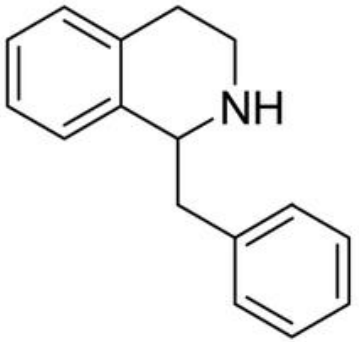
Isochinolinalkaloide
Von Phenylalanin abgeleitete Alkaloide

Szabolcs Béni
Institut für Pharmakognosie

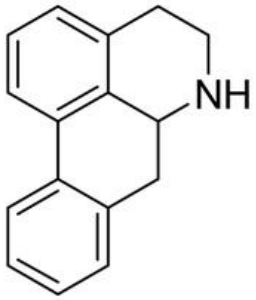
6. November 2018

Benzylisochinolinalkaloide

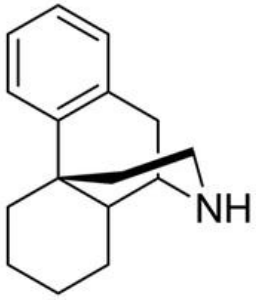


nach Strukturtypen in mehrere Gruppen unterteilt:

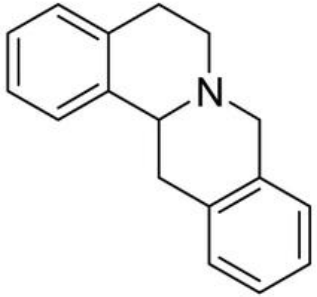
- Aporphinalkaloide und Aristolochiasäuren
- Morphinanalkaloide
- Tetrahydroberberinalkaloide (Bausteine: Dopamin, C_6C_2 und C_1)
- Benzophenanthridinalkaloide
- Phthalidisochinolinalkaloide



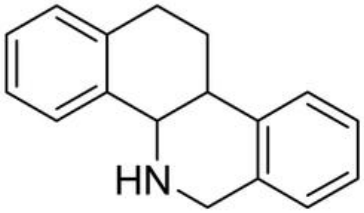
Aporphin



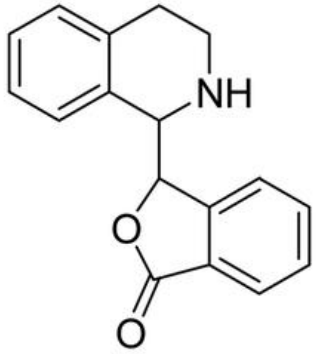
Morphinan



Tetrahydroberberin



Benzophenanthridin



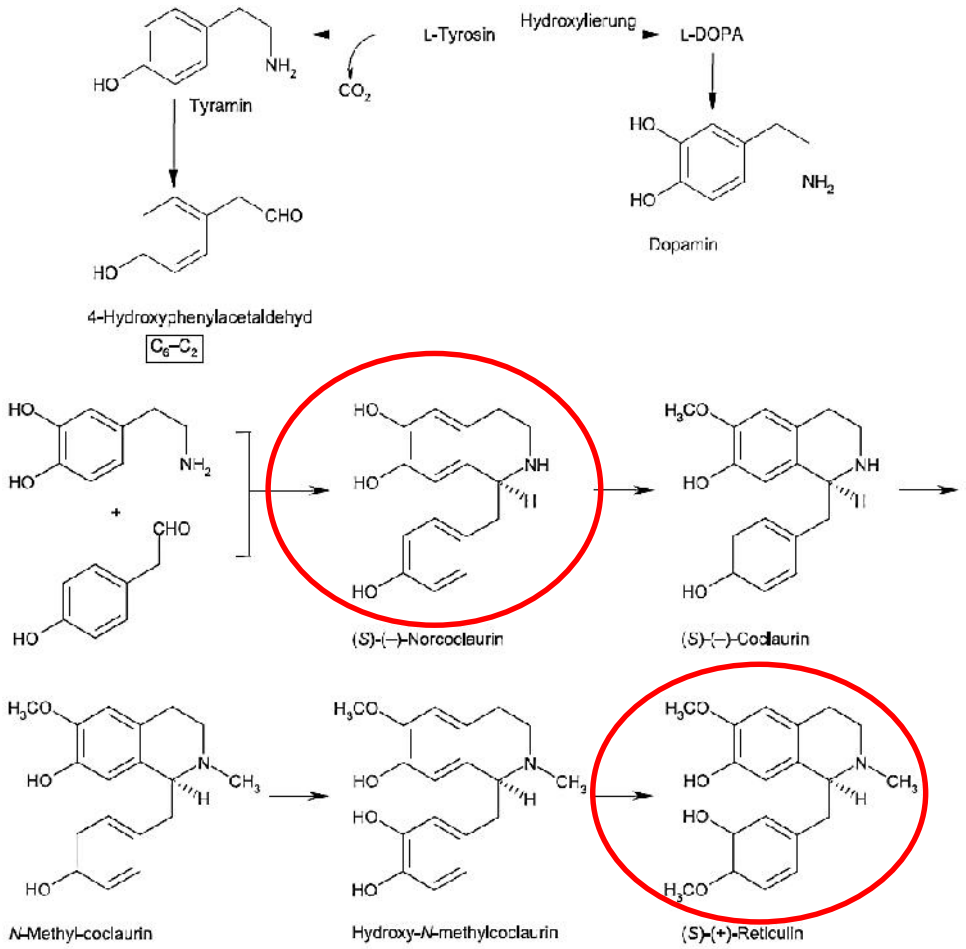
Phthalidisochinolin

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 C5 und drei selektive Methylierungen

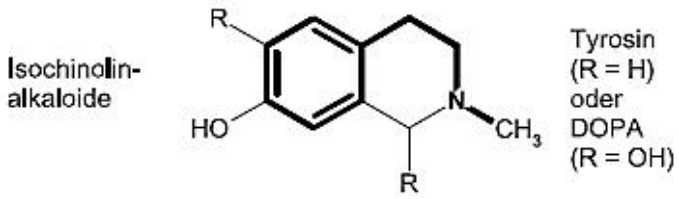


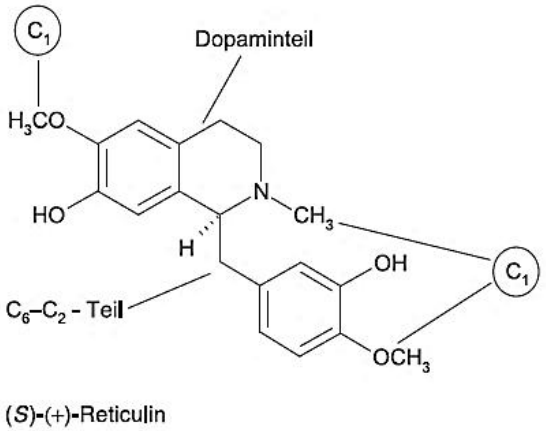
- Einführung der zweiten OH-Gruppe kann in verschiedenen Stadien der Biosynthese erfolgen; *ortho*-Hydroxylierung findet nicht auf der Aminosäure-/Aminvorstufe statt.
- Methylgruppen stammen aus *S*-Adenosylmethionin

Benzylisochinolinalkaloide

Bauelemente:

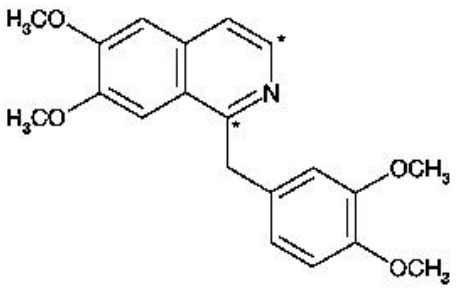
- **Dopamin** (DOPA) oder Tyramin (L-Tyrosin) als Aminkomponente
- **C_6C_2**-Körper = *p*-Hydroxyphenylacetaldehyd als Nichtaminkomponente
- **Hydroxylierung in C3-Position**
- zusätzliches Formaldehydäquivalent (**C_1**-Körper) (Berberin-, Benzophenanthridin- und Phthalidisochinoinalkaloide)



