

# **Alkaloidy obsažené v rostlinách čeledi *Papaveraceae* Juss.**

Tereza Mištová

---

Bakalářská práce  
2009



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav potravinářského inženýrství

akademický rok: 2008/2009

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Tereza MIŠTOVÁ**

Studijní program: **B 2901 Chemie a technologie potravin**

Studijní obor: **Chemie a technologie potravin**

Téma práce: **Alkaloidy obsažené v rostlinách čeledi Papaveraceae**

Zásady pro vypracování:

- Vybrat v ČR rostoucí druhy z čeledi Papaveraceae obsahující významné alkaloidy
- Charakterizovat stručně vybrané druhy
- Rozdělit alkaloidy těchto druhů podle typu a zaměřit se na nejvýznamnější

Rozsah práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

[1] VELÍŠEK, J. *Chemie potravin 3*, OSSIS, Tábor 1999.

[2] HEJNÝ, S., SLAVÍK, B., G. *Květena ČR 1*, 2. vydání, Academia, Praha 1997.

[3] elektronická databáze SciFinder Scholar/.

[4] elektronická databáze MDL CrossFire Commander

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Roman Kimmel**

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **18. února 2009**

Termín odevzdání bakalářské práce: **31. května 2009**

Ve Zlíně dne 31. května 2009

  
doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.  
*děkan*



  
prof. Ing. Ignác Hoza, CSc.  
*vedoucí katedry*

## **ABSTRAKT**

Práce zahrnuje přehled alkaloidů obsažených v rostlinách čeledi *Papaveraceae* Juss., rostoucích v České republice. Pozornost je věnována především sloučeninám, které se uplatňují v lékařství.

Klíčová slova:

Alkaloidy, Opium, *Papaveraceae* Juss., Isochinolin, Chinolizidin, Benzofenanthridin

## **ABSTRACT**

The work comprises listing of alkaloids that contain plants of the *Papaveraceae* Juss. family, growing in the Czech Republic. The main attention is pay especially to description of compounds which are used in the medicine.

Key words:

Alkaloids, Opium, *Papaveraceae* Juss., Isoquinoline, Quinolizidine, Benzofenanthridine

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala Ing. Romanu Kimmelovi za odborné rady a čas, který mi věnoval při sestavování této bakalářské práce, bez nichž by nevznikla a Ing. Michalu Rouchalovi za věcné rady a připomínky.

## **Motto**

Nejsilnější je ten, kdo přemůže sám sebe.

*Lao-C*

Prohlašuji, že jsem na bakalářské/diplomové práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. V případě publikace výsledků, je-li to uvedeno na základě licenční smlouvy, budu uvedena jako spoluautorka.

Ve Zlíně

.....

Podpis studenta

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>6</b>
<b>1 ROZDĚLENÍ MÁKOVITÝCH A JEJICH CHARAKTERISTIKA</b> .....	<b>7</b>
1.1 MÁK VÝCHODNÍ - <i>PAPAVER ORIENTALE</i> L. ....	7
1.2 MÁK ZAHRADNÍ - <i>PAPAVER PSEUDO-ORIENTALE</i> (FEDDE) MEDVEDEV .....	7
1.3 MÁK SETÝ - <i>PAPAVER SOMNIFERUM</i> L. ....	7
1.4 MÁK VLČÍ - <i>PAPAVER RHOEAS</i> L. ....	9
1.5 ROHATEC RŮŽKATÝ - <i>GLAUCIUM CONICULATUM</i> (L.) RUDOLPH.....	10
1.6 ROHATEC ŽLUTÝ – <i>GLAUCIUM FLAVUM</i> GRANTZ.....	10
1.7 SLUNCOVKA KALIFORNSKÁ - <i>ESCHSOLTZIA CALIFORNICA</i> CHAM. ....	10
1.8 VLAŠTOVIČNÍK VĚTŠÍ - <i>CHELIDONIUM MAJUS</i> L. ....	11
<b>2 ROZDĚLENÍ ALKALOIDŮ A JEJICH VYUŽITÍ</b> .....	<b>12</b>
2.1 ISOCHINOLINOVÉ ALKALOIDY .....	15
2.1.1 Jednoduché báze .....	16
2.1.1.1 Hydrokotalmin .....	16
2.1.2 Alkaloidy benzylochinolinové .....	16
2.1.2.1 Papaverin .....	17
2.1.2.2 Ostatní alkaloidy této skupiny .....	18
2.1.3 Aporfinové alkaloidy .....	19
2.1.3.1 Glaucin .....	19
2.1.3.2 Ostatní alkaloidy této skupiny .....	20
2.1.4 Protoberberinové alkaloidy .....	20
2.1.4.1 Berberin .....	21
2.1.4.2 Koptisin .....	22
2.1.4.3 Ostatní alkaloidy této skupiny .....	22
2.1.5 Protopinové alkaloidy .....	23
2.1.5.1 Protopin .....	23
2.1.5.2 Allokryptopin .....	24
2.1.5.3 Kryptopin .....	24
2.1.6 Alkaloidy ftalidisochinolinové .....	24
2.1.6.1 Narkotin .....	24
2.1.6.2 Narkotolin .....	25
2.1.6.3 Narcein .....	25
2.1.6.4 Nornarcein .....	26
2.1.7 Alkaloidy fenanthrenisochinolinové .....	26
2.1.7.1 Oripavin .....	27
2.1.7.2 Thebain .....	27
2.1.7.3 Morfin .....	28
2.1.7.4 Kodein .....	30
2.1.7.5 Neopin .....	31
2.1.7.6 Rhoeadin .....	31

2.2	ALKALOIDY S JÁDREM CHINOLIZIDINOVÝM .....	31
2.2.1	Sparteín.....	32
2.3	ALKALOIDY S JÁDREM BENZOFENANTHRIDINOVÝM .....	32
2.3.1	Chelidoniové báze .....	33
2.3.1.1	Chelidonín.....	33
2.3.1.2	Sanguinarín .....	34
2.3.1.3	Chelerythrin.....	34
2.3.1.4	Homochelidonín.....	35
2.3.1.5	Ostatní alkaloidy této skupiny.....	35
<b>ZÁVĚR.....</b>		<b>37</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>		<b>38</b>

## ÚVOD

Práce je zaměřena na alkaloidy obsažené v rostlinách čeledi mákovitých (*Papaveraceae* Juss.) vyskytujících se v České republice, jejich struktury a biologickou aktivitu. V předložené práci uvádím dvě hlavní kapitoly. První se stručným přehledem jednotlivých nejznámějších druhů již zmíněné čeledi a to jak z botanického hlediska tak i z hodnocení jejich dosavadního využití. Důraz je kladen na významné obsahové látky, konkrétně na alkaloidy. Druhou kapitolou je pojednání o vlastnostech jednotlivých alkaloidů jak z chemického tak i z farmaceutického pohledu. Uvedeny jsou pouze ty, které jsou nejznámější, nejvýznamnější a nejpočetněji zastoupené v mákovitých rostlinách, protože v rozsahu této práce není možné všechny alkaloidy zahrnout. Řádově se jedná o stovky různých sloučenin.

