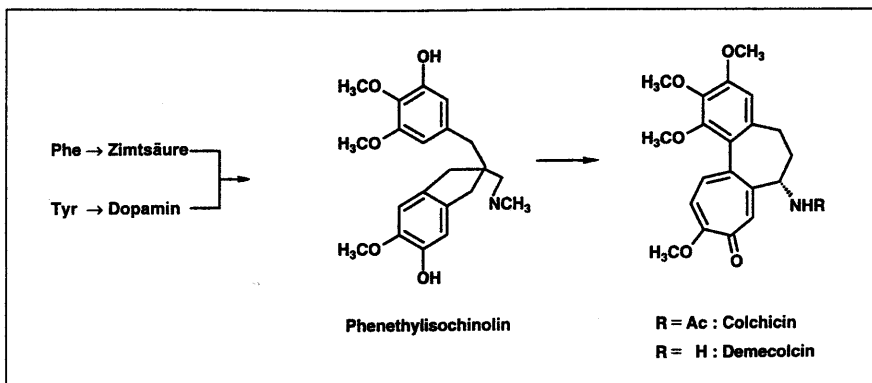
Fliegenpilz-Inhaltsstoffe:

Das Muscarin, die verwandte Ibotensäure und das Muscazon (Stoffgruppe ?)



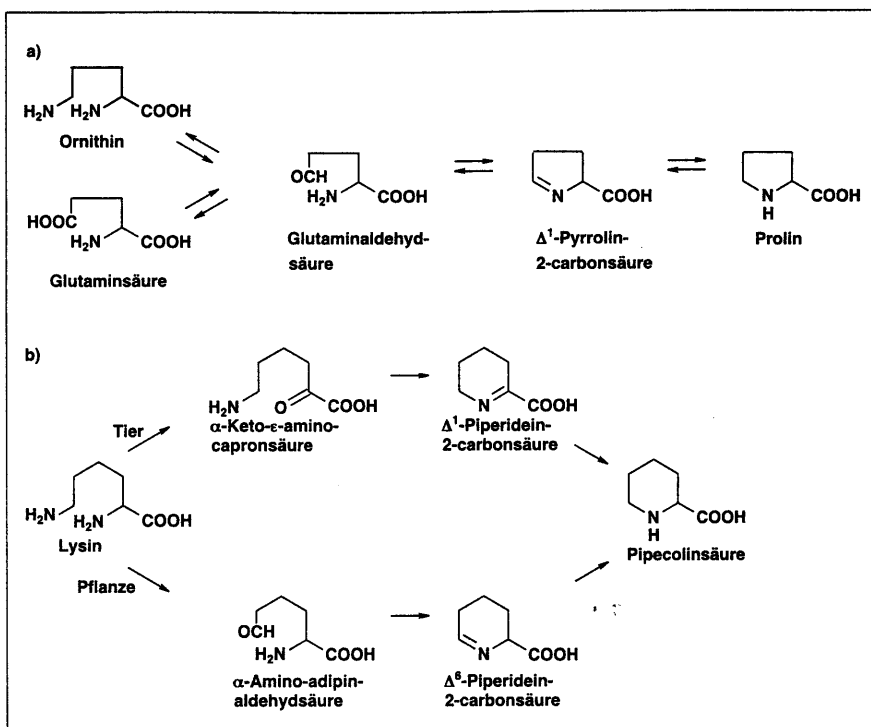
Die Colchicin-Gruppe:

Colchicin aus der Herbstzeitlose (früher gegen Gicht, zur Zucht polyploider Pflanzen).