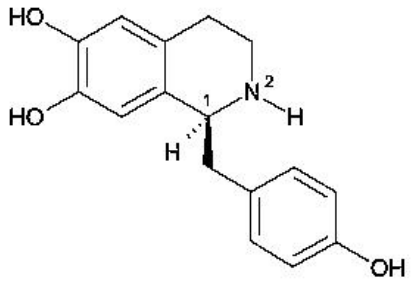


(*S*)-(+)-Reticulin

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



Papaverin

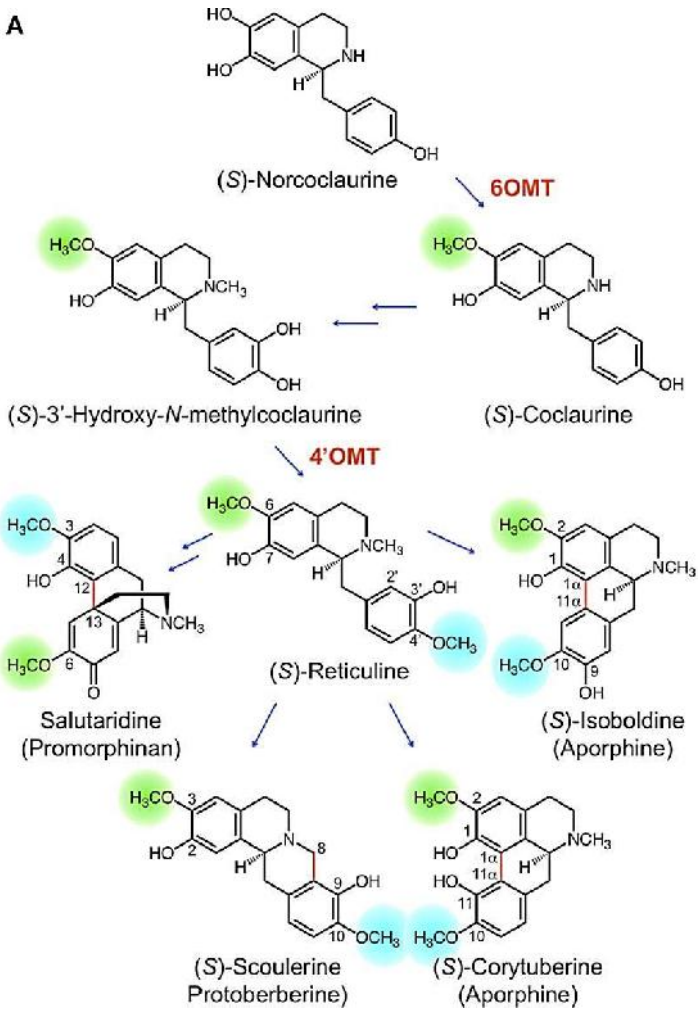


(*S*)-(–)-Norcoclaurin

Benzylisochinolinalkaloide

über 2500 Vertreter, die größte Alkaloidgruppe

chemisch heterogene Gruppe – gemeinsame biosynthetische Herkunft

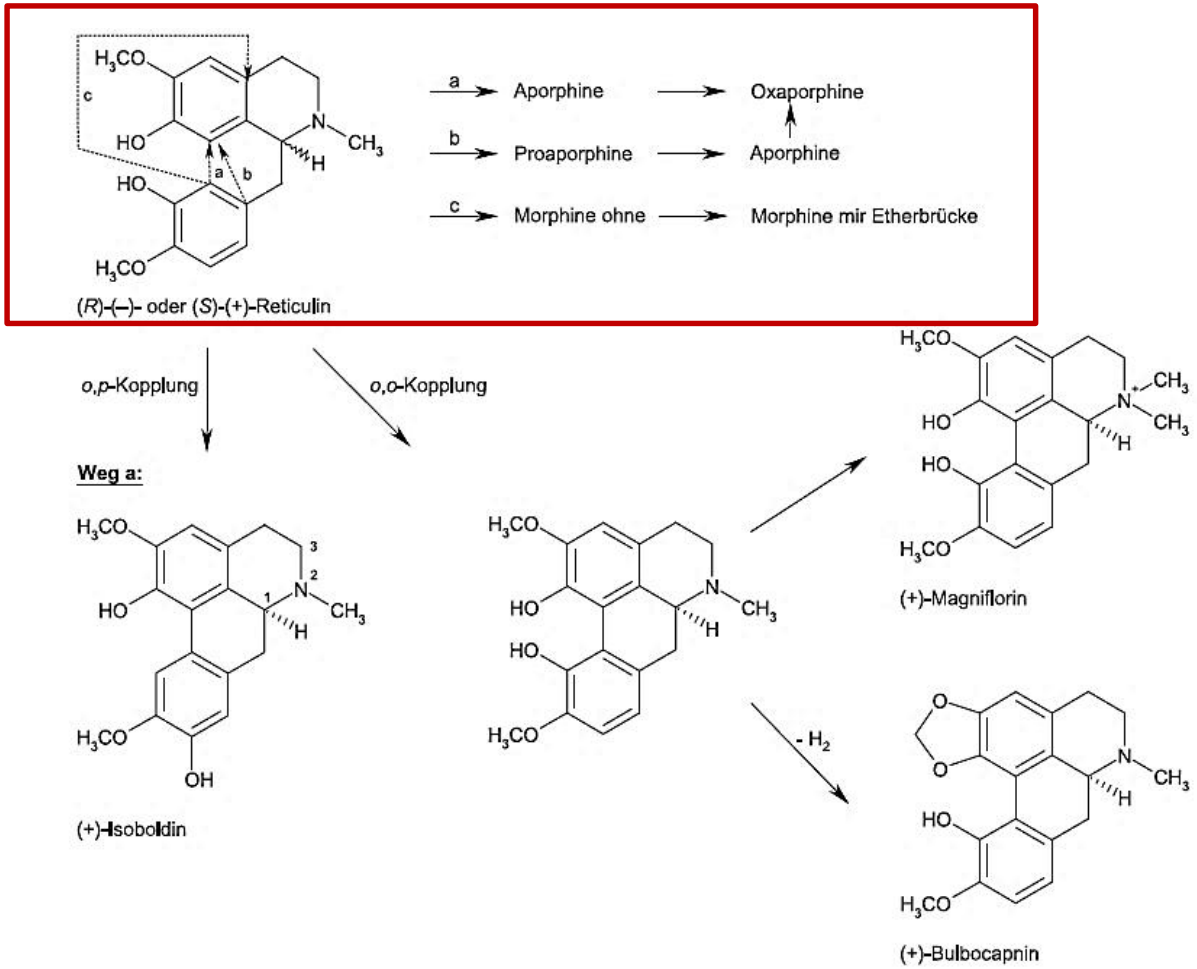


Vorkommen	Alkaloidtypen	Bausteine
Androcymbium, Colchicum, Gloriosa	Phenylethylisochinoline, Colchicin	Tyramin/Dopamin plus C_6–C_3
Hydrastis	Phthalidisochinolinalkaloide	Dopamin plus C_6–C_2 (aus DOPA) plus Extra-C_1 (aus Methionin)
Menispermum, Chondodendron, Stephania	Benzylisochinolin- und Dibenzylisochinolinalkaloide	Dopamin oder Tyramin plus C_6–C_2 (aus DOPA)
Cocculus	Erythrinaalkaloide	Wie Benzylisochinoline, jedoch Spiroverknüpfung
Berberis, Mahonia	Protoberberine	Dopamin oder Tyramin plus C_6–C_2 plus „Extra-C_1" (aus Methionin)
Papaver	Benzylisochinoline, Aporphine, Morphinane; Protopine	Dopamin oder Tyramin plus C_6–C_2 wie zuvor plus C_1 (aus Methionin)
Chelidonium	Benzophenanthridine	Wie Protopine, aber Umlagerung

JM Hagel and PJ Facchini (2010) Biochemistry and occurrence of *O*-demethylation in plant metabolism. Front. Physiol.

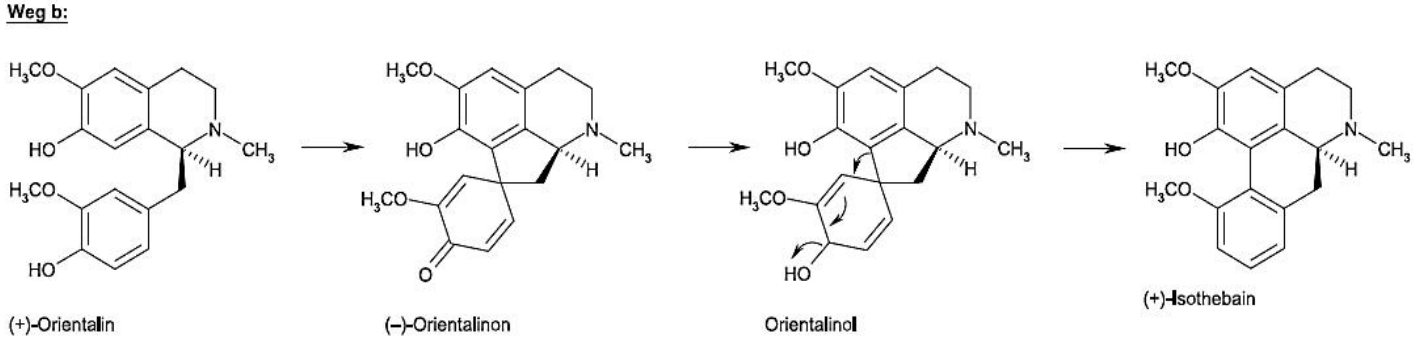
Aporphin- und Morphinanalkaloide I.

