

Der pflanzliche N-Stoffwechsel
Aminosäuren, Peptide, Lectine, pflanzliche Enzyme

Allgemeine Vorführung und Biosynthese der Alkaloide
Von Ornithin und Lysin abgeleitete Alkaloide I.:
Tropanalkaloide

Ágnes Alberti

11. Oktober 2016

Aminosäuren

- etwa 300 pflanzliche Aminosäuren sind bekannt
- nur 20 als Bestandteile von Proteinen (proteinogene Aminosäuren)
- Funktion unbekannt

in Samen: als Stickstoff-Quelle

als Schützung vor Mikroorganismen (in der Proteinsynthese verwendet – Proteine sind nicht mehr funktionsfähig)

- keine therapeutische Anwendung
- Giftstoffe!

Saat-Platterbse

Lathyrus sativus

Fabaceae

nur noch selten als Futterpflanze
in geringem Maße das Mehl aus den Hülsenfrüchten
als Lebensmittel in Afrika und Asien



Giftigkeit

besonders die Samen sind giftig;

Allantoin, Arbutin, Neurotoxin β -(N- γ -glutamyl)-aminopropionitril

Vergiftungen: Lathyrismus; früher häufig bei Pferden und Rindern

- auch beim Menschen, wenn man sich in Notzeiten überwiegend vom Mehl der trockenheitsresistenten Saat-Platterbsen ernährt
- Symptome der Lathyrismus-Neurotoxizität: Muskelspasmen, Krämpfe der Extremitätenmuskulatur und progressive spastische Lähmung (Parese) der Beinmuskulatur
- tritt heute noch in Dürregebieten auf, wenn andere Lebensmittel rar werden



Akee

Blighia sapida
Sapindaceae



Hypoglycin

nicht-proteinogene Aminosäure, die in den Samen und unreifen Früchten der Akee-Pflanze vorkommt

Akee-Pflanze stammt ursprünglich aus dem tropischen Westafrika, heute ist sie die Nationalfrucht von Jamaika.

Vergiftungen

Symptome: Erbrechen (*Jamaican vomiting sickness*), Erschöpfungserscheinungen, Koma und Tod

Ursache: Hemmung von Acyl-CoA-Dehydrogenasen

wahrscheinlich nicht von Hypoglycin selbst verursacht, sondern von seinem primären Metaboliten

Pflanzenproteine

Süßstoff-Proteine

Thaumatococcus

- 1000 bis 3000-mal süßer als Zucker
- Stoffgemisch aus sechs Proteinen in den Beeren der westafrikanischen Katamfe-Pflanze (*Thaumatococcus daniellii*)
- wird als Antwort auf Stress produziert
- Verwendet wird Thaumatococcus in Süßwaren, Diät- und Nahrungsergänzungsmitteln und Kaugummi, und auch als Geschmacksverstärker.
- nicht kochstabil, ein Lakritzgeschmack
- als gesundheitlich unbedenklich

Monellin

- im Fruchtfleisch des Mondsamengewächses (*Dioscoreophyllum cumminsii*)
- besteht aus 2 Peptidketten, die nur zusammen süß schmecken; dadurch ist der Süßgeschmack instabil.
- Monellin ist cca. 1.500–2.500-mal süßer als Saccharose

Wunderbeere

Synsepalum dulcificum

Sapotaceae

Miraculin

Glykoprotein aus den Früchten der Wunderbeere



Struktur

191 Aminosäuren; zwei Homodimeren, die sich zu einem Tetramer zusammenlagern

Wirkung

die Substanz ist selbst geschmacklos; erst wenn die menschliche Zunge Miraculin ausgesetzt wird, nimmt sie eigentlich saure Speisen wie Zitrusfrüchte als süß wahr
löst keine Reaktion am Süßrezeptor aus – zumindest nicht bei neutralem pH-Wert
→ verschiebt sich das Milieu im Mund in den sauren Bereich – Miraculin nimmt eine neue Form an – süßer Geschmack

Lectine

- Superfamilie der Proteine, die mit Liganden Komplexe bilden

Bindungspartner sind Zuckerepitope zellulärer Glykokonjugate, also der Glykananteile von Glykoproteinen und Glykolipiden

- Protein-Zucker-Wechselwirkung ist an einer Vielzahl von Steuerungsprozessen beteiligt:

Qualitätskontrolle der Proteinfaltung, intra- und interzellulärer Transport von Glykokonjugaten, Regulation der Proliferation, der Apoptose und der Zelladhäsion
Abwehrmechanismen gegen Infektionen werden auf diese Weise gesteuert.

Lectine sind in der Natur weit verbreitet.

Zuckerspezifität: Spezifität für bestimmte Zuckerdeterminanten ermöglichen Anwendungen der Lectine als Laborhilfsmittel - Agglutinine mit ABH(0)-Blutgruppenspezifität

Immunmodulatorische Wirkung

Pflanzliche Lectine als Gifte

Schützen gegen Frassfeinde

Lectine sind zusammen mit den „klassischen“ Speicherproteinen in den entsprechenden Organellen der Samen, den Proteinkörpern lokalisiert.

Speicherorgane pflanzlicher Lectine: Samen, Rhizome (Brennnessel, Kermesbeere), Knollen oder Zwiebeln (Kartoffel, Schneeglöckchen), Rinde (Holunder, Robinie, Schnurbaum) oder Rindenexudate (Parakautschukbaum).

Rizinusbohne, Ricin

AB-Toxin mit zwei Untereinheiten

Gehört zu ribosomeninaktivierenden Proteinen

als rRNA N-Glycosidase, die einen Adeninrest aus der Position A4324 der 28S rRNA (Rattenribosomen) herauspaltet, was den Zelltod auslöst

Gartenbohnen

Phaseolus vulgaris

Fabaceae



Toxizität von Lectinen hängt mit der Fähigkeit zur Bindung von Kohlenhydraten zusammen: Lectine binden an Glykokonjugate, die den Verdauungstrakt von Säugetieren und Insekten auskleiden, und so die Nährstoffaufnahme behindern.

→ Verschlechterung der Resorption der Nahrung

→ Irritationen und Abtragung der schützenden Mucusschicht, sogar Zerstörung der Darmschleimhaut

Gartenbohne (*Phaseolus vulgaris*) Abkürzung PHA (von Phytohämagglutinin)

Gartenbohnen dürfen nicht roh gegessen werden → einige Zeit auf 100 °C erhitzen, um das Lectin zu denaturieren

Die meisten Lectine (z. B. aus ungegartem Getreide, Erbsen, Kartoffeln, Tomaten, Zwiebeln oder Knoblauch) sind für den Menschen augenscheinlich ungefährlich.

Pflanzliche Enzyme

Papaya

Carica papaya

Caricaceae



tropische Nutzpflanze; stammt aus Mexiko

Wirkstoffe: proteolytische Enzyme, u. a. Papain und Chymopapain A und B
in den Blättern: Polyketid-Alkaloide, Glucosinolate, Saponine

Wirkung: **Papain** ist ein Eiweiß-spaltendes Enzym, das in seiner Wirkung dem Pepsin der Hauptzellen des Magenfundus entspricht.

Im Gegensatz zum Pepsin wirkt es im sauren und alkalischen Bereich.

Anwendung:

- bei Verdauungsbeschwerden, die auf eine Minderung der Eiweißverdauung zurückzuführen sind
- bei bauchspeicheldrüsenbedingte Verdauungsbeschwerden
- Papain in der Lebensmittelindustrie zum Zartmachen von Fleisch
- Chymopapain zur Injektionsbehandlung von Bandscheibenschäden (Chemonucleose)

Ananas

Ananas comosus

Bromeliaceae



ursprünglich in Amerika heimisch

Inhaltsstoffe der Früchte:

Vitamine, Mineralstoffe, Enzyme (Bromelain)

Bromelain: zwei Enzyme aus der Familie der Cysteinproteasen
gerinnungs- und entzündungshemmend, wundheilend, antimetastatische
Wirkung

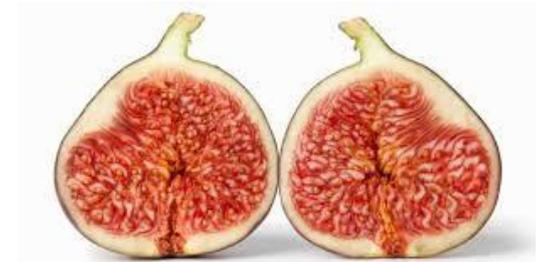
verwendet wird das Gemisch

Medizinische Anwendung

- bei akuten und chronischen Entzündungen (als magensaftresistente Tabletten)
- als Verdauungshilfe
- in der zahnärztlichen Implantologie in Kombination mit einem Antibiotikum



Echte Feige
Ficus carica
Moraceae



750-1000 Arten immergrüner und laubabwerfender Bäume, Sträucher oder Kletterpflanzen

die Pflanzen sind in den tropischen und subtropischen Regionen beheimatet, sie dienen auch als Zimmerpflanzen

Ficin

- aus dem Milchsaft gewonnen;
- eine Protease
- wird für Differenzierung von Blutgruppen-Antigenen verwendet

Alkaloide

Alkaloide sind stickstoffhaltige Verbindungen pflanzlicher, seltener mikrobieller oder tierischer Herkunft mit vorwiegend heterozyklisch eingebautem Stickstoff.

Sie können als sekundäre und tertiäre Amine, als Amide, Aminoxide und quaternäre Ammoniumbasen vorkommen. Die *N*-Atome stammen vorwiegend aus Aminosäuren.

Zustand des Stickstoffatoms (primär, sekundär, tertiär, quaternär) bestimmt die Basizität.

basische Alkaloide: Verbindungen mit einem tertiären N-Atom, liegen in der Pflanze meist *als Salze pflanzlicher Säuren* vor (z.B. Aconit-, Äpfel-, China-, Essig-, Milch-, Oxal-, Wein- und Zitronensäure)

nichtbasische Alkaloide: mit Säureamidstruktur, quaternäre Ammoniumverbindungen, Lactame und *N*-Oxid-Derivate

Verwendung

- Arzneimittel: Opium
- Genussmittel: Coca, Tee, Kakao, Tabak
- Giftwirkung: *Aconitum*-Arten, Curare (Jagdgifte); Nachtschattengewächse, Herbstzeitlose
- für moderne Arzneimittel als Vorbild (z.B. Cocain – Lokalanästhetika)

Vorkommen der Alkaloide

- etwa 75% der Alkaloide in höheren Pflanzen

Papaveraceae, Ranunculaceae, **Berberidaceae**, **Fabaceae**, **Rutaceae**, **Rubiaceae**, **Loganiaceae**, **Colchicaceae**, Apocynaceae, **Solanaceae**, Asclepiadaceae, Boraginaceae, Amaryllidaceae, Liliaceae, Orchidaceae

- selten bei Bakterien, Algen, Pilzen und Moosen, z.B. Mutterkornalkaloide in *Claviceps purpurea*
- auch im Tierreich, z. B. Tetrodotoxin aus dem japanischen Kugelfisch

- ✓ Vorkommen auf einige wenige, botanisch-systematisch verwandte Pflanzenarten beschränkt

z.B. Morphin, bisher nur in *Papaver somniferum* und in *Papaver setigerum*

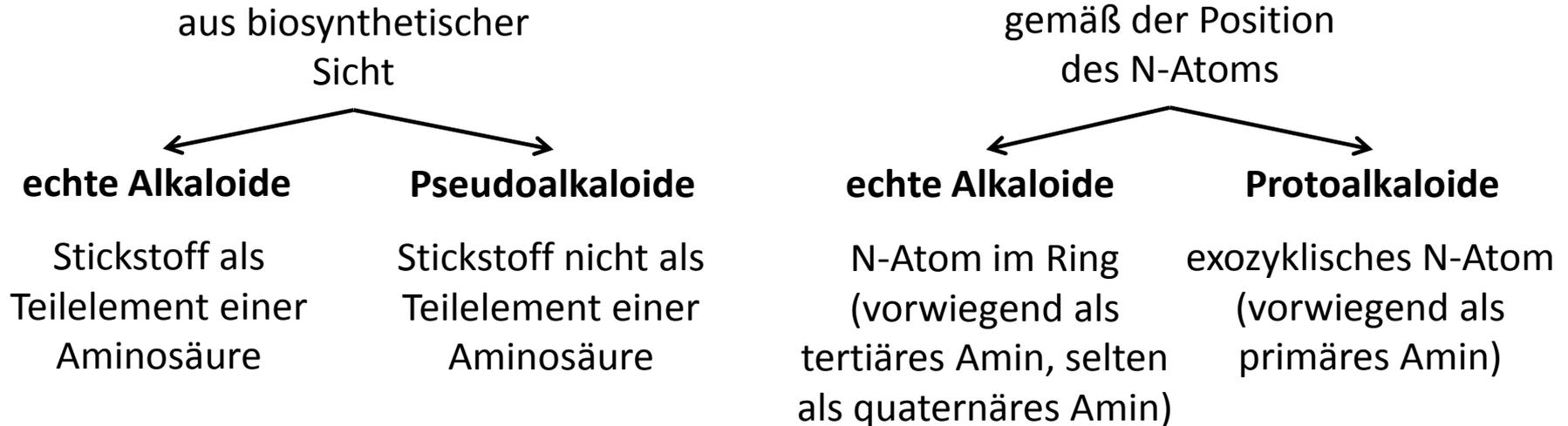
- ✓ verstreut in Arten, die einander taxonomisch nicht nahe stehen

z.B. Coffein, nur in einigen wenigen Arten aus den Familien der Rubiaceae, Sterculiaceae, Theaceae und Aquifoliaceae

- ✓ wenn ganze Stoffgruppen betrachtet werden: bestimmte Verbreitung

z.B. Benzylisochinolinalkaloide bei den Magnoliales und Ranunculales; Chinolizidinalkaloide (Lupinenalkaloide) in bestimmten Triben (Genisteae, Podalyrieae und Sophoreae) innerhalb der Fabaceae

Einteilung der Alkaloide I.