Alkaloidy jsou látky známé desítky let. Reprezentují velkou skupinu sekundárních metabolitů s poměrně rozdílnými strukturami i účinky. První alkaloidy byly pro svůj výrazný fyziologický účinek izolovány již od roku 1806. Za dvě sta let zaujaly mnoho odborníků i laiků a takto nějak to začalo. . .

*„Zásady ústrojné čili alkaloidy jsou takové dusičnaté sloučeniny ústrojné, které se jako amoniak s kyselinami bezprostředně slučují na soli. Můžeme je považovati co amoniak, v kterém jest vodík zúplna neb částečně radikály elektropozitivními zastoupen. Veškery zásady ústrojné obsahují dusík ve sloučení s uhlíkem a vodíkem, aneb s uhlíkem, vodíkem a kyslíkem.“<sup>1</sup>*



## 1 ROZDĚLENÍ MÁKOVITÝCH A JEJICH CHARAKTERISTIKA

Čeleď mákovitých (*Papaveraceae* Juss) patří do řádu mákotvarých (*Papaverales*), třídy vyšších dvouděložných rostlin (*Rosopsida*). Tyto rostliny patří do oddělení krytosemenných rostlin (*Magnoliophyta*), které spadají do říše rostlin (*Plantae*).<sup>2</sup>

Čeleď mákovitých sestává asi z 30-ti rodů s přibližně 300 druhy převážně bylinných rostlin. Mákovité mají střídavé, často chlupaté a zpeřené či jinak složené listy. Oboupohlavné, radiálně symetrické květy jsou složeny ze dvou záhy opadajících kališních lístků, 4 až 6-ti korunních plátků, četných tyčinek a jednoho svrchního semeníku. Tyto rostliny většinou obsahují mléčnou šťávu, ve které se vyskytují alkaloidy.<sup>3</sup>

### 1.1 Mák východní - *Papaver orientale* L.

Drsně štětinatá rostlina tvoří přezimující přizemní růžice listů, z nichž koncem června vyrůstají 60 - 100 cm dlouhé květní stvoly, nesoucí jednotlivé velké květy o průměru cca 10 cm v několika barevných odstínech (např. jasně červené, lososově oranžové, růžové, purpurové nebo bělavé) se zvlněnými či roztřepenými okraji.<sup>4</sup>

### 1.2 Mák zahradní - *Papaver pseudo-orientale* (Fedde) Medvedev

Vytrvalá bíle mlíčící bylina. Lodyhy má obvykle 60 - 100 cm vysoké, bíle štětinatě chlupaté. Dolní listy řapíkaté, horní přisedlé peřenosečné, s kopinatými úkrojky, většinou nestejně velkými, na okraji nepravidelně zubatými. Podkvětní listeny nemusí mít žádné, ale může mít až čtyři. Poupata vzpřímená nebo nanejvýš skloněná do pravého úhlu. Velikost květů bývá v průměru 10 cm. Mají dva až tři kališní lístky, s chlupy trojúhelníkovitě rozšířenými. Korunní lístky jsou oranžové až oranžovočervené, většinou na bázi s černořialovou skvrnou. Bliznovitý terč tvoří 9 až 19 laloků. Tobolka je kulovitá, lysá a v průměru má až 35 cm.

Rostlina je často pěstována na zahradách jako okrasa, jen ojediněle zplaňuje.<sup>5</sup>

### 1.3 Mák setý - *Papaver somniferum* L.

Jednoletá, 30 až 180 cm vysoká bylina ronící mléko. Lodyha přímá, nejčastěji lysá nebo jen řídce chlupatá, modře ožíněná. Listy má střídavé, celistvé, podlouhlé až vejčité,

zubaté, dolní v řapík zúžené, horní poloobjímavé. Květy dosahují velikosti až 10 cm v průměru, jsou 4četné, korunní lístky bílé, růžové, červené nebo fialové, obvykle na středu s tmavou skvrnou. Plodem je tobolka (čili makovice) různého tvaru, jež zůstává buď trvale zavřena (*mák hled'ák*) nebo se otevírá děrami pod bliznou (*mák slepák*). Semena bývají nejčastěji modrošedá, mohou být ale i bílá, žlutá, růžová, hnědá či černá.

Jde o rostlinu výhradně pěstovanou, která neroste planě, pouze občas zplaňuje. Původ máku setého není zcela jistý, předpokládá se, že vznikl z divokého máku štětinkatého (*Papaver setigerum*, *Papaver somniferum* subsp. *setigerum*), jenž roste ve Středozeří. Podle jiné teorie se však mák setý vyvinul jako samostatný druh již ve třetihorách. Z Evropy se mák šířil na východ přes celou Asii až do východní Číny. Na Východě jeho sláva dále stoupala a to nikoliv pouze pro jeho chutná semena, ale zejména pro opium, jež se získává z jeho nezralých makovic. V současnosti je mák pěstován v mírných a subtropických pásmech téměř celého světa a využívá se převážně jako potravina, především k výrobě oleje a v lékařství. Navzdory mezinárodním dohodám je však na řadě míst dodnes pěstován zejména jako "nelegální" zdroj opia.<sup>6</sup>

Podle užitkových vlastností rozeznáváme dva typy máku setého, a to olejný a opiový. Mák olejný se pěstuje u nás a v řadě zemí Evropy a pouze vymláčené makovice se někdy zpracovávají ve farmaceutickém průmyslu. Přitom se z naší produkce zpracovává v olejářském průmyslu jen menší část (12 - 18 %), většina se spotřebovává v domácnostech nebo v cukrářské výrobě a zbytek se exportuje. Stolní olej se získává lisováním za studena; tuhne v rostlinné máslo s bodem tuhnutí 18 °C. Má příjemnou chuť a lehkou stravitelnost. Hojně se využívá v některých oblastech Francie a Německa. Lisováním za tepla nebo extrakcí se získává polovysychavý olej, používaný k výrobě laků, fermeží, barev a mýdla. Velmi cennou základní surovinou pro výrobu důležitých léků jsou prázdné makovice se stopkami do délky asi 12,5 cm. Obsahují morfin (do 1 %), kodein, papaverin a řadu dalších alkaloidů. Mák opiový patří k sedmi geografickým poddruhům, které mají ve stěnách makovice silně rozvětvenou síť mléčnic.<sup>7</sup>

Všechny rostlinné části, protkané článkovanými mléčnicemi, jsou jedovaté mléčnou šťávou (stonek, listy, nezralé makovice). Jedovaté látky, tj. alkaloidy, jsou obsaženy v mléce, které po usušení a ztuhnutí představuje surové opium.