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

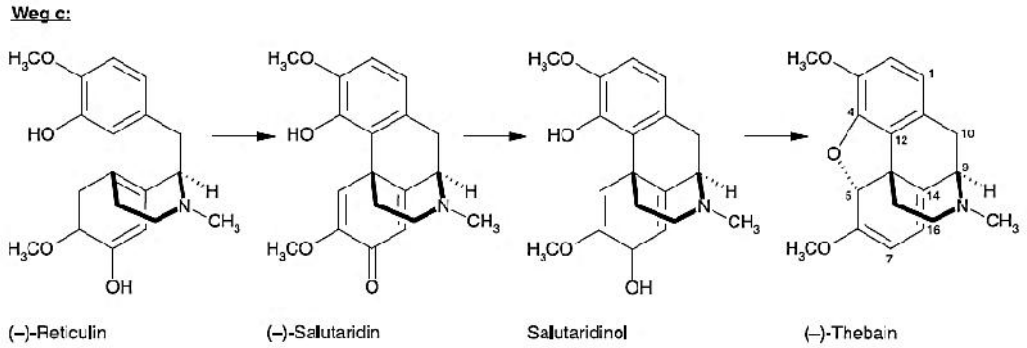


Aporphin- und Morphinanalkaloide II.

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

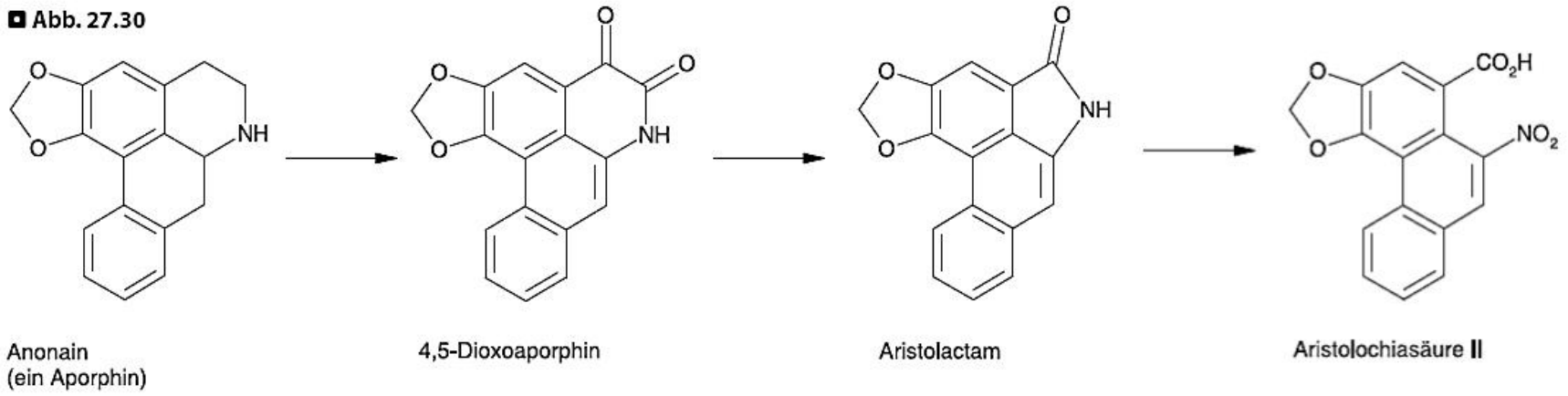


- **Reticulin** wandelt nach einer intramolekulären *C*-*C*-Verknüpfung zu **Salutaridin** um. Reduktion der Carbonylgruppe führt zum Salutaridinol (**Dienol**). Nach einer Dehydrierung und Entstehung einer C4,5-Ether-Brücke entwickelt sich **Thebain**.
  Die Verknüpfung nach diesem Reaktionsweg ist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



Aristolochiasäuren

Oxidative Veränderungen (Dehydrierung und Oxidation) führen von **Aporphine**n zu den **Dioxoaporphine**n und nach oxidativer Abspaltung des C5-Carbonyls als CO_2, zu den **Aristolactame**n und weiter zu den **Aristolochiasäuren**.



Vorkommen:
z.B. in den Gattungen der *Aristolochia* und *Asarum*
bei Pflanzen außerhalb der Familie der Aristolochiaceae 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

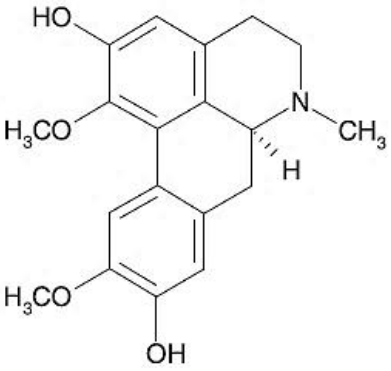
Boldoblätter
Boldi folium (Ph.Eur.)
Peumus boldus Molina
Monimiaceae

Droge: die getrockneten Blätter

aus Chile stammender, immergrüner Baum oder Strauch mit ledrigen Blättern

Inhaltsstoffe

- Aporphinalkaloide (0,2–0,5%)
  Ph.Eur.: mind. 0,1% Gesamtalkaloide, berechnet als **Boldin**



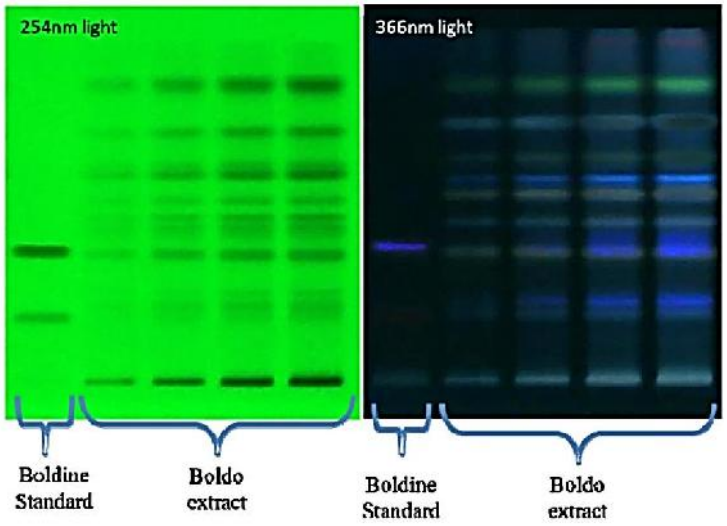
Boldin $C_{19}H_{21}NO_4$

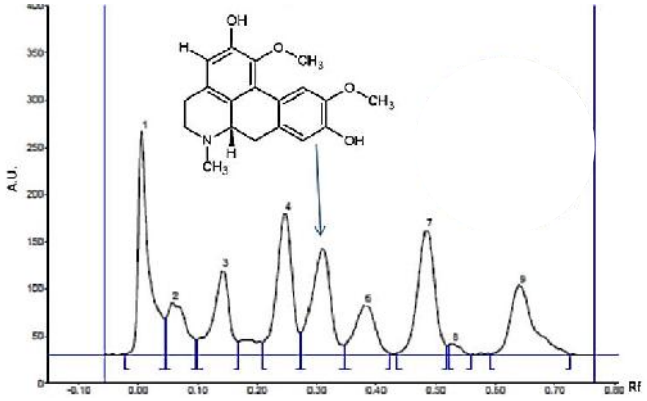
  Boldin: (*S*)-2,9-Dihydroxy-1,10-dimethoxyaporphin
  Isoboldin, Laurotetanin, *N*-Methyllaurotetanin, Isocorydin
- ätherisches Öl (2,0–2,6%): Monoterpen-Derivate, z.B. Ascaridol!
- Flavonoide: Rhamnetin-, Isorhamnetin- und Kaempferol-Glykoside

Analytische Kennzeichnung der Boldoblätter

DC-Nachweis (Ph.Eur.) von Boldin
Platte: Silicagel 60 F_{254}
Fließmittel: Diethylamin–Methanol–Toluol (10:10:80, v/v)
Referenzsubstanz: Boldin, Scopolaminhydrobromid
Nachweis: Reagens und Natriumnitritlösung; Boldin erscheint im Tageslicht als braune Zone

Hochleistungsdünnschichtchromatographie / HPTLC Chromatogramm
Platte: Silicagel 60 F_{254}
Fließmittel: Diethylamin–Methanol–Toluol (10:10:80, v/v)
Referenzsubstanz: Boldin (50–300 ng / Zone)
Auswertung: im UV-Licht (254 und 366 nm)





HPTLC Densitogramm vom Boldo-Extrakt (bei 307 nm)

L Petigny, S Périno-Issartier, J Wajsman, F Chemat (2013) Batch and Continuous Ultrasound Assisted Extraction of Boldo Leaves (*Peumus boldus* Mol.). *Int. J. Mol. Sci.*, *14*: 5750-5764.