Echte Alkaloide: sie lassen als Bauelement ein biogenes Amin erkennen, das mit einer Nichtaminkomponente zu einem heterozyklischen System kondensiert ist

Protoalkaloide: sie lassen als Bauelement ein biogenes Amin (Decarboxylierungsprodukt einer proteinogenen Aminosäure) erkennen, wobei aber das Amin mit der Nichtaminkomponente **nicht** wie bei den „echten Alkaloiden“ **zu einem heterozyklischen System kondensiert** ist (z.B. Ephedrine, Capsaicine)

Pseudoalkaloide: basisch reagierende Heterozyklen, deren **Stickstoff nicht als Teilelement eines biogenenamins oder einer Aminosäure** eingebaut ist (z.B. methylierte Xanthine – Coffein, Steroidalkaloide: Stickstoff in Form von Ammonium-N)

Einteilung der Alkaloide II.

kein allgemein akzeptiertes Einteilungsprinzip – jedes Klassifizierungsprinzip muss bei Grenzfällen Kompromisse schließen

Hauptaspekte der Einteilung sind: chemische Struktur / botanische Herkunft / Biogenese

- heterozyklische Alkaloide mit Bezug zum Aminosäurestoffwechsel (Cinchonaalkaloide, Opiumalkaloide, Rauwolfiaalkaloide) [echte Alkaloide]
- heterozyklische Alkaloide mit Bezug zu den Purinnukleotiden (Purinalkaloide) [Pseudoalkaloide]
- durch Transaminierung gebildete Alkaloide (terpenoide Alkaloide) [Pseudoalkaloide]
- durch Transaminierung gebildete Alkaloide mit exozyklisch angeordnetem Stickstoff (Taxol/diterpenoides Alkaloid, Steroidalkaloide) [Proto-pseudoalkaloide]

Alkaloide mit heterozyklischem Kohlenwasserstoffskelett und ihre biogenetische Herkunft aus Aminosäuren

die aliphatischen oder aromatischen Aminosäuren werden nach Decarboxylierung in Form biogener Amine eingebaut

Ornithin: Pyrrolidin-, Pyrrolizidin-, Tropanalkaloide

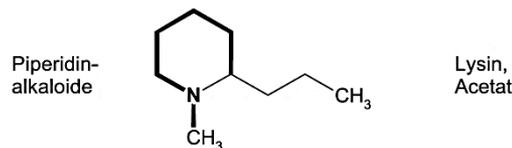
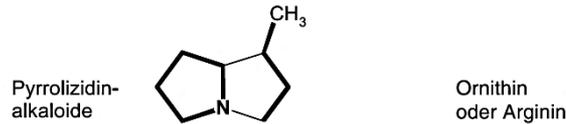
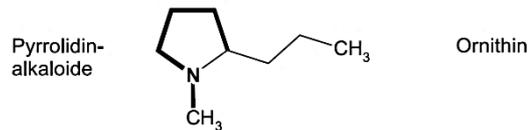
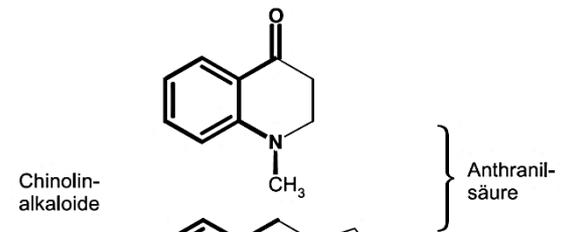
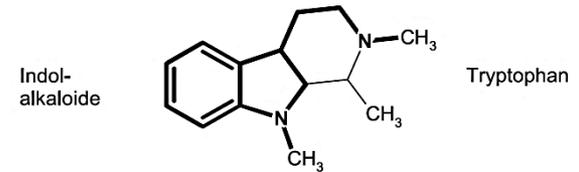
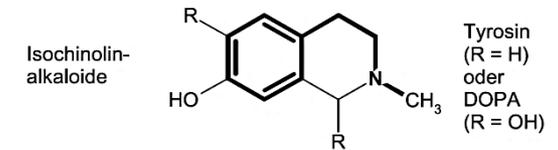
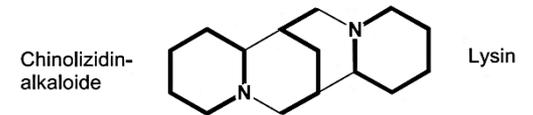
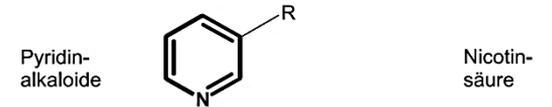
Lysin: Piperidin-, Chinolizidinalkaloide

Tyrosin (Dihydroxyphenylalanin/DOPA): Isochinolinalkaloide

Tryptophan: Indolalkaloide

kein biogenes Amin als Vorstufe: Pyridin-, Chinolinalkaloide

Anthranilsäure: Baustein der Chinolinalkaloide



(Aminkomponente: **dick ausgezogen**)

Nichtaminkomponente der Alkaloide

weitere C-Einheiten werden eingebaut als:

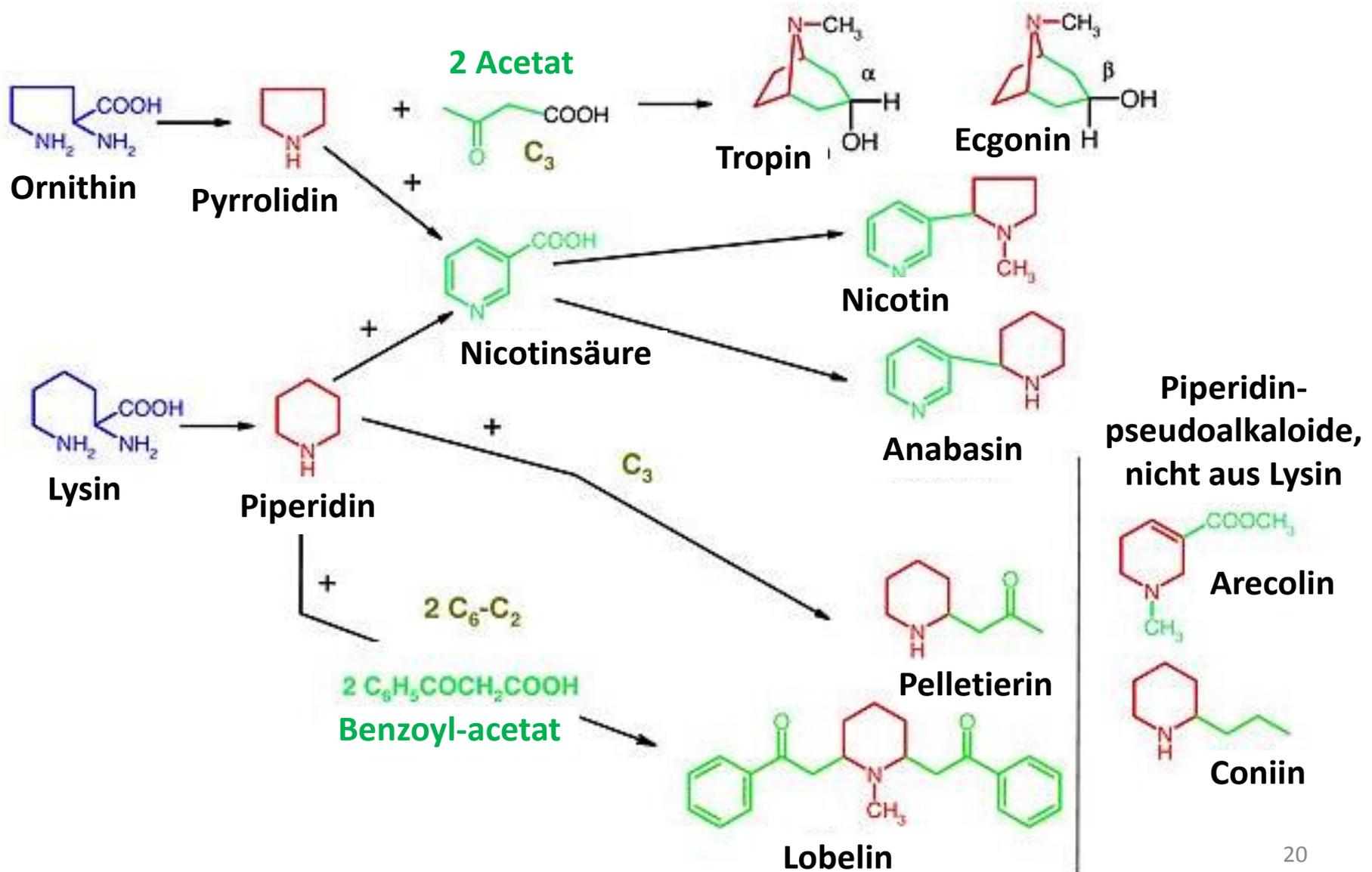
- Methyl-Gruppe: C_1
- 2 Acetat-Einheiten: C_3
- Zimtsäure: C_6-C_3
- Benzoylacetat: C_6-C_2
- Monoterpenoid-Derivat (Loganin): C_{10}
Indol- (β -Carbolin-) alkaloid, Chinolin- (Cinchona-) alkaloid
- Hemiterpen: C_5
Lisergsäure-Derivate (Ergotalkaloid)

Einteilung der echten Alkaloide

Gemäß der Ringstruktur und der biogenetischen Herkunft aus Aminosäuren:

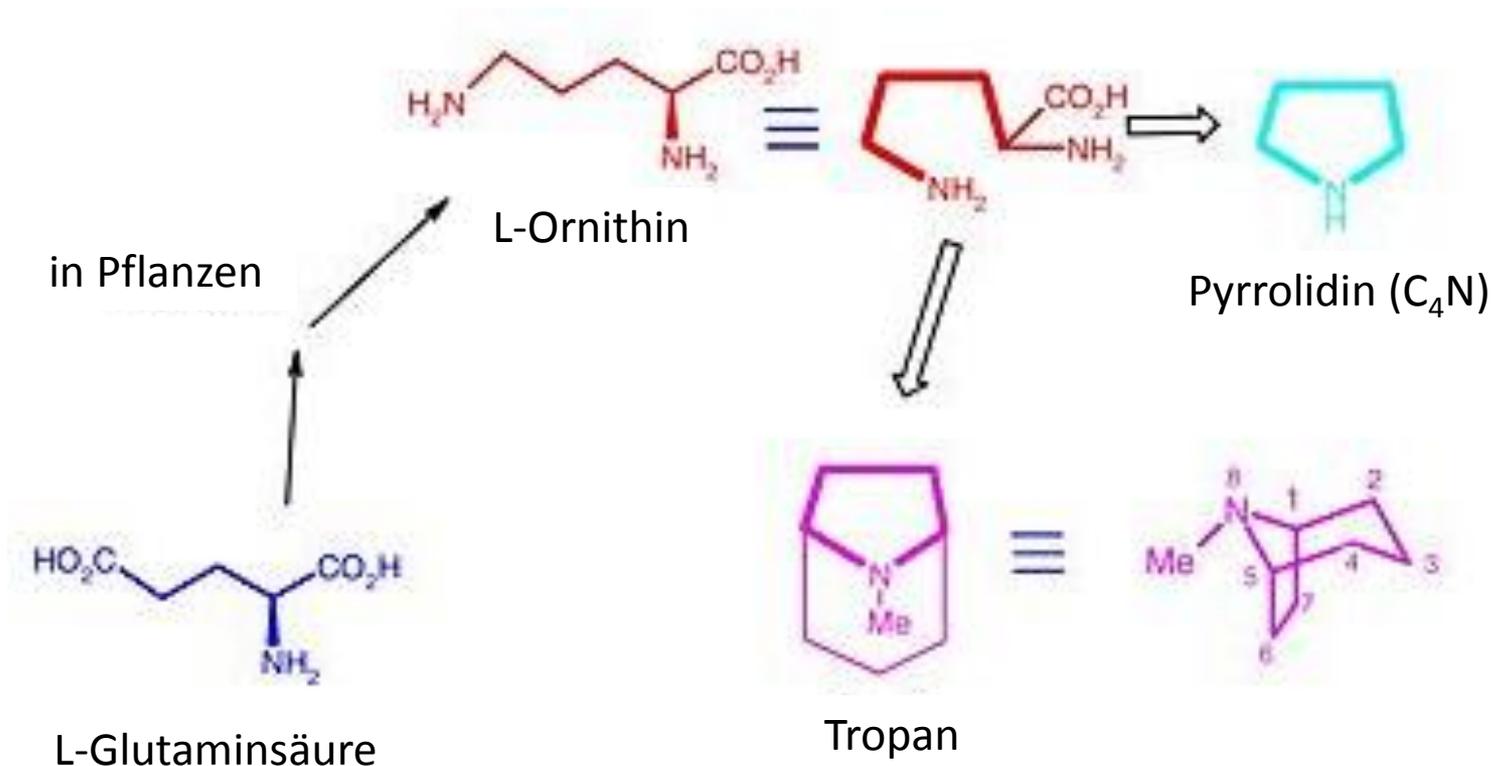
1. Pyrrolidin- und Tropanalkaloide aus Ornithin
2. Pyrrolizidinalkaloide
3. Piperidin- und andere Alkaloide aus Lysin
4. Piridinalkaloide aus Nicotinsäure
5. Alkaloide aus Phenylalanin (Tyrosin, DOPA)
6. Alkaloide aus Tryptophan
7. Imidazolalkaloide

Pyrrolidin-, Tropan- und Piperidinalkaloide aus Ornithin und Lysin



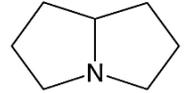
1. Biosynthese der Pyrrolidin- und Tropanalkaloide aus Ornithin