Opium je tvořeno ze tří čtvrtin slizem, kaučukem, pryskyřicí, bílkovinami, voskem, enzymy, solemi atd. Zbývající jednu čtvrtinu tvoří alkaloidy, organické kyseliny a lakton mekonin.

Alkaloidy jsou často vázány na některé organické kyseliny a částečně i kyselinu sírovou. Z makovice ve vhodném stadiu zralosti se sebere asi 0,2 g opia. Nezralé makovice (*Fruclus papaveris immaturi*), půlené, bez semen, obsahují asi 0,26 % alkaloidů. Jejich obsah velmi kolísá, u vyzrálých makovic může být až 0,35 %. Poněvadž mléčnice jsou rozloženy v celé rostlině kromě semen, jsou také jedovaté alkaloidy ve všech částech rostliny. Jejich obsah se však mění nejen během vegetační doby, nýbrž i den ode dne. Množství alkaloidů je závislé především na vlastnostech rostliny (tj. její příslušnosti k sortě); na prostředí (resp. na způsobu pěstování). Klíčící rostlinky nemají mléčné šťávy a tudíž ani alkaloidy. Semena obsahují průměrně 50 - 55 % oleje, glyceridy kyseliny linolové a olejové, 20 % bílkovin a lecithin.<sup>8</sup>

#### 1.4 Mák vlčí - *Papaver rhoeas* L.

Jednoletá, až 100 cm vysoká rostlina s jednoduchou nebo jen málo větvenou lodyhou, celou štětinatou a listnatou. Listy jsou jednou až dvakrát peřenoklané až peřenodílné s ostře zubatými úkrojky. Spodní listy jsou zúženy v řapík, horní jsou přisedlé. Krásné nachově červené, až 10 cm veliké květy jsou zprvu nící, pak vzpřímené. Mají zelený, štětinatý a brzo opadávající kalich, čtyři veliké, jemné a červené korunní plátky obvykle s černými skvrnami na spodní části. Tyčinky jsou černé a je jich mnoho. Blizna je zpravidla desetilaločná. Plody jsou obvejčité tobolky - makovice.<sup>9</sup>

V ČR roste jako častý plevel v obilných polích, dále roste na okrajích cest, rumišťích, úhorech a dalších podobných, lidmi ovlivněných stanovištích. Vyskytuje se převážně v nižších polohách na slunných místech. Obsahuje řadu alkaloidů, celkem je to asi 0,11 až 0,12 %. Hlavním alkaloidem je rhoeadin (asi 0,06 %) a dále alkaloidy allokryptopin, berberin, koptisin a další. Vedle nich jsou přítomny antokyanová barviva cyanin a mekocyanin, slizové látky, třísloviny, cukry a kyselina mekonová (chelidonová). Přítomné alkaloidy mírně tiší bolest a způsobují uklidnění. Při předávkování se otrava projevuje zvracením, únavou, bolestí břicha, v těžších případech se dostavují křeče a bezvědomí. Mák vlčí byl v minulosti užíván jako náhražka opia.<sup>10</sup>

Vlčí mák se později uplatňoval též v lidovém léčení. Odvar z korunních plátek uvolňoval hleny při kašli a působil jako uklidňující prostředek. Dnes se korunními plátky ještě někde přibarvují vína, destiláty, sirupy a někdy i léky. V některých státech se korunní plátky sbírají pro výrobu léků a čajů proti kašli, nachlazení ap.<sup>9</sup>

### 1.5 Rohatec růžkatý - *Glaucium coniculatum* (L.) Rudolph

Modravě ojíňená a odstále štětinatě chlupatá lodyha rohatce je jen chudě větvená. Listy má dělené v kopinaté úkrojky přisedající na lodyhu, zatímco přízemní listy bývají řapíkaté. Jednotlivé stopkaté květy mají korunní lístky červené zřídka oranžové až žluté s černofialovou, bíle lemovanou skvrnou. Tobolky jsou rovné, úzké až čárkovité a přibližně 20 cm dlouhé. Rohatec pochází z jižní Evropy, u nás se občas vyskytuje v nejteplejších krajích jako zavlečený druh. Roste ve vinohradech, na rumišťích, výslunných křovinatých stráních a polích, zejména na zásaditých půdách. Celá rostlina je nepatrně jedovatá kvůli přítomnosti alkaloidů (allokryptopin, glaucin, protopin a další). Pravděpodobně pro malý výskyt tohoto druhu a relativně nízký obsah účinných látek nebyly zaznamenány žádné otravy. Vyskytly se však dotykové alergie.<sup>11</sup>

### 1.6 Rohatec žlutý – *Glaucium flavum* Grantz

Dvouletá nebo krátce vytrvalá, 30 až 100 cm vysoká bylina. Lodyha je přímá, větvená, řídce chlupatá, ojíňená. Listy jsou střídavé, kožovité, šedozelené a chlupaté, přízemní jsou lyrovitě peřenosečné, lodyžní eliptické, laločnaté a objímající lodyhu srdčitou bází. Květy jsou 4četné, veliké až 8 cm v průměru, dlouze stopkaté, žluté, vzácně červené. Plodem je až 30 cm dlouhá, drsně bradavičnatá tobolka. Kاليšní lístky jsou dva a brzy opadávají. Rohatec roste na slunných stanovištích a dobře propustných, písčitých půdách. Je často pěstován na zahradách jako okrasná květina. Jeho toxicita je podobná jako u rohatce růžkatého.<sup>11,12</sup>

### 1.7 Sluncovka kalifornská - *Escholtzia californica* Cham.

V ČR jednoletá, trsnatá, 20 až 80 cm vysoká bylina ronící bezbarvé mléko. Lodyhu má přímou s listy s dělenými nitkovitými úkrojky. Květy jsou dlouze stopkaté, jednotlivé, 6 až 8 cm v průměru, oranžové, žluté nebo bílé, kališní lístky mají dva. Plodem je tobolka,

5 až 8 cm dlouhá. Dobře roste v chudších, dobře propustných půdách na teplém a slunném stanovišti. Často se vysazuje na zahrádkách jako dekorativní květina.