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

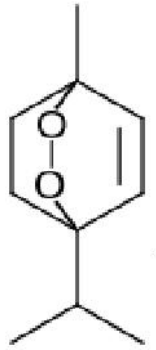
Boldoextrakte als Bestandteil von Kombinationspräparaten der Indikationsgruppe Cholagoga und Gallenwegstherapeutika

- **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

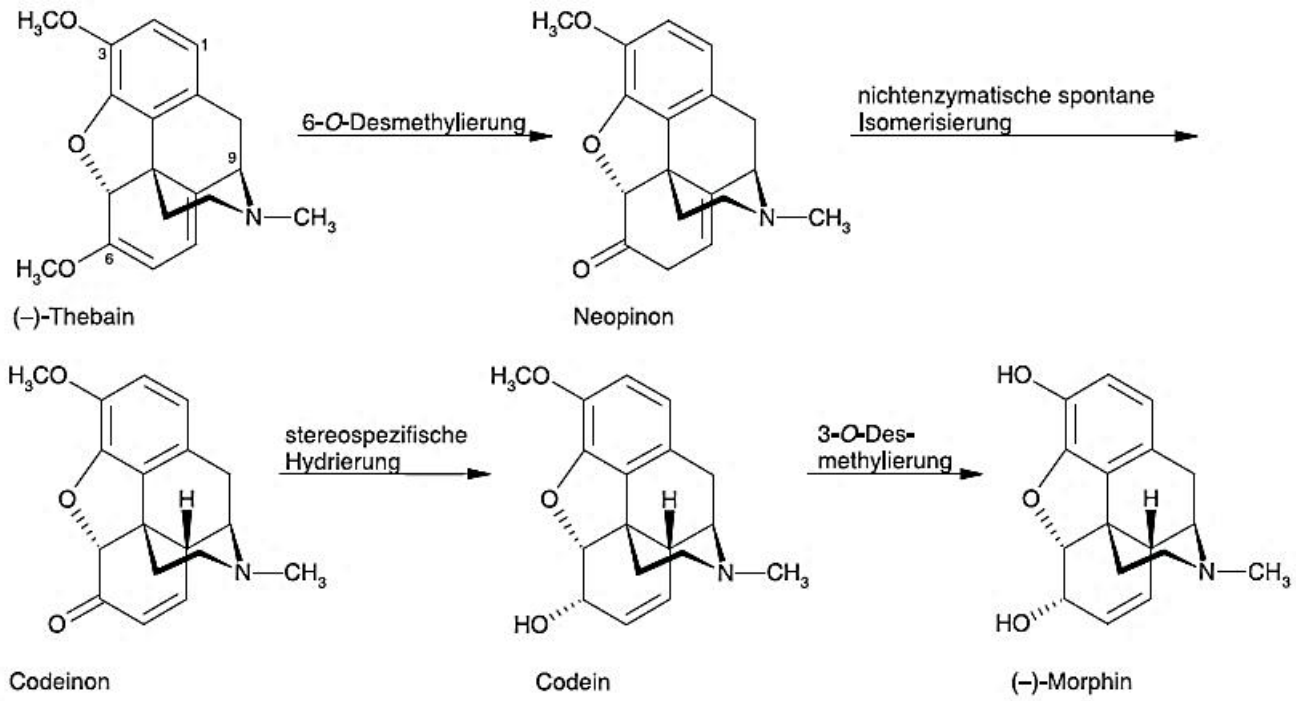
Ascaridol: monozyklisches Monoterpen-Peroxid
früher wurde es als Anthelminthikum eingesetzt
wirkt hyperämisierend auf die Schleimhäute des Magen-Darm-Trakts;
in höheren Dosen entzündungserregend



Ascaridol

Drogen mit Morphinanalkaloiden

Biosynthese von Morphin



- **Vorstufe: *R*-(–)-Reticulin**
- spezifische **6-*O*-Demethylierung** – enzymatische Hydrolyse der C6-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 Kapselfrucht**
- **im Latex**: Synthetisieren, 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 cca. 50 Alkaloiden

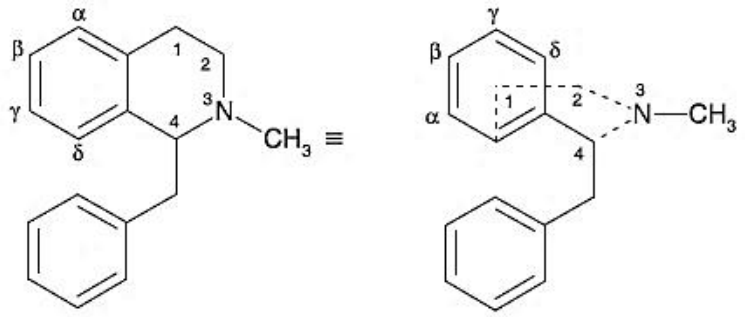
  alle sind biogenetisch verwandt
- Rohopium Alkaloidgehalt: 7,0-18,0%

  Codeingehalt: 2,0-7,5%

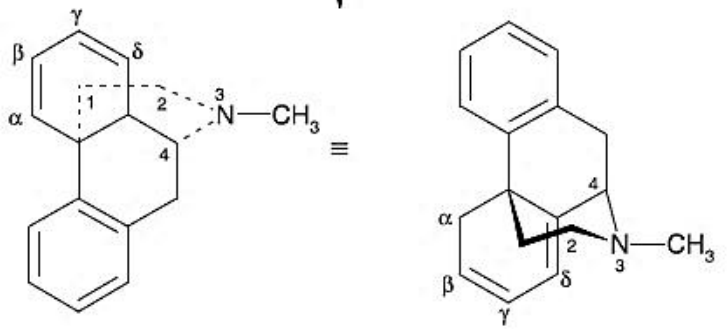
- Benzylisochinolin-, Morphinan-, Protoberberin-, Tetrahydroberberin-, Protopin- und Rhoeadin-Alkaloide
- basische Opiumalkaloide:

  in der Droge als Salze der Schwefelsäure, Milchsäure und Meconsäure

- weitere Inhaltsstoffe: Kautschuk, Fette, Wachse, Schleimstoffe, oxidierende Enzyme



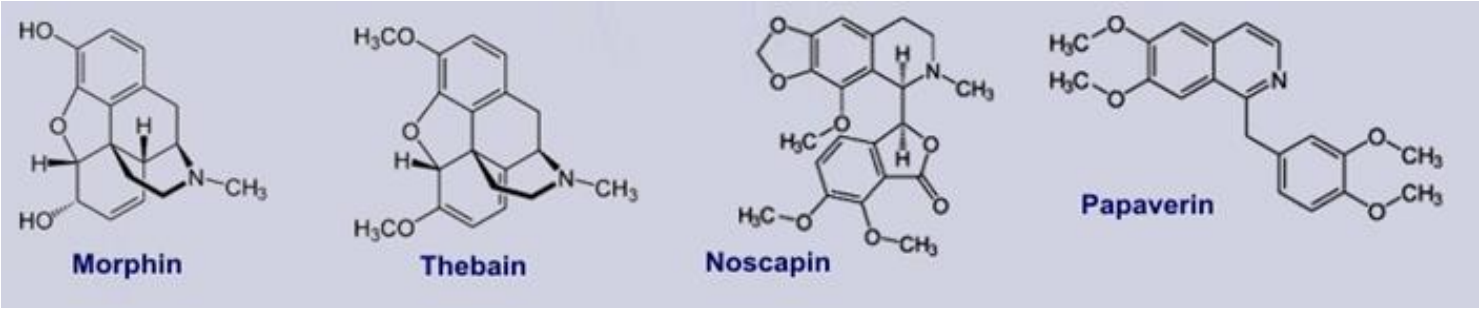
Benzylisochinolinskelett
(Laudanosin, Noscapin, Papaverin, Reticulin)