- L-Ornithin: nicht-proteinogene Aminosäure
- in Pflanzen entsteht aus L-Glutaminsäure
- aus Ornithin entsteht Pyrrolidin (C_4N -Einheit) → Grundgerüst der Pyrrolidin- und Tropanalkaloide



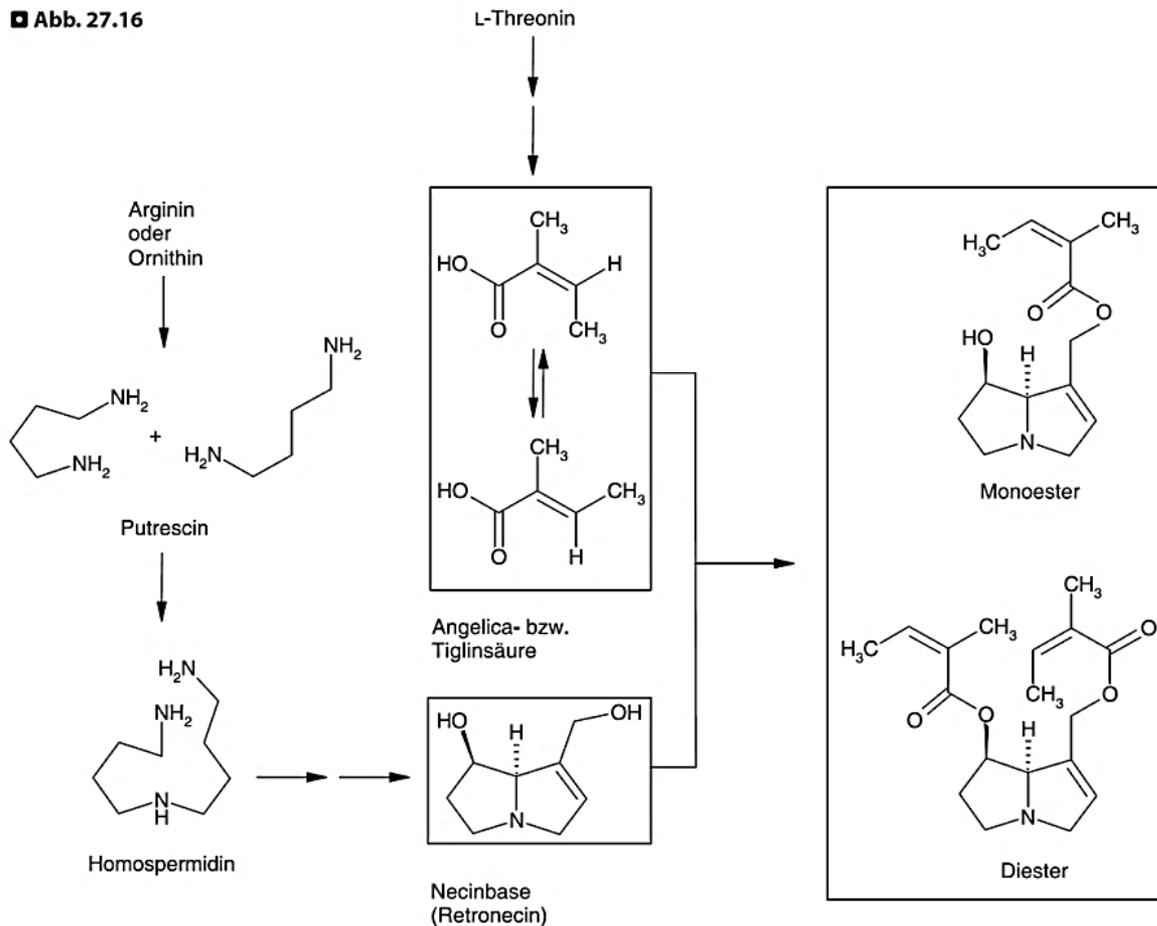
2. Biosynthese der Pyrrolizidinalkaloide

- Ornithin / **Arginin** (Aminosäuren); enzymatische Decarboxylierung → Putrescin
(Putrescin auch aus Ornithin, z.B. Pyrrolidin, *Nicotiana*-Alkaloide, ABER in Pflanzen mit Pyrrolizidinalkaloiden ist Ornithin-Decarboxylase nicht vorhanden)
- Aminosäuren, insbesondere **Threonin** → Säuren der Säurekomponente



Pyrrolizidin

Abb. 27.16

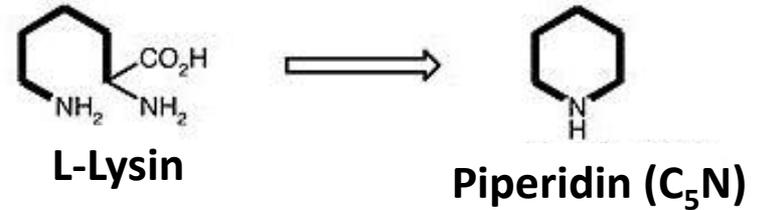


- bicyklisches Pyrrolizidin-Gerüst
- selten kommen als freie Basen vor, vorwiegend als Mono- oder Diester, oder als nicht toxische, salzartige N-Oxide
- Vorkommen ist beschränkt, aber charakteristisch für die Gattungen *Senecio* und *Eupatorium* in Asteraceae und in der Gattung *Symphytum* in Boraginaceae

3. Biosynthese der Piperidin- und anderer Alkaloide aus Lysin

1. Piperidinalkaloide

- Präkursor: L-Lysin (L-Ornithin + CH₂-Gruppe); Piperidinalkaloide (sechsgliedriger Ring), z.B. Piperin im schwarzen Pfeffer, *Lobelia*-Alkaloide, Pelletierin

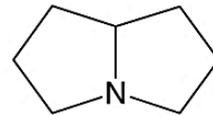


- Präkursor: nicht Lysin \rightarrow **Pseudoalkaloide**: leiten sich vom Acetat-Weg ab, N wird durch Transaminierung eingebaut

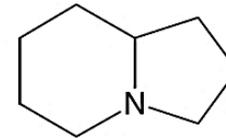
z.B. **Coniin** im gefleckten Schierling (*Conium maculatum*, Apiaceae)

Arecolin, Betelnüsse (*Areca catechu*, Araceae) Präkursor: Tetrahydronicotinsäure (Pyridinnukleotid)

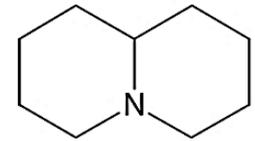
Homoderivate / bicyklische Heterozyklen



Pyrrolizidin



Indolizidin



Chinolizidin

2. Chinolizidinalkaloide aus Lysin

toxische; bi-, tri-, tetrazyklische Lupinenalkaloide (*Lupinus*-Arten, Fabaceae) aus Cadaverin (das Produkt der Decarboxylierung von Lysin)

3. Indolizidinalkaloide aus Lysin

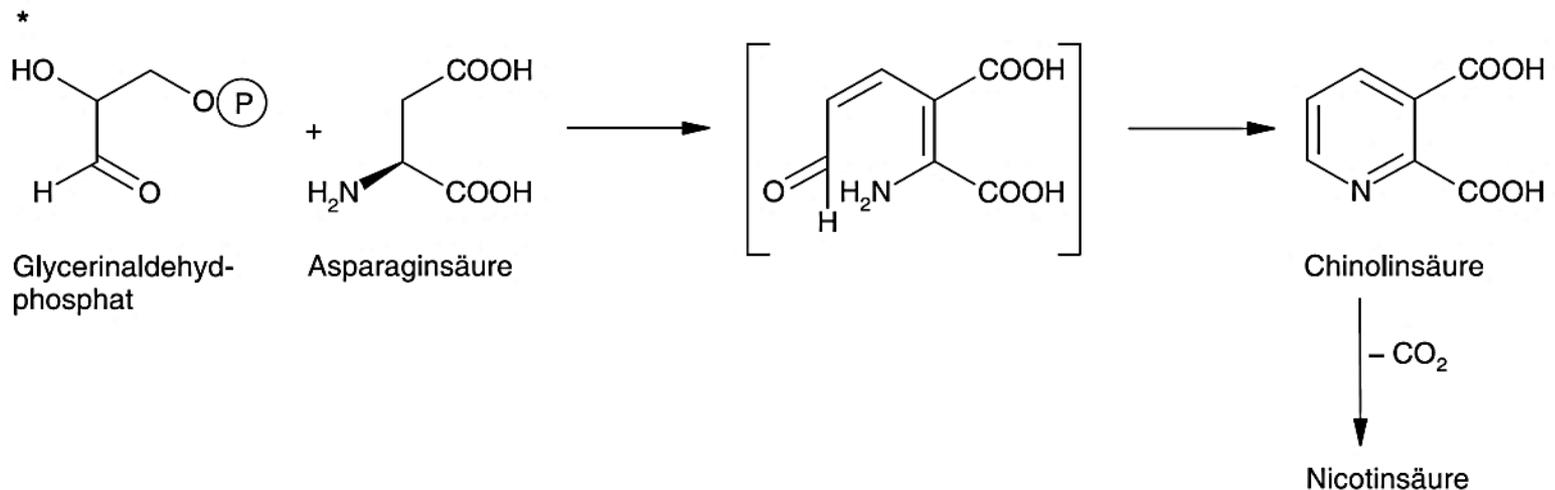
kondensiertes Ringsystem: ein fünf- und ein sechsgliedriger Ring mit dem N als Brückenkopf
Präkursor: L-Lysin \rightarrow L-Pipecolinsäure

4. Biosynthese der Piridinalkaloide aus Nicotinsäure

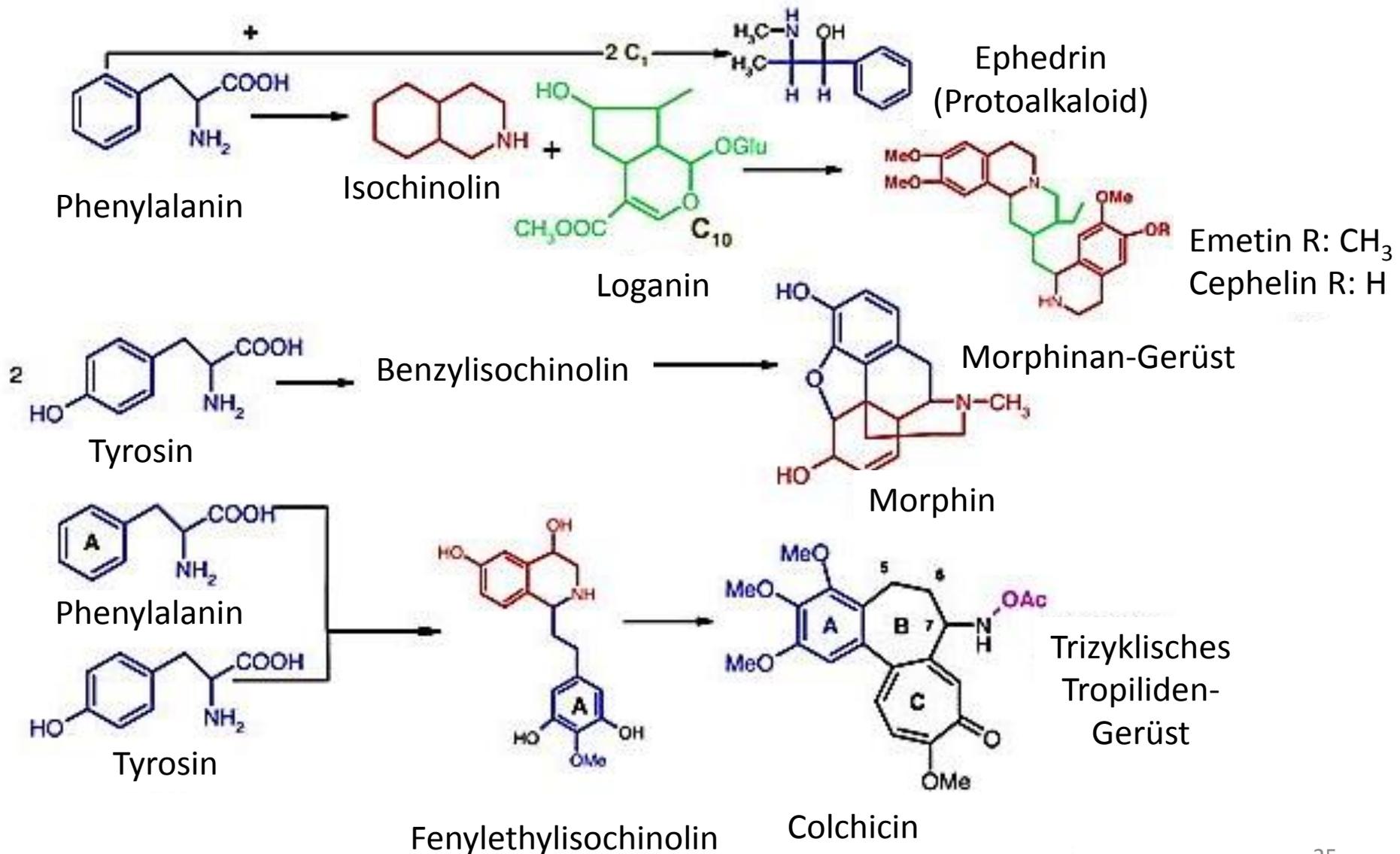
Tabak (*Nicotiana tabacum*, Solanaceae)

- Nicotin: der Pyridinring ist mit einem Pyrrolidinring (aus Ornithin) kondensiert
- Anabasin: der Pyridinring ist mit einem Piperidinring (aus Lysin) kondensiert

Pyridinring im Nicotin wird von höheren Pflanzen aus Asparaginsäure und Glycerinaldehyd über die Chinolinsäure als Zwischenstufe gebildet → Nicotinsäure