V tradiční indiánské medicíně byla sluncovka užívána při bolestech zubů, k uvolnění křečí a jako bylina obecně uklidňující, snižující úzkost, psychické napětí a tišící bolesti. Její účinky jsou podobné účinkům máku setého, ale jsou mnohem mírnější a není návyková, takže ji lze použít i u dětí, kdy může napomoci např. při psychicky podmíněném nočním pomočování. Používá se také při poruchách spánku. Sklízí se kvetoucí nať a podává se nejčastěji ve formě tinktury, nebo čaje. Droga obsahuje alkaloidy jako jsou např. protopin, chelerythrin, sanguinarin, homochelidonin, dále také glykosidy a flavonoidy. V zahraničí bývá nabízena pod názvem Californian Poppy (Kalifornský mák). Při vyšších množstvích může způsobit otravu, která se projevuje nevolností, boláním hlavy a mírně narkotickým stavem.<sup>11,13,14</sup>

## 1.8 Vlaštovičnick větší - *Chelidonium majus* L.

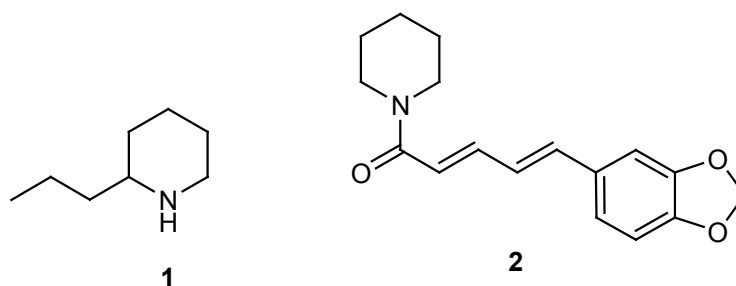
Vytrvalá, 30 až 100 cm vysoká bylina ronící oranžové mléko. V zemi vytváří tlustý oddenek z něhož vyrůstá větvená, chlupatá lodyha s dělenými listy. Tobolka je podlouhlá až čárkovitá. Má žluté, 4četné květy rostoucí v chudém okolíku. Roste na návších, zahradách, rumišťích, podél cest, zdí. Preferuje půdy výživné, vlhké, dusíkaté, mírně zastíněné.<sup>8,11</sup>

Vlaštovičnick obsahuje celou řadu alkaloidů. Ze všech orgánů rostliny vykazuje největší obsah kořen (až 2,5 % alkaloidů). Obsah alkaloidů a jejich poměr závisí na mnoha faktorech, zvláště na vegetačním období. Hlavním alkaloidem je chelidonin, který tvoří 40 - 70 % všech alkaloidů, dále pak protopin, allokryptopin, chelerytrin, sanguinarin, homochelidonin, koptisin, berberin, atd. Ve stopovém množství kořen obsahuje i chelirubin, chelilutin a makarpin.<sup>15</sup>

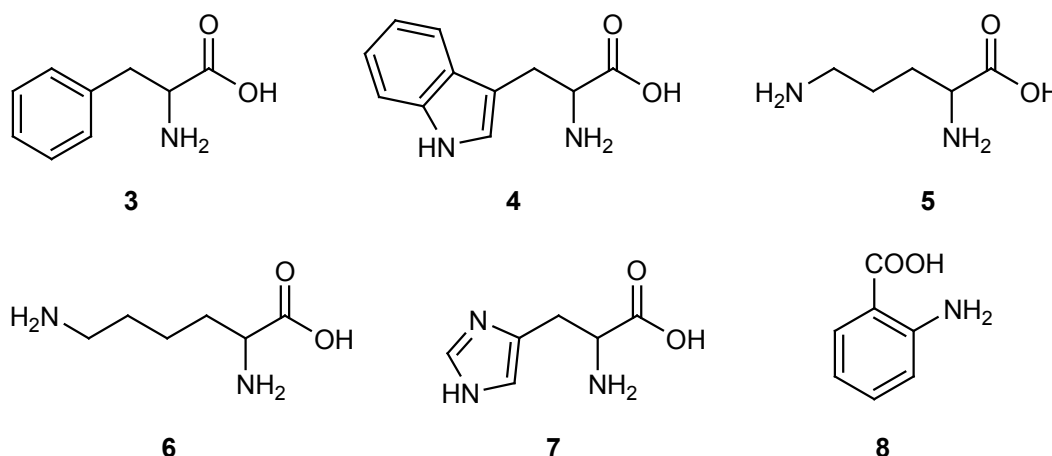
V nadzemní části se vedle chelidoninu, sanguinarinu, chelerytrinu, protopinu, koptisinu, allokryptopinu a chelirubinu nachází stylopin. Alkaloidy jsou obvykle vázány na kyselinu chelidonovou. Rostlina obsahuje i některé biogenní aminy jako např. cholin, methylamin, tyramin a histamin. Dalšími obsahovými látkami jsou flavonoidy a silice.<sup>16,17</sup>

## 2 ROZDĚLENÍ ALKALOIDŮ A JEJICH VYUŽITÍ

Alkaloidy jsou látky známé desítky let. Alkaloidy (z arab.-řec. al-ka-oid; zásadám podobný) jsou přírodní dusíkaté organické látky zásadité povahy. Většina jich je prudce jedovatá; často se jich používalo k travičství. Dnes se často jedná o drogy či o cenná léčiva. Mnoho alkaloidů vyniká mohutnými fyziologickými účinky, některé v menších dávkách jsou specifickými léky velké důležitosti. Chemický průmysl se snaží přírodní alkaloidy nahradit látkami synteticky připravenými. Uměle byly získány např. koniin **1** a piperin **2**. První alkaloidy byly pro svůj výrazný fyziologický účinek izolovány již od roku 1806.