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

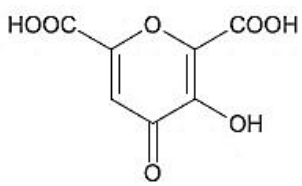


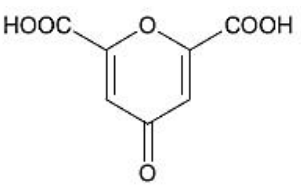
Meconsäure und Chelidonsäure

C_7-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





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 (NH_4VO_3 + cc. H_2SO_4) – 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 Opioide

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 Kapseln (Papaveris maturi fructus) enthalten Morphin

verschiedene **patentierte 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)

er 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 $(NH_4)_2SO_4$ 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

Kapselfrüchte sind durch zahlreiche „falsche Scheidewände“ (= Wucherungen der Samenleisten) unvollständig gefächerte Porenkapseln (= „Streubüchsen)

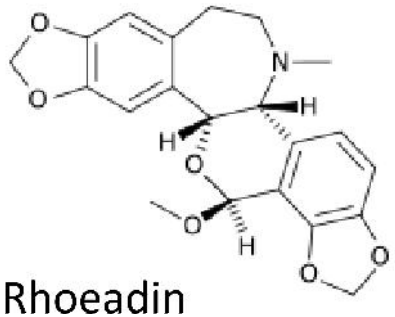
Inhaltsstoffe und Giftigkeit

- Alkaloide in allen Pflanzenteilen, insbesondere in dem 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

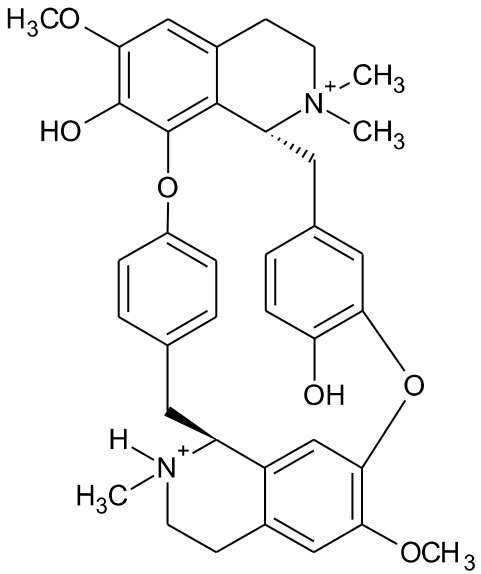
Bis-benzylisochinolinalkaloide

Biosynthese durch intermolekuläre Phenolkupplungsreaktion zwischen zwei Benzylisochinolinen

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 Benzyltetrahydrisochinolin-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 Bis-benzylisochinolinalkaloide, z.B. (+)-Tubocurarin
- **Calebassen-Curare/Loganiaceen-Curare** (Amazonasgebiet): *Strychnos toxifera, S. letalis, S. castelnaeana*; bisquartäre Bis-indolalkaloide
- **Pot-Curare** (Columbia, Venezuela, Guyana): Gemisch von Menispermeaceen- und Loganiaceen-Curare

Menispermaceen-Curare

Curare: Extrakte aus der Rinde oder den Blättern von *Curare toxicofera, Curare candicans* und *Chondrodendron tomentosum* (Menispermaceae)

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

Wirkstoffe: **monoquartäre Bis-benzylisochinolinalkaloide**
(+)-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)

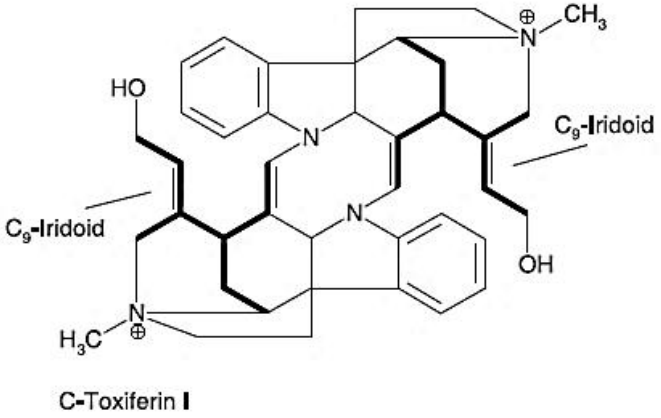
ein auf offenem Feuer / in der Sonne eingedickter, wässriger Auszug

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 Bis-indolalkaloide**
Toxiferin I, Curarin, Calebassin

- *Tryptamin*, als Aminkomponente
- *C_9-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



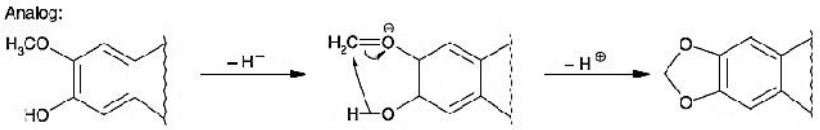
C-Toxiferin I

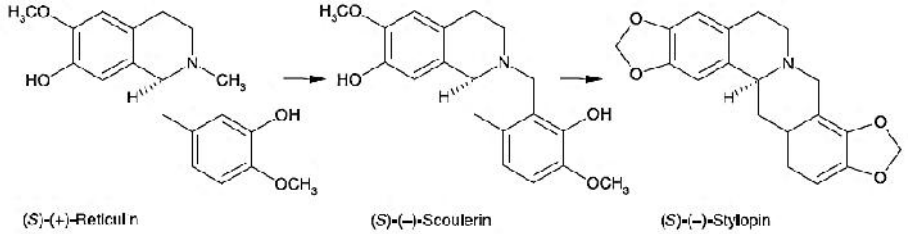
Wirkungen, Anwendungsgebiete
nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien; zur Muskelrelaxation bei chirurgischen Eingriffen

Tetrahydroberberin- und biogenetisch verwandte Alkaloide

Tetrahydroberberin- und biogenetisch verwandte Alkaloide

- Umwandlung von Benzyltetrahydroisochinolinen durch **Einbau von einem C_1-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**