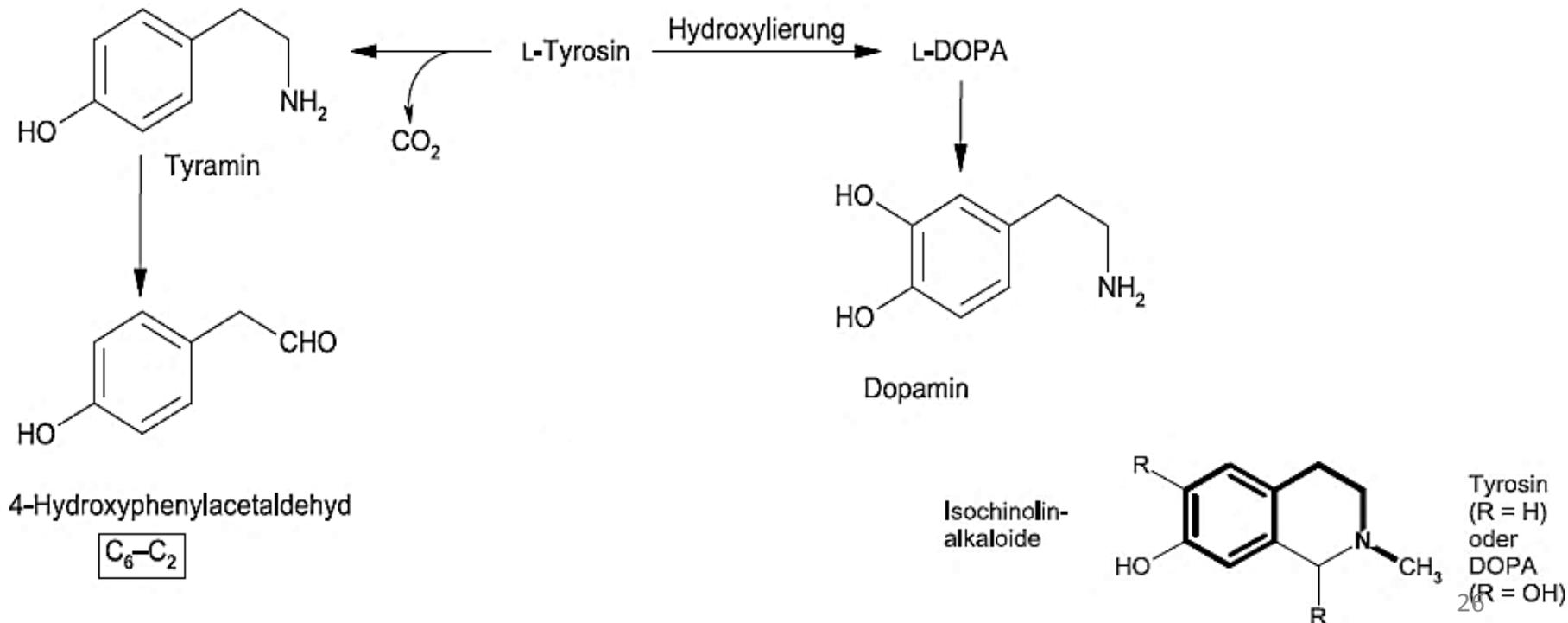
Isochinolinalkaloide aus Phenylalanin



5. Biosynthese der Alkaloide aus Phenylalanin (Tyrosin, DOPA)

Benzylisochinolinalkaloide:

- Aminkomponente: L-Tyrosin oder Phenylalanin → Dekarboxylierung → Phenylethylamin oder Tyramin → Hydroxylierung → **Dopamin**
- Nichtaminkomponente: vorwiegend aus L-Tyrosin oder aus Phenylalanin (Desaminierung) C_6C_2 - Körper (4-Hydroxyphenylacetaldehyd) / C_6C_3 -Körper (4-Hydroxydihydrozimtaldehyd)
- Hemi- oder Monoterpenoide Einheit: z.B. Loganin bei *Cephaelis*-Alkaloiden
- zusätzliches Formaldehydäquivalent (C_1 -Körper) (Berberin-, Benzophenanthridinalkaloide)



Einteilung der Alkaloide aus Phenylalanin I.

Einteilung gemäß des Präkursors der mit der Aminosäure reagiert

5.1. Phenyletylamin-Protoalkaloide

exozyklischer (in der Seitenkette vorliegender) **N** leitet sich **von einer Aminosäure**, vorwiegend von Phenylalanin ab

Phenyletylamine , Aminophenylpropane (Mescaline, Ephedrin), Benzylamine (Capsaicin)

5.2. Einfache Tetrahydroisochinolin-Alkaloide: zusätzliche C-Atome aus Pyruvat und Glyoxylat
z.B. Anhalamin, Anhalonin (Begleitalkaloide von Mescaline)

5.3. Benzyltetrahydroisochinolin –Alkaloide

2 L-Tyrosin → Dopamin + 4-Hydroxyphenylacetaldehyd (C₆C₂); Zwischenprodukt: (S)-Reticulin

Aporphine, z.B. Isothebain, Coridalin, Bulbocapnin

- Bis(benzyltetrahydroisochinoline, z.B. Tubocurarin
- Morphinane, z.B. Morphin [**Zwischenprodukt: (R)-Reticulin**]
- Protoberberine, z.B. Berberin
- Benzophenanthridine, z.B. Sanguinarin

Einteilung der Alkaloide aus Phenylalanin II.

5.4. Phenetylisochinoline

Dopamin (Phenetilamin) aus Tyrosin + 4-Hydroxydihydrozimtaldehyd (C₆C₃-Körper) aus Phenylalanin; z.B. Autumnalin

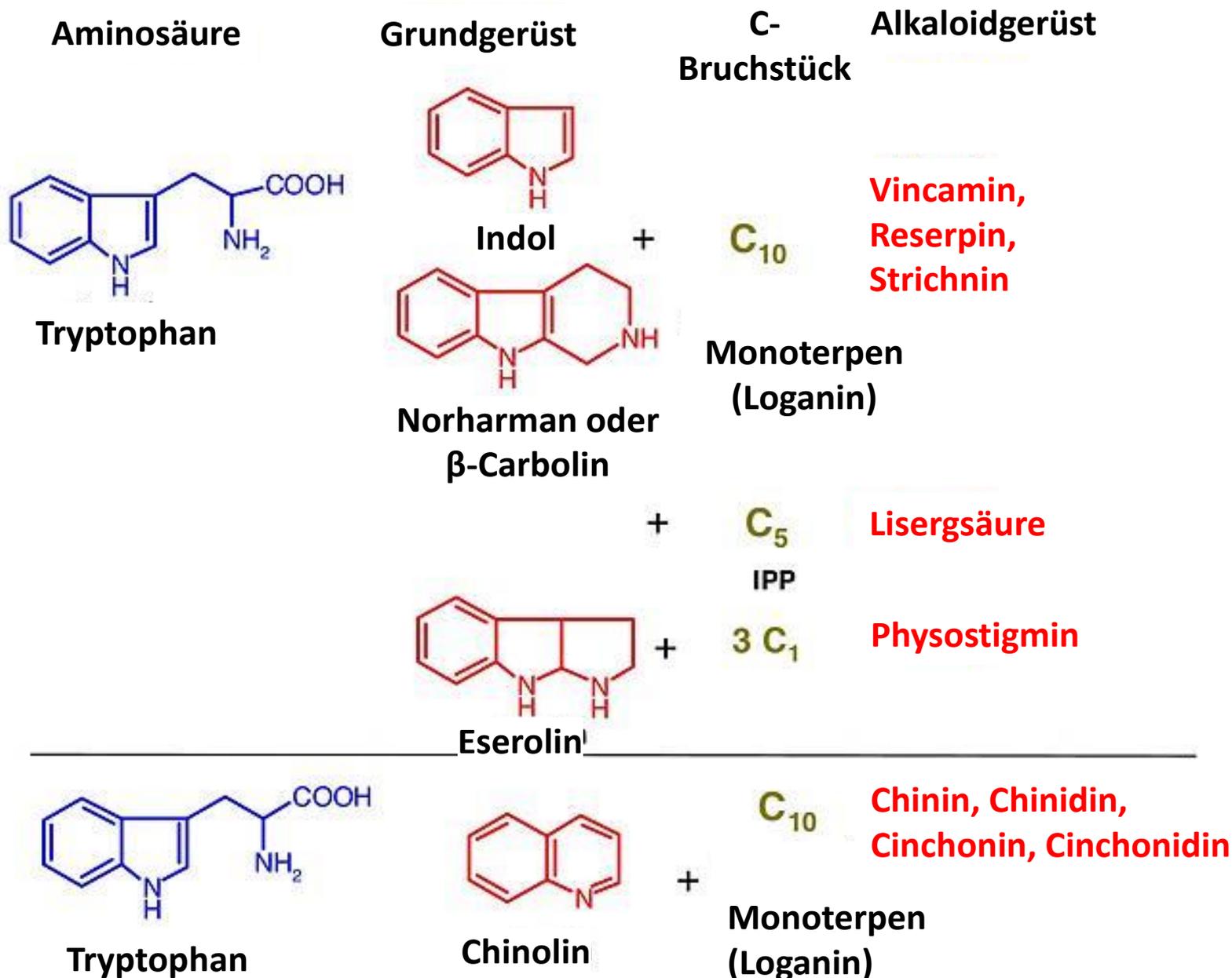
Colhicin (*Colchicum autumnale* L.): trizyklisches Tropiliden-Gerüst;
N in der Seitenkette, aber ursprünglich im Ring

5.5. Monoterpenoide Isochinolinalkaloide (*Cephaelis*-Alkaloide); kommen selten vor
Cephaelis und andere Gattungen in der Familie Rubiaceae
z.B. Emetin: Dopamin + Secologanin (Secoiridoid)

5.6. Amaryllidaceae-Alkaloide (nicht aus Reticulin)

Galanthamin: Tyramin aus Tyrosin + 3,4-Dihydroxybenzaldehyd aus Phenylalanin
Toxizität! in den Gattungen *Amaryllus*, *Galanthus* und *Narcissus*

Biosynthese der Indol- und Chinolinalkaloide aus Tryptophan



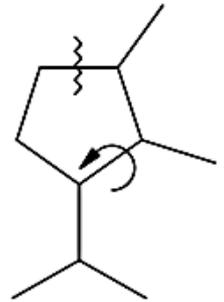
Biosynthese der Alkaloide aus Tryptophan

Einfache Indolalkaloide

Indolilalkylamine: Tryptamin, Serotonin, Melatonin, Psylocin, Psylocibin

β -Carboline: Harmanalkaloide

Pyrrolidinoindol-Alkaloide: Physostigmin



Iridoidskelett

Terpenoide Indolalkaloide

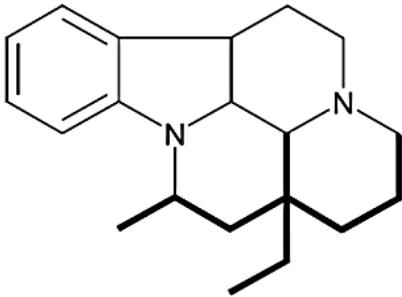
1. Monoterpenoid Indolalkaloide: **Tryptamin + C₁₀-Secoiridoid** (z.B. Secologanin)
in Apocyanaceae, Rubiaceae und Loganiaceae; z.B. Strychnin, Reserpin, Vincamin, Catharanthin

2. Chinolinalkaloide: **Tryptamin + C₉-Secoiridoid**

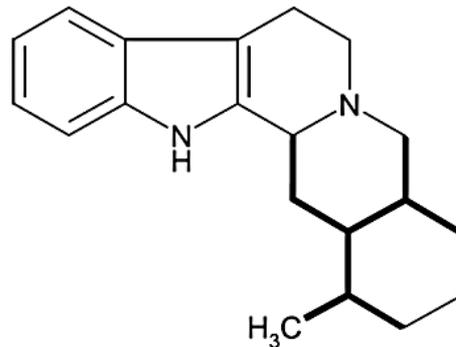
z.B. Chinin, Chinidin, Cinchon

3. Hemiterpenoid Indolalkaloide: **Tryptophan + Isopren-Einheit (Hemiterpen)**

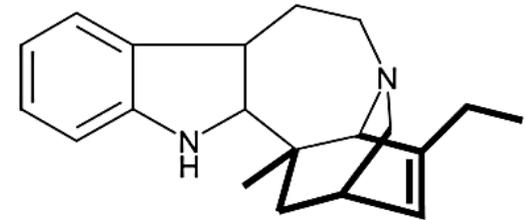
z.B. Lisergsäure und Ergot- / Peptidalkaloide