Biogenese většiny alkaloidů se odvíjí od několika aminokyselin (fenylalanin **3**, tryptofan **4**, ornithin **5**, lysin **6**, histidin **7** a kyselina anthranilová **8**), což bylo prokázáno pomocí radioaktivních izotopů.<sup>18</sup>



Zpočátku nebyly mezi alkaloidy řazeny aminy, nyní se některé deriváty aminů označují jako protoalkaloidy a odvozují od příslušných aminokyselin, z nichž vznikají dekarboxylací. Rovněž některé terpenické a steroidní látky obsahují dusík vázaný v heterocyklu a lze je řadit k alkaloidům. Společnou vlastností alkaloidů je bazicita

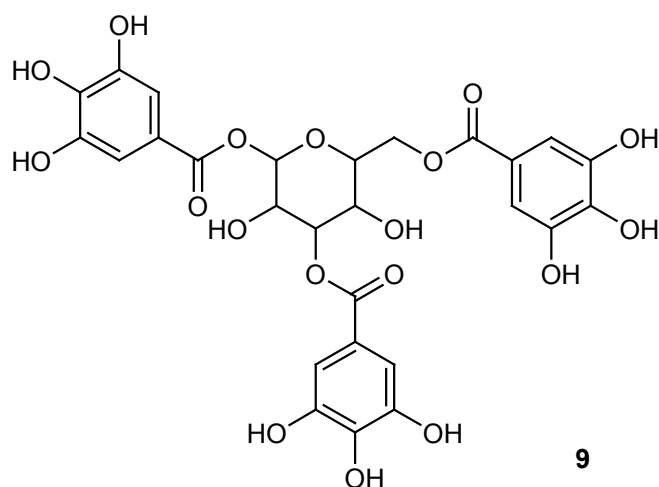
vyvolaná přítomností atomu dusíku v molekule, a to nejčastěji dusíku umístěného v heterocyklu.

Alkaloidy jsou lipofilní, ve vodě málo rozpustné, většinou pevné a bezbarvé. Jsou obsaženy především ve vyšších rostlinách, i když byly prokázány i v některých plavuních, přesličkách a houbách. U živočichů se vyskytují vzácně, příkladem může být exkret žlázy mloka.<sup>18</sup>

Zpravidla rostlina obsahuje jeden alkaloid jako hlavní a ten je doprovázen řadou alkaloidů vedlejších, většinou strukturně podobných. Rovněž i složení alkaloidů v jednotlivých částech rostliny (semena, květ, nať) bývá podobné, ale existují výjimky (semena máku setého neobsahují žádné alkaloidy a lze je bezpečně používat jako kuchyňskou surovinu, jinak celá rostlina alkaloidy obsahuje). Obsah alkaloidů se mění zevními vlivy působícími na rostliny, kolísá během vegetace a zpravidla se snižuje či se tvorba zastavuje při začátku kvetení.

Význam alkaloidů pro rostlinu není jednoznačně vyjasněn. Předpokládá se, že jejich prudký účinek může být ochranou před býložravci a parazity. Dále se uvažuje, že alkaloidy mohou být dusíkatými odpadními látkami rostlinného organismu, ale rostlinám se často dusík nedostává, pak by zřejmě měly umět metabolizovat alkaloidy zpět. Biosynthesa alkaloidů je pro rostlinu energeticky náročná a vyžaduje účast specifických enzymů (aminoxidasy), a proto musí mít nezanedbatelný význam. Ten nám ale prozatím uniká.

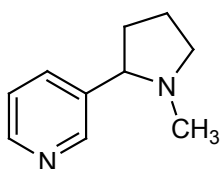
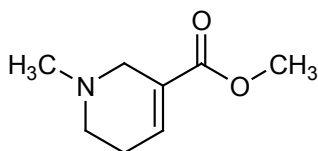
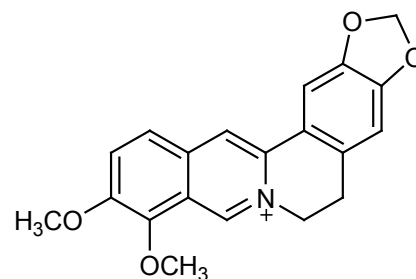
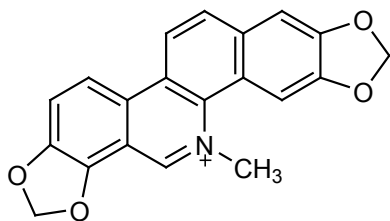
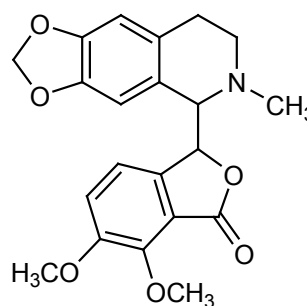
Velmi zřídka je nacházíme ve formě volné, nejčastěji jsou vázány na tříslvou **9**, jablečnou (2-hydroxybutandiová kyselina) nebo šťavelovou kyselinu (ethandiová kyselina).



Hromadí se nejvíce v plodech, listech, kořenech nebo v kůře. Izolace alkaloidů z přírodních materiálů se provádí různými metodami. Mnohé těkají s vodními parami, takže mohou být snadno odděleny. Netěkavé po extrakci vodou nebo lihem vážeme na

minerální kyselinu, za sníženého tlaku zahustíme, zbavíme tuku, chlorofylu, pryskyřice a po přidání roztoku nějaké alkalické látky extrahujeme vhodným organickým rozpouštědlem. Mnohdy využíváme té vlastnosti, že alkaloidy tvoří s některými kyselinami (např. fosfomolybdenová, fosfovolframová, chlorozlatitá, chloroplaticitá) významné sraženiny.

Většina z nich jsou látky dobře krystalizující, ale některé alkaloidy jsou kapaliny (koniin **1**, nikotin **10**, arekolin **11**). Amorfní jsou ergotoxin, berberin **12**. Ve vodě jsou většinou málo rozpustné, ale organická rozpouštědla (chloroform, ether, benzen) je rozpouštějí dobře. Všechny mimo berberin a sanguinarin **13** jsou bezbarvé, některé však v podobě solí fluoreskují (sírán chininu). Většinou jsou jejich molekuly chirální a tedy jejich roztoky jsou opticky aktivní, obvykle levotočivé. Bazicitu alkaloidů značně kolísá, chinin např. může tvořit karbonát, kdežto soli hydrastinu **14** jsou úplně hydrolyzovány. Alkaloidy příbuzných rostlin obvykle mají podobné vlastnosti, mluvíme proto o alkaloidech skupiny atropinové, kokainové, strychninové, chininové, o skupině alkaloidů z kurare a z opia.<sup>18</sup>