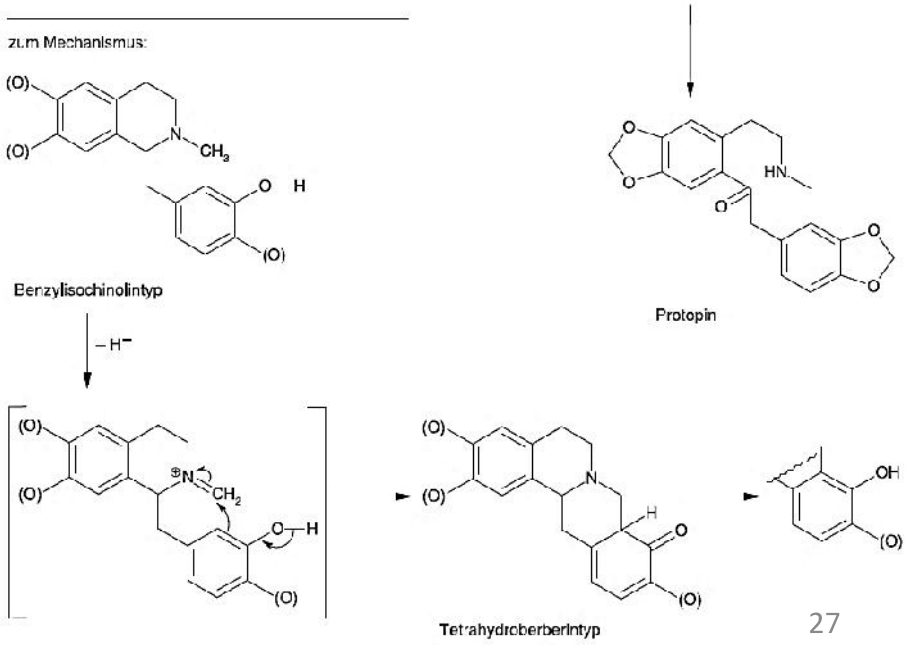


Scoulerin – *Präkursor für*

a) Protoberberine:
Columbamin, Berberin

a) Stylopin / *Benzophenanthridine*:
Chelidonin, Sanguinarin

a) Phthalidisochinoline:
Hydrastin, Noscapin



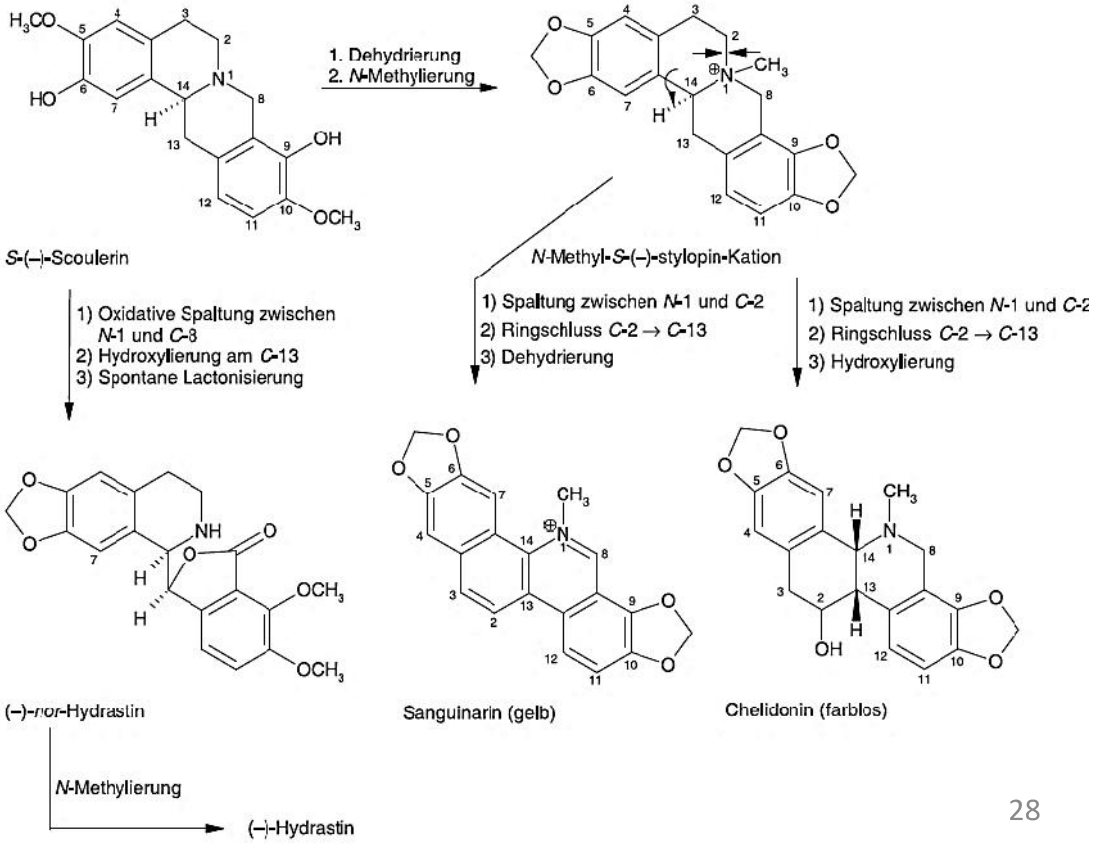
Biosynthese von Benzophenanthridinen und Phthalidyl-isochinolinen

Scoulerin: Präkursor für

a) Protoberberine: Columbamin, Berberin

b) Stylopin und die Benzophenanthridine: Chelidonin, Sanguinarin

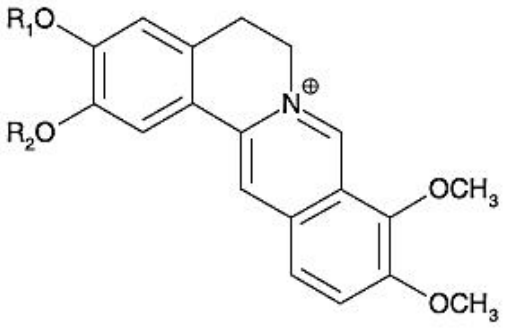
c) Phthalidisochinoline: Hydrastin, Narcotolin (7-Hydroxyhydrastin), Noscapin (7-Methoxyhydrastin)



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

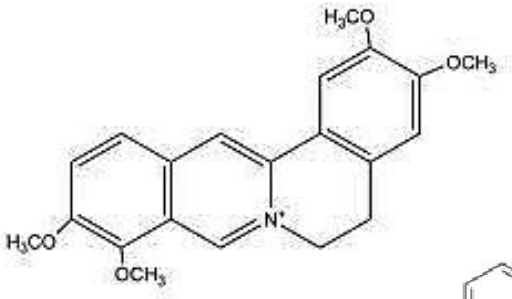
Berberis vulgaris L.

Berberidaceae

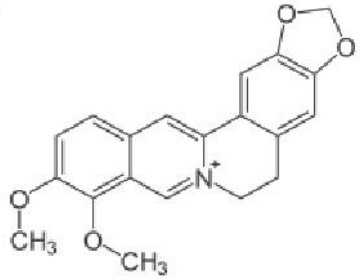
Inhaltsstoffe

Rinde: Harz, Gerbstoffe, Alkaloide < 13%

- Protoberberine (Berberin, Iatrorrhizin, Palmatin)
- Bis-benzylisochinoline (Oxyacanthin)



Palmatin



Berberin

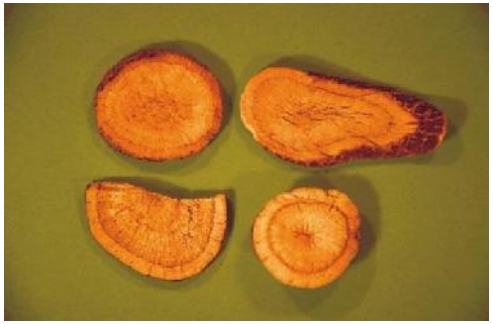
Berberin: antibakteriell und antimykotisch

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 Gallenstörungen, bei Verdauungsstörungen, auch bei Gicht und Rheuma



Colombowurzel
Colombo radix

Jateorhiza palmata Miers
Menispermeaceae

im tropischen Ostafrika heimische Schlingpflanze

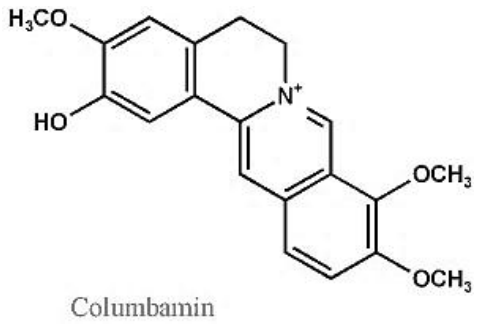
Droge: obere, rübenförmig verdickte, fleischige Teile der Nebenwurzeln

Inhaltsstoffe

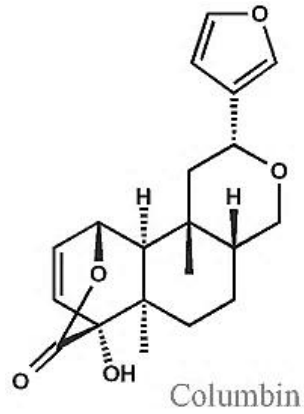
- Alkaloidgehalt: ca. 1%;

  Protoberberin-Alkaloide: Palmatin, Columbamin, Columbin

- Diterpenlactone



Columbamin



Columbin

Anwendung

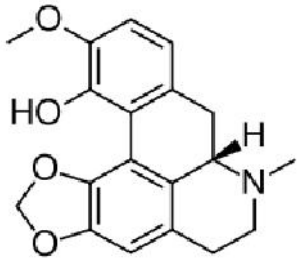
Tinktur als Ersatz für Opiumtropfen bei mit Durchfall einhergehenden Verdauungsstörungen

Lerchenspornknollen
Corydalidis cavae tuber

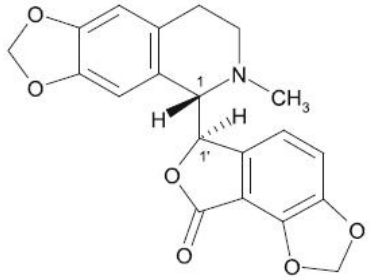
Corydalis cava (L.) Schweigg et. Koerte
Fumariaceae