Vincamin



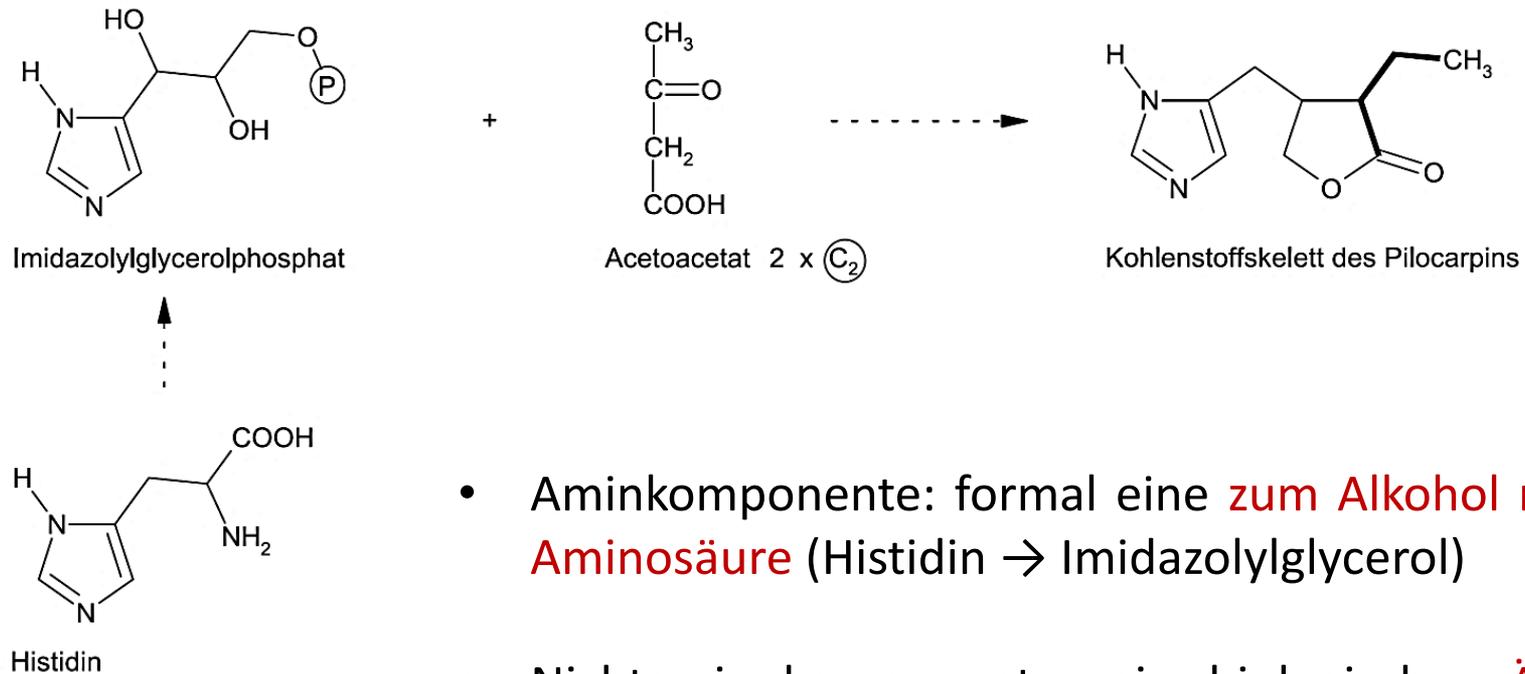
Yohimbin, Reserpin



Catharanthin

7. Biosynthese der Imidazolalkaloide

Pilocarpin, Isopilocarpin; *Pilocarpus microphyllus* und *P. jaborandus*, Rutaceae
Pilocarpin: ein Imidazolring über eine Methylenbrücke mit einem gesättigten Butanolidring (Lacton) verbunden



- Aminkomponente: formal eine **zum Alkohol reduzierte Aminosäure** (Histidin → Imidazolylglycerol)
- Nichtaminokomponente: ein biologisches **Äquivalent der Acetessigsäure**

Biosynthese der Pseudoalkaloide

I. Terpenoide Pseudoalkaloide

Leiten sich nicht von Aminosäuren ab: nur das N-Atom wird ins Gerüst durch Transaminierung eingebaut, die Aminosäure nicht

Mono-, Sesqui-, Di- und Triterpenoide Alkaloide; das Alkaloidgerüst wird durch Terpenbiosynthese aufgebaut, der N wird nachträglich, durch Transaminierung eingebaut

- Monoterpenoide Pseudoalkaloide: z.B. Gentianin
- Diterpenoide Pseudoalkaloide: Aconitin (*Aconitum napellus*, Ranunculaceae) toxisch; Taxol (*Taxus*-Arten): N in der Seitenkette – Proto-pseudoalkaloid
- Steroidalkaloide: Solanaceae; z.B. Solasodin (Aglykon), Solasonin (Glykosid), Tomatidin (Aglykon), Tomatin (Glykosid); Präkursor: C₂₇ Cholesterol.

II. Nukleotid-Pseudoalkaloide

1. Purinalkaloide: Coffein, Theophyllin, Theobromin
2. Pyrimidinalkaloide: Orotsäure, *Piper methysticum*, Piperaceae
3. Pyridinalkaloide: Pyridinring des Arecolins und Nicotins

Stoffwechselphysiologie

- Alkaloide werden in den metabolisch aktiven Geweben der Wurzel oder des Sprosses biosynthetisiert.
- Sie werden am Bildungsort gespeichert oder durch die Leitungsbahnen über die Pflanze verteilt. Primär gebildete Alkaloide unterliegen am Ort der Bildung oder dem der Ablagerung weiterer Molekülumbwandlungen.

Cinchona-Arten:

Indol- und Chinolinalkaloide nebeneinander, in unterschiedlicher Verteilung auf die Organe

in den Blättern: Indolbasen vom Typus des Cinchonamins

in der Rinde: Chinolin-Derivate vom Typus des Chinins

Alkaloide in den Blättern gebildet, danach in die Rinde transportiert und dort gespeichert
mit der Translokation ist die Umwandlung der Indolvorstufen in Chinin / Cinchonin verknüpft

Schlafmohn: zur Blütezeit der höchste Alkaloidgehalt in den vegetativen Organen; mit der Fruchtreife wandern die Alkaloide von Spross und Blatt in die Frucht / in die Samen

Alkaloide als Abwehrstoffe: unangenehmer Geschmack, hohe Toxizität

chemische Abwehr von Pflanzenfressern, von Mikroorganismen und anderen Pflanzen

Vacuolen als Speicherkompartimente für Alkaloide

Biosynthese von Alkaloiden geht im Zytoplasma vor

Alkaloide sind toxisch auch für die produzierende Zelle → Transport in den Vacuolenraum

Basizität von Alkaloiden

- Löslichkeit der **freien Basen** in lipophilen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln (Chloroform, Ether)
- Löslichkeit der **Alkaloidsalze** in Wasser

Durch ihre Löslichkeit in (angesäuertem) Wasser unterscheiden sich Alkaloide von den lipophilen Naturstoffen und durch ihre Extrahierbarkeit mit Ether, Dichlormethan oder Chloroform aus alkalisch gestelltem Wasser von den hydrophilen Naturstoffen wie Säuren.

- **Säureamide:** fast neutrale Eigenschaften; z.B. Colchicin, Capsaicin und Piperin
- **Alkaloide mit Lactam-, N-Oxid- oder Pyridinstruktur:** wenig ausgeprägte basische Eigenschaften
- **Alkaloide mit quartärem Stickstoff:** in Gegenwart von Alkalihydroxiden gut wasserlöslich; z.B. Curarealkaloide

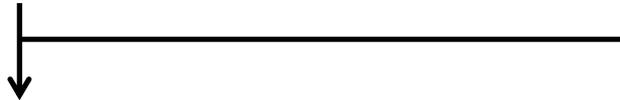
pKa-Werte einiger Alkaloide

- starke Basen: pKa > 11,
- mittelstarke Basen: pKa 7-11
- schwache Basen: pKa 4-7
- sehr schwache Basen: pKa 2-4

Alkaloid bzw. Base	pK _a	Alkaloid	pK _a
Berberin	11,8	Nicotin (Pyridinring)	3,4
Sparteïn	11,4	Piperin	2,1
Atropin	10,0	Colchicin	~2
Codein	8,9		
Strychnin	8,3	<i>Zum Vergleich:</i>	
Nicotin (Pyrrolidinring)	8,2	Quartäre Ammoniumbasen	>12
Morphin	8,2	Piperidin	11,0
Reserpin	6,6	Triethylamin	9,8
Narcotin	6,5	Pyridin	5,2
Papaverin	6,2	Amide	~2
Chinin (Chinolinring)	4,1		

Isolierung der typischen basischen Alkaloide I.

gepulverte Droge mit konzentrierter
Ammoniak- oder Natriumcarbonatlösung
durchfeuchten

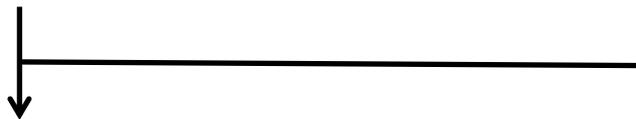


Extraktion mit einem lipophilen organischen
Lösungsmittel (Ether, Chloroform)

die als Salze vorliegenden Alkaloide
werden in die freien Basen
überführt

den organischen Extrakt auf ein kleines
Volumen reduzieren (der Extrakt enthält
neben den Basen auch die neutralen
Extraktivstoffe)

mit verdünnter Mineralsäure werden die
Alkaloide dem Extrakt entzogen



Alkalisieren, Extraktion mit einem
organischen Lösungsmittel, Trocknung über
Natriumsulfat, Eindampfung des
Extraktionslösungsmittels

nach Phasentrennung befinden sich
die Alkaloide als Salze in wässriger
Lösung

Isolierung der typischen basischen Alkaloide II.

Das Drogenpulver mit verdünnter Mineralsäure (z.B. 0,1 N-Schwefelsäure) extrahieren



Ausschütteln mit einem organischen mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel (Ethylacetat, Toluol, Chloroform)



Entfernung der in diesen organischen Lösungsmitteln löslichen Naturstoffe



Basischstellen der verunreinigten wässrigen Phase



Alkaloide mit dem gleichen Lösungsmittel der wässrigen Phase entziehen



Die durch Anreicherung erhältlichen Alkaloide sind öligharzige Produkte = Gemische mehrerer Alkaloide

Alkaloidfällungsreaktionen

relativ große Alkaloidkationen mit großen mehrwertigen Anionen assoziieren zu größeren Aggregaten, die in Wasser unlöslich sind (oligomere Assoziate)

Namen des Reagens	Zusammensetzung	Niederschlag
Dragendorffs R.	$K[BiI_4]$	orangefarbig
Mayers R.	$K_2[HgI_4]$	gelblichweiß
Reinecke-Salz	$NH_4[Cr(SCN)_4(NH_3)_2]$	rosafarbig, flockig
Scheiblers R.	Wolframatophosphorsäure	gelb, amorph
Sonnenschein R.	Molybdatophosphorsäure	erst gelb, später blaugrün
Tanninlösung	5%ig in Wasser	bräunlich

Einige pharmakopöeübliche Farbreaktionen als Hilfsmittel zur Identitätsprüfung von Alkaloiden

Farbreaktionen auf Alkaloide: sind oft für ganz bestimmte Alkaloide charakteristisch

Alkaloide	Name der Reaktion	Reaktion
Coffein	Murexidreaktion (Gruppennachweis für Purinderivate)	mit konzentriertem $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{HCl}$ eindampfen; Rückstand mit NH_3 → Violettfärbung
Emetin	Frödes Reagens (Ammonmolybdat H_2SO_4)	hellgrüne Farbreaktion
Morphin	Marquis Reagens	Probe mit $\text{H}_2\text{SO}_4 + 1 \text{ Tr.}$ Formaldehyd → Purpurfärbung, die nach violett umschlägt
Mutterkornalkaloide	Cornutin-Reaktion nach Keller	mit Eisen(III)-chlorid in Eisessig- H_2SO_4 → blaue bis violette Färbungen
Physostigmin	Physostigminblau	mit NH_3 eindampfen; in Ethanol blaue Lösung
Pilocarpin	Reaktion nach Helch	Probe in Wasser lösen, mit Kaliumdichromat und H_2O_2 versetzen, mit Dichlormethan ausschütteln → Dichlormethan ist violett

Dünnschichtchromatographie (DC)

Kieselgel: schwach saure Schicht – bei der DC starker Basen Bildung von Alkaloidsalzen, die bei der Verwendung neutraler Fließmittel am Start bleiben → dem Fließmittel Ammoniak oder Diethylamin zusetzen

neutrale oder schwach basische Alkaloide (z. B. Reserpin), kann der Basenzusatz unterbleiben

Sichtbarmachen der Alkaloide

zahlreiche Alkaloide geben im UV-Licht (365 nm) fluoreszierende Zonen (z. B. Reserpin, Chinin, Chinidin)

Detektionsmittel

Kaliumwismutiodidlösung (Dragendorffs Reagens)
Stoffe mit tertiärem oder quaternärem Stickstoff
→ orangefarbiges Produkt

die meisten primären / sekundären Amine geben mit Dragendorffs Reagens keine Reaktion

zahlreiche Naturstoffe, z.B. Cumarine, Hydroxyflavone, einige Triterpene und Cardenolide sind Dragendorff-positiv („falsch-positive Reaktion“)

die Zonen verblassen sehr rasch; um die Färbung zu stabilisieren → mit Natriumnitritlösung nachsprühen

Fluoreszenz (365 nm) und Farbe im Tageslicht (TL) einiger Alkaloide nach Besprühen mit Iodplatin-Reagens

Alkaloid	Fluoreszenz	TL
Atropin	–	Violettblau
Chinin	Blau	Weißgelb
Cocain	–	Violett
Emetin	Blau	Rotbraun
Ergotamin	Violettblau	Rosa
Morphin	–	Tiefblau
Noscapin	Blau	Hellgelb
Physostigmin	–	Rosa
Reserpin	Grüngelb	Weiß (auf rosafarbenem Untergrund)
Strychnin	–	Gelb

Quantitative Bestimmung

Bestimmung der Gesamtalkaloidgehalte in Drogen oder Drogenzubereitungen

- alkalimetrische Erfassung: z.B. Belladonnablätter, Ipecacuanhatrockenextrakt, eingestellte Ipecacuanhatinktur, Stramoniumblätter, eingestelltes Stramoniumpulver, Ipecacuanhawurzel, eingestelltes Ipecacuanhapulver
- photometrische Erfassung nach Umsetzung zu einem Farbstoff (photometrische Auswertung von Farbreaktionen), z.B. die Chelidoniumalkaloide spalten in saurem Medium Formaldehyd ab, der sich mit Chromotropsäure zu einem Farbstoff – vermutlich einem durch Mesomerie stabilisierten Kation – kondensiert
- direkte spektralphotometrische Erfassung der Alkaloide aufgrund ihrer Eigenabsorption im UV-Bereich, z.B. Bestimmung der Alkaloide vom Chinin- und Cinchonintyp durch Messung der Extinktion bei 2 verschiedenen Wellenlängen, dem Absorptionsmaximum von Cinchonin bei 316 nm, dem von Chinin bei 348 nm