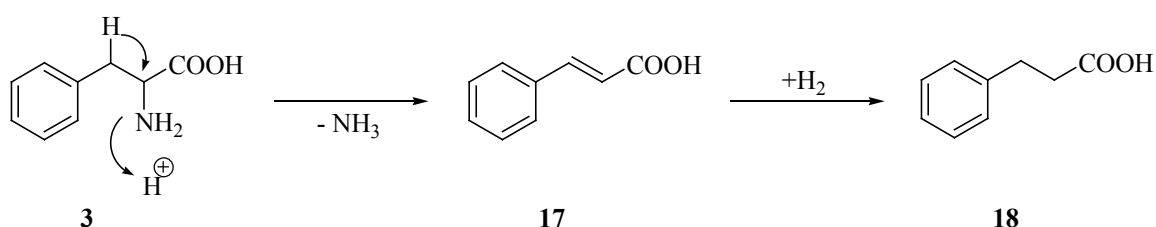
**10****11****12****13****14**



## 2.1 Isochinolinové alkaloidy

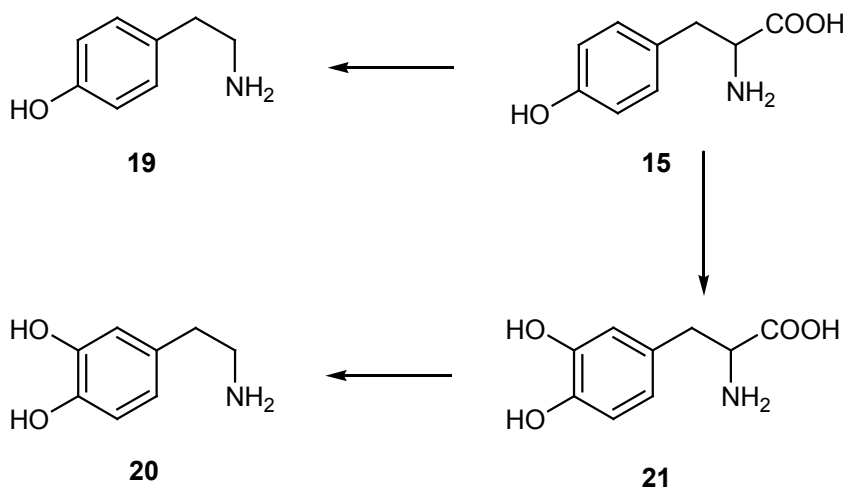
Tento typ alkaloidů je v přírodě velice rozšířen, člení se na několik skupin podle základního skeletu, z nichž se zaměříme na pouze na dva typy.

Isochinolinové alkaloidy jsou poměrně početná skupina látek sekundárního metabolismu. Jejich využití v rostlinách je stále předmětem diskuzí mezi odborníky. Prekurzorem pro biosyntézu isochinolinových alkaloidů je aminokyselina tyrosin.<sup>17,19</sup> Prekurzorem aminokyseliny tyrosinu **15** je fenylalanin **3**. Eliminace amoniaku z této struktury poskytuje kyselinu skořicovou **17**. Kyselina hydroskořicová **18**, její redukovaná forma, je součástí fenylethylisochinolinových alkaloidů (**Schéma 1**).<sup>20</sup>



**Schéma 1**

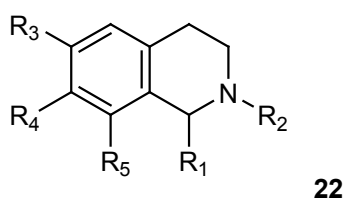
**Schéma 2** zobrazuje důležité kroky konverze tyrosinu **15** v rostlinném organismu. Rostliny produkující tyrosin **15** obsahují všechny tyto složky, které jsou zároveň stavebními jednotkami isochinolinových alkaloidů. *N*-methylované a *O*-methylované deriváty tyraminu **19** a dopaminu **20** jsou součástí přírodních alkaloidů. Hydroxylací tyrosinu **15** vzniká dihydroxyfenylalanin (DOPA) **21**.<sup>20</sup>



**Schéma 2**

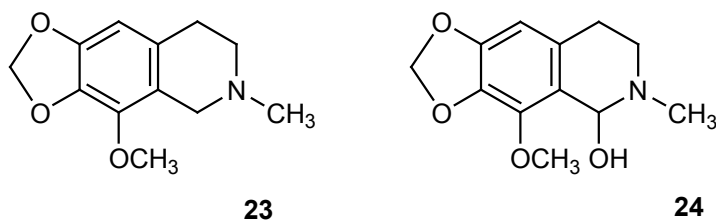
### 2.1.1 Jednoduché báze

Nejjednodušší isochinolinové báze jsou většinou deriváty 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu **22**. Byly nalezeny v několika rostlinách čeledi opunciovité (*Opuntiaceae*), dále v rostlině *Salsola Richteri*, čeleď merlíkovité (*Chenopodiaceae*), v rostlině *Cytisus proliferus*, čeleď vikvovité (*Viciaceae*), v některých rostlinách podčeledi *Fumarioideae* a v máku, čeleď mákovité (*Papaveraceae*).<sup>21</sup>



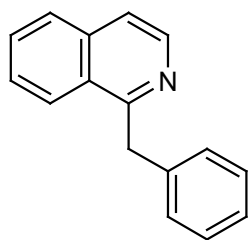
#### 2.1.1.1 Hydrokotarnin

Hydrokotarnin **23** byl nalezen v máku setém resp. v opiu. Lze jej získat štěpením narkotinu nebo z kotarninu **24**. Jeho sumární vzorec je C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>. Tvoří bezbarvé krystalky.<sup>21</sup>

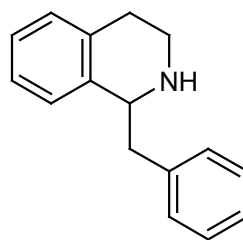


### 2.1.2 Alkaloidy benzylochinolinové

Poměrně početná a velmi charakteristická skupina bází isochinolinové řady je odvozena od 1-benzylochinolinu **25**. Pouze alkaloidy papaverin a xanthalin jsou odvozené od struktury plně aromatické. Ostatní báze jsou založeny na struktuře 1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu **26**.<sup>21</sup>