Droge: zur Zeit der Vegetationsruhe gesammelte und getrocknete Wurzelknollen

Alkaloide (4–6%)
Protoberberine: Scoulerin
Aporphine: Bulbocapnin
Phthalidisochinoline: (*1S, 1'R*)-(+)-Bicucullin



Bulbocapnin



Bicucullin

in der Volksmedizin: als beruhigend wirksam

pharmakologische Wirkung des **Bulbocapnin**s: katalepsigene 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 (Benzophenanthridin); **Hauptalkaloid: Coptisin** (Protoberberin)

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

Benzophenanthridin-Alkaloide – Toxizität! Sanguinarin und Protoberberine (Berberin, Palmatin) hemmen die DNA- und Proteinsynthese, verändern die Membranpermeabilität

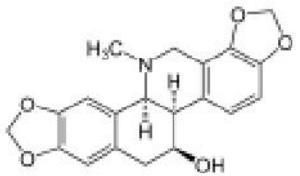
Anwendung in Fertigarzneimitteln: bei krampfartigen Schmerzen im Gastrointestinaltrakt und im Bereich der Gallenwege

Sanguinarin hemmt die Bildung von Zahnbelag (Zahncremen, Mundwässer)

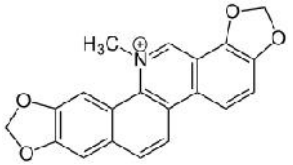
Milchsaft gegen Warzen, antivirale Effekte: Hemmung der reversen Transkriptase

Inhaltsstoffe des Schöllkrauts

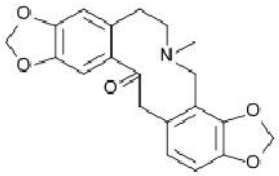
- Alkaloide
  - **Benzophenanthridine**: **Chelidonin**, Cheleritrin, **Sanguinarin**
  - **Protopine**
  - **Protoberberine**: **Berberin**, **Coptisin**, Stylopin
- Hydroxybenzoesäuren (Kaffeesäure, Ferulasäure)
- Flavonoide
- Amine: Cholin, Methylamin, Tyramin



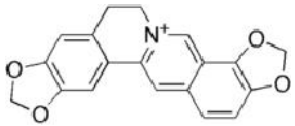
Chelidonin



Sanguinarin



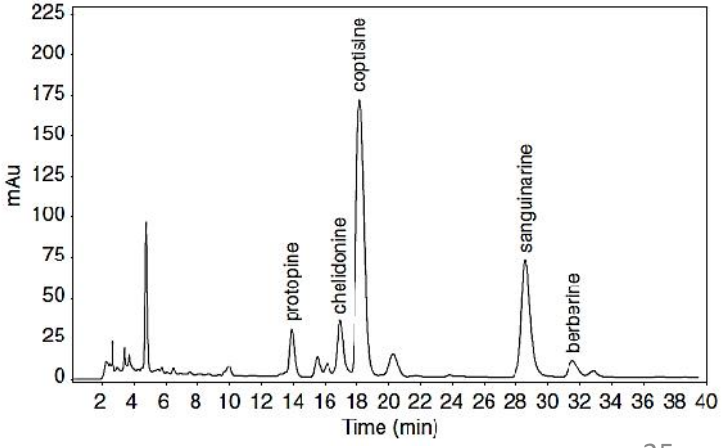
Protopin



Coptisin

HPLC-Trennung der Alkaloide vom Schöllkraut

HPLC-Chromatogramm vom Schöllkraut
Säule: C18;
Fließmittel: Acetonitril–Methanol–30 mM Ammoniumformiat, 14,7:18:67,3 (v/v), pH=2,80
Detektion bei 280 nm



L Kursinszki, Á Sárközi, Á Kéry, É. Szőke (2006) Improved RP-HPLC Method for Analysis of Isoquinoline Alkaloids in Extracts of Chelidonium majus. Chromatographia, 63: S131–S135.

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

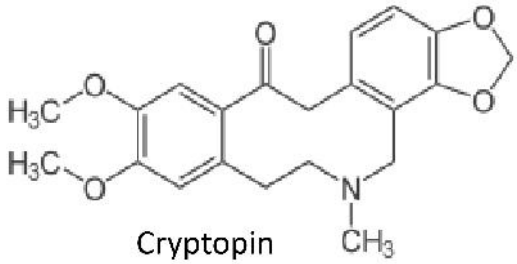
Vorkommen: weltweit verschleppt

Inhaltsstoffe:

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

→ alle Teile sind giftig

- mit Fumarsäure veresterte organische Säuren, Flavonoide



Cryptopin

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 (Ph.Eur.)
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")

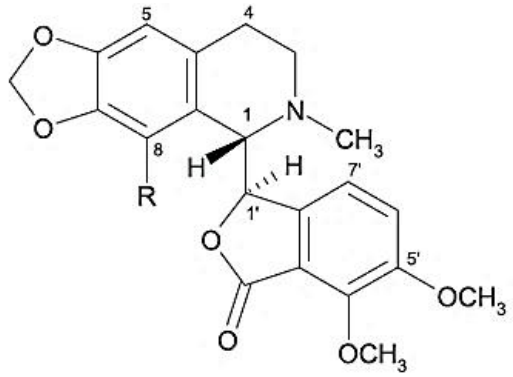
Präparate werden nicht als Arzneimittel, sondern als Nahrungsergänzungsmittel vertrieben

Inhaltsstoffe des Hydrastisrhizoms

Phthalidisochinoline: *Noscapin, Hydrastin*

Dopamin als Aminkomponente,

C_6-C_2-Körper + „**Extra-*C*-Atom**“ (zur Carboxylgruppe oxidiert und zum γ-Lactonring zyklisiert) als Nichtaminkomponente



R = H : β-Hydrastin (1*S*,1'*R* [*erythro*])
R = OCH_3 : Noscapin (Narcotin)

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

Analytische Kennzeichnung des Hydrastisrhizoms

Gehaltsbestimmung

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

DC-Identitätsprüfung

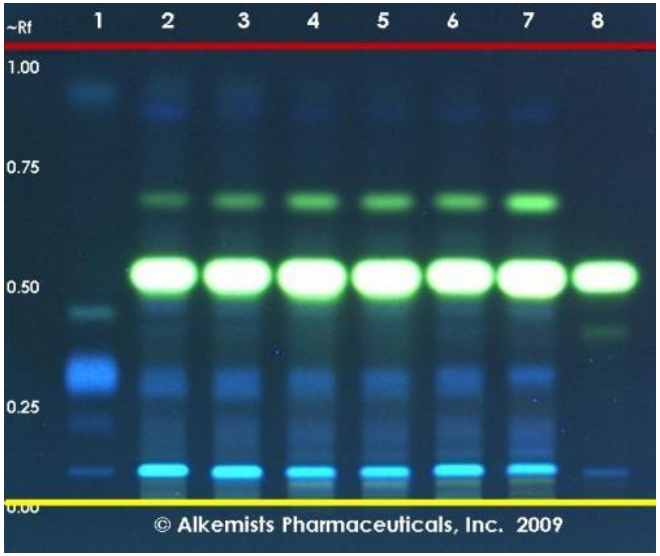
nach dem Amerikanischen Pflanzlichen Arzneibuch (American Herbal Pharmacopoeia)

Platte: Silica gel 60 F_{254}

Fließmittel:
Ethylacetat:Methanol:HCOOH:Wasser (10:2:1,2:0,6; v/v)

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**

http://www.botanicalauthentication.org/index.php/Hydrastis_canadensis_%28root%29

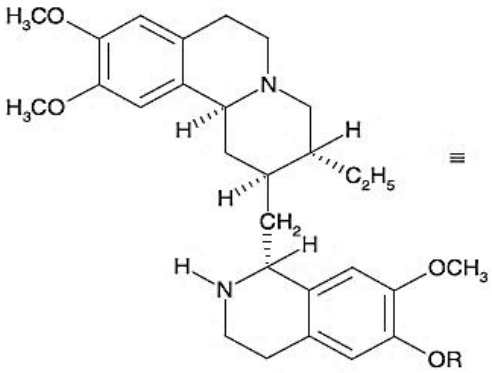
Benzochinolizidin-Alkaloide
Ipecacuanha-Alkaloide

Ipecacuanhawurzel (Ph.Eur.)
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*:* kommt in feuchten Wäldern Kolumbiens, Nicaraguas und Costa Ricas vor

Ipecacuanha-Alkaloide
substituierte Benzochinolizidine
Hauptalkaloide: **Emetin und Cephaelin**
Nebenalkaloide: Psychotrin/*O*-Methylpsychotrin