Bedeutung der Alkaloide für die Arzneimittelforschung

Morphin: das erste in reiner Form isolierte Alkaloid, 1806, F.W. Sertürner

nach Alkaloidvorbildern konzipierte Wirkstoffe:

- Procain und Tetracain – lokalanästhetische Wirkung des Cocains,
- Dextromethorphan – die zentrale antitussive Wirkung des Codeins,
- Pholedrin – die indirekte sympathomimetische Wirkung des Ephedrins,
- Methadon – die analgetische Wirkung des Morphins,
- Moxaverin – die muskulotrop-spasmolytische Wirkung des Papaverins,
- Neostigmin und Pyridostigmin – die Cholinesterasehemmung des Physostigmins,
- Ambroxol – die sekretolytische Wirkung des Vasicins
- Chinazolinalkaloid, *Justicia adhatoda* L., Acanthaceae
- die Aminochinoline – die Antimalariawirksamkeit des Chinins,
- Halofuginon – die coccidiostatische Wirkung des Febrifugins
Chinazolinalkaloid, Antimalariaaktivität; *Dichroa febrifuga* Lo.
Hydrangeaceae

Alkaloide, die in der Therapie heute verwendet werden

Pflanzlicher Wirkstoff	Herkunft	Anwendungsgebiete
Atropin	Tollkirsche	Parasympathikolytikum
Chinin	Chinarinde	Malaria Mittel
Chinidin	Chinarinde	Antiarrhythmikum
Cocain	Kokastrauch	Lokalanästhetikum
Colchicin	Herbstzeitlose	Gichtmittel
Emetin	Brechwurz	Emetikum
Ephedrin	Ephedrakraut	Antihypotonikum
Ergotamin	Mutterkorn	Migränemittel
Kokain	Kokastrauch	Lokalanästhetikum
Morphin	Schlafmohn	Analgetikum
Physostigmin	Calabarbohnen	Cholinesterasehemmer
Pilocarpin	Jaborandiblatter	Glaukommittel
Penicillin	Schimmelpilze	Antibiotikum
Reserpin	Rauwolfia	Antihypertonikum
Scopolamin	Nachtschatten	Spasmolytikum
Taxol	Eibenrinde	Zytostatikum
Theophyllin	Teestrauch	Bronchospasmolytikum

Tropanalkaloide

Die Tropanalkaloide sind Esteralkaloide,

Ester des 3 α -Tropanols (Tropins) oder seltener des 3 β -Tropanols (Pseudotropins)

Bausteine: *N*-Methylpyrrolin und das C4-Element Acetoacetat

3 Typen von Tropanalkaloiden:

- **Solanaceenalkaloide:** (–)-Hyoscyamin, (\pm)-Hoscyamin (= Atropin), Scopolamin kompetitive Antagonisten des Acetylcholins an den muscarinischen Acetylcholinrezeptoren
- **Cocain und verwandte Alkaloide:** (Erythroxyaceae Familie) hemmen die neuronale Wiederaufnahme von Dopamin, Serotonin und Noradrenalin durch Blockade der entsprechenden Transporter
- **Calystegine:** polyhydroxylierte 3 β -Tropanolderivate, (Convolvulaceae Familie) Gykosidasehemmwirkung

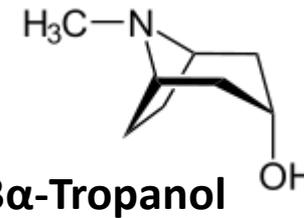
Alkaloide vom Typus Hoscyamin/Scopolamin und Cocain haben lipophilen Charakter und gelangen nach Resorption bis ins Gehirn.

Chemischer Aufbau und Vorkommen der Tropanalkaloide

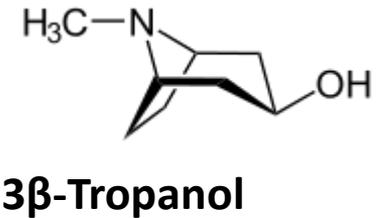
Alkaloide mit Tropinstruktur

Variation dieser Alkaloidgruppe ist gegeben durch:

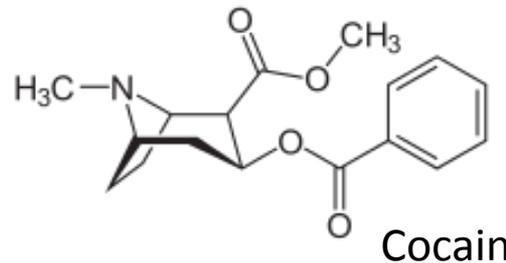
- α - oder β -Stellung der 3-OH-Gruppe (**3 α -Tropanol** [Tropin] / **3 β -Tropanol** [Pseudotropin])
- Vorkommen oder Fehlen einer Carboxylgruppe in Position C-2 (Cocaalkaloide / Alkaloide vom Hyoscyamintypus)
- Veresterung mit unterschiedlichen Säuren
- weitere Hydroxylierung des Tropanols (Calystegine)



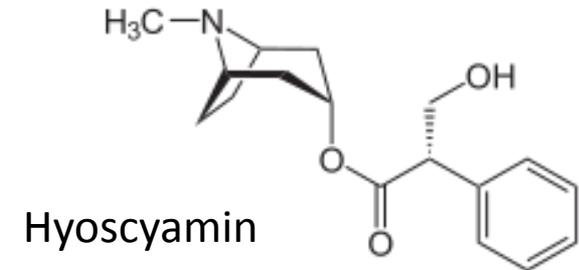
3 α -Tropanol



3 β -Tropanol



Cocain



Hyoscyamin

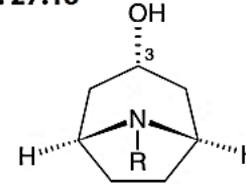
Vorkommen

- Gattung *Erythroxylum* (*E. coca*, Erythroxylaceae Familie)
- Gattungen *Atropa* (*A. belladonna*), *Datura* (*D. stramonium*, *D. innoxia*, *D. metel*, *D. sanguinea*), *Duboisia*, *Hyoscyamus* (*H. niger*, *H. muticus*), *Solandra*, *Scopolia* und *Withania* (Solanaceae Familie)
- Tropanole, in der Form von Polyhydroxyderivaten, in der Familie der Convolvulaceae 44

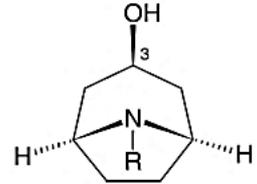
Struktur der Tropanalkaloide

- leiten sich vom Tropan-3-ol ab
- durch den Eintritt einer OH-Gruppe in den Tropanring entsteht ein Pseudoasymmetriezentrum → zwei Diastereomere: *endo*-Form (3 α -Tropinol) / *exo*-Form (3 β -Tropinol)
- in Tropanolesteralkaloiden auftretende aromatische Carbonsäuren: z.B. Tropasäure, Atropasäure, Zimtsäure

. 27.18

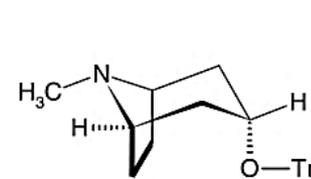
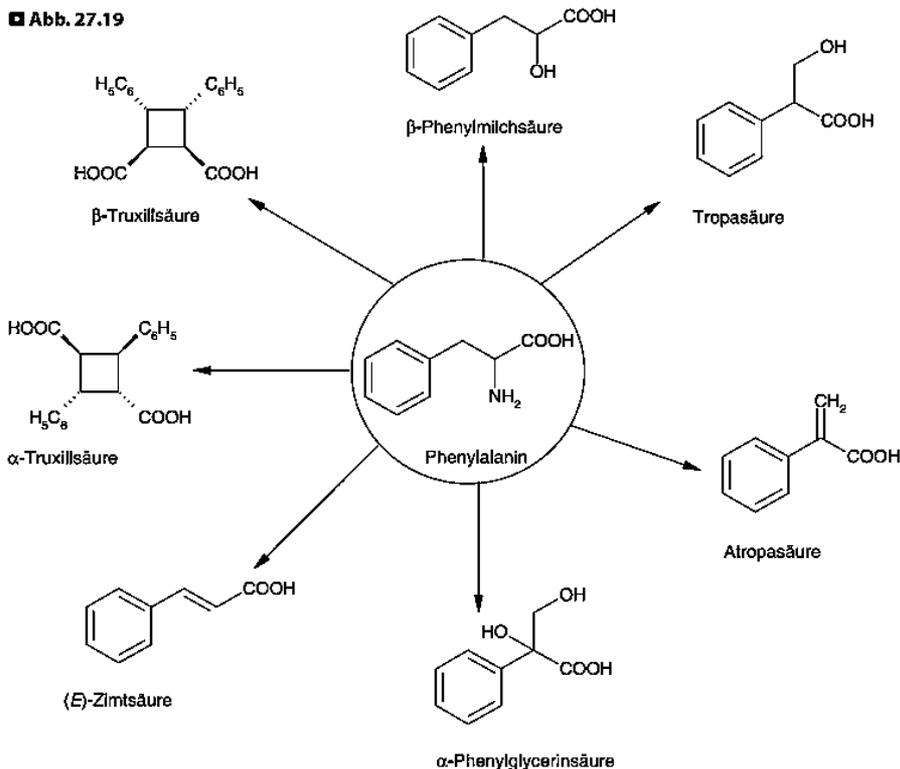


Tropin
(Tropan-3 α -ol)

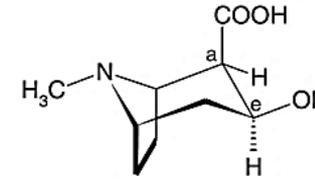


Pseudotropin
(Tropan-3 β -ol)

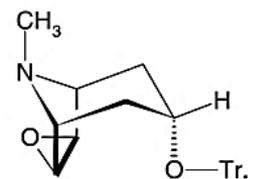
Abb. 27.19



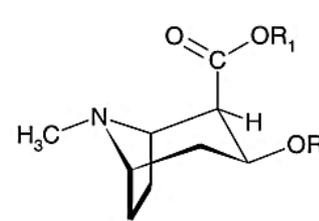
Hyoscyamin
Racemat: Atropin



Ecgonin



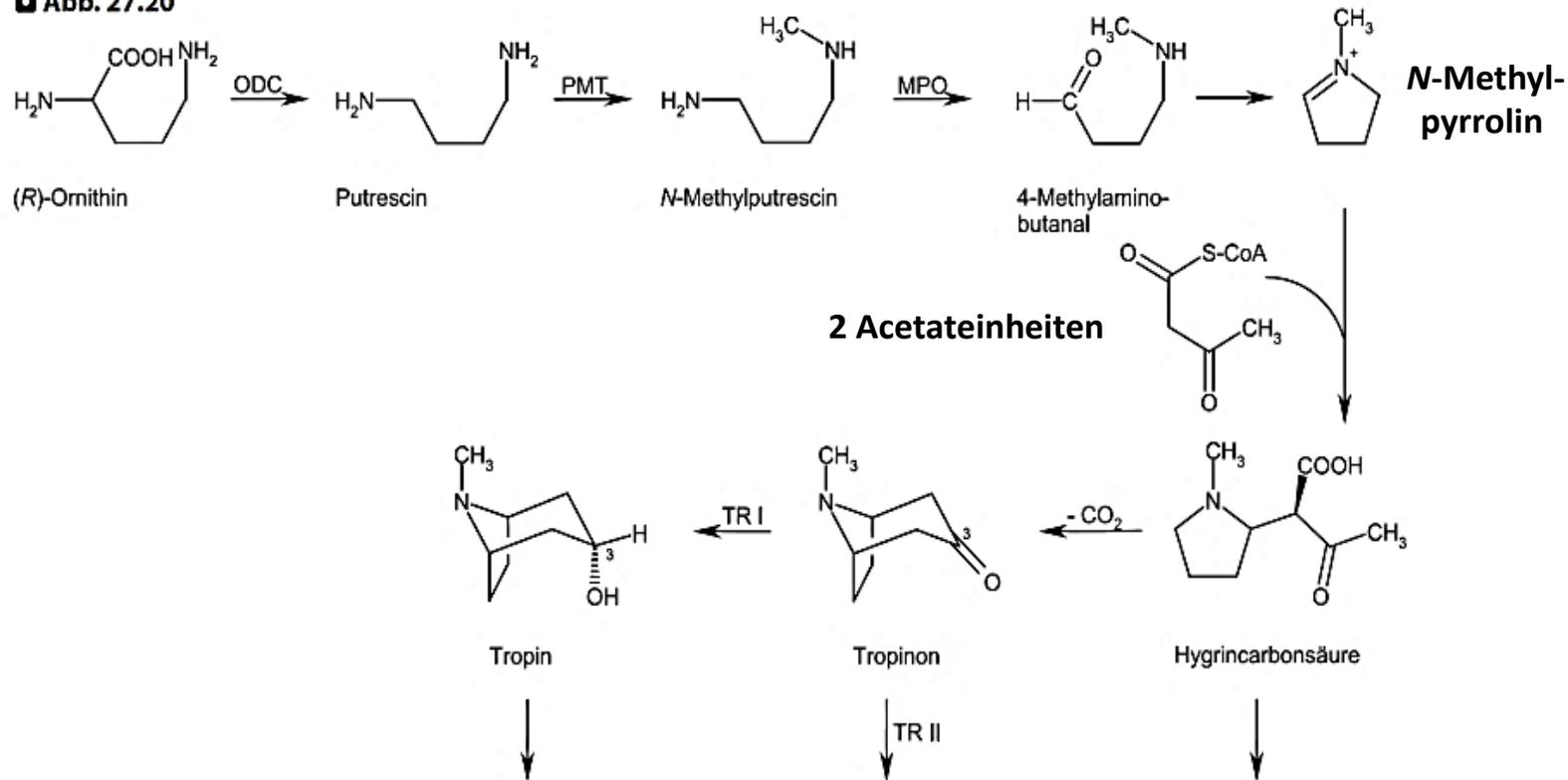
Scopolamin (Hyoscin)
Racemat: Atroscin



Trivialname	R ₁	R ₂
Cocain	CH ₃	C ₆ H ₅ CO Benzoyl
Cinnamoylcocain	CH ₃	C ₆ H ₅ -CH=CH-CO Cinnamoyl
Benzoylcoconin	H	C ₆ H ₅ CO Benzoyl
Methylecgonin	CH ₃	H
Cocamin (α-Truxillin)	CH ₃	α-Truxilloyl
Isococamin (β-Truxillin)	CH ₃	β-Truxilloyl

Biosynthese der Tropanalkaloide I.