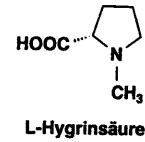
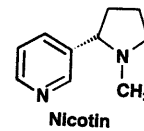
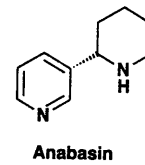
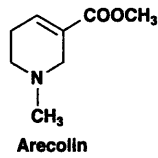
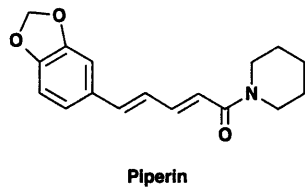
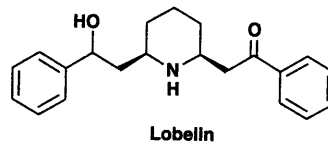
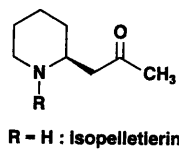
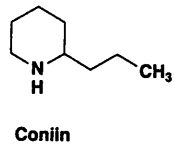
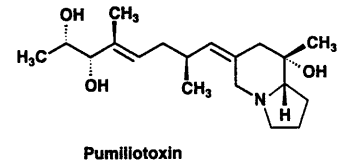
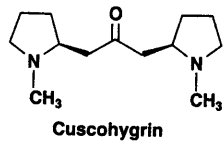


Pyrrolidin-, Piperidin- und Pyridin-Alkaloide:

Hauptsächlich aus Orn, Glu, Pro, Lys (Zusammenhang)

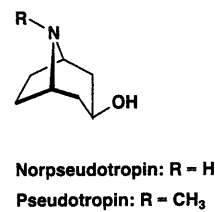
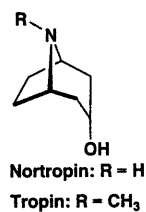
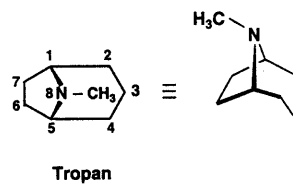


Einfache: Hygrin (meist zusammen mit Tropan-Alkaloiden). Das Coniin aus dem Schierling, das Lobelin aus dem Schierling, das Lobelin aus Glockenblumen (Lobelia), das Piperin aus dem Pfeffer. Nicotin und Anabasin aus Tabak (4 % in Tabakblättern, LD 40 mg). Auch das Pumiliotoxin aus Fröschen (Pfeilgift) gehört hierher.

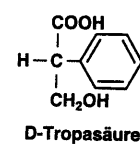
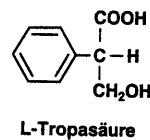
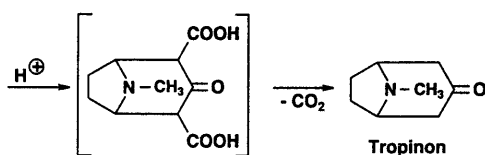
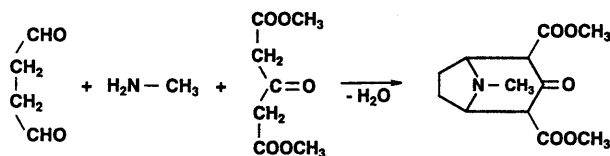


Tropan-Alkaloide:

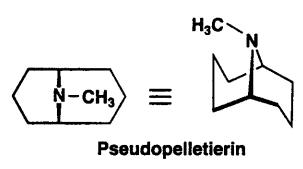
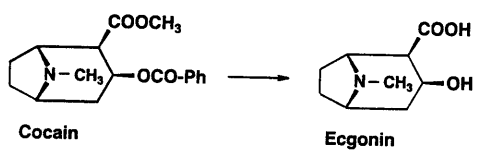
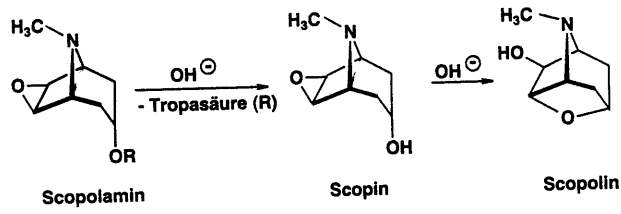
Relativ kleine Gruppe mit großer physiologischer Bedeutung. In Atropa, Hyoscyamus, Mandragora und Solanaceen. Grundkörper Tropan = 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan. Strukturaufklärung durch Willstätter.