R = H Cephaelin
R = CH_3 Emetin

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

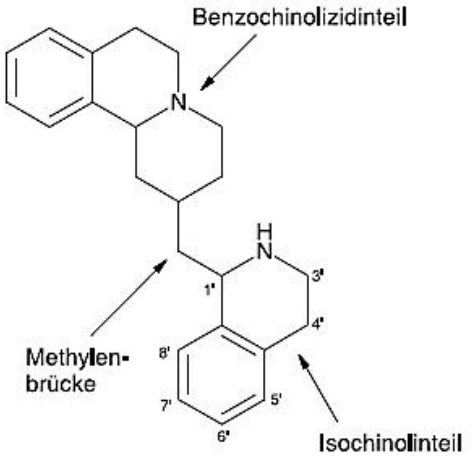
- eingestelltes Ipecacuanhapulver (Ipecacuanhae pulvis normatus)
- eingestellter Ipecacuanhafluidextrakt (Ipecacuanhae extractum fluidum normatum)
- eingestellte Ipecacuanhatinktur (Ipecacuanhae tinctura normata)

Inhaltsstoffe der Ipecacuanhawurzel

substituierte Benzochinolizidin-Alkaloide

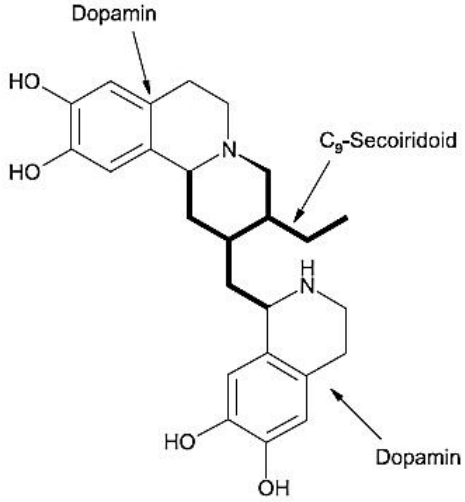
Hauptalkaloide: **Emetin und Cephaelin**

in geringen Mengen auch die entsprechenden 1',2'-Dehydroderivate: Psychotrin und *O*-Methylpsychotrin



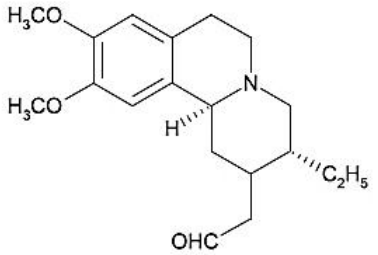
Emetanskelett: der Benzo[*g*]chinolizidinring ist über eine Methylenbrücke mit einem Tetrahydroisochinolinring verknüpft

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



C-Skelett der Ipecacuanhaalkaloide

Aufbauprinzip: 2 Dopamin + 1 C_9-Secoiridoid



Protoemetin

Aufbauprinzip: 1 Dopamin + 1 C_9-Secoiridoid

zwei **Aminkomponenten im Molekül**

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

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

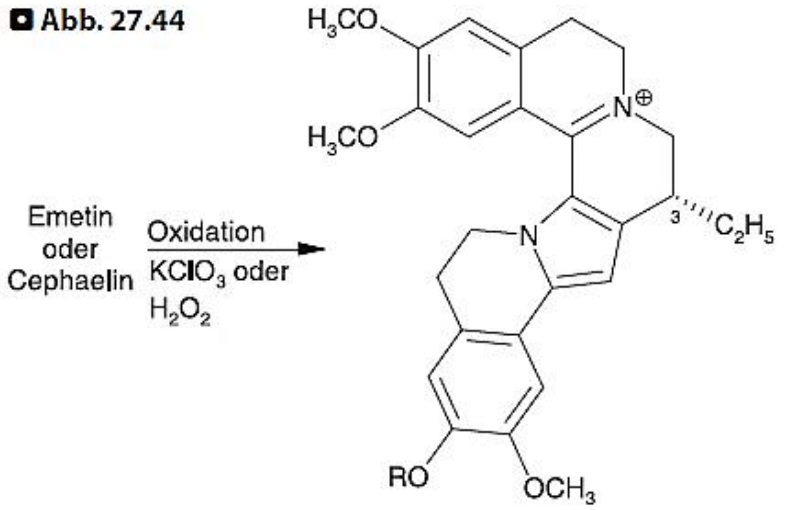
  Emetin: gelb; Cephaelin: hellblau (im UV-Licht bei 365 nm)
- durch Besprühen mit Iodlösung

  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



R = CH_3 : Rubremetiniumkation
R = H : Cephaeliniumkation

Wirkungen und Anwendung von Ipecacuanhazubereitungen

- in kleinen Dosen **expektorierend**

Reflexexpektorans: reflektorische Stimulation der Bronchialsekretion vom Magen aus via Brechzentrum (parasympathomimetischer Reflex)

- (**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

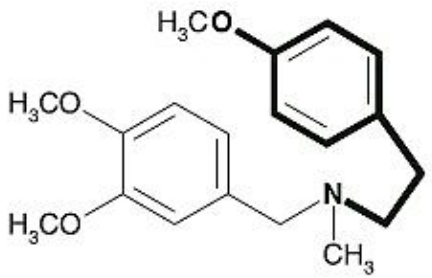
Toxizität

- **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*- (Klivien-) und *Narcissus*- (Narzissen-) Arten



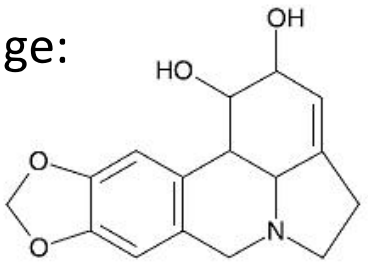
Belladin

Bausteine: **Tyramin und C_6-C_1**

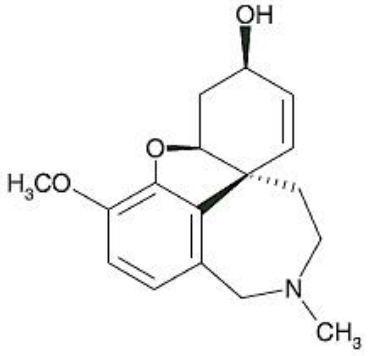
C_6-C_1-Bausteine: substituierte Benzaldehyde, aus den entsprechenden C_6-C_3-Zimtsäuren (durch β-Oxidation und Verlust einer C_2-Einheit)

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

oxidative Kupplung der beiden phenolischen Ringe:
Lycorin-Typ (*o,p*-Kupplung)
Galanthamin-Typ (*p,o*-Kupplung)



Lycorin



Galanthamin

Lycorin (pentazyklisches Indolizidinalkaloid)

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

Kaukasische Schneeglöckchenzwiebeln

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*!

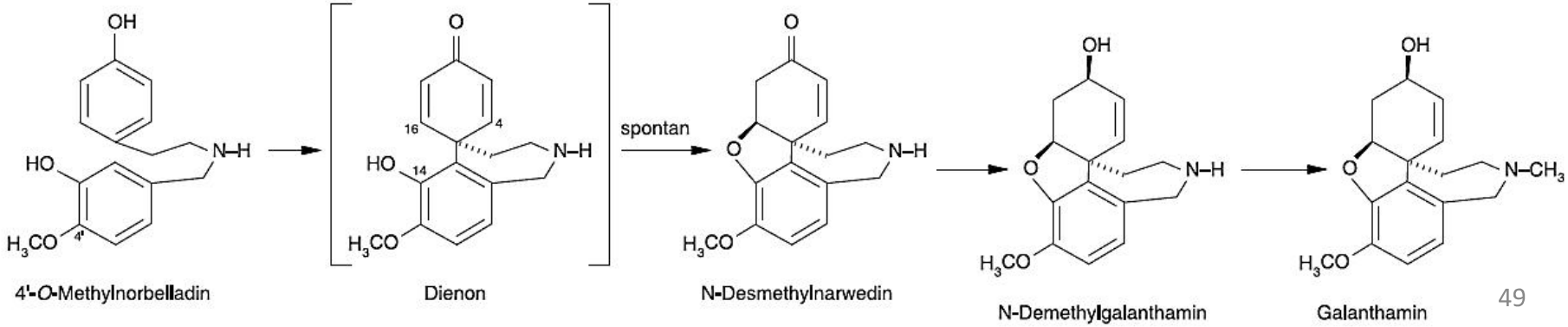
heimisch in der nordöstlichen Türkei, in Georgien

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)