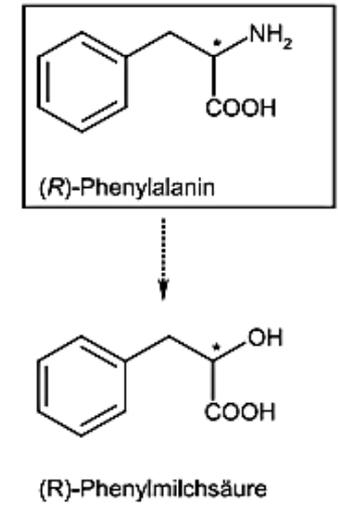
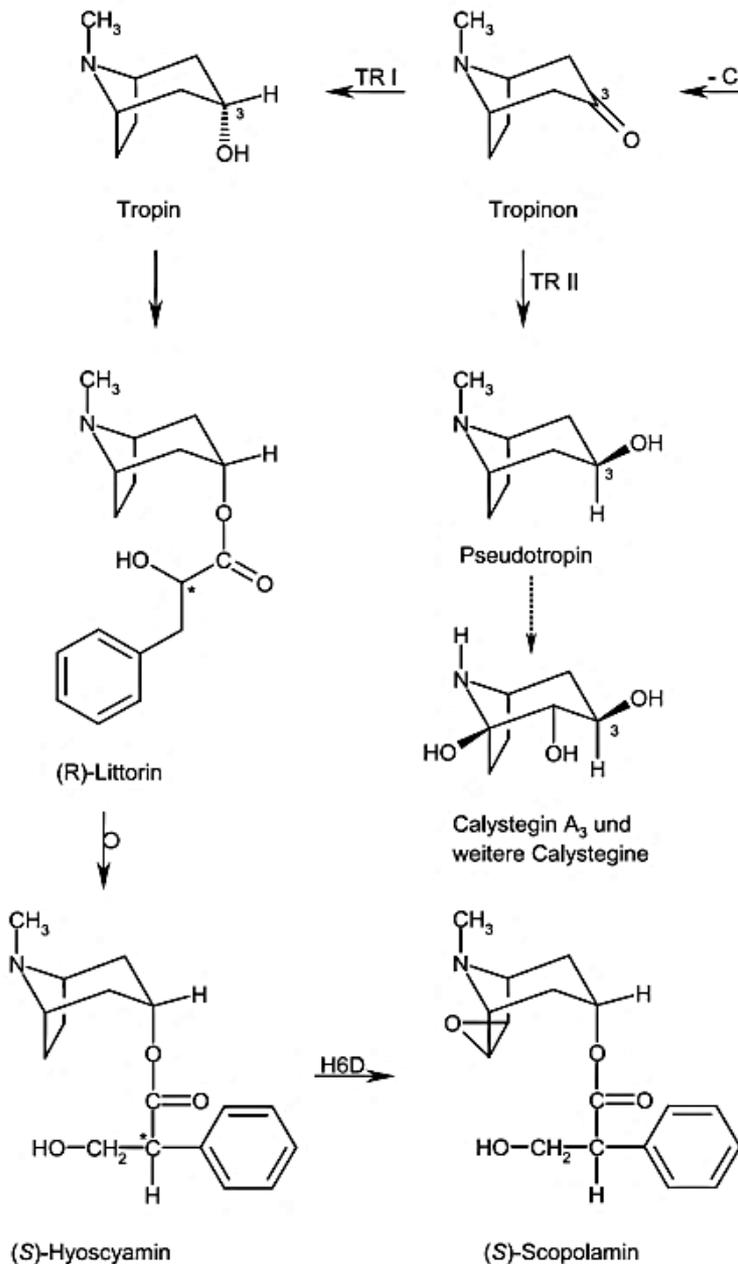
■ Abb. 27.20



nichtproteinogene Aminosäure **Ornithin** → übergeht unter **Decarboxylierung** in das biogene Amin **Putrescin** (Tetramethylendiamin)

Das aus N-Methylputrescin entstehende **N-Methylpyrrolin** ist der Verzweigungspunkt, von dem nach **Verknüpfung mit 2 Acetateinheiten** und **Ringschluss** über Hygrincarbonsäure die Coca-Alkaloide, unter **Decarboxylierung** die Tropanalkaloide biosynthetisiert werden.

Biosynthese der Tropanalkaloide II.



- Ringschluss führt über Hygrincarbonsäure zu den Coca-Alkaloiden.

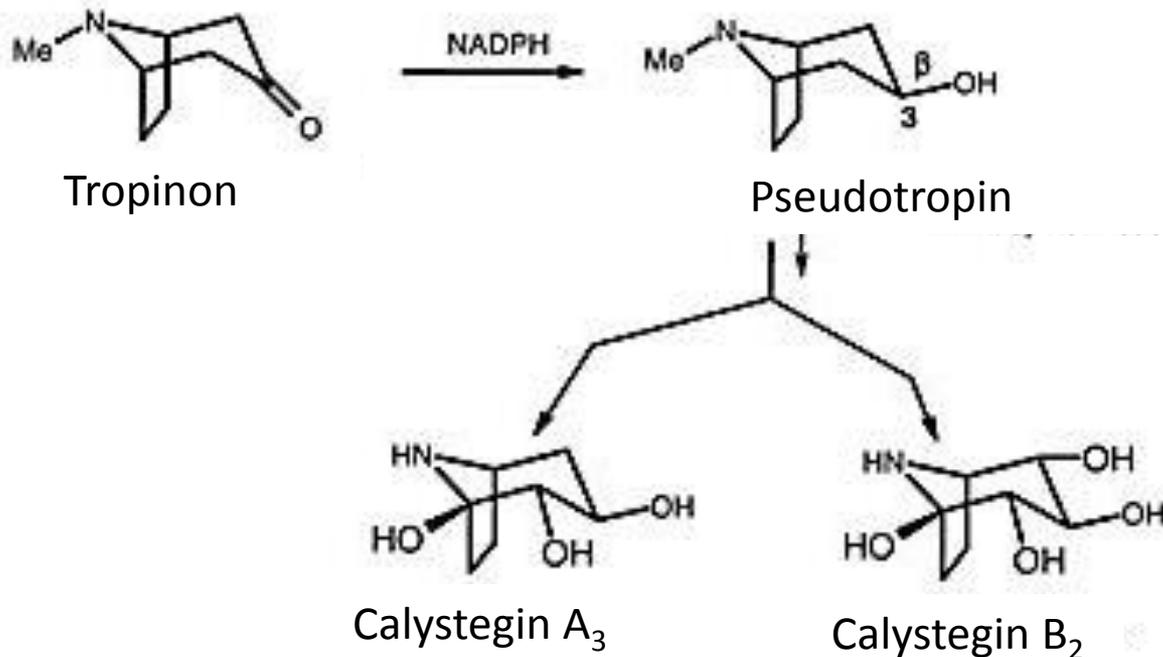
Nach Dekarboxylierung:

- Stereospezifische Hydrierung führt zum 3 α -Tropinol und nach Veresterung mit Phenylmilchsäure zum Littorin, das durch intramolekuläre C-C-Verschiebung in Hyoscyamin übergeht. Das Hyoscyamin wird enzymatisch durch Epoxidierung in Scopolamin überführt.
- Die Hydrierung zum 3 β -Tropinol führt zu den Polyhydroxytropanolen vom Typus der Calystegine.

Calystegine

- wasserlösliche, polyhydroxylierte Nortropan-Derivate
- in Gattungen der Solanaceae (*Atropa*, *Datura*, *Duboisia*, *Hyoscyamus*, *Mandragora*, *Scopolin*, *Solanum*)
- in Blättern und Wurzeln
- erste Isolierung aus *Calystegia sepium* (Convolvulaceae)

Biosynthese: aus Tropinon über Pseudotropin → Calystegin A₃ und B₂



Tropanalkaloide führende Solanaceendrogen und offizinelle isolierte Tropanalkaloide der Ph.Eur.

- **Belladonnablätter** (Belladonnae folium): die getrockneten Blätter oder die getrockneten Blätter mit blühenden und gelegentlich Früchte tragenden Zweigspitzen von *Atropa belladonna* L.
 - **eingestelltes Belladonnapulver** (Belladonnae pulvis normatus): Gesamtalkaloidgehalt 0,28-0,32%
 - eingestellte Belladonnablättertinktur (Belladonnae folii tinctura normata): Alkaloidgehalt 0,27–0,33%
 - **eingestellter Belladonnablättertrockenextrakt** (Belladonnae folii extractum siccum normatum): Alkaloidgehalt 0,95–1,05%
 - **Stramoniumblätter** (Stramonii folium): die getrockneten Blätter oder die getrockneten Blätter mit blühenden und gelegentlich Früchte tragenden Zweigspitzen von *Datura stramonium* L. und seinen Varietäten (Unterarten)
 - **eingestelltes Stramoniumpulver** (Stramonii pulvis normatus): Gesamtalkaloidgehalt 0,23-0,27%
 - isolierte Tropanalkaloide: Hyoscyaminsulfat, Atropinsulfat und Scopolaminhydrobromid
-
- Belladonnawurzel (Belladonnae radix): ÖAB 90, DAC 2003; getrocknete Wurzeln und Wurzelstöcke von blühenden und fruchtenden 3- bis 4-jährigen Pflanzen
 - Hyoscyamusblätter (Hyoscyami folium): aus der PhEur gestrichen, die getrockneten Blätter oder die getrockneten Blätter mit blühenden und gelegentlich Früchte tragenden Zweigspitzen von *Hyoscyamus niger* L.

BELLADONNAE FOLIUM, TOLLKIRSCH-BLÄTTER, *ATROPA BELLADONNA* L., SOLANACEAE, PH.EUR.



in Europa beheimatete, mehrjährige, strauchartig wachsende Pflanze; dicker, verzweigter Wurzelstock; Laubblätter eiförmig, lanzettlich bis breiteiförmig, am oberen Ende zugespitzt, Blüten glockig, außen braunviolett, innen schmutzig braungelb bis purpurn geadert, Früchte kugelige, kirschkerngroße Beere mit vielen schwarzen Samen

Artnamen *belladonna* (ital.: bella donna [schöne Frau]) → kosmetische Anwendung: die durch Einträufeln von Beerensaft erweiterten Pupillen verliehen den Frauen ein schöneres, interessanteres Aussehen



Inhaltsstoffe:

- Alkaloide, 0,3-0,6% (in den Wurzeln: 0,3-0,9%)

Hauptkomponente: (S)-(-)-**Hyoscyamin** (90%); in der frischen Droge als L-Hyoscyamin → beim Trocknen und Lagern der Droge teilweise **zu Atropin racemisiert**

Nebenalkaloide: Scopolamin (2%), Apoatropin, Aposcopolamin, Belladonnin

- Flavonoide (Quercetin- und Kaempferol-Glykoside); Cumarine (Scopolin und Scopoletin)



STRAMONII FOLIUM, STECHAPFEL-BLÄTTER
***DATURA STRAMONIUM* L., SOLANACEAE, PH.EUR.**

Ruderalpflanze, in Mittelamerika beheimatet, heute über die gemäßigten und warmen Zonen der ganzen Erde verbreitet



buschig verzweigt, mit gestielten, langen Blättern, die im Umriss eiförmig bis dreieckig und groß buchtig gezähnt sind; die Blätter sind zum Unterschied von *Hyoscyamus*-Arten kahl, ebenso die Stängel; Blüten stehen aufrecht in den Astgabeln; trichterförmige weiße Korolle, der Kelch ist fünfkantig; die Frucht ist eine stachelige (seltener stachellose), an 4 Längsseiten aufspringende Kapsel, die eine große Zahl kleiner schwarzer Samen enthält

Datura stramonium: 4 Varietäten, die Drogenlieferanten sind und in Bezug auf den Alkaloidgehalt ungefähr gleichwertig sind

Inhaltsstoffe:

- Tropanalkaloide (0,2-0,6%), vorwiegend (S)-(-)-**Hyoscyamin** und (S)-(-)-**Scopolamin**; das Verhältnis Hyoscyamin zu Scopolamin beträgt etwa 4:1
- Hydroxycumarine (Scopoletin, Scopolin), Flavonoide, Steroide

HYOSCYAMI FOLIUM, BILSENKRAUT-BLÄTTER, ***HYOSCYAMUS NIGER* L., SOLANACEAE**

- wächst gern auf Schuttplätzen; ist verbreitet über die ganze Erde (Europa, West- und Zentralasien, nach Amerika eingeschleppt)



- in 1- und 2-jährige Form; die 2-jährigen Formen bilden im 1. Jahr eine Blattrosette und im 2. Jahr einen mehr oder weniger verzweigten Blühtrieb; die Laubblätter sind länglich-eiförmig, fiederspaltig gezähnt und wie die Stängel klebrig-zottig behaart; die unteren Blätter meist gestielt, die oberen kleiner und stängelumfassend; die kurzgestielten Blüten sitzen in einem Wickel am Stängel; die Blumenkrone ist glockig und je nach Varietät blass- oder schmutziggelb gefärbt; die Frucht ist eine Deckelkapsel, die vom Kelch umhüllt wird; enthält bis zu 200 Samen