25



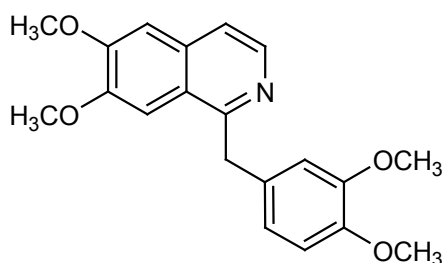
26

Vyskytují se převážně v čeledích mákovité (*Papaveraceae*), zeměděmovité (*Fumariaceae*), dřišťálovité (*Berberidaceae*), lunopodovité (*Menispermaceae*), pryskyřníkovité (*Ranunculaceae*) a v některých dalších. Obecně tato skupina alkaloidů vykazuje antimikrobiální, antimalarické a cytotoxické účinky.<sup>21</sup>

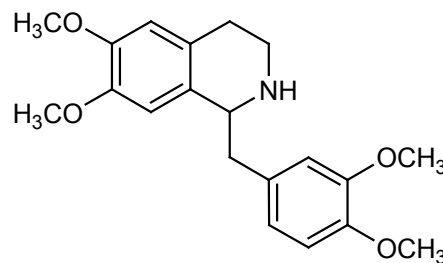
### 2.1.2.1 Papaverin

Papaverin **27** tvoří bezbarvé krystalky. Jeho sumární vzorec je  $C_{20}H_{21}NO_4$ . Je obsažen v máku setém zvláště před dobou zrání. V opiu je obsažen v množství do 1 %.<sup>21</sup>

Papaverin vzniká dehydrogenací meziproductu norlaudanosinu **28**. Jeho cyklizací vzniká plně aromatický protoberberinový skelet.<sup>20</sup>



27



28

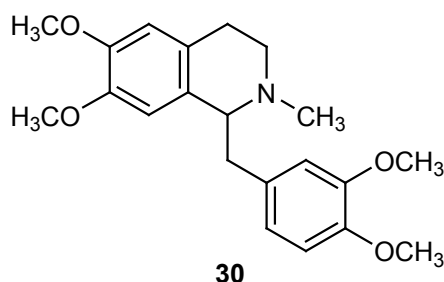
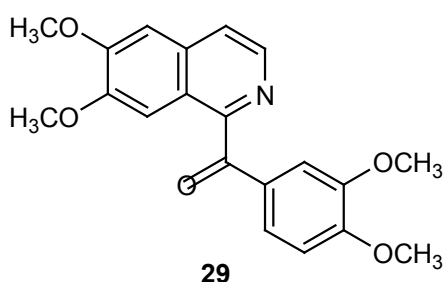
Papaverin postrádá účinek na centrální nervovou soustavu. Uvolňuje stahy hladkého svalstva. Stejně ovlivňuje cévní, plicní a střevní hladkou svalovinu. Tento alkaloid působí na srdeční sval podobně jako chinidin - vzniká riziko arytmií a hypotenze (snížení krevního tlaku). Intoxikace může zahrnovat kromě působení na kardiovaskulární systém také bolesti hlavy, zácpu, závratě a pocení.<sup>22</sup>

Z papaverinu byla syntetizovaná řada obdobných sloučenin z nichž mnohé jsou prakticky použitelné, jako např.: eupaverin - lék na uvolnění hladkého svalstva. Kromě toho byla syntetizována i řada obdůb, dokonce s pyridinovým, thiofenovým nebo furanopyridinovým jádrem místo 1-benzylové skupiny.

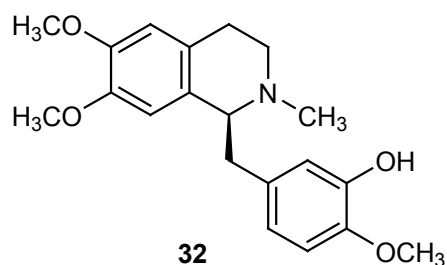
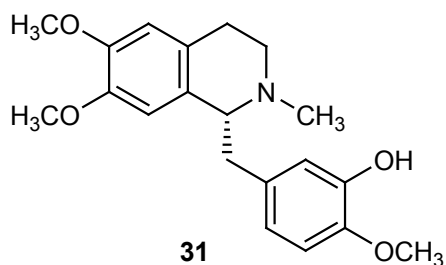
V lékařství se jej používá jako spasmolytika (lék uvolňující křeče) při průjmech, žlučových či ledvinových kolikách. Používá se také k léčbě impotence, aplikuje se injekčně, většinou ještě ve směsi s jinou látkou.<sup>23,24</sup>

### 2.1.2.2 Ostatní alkaloidy této skupiny

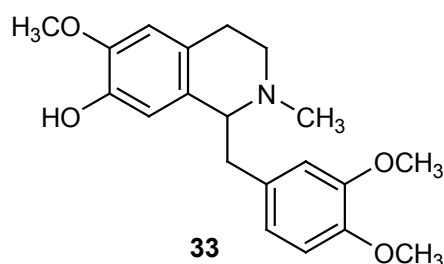
Další alkaloidy izolované z rostlin čeledi mákovitých spadajících do skupiny benzylozocholinových alkaloidů byly zahrnuty do této kapitoly, jelikož o těchto bázích není dostatek přístupných informací. Patří sem přirozené alkaloidy izolované z opia. V opiu jsou však obsaženy v malém množství. Tvoří bezbarvé krystaly. Jejich využití v lékařství je minimální. Xanthalin **29** se sumárním vzorcem  $C_{20}H_{19}NO_5$  vzniká oxidací papaverinu **27**. Laudanosin **30** má sumární vzorec  $C_{21}H_{27}NO_4$ . Jde o křečový jed působící na extrapyramidový systém a střední mozek.<sup>22</sup>



Dalším alkaloidem je laudanidin **31**, jeden z optických antipodů racemického laudaninu **32**, který jej doprovází v opiu. Jejich sumární vzorec je  $C_{20}H_{25}NO_4$ . Laudanidin **31** je toxická látka, která působí jako křečový jed strychninového typu.