Tropin: OH α -ständig; Pseudotropin: OH β -ständig. Erste Strukturaufklärung chemisch? Durch NMR bestätigt. Synthesen durch Willstätter, Robinson und Schöpf (bei RT). Derivate: L-Hyoscyamin (Tollkirsche, Bilsenkraut, Stechapfel) durch Veresterung des Tropins mit L-Tropasäure. Racemisiert leicht: \rightarrow D,L - Form = Atropin. Dieses hemmt Erregungsleitung durch Acetylcholin, wirkt als Parasympathikolytikum. Früher Verwendung in Augenheilkunde (Pupillenerweiterung), heute durch synth. Homatropin (Tropanmandelsäureester) ersetzt.

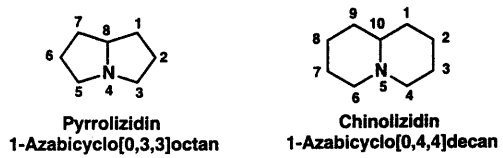


Verwandtes Scopolamin (Wirkung ähnlich Atropin, ZNS-lähmend) und Cocain (aus dem Koka-Strauch, lokalanästetisch, Rauschgift). Heute synthetische Lokalanästetika. Ebenso verwandt das Pseudopelletierin aus der Rinde des Granatapfelbaums.



Pyrrolizidin- und Chinolizidin-Alkaloide:

Bicyclische Ringsysteme mit 5- und 6-Ringen und gemiensamem (Brückenkopf)-Stickstoff. Chinolizidin = meist trans- verknüpft (Analogie?):

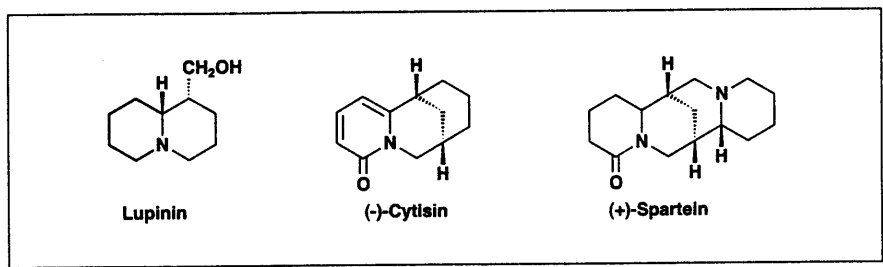


Biosynthese aus jeweils zwei Molekülen Putrescin bzw. Cadaverin.

Pyrrolizidin-Alkaloide weit verbreitet (*Asteraceae*, *Boraginaceae* und *Fabaceae*). Ester aus Necinbase mit mindestens einer Necinsäure (unges. Mono- und Di-carbonsäuren). Necine ohne Doppelbindung (z.B. Platynecin) allg. NICHT toxisch. Mit Doppelbindung (z.B. Retronecin) und durch Biotoxifikation (Acyloxy-derivate) oft hochtoxisch. Pyrrolizidinoide sind Vorstufen (z.B. Otonecin -> transannulare Reaktion zu Pyrrolizidinen). Einige Schmetterlinge transformieren Pyrrolizidine zu Sexualpheromonen. Sie dienen auch als Fraßschutz.



Chinolizidin-Alkaloide in *Lupinus*, *Cytisus* und *Genista*. So etwa Lupinin, Cytisin und Spartein (Besenginster) -> bei Reizleitungsstörungen des Herzens.



Isochinolin - Alkaloide:

Eine der größten Gruppen. Etwa aus Magnoliophytina über 600 derartige Verbindungen. Aus *Magnoliales* (Magnoliengew.), *Ranunculales* (Hahnenfußgewächse), *Aristolochiales* (Osterluzeigew.), *Papayerales* (Mohn),

a