Inhaltsstoffe

- 0,03-0,25% Alkaloide; (S)-(-)-**Hyoscyamin** und (S)-(-)-**Scopolamin**
der Anteil an Scopolamin ist relativ höher, 2:1 bis 1:1 (Hyoscyamin: Scopolamin);
Nebenalkaloide: Apoatropin, Cuscohygrin
- Flavonoide (Rutin); in Spuren Cumarine

Analytik der Tropanalkaloide

Prüfung auf Identität

mittels der Vitali-Morin-Reaktion (PhEur)

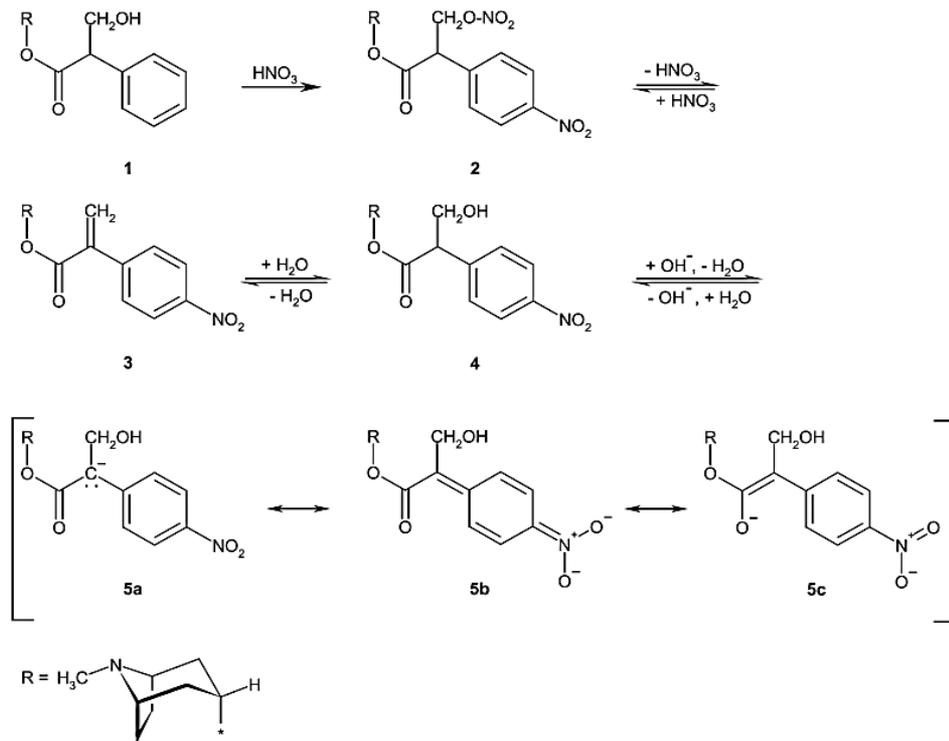
Isolierung der Alkaloide → Rückstand mit einigen Tropfen rauchender **Salpetersäure** versetzen und auf dem Wasserbad **eindampfen**

gelb gefärbter Rückstand → beim Befeuchten mit **ethanolischer Kalilauge** eine **violette Färbung** → durch Zusatz von Aceton verstärkt

Nitrierung des Phenylringes und die **Bildung eines Salpetersäureesters** / eines Apotropinderivats, die beiden ergeben unter Einwirkung von Base ein violettes **mesomeriestabilisiertes Anion**

Gehaltsbestimmung

Analog zum *Isolierungsverfahren I. (Slide 24)* isoliert. Rückstand wird mit Schwefelsäure versetzt und der Säureüberschuss mit Natriumhydroxidlösung titriert.



Wirkungen der Tropanalkaloide I.

(S)-(-)-Hyoscyamin/Atropin (Razemat)

Atropin: **Parasympatholytikum**, hemmt die Wirkung von Acetylcholin/Agonisten der muscarinischen Rezeptoren kompetitiv, blockiert alle Subtypen (M_1 - M_5) gleich stark;

(R)-(+)-Hyoscyamin: unwirksam

- Beschleunigung der Herzfrequenz (positive Chronotropie)
- Beschleunigung der Erregungsweiterleitung am Herz (positive Dromotropie)
- Weitstellung der Bronchien (Bronchodilatation)
- Weitstellung der Pupillen (= Mydriasis)
- verminderte Sehfähigkeit, insbesondere in der Nähe (Hemmung der Akkomodation)
- starke Lichtempfindlichkeit (Photophobie)
- stark verminderte Schweißbildung
- verminderte Speichelbildung
- Hemmung der Magen-Darm-Tätigkeit (verminderte Sekretion und Peristaltik)
- Erschlaffung der glatten Muskulatur (Spasmolyse)

Wirkungen der Tropanalkaloide II.

Gedächtnisverlust: Symptome einer Atropinvergiftung → Acetylcholinhypothese der Alzheimer-Krankheit: erklärt den Gedächtnisverlust mit einem Acetylcholinmangel

Anwendung von Atropin als Antidot bei Vergiftungen durch Hemmstoffe der Acetylcholinesterase (z.B. Organophosphorinsektiziden);

Bestandteil der Combopen-Spritzen (2 mg Atropin, 150 mg Obidoxim), automatische Injektionsspritzen, als Antidot gegen Nervengifte

(S)-(-)-Scopolamin

hemmt die Wirkung des Acetylcholins; quantitative Unterschiede: mydriatische und sekretionshemmende Wirkung stärker, spasmolytische und herzfrequenzsteigernde Wirkung schwächer

Missbrauch als „Rauschdrogen“

In Mitteleuropa leicht zugänglich sind:

- Blätter und/oder Blüten der *Datura suaveolens* Humb. et Bonpl. ex Willd., Engelstropete,
- die Samen von *Datura stramonium* L. (Stechapfel),
- die Blätter des Bilsenkrauts, des Stechapfels und der Tollkirsche

Die Pflanzenteile werden gegessen, als Tee aufgebriht oder geraucht.

Im Rausch: • Halluzinationen, • Unruhe, • Rededrang, • Weinkrämpfe, • sexuelle Erregtheit, • starkes Traumerleben (Flugeindrücke), • **totale oder partielle Amnesie**

Nebenwirkungen: **Rötungen des Gesichts, Trockenheit der Schleimhäute**, maximal **geweitete Pupillen** (Mydriasis), räumliche und zeitliche Desorientierung, Angst und Stimmungsschwankungen, Sehstörungen, **Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, Halluzinationen**, deliriumähnlicher Schlaf (besonders unter Scopolamin), Tachykardie, **lebensgefährliche Herzrhythmusstörungen**

Catuaba: südamerikanische Rindendrogen, **pflanzliches Viagra**

Als Bestandteil einiger dieser Präparate wurde die Rinde von *Erythroxylum vacciniifolium* Mart. identifiziert, die mehrere als Catuabine bezeichnete Tropanalkaloide enthält. Weitere Pflanzen: *Trichilia catigua*, *Anemopaegma arvense*



KOKABLÄTTER / COCAE FOLIUM

ERYTHROXYLUM COCA LAM.

ERYTHROXYLACEAE



Sammelart, umfasst mehrere Unterarten; Anbaugebiete in Südamerika: Peru, Kolumbien und Bolivien, in einer Höhe von 400-1200 m

Droge: die getrockneten Blätter; an die Lorbeerblätter (*Laurus nobilis* L.) erinnernd; charakteristisch sind 2 Streifen, die sich auf der Ober- und Unterseite bandförmig von der Basis zur Spitze, parallel zur Mittelrippe ziehen; Blattoberseite dunkler als die Unterseite

Inhaltsstoffe: Alkaloide

- **Derivate des Ecgonins: Cocain**, Cinnamoylcocain und die Cocamine α - und β -Truxillin Pseudotropanolcarbonsäuregerüst, verestert mit Phenylcarbonsäuren; die Carboxylgruppe in Position 2 mit Methanol verestert
- **Derivate des Tropins:** Tropacocain: im Unterschied zu den Ecgoninderivaten fehlt die Carboxylgruppe; die OH-Gruppe ist β -ständig
- Derivate des Hygrins: Hygrin und Cuscohygrin (monozyklische *N*-Methylpyrrolidine)

Weitere Inhaltsstoffe: Phenoloide – Chlorogensäure und Flavonolglykoside; ätherisches Öl (0,05–0,10%) mit Methylsalicylat als Hauptbestandteil

Wirkungen von Cocain

- hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin durch Blockade der entsprechenden Transporter
- psychotrop; Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen; sympathomimetische Wirkung (Tachykardie, Gefäßkonstriktion, Zunahme des Blutdrucks und Zunahme der Körpertemperatur, Erweiterung der Pupillen)
- **lokalanästhetische Wirkung:** eine Blockade der Natriumkanäle in den Membranen sensibler Nerven

Kokablätter als Genussgift

in Form eines „Kokabissens“: gemischt mit alkalischen Substanzen (gebranntem Kalk, Pflanzen- oder Muschelasche), im Mund ausgelaugt → der Zusatz alkalischer Substanzen begünstigt die Resorption; (nach 5 min ist Cocain im Blutplasma nachweisbar)
weitere Anwendung als Infus



Wirkungen chronisches Kokablätterkauens sind milder als die des chronischen Gebrauchs von Kokapaste oder von Cocain (Gebrauch von ca. 50 g Blätter/Tag kaum schädlich)

milde Anregung, eine subjektiv empfundene körperliche und psychische Leistungssteigerung

bei Gewöhnung: Steigerung der Dosis bis zu 500 g Blätter/Tag → Passivität und Arbeitsunlust, mangelnde geistige Anregbarkeit, herabgesetzte Merk-, Lern- und Konzentrationsfähigkeit, körperliche Erkrankungen durch die geringe Nahrungsaufnahme und den schlechten Ernährungszustand

Cocainismus: Schnupfen, Rauchen oder parenterale Zufuhr; starke psychische, fehlende körperliche Abhängigkeit

Illegale Cocainproduktion



- Drogenpulver mit Kalk und wenig Wasser durchfeuchten
- die freigesetzten Basen mit Kerosin extrahieren
- dem Kerosin die Basen mit saurem Wasser entziehen
- aus der Wasserphase die Alkaloide nach Basischstellen mit $\text{Ca}(\text{OH})_2$ - oder NH_3 -Lösung ausfallen lassen
- Niederschlag: Cocain, Nebenalkaloide, organische Salze – sammeln und trocknen
→ Rohprodukt = Kokapaste
- weiter reinigen, in verdünnter Schwefelsäure lösen
- die Lösung mit Kaliumpermanganatlösung behandeln; dadurch werden Isomere des Cinnamoylcocains abgebaut
- nach Alkalisieren des Filtrats fällt das Produkt aus, Cocaingehalt cca. 80–90%
- es wird im Verhältnis von etwa 1:3 bis 1:4 gestreckt

aus 1000 kg Kokablatt wird 5 kg Kokapaste produziert,
daraus wird 2 kg Cocainhydrochlorid produziert,
das wird auf 8 kg gestreckt



Calystegine und andere Polyhydroxyalkaloide

- Polyhydroxytropane (z. B. Calystegin B2),
- Polyhydroxypiperidine (z. B. Deoxynojirimycin),
- Polyhydroxypyrrolidine (z. B. Azafructofurane),
- Polyhydroxyindolizidine (z. B. Castanospermin),
- Polyhydroxypyrrolizidine (z. B. Australin)

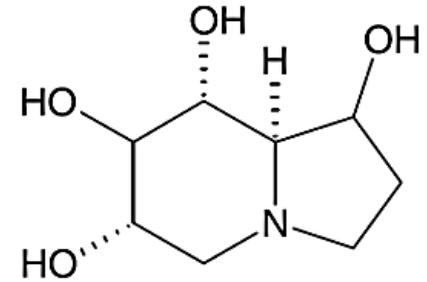
wasserlöslich auch in nichtprotonierter Form, keine Reaktion mit Dragendorffs Reagens
Polyhydroxyalkaloide ähneln in ihren physikalischen Eigenschaften Zuckern, können auch in biologischen Systemen Enzymen und Rezeptoren gegenüber die Stelle von Zuckern einnehmen → **substratanaloge Glykosidaseinhibitoren** (bisher in Vertretern aus 10 Pflanzenfamilien)

Wirkungen

- Glykosidasen sind bei Wirbeltieren an der posttranslationalen Proteinmodifizierung durch Glykosidierung und Deglykosidierung beteiligt → Entstehung der Glykoproteine mit unterschiedlichen Funktionen (z. B. als Blutgruppenantigene, Proteohormone, Mucine oder Zelladhäsionsmoleküle)
- α - und β -Poly- und Oligosaccharidasen ermöglichen es saprophytischen Mikroorganismen und den tierischen Lebewesen, komplexe Kohlenhydrate (Stärke, Cellulose, Chitin, Mannane, Saccharose, Maltose) abzubauen

Hemmung der Funktion von Glykosidasen wirkt störend auf lebenswichtige Funktionen → von Pflanzen produzierte Glykosidaseinhibitoren sind toxisch für herbivore

Castanospermin



Castanospermin

- Polyhydroxyindolizidin-Alkaloid; in den Samen des australischen Kastanienbaumes, *Castanospermum australe* A. Cunn. et Fras (Fabaceae)
- toxisch
- hemmt die pflanzliche lysosomale α - und β -Glucosidase im endoplasmatischen Retikulum und verhindert die Biosynthese von komplexen Glykoproteinen
- Interesse in der AIDS-Forschung: verändert die Oberflächenglykoproteine des HIV \rightarrow das Virus kann sich nicht mehr an Wirtszellen (T4-Lymphozyten) anlagern und reproduzieren
- Aktivität gegen Krebszellen und Herpesviren