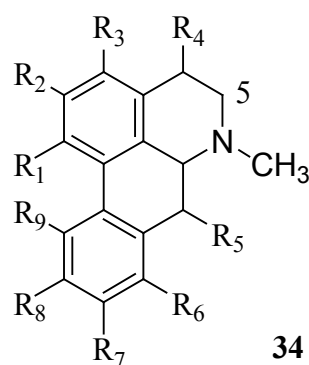
Kodamin **33** je konstitučním izomerem laudanidinu, tudíž má i stejný sumární vzorec.<sup>21,22</sup>



### 2.1.3 Aporfinové alkaloidy

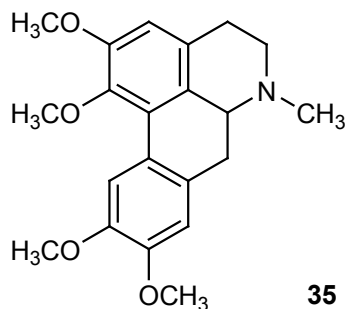
Aporfinové báze zahrnují poměrně velkou oblast (kolem 500 zástupců) příbuzných struktur. Tyto alkaloidy se vyskytují převážně v čeledi mákovité (*Papaveraceae*), lunoplodovité (*Menispermaceae*), pryskyřníkovité (*Ranunculaceae*), ale také jsou obsaženy v řadě dymnivek (*Corydalis*), srdcovek (*Dicentra*), žluťuše (*Thalictrum*), růžkatci (*Glaucium*), šácholanu (*Magnolia*) a řadě jiných méně obvyklých rostlin. Jsou založeny na struktuře aporfinu a jsou geneticky velmi blízko spjaty s bázemi benzylochoolinovými.<sup>21</sup>

Struktura aporfinových alkaloidů vzniká radikálovým párováním dvou aromatických jader benzylochinolinů. Mimo polohu C-5 bývají aporfiny **34** substituovány ve všech polohách skeletu, včetně dusíkového atomu N-6.<sup>20</sup>



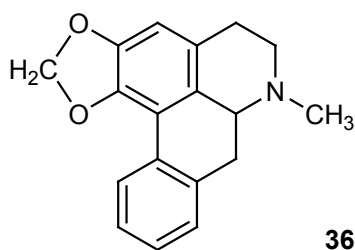
#### 2.1.3.1 *Glaucin*

Sumární vzorec báze je  $C_{21}H_{25}NO_4$ .<sup>21</sup> Glaucin **35** se užívá jako účinný prostředek proti kašli a bronchiálnímu astmatu, je považován za "nepravé opium", působí také jako antagonist adrenalinu.<sup>25</sup> Používá se i do pleťových krémů na redukci tuku v obličejových partiích.<sup>26</sup> Je obsažen v rohatci žlutém a rohatci růžkatém.<sup>25</sup>

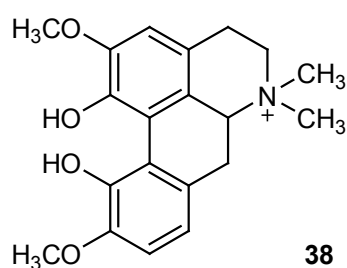
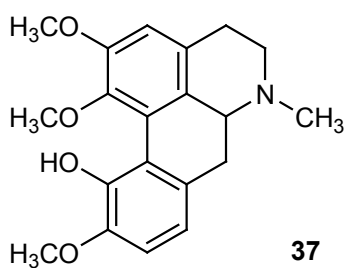


### 2.1.3.2 Ostatní alkaloidy této skupiny

Tyto alkaloidy, kromě roemerinu **36**, byly izolovány z rohatce žlutého. Roemerin, se sumárním vzorcem  $C_{18}H_{17}NO_2$ , byl nalezen v máku vlčím.



Isokorydin **37**, se sumárním vzorcem  $C_{20}H_{23}NO_4$ , se vyskytuje mimo rohatce žlutého i v rohatci růžkatém. Magnoflorin **38**, zvaný též *N*-methylkorytuberin, má sumární vzorec  $[C_{20}H_{24}NO_4]^+$  a byl ještě nalezen ve vlašovičnicku větším.<sup>21</sup>



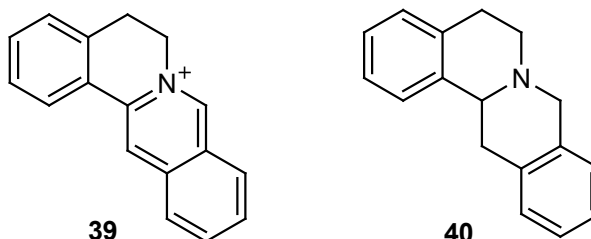
### 2.1.4 Protoberberinové alkaloidy

Báze protoberberinového typu jsou v přirozeném materiálu poměrně hojné a ponejvíce se s nimi setkáváme v různých rostlinách rodu dymnivek (*Corydalis*), dřišťálu (*Berberis*), zemědýmu (*Fumacia*), vlašovičnicku (*Chelidonium*), vodílký (*Hydrastis*), srdcovky (*Dicentra*), růžkovatce (*Glaucium*) a žluťuchy (*Thalictrum*).<sup>21</sup>

Alkaloidy s berberinovým skeletem zaujímají poměrně velkou skupinu alkaloidů, které jsou intenzivně studovány již desítky let. V rostlinách se tyto látky vyskytují často

společně s benzofenanthridinovými alkaloidy, proto mnoho studií těchto látek (např. na biologickou aktivitu) je prováděno společně. Protoberberinové alkaloidy zahrnují několik možných strukturních variací.

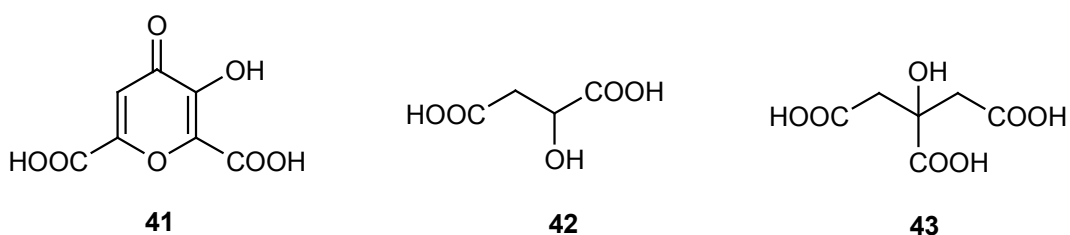
Kvartérní formy **39** tvoří asi  $\frac{1}{4}$  všech protoberberinů, ostatní protoberberiny se vyskytují v tetrahydroformě **40**. Kvartérní berberiny mohou dále reagovat za vzniku dihydroprotoberberinu.<sup>20</sup>



#### 2.1.4.1 Berberin

Berberin **12** je velmi rozšířená báze o sumárním vzorci  $[C_{20}H_{18}NO_4]^+$ . Byl nalezen v řadě rostlin včetně vlašovičnicku většího a máku vlčího.<sup>21</sup>

Vyskytuje se převážně ve formě solí s kyselinou chelidonovou (mekonovou) **41**, jablečnou **42** a citronovou **43**. Jeho obsah je v rostlině rozmanitý v závislosti na jejích částech. V kořeni je až 1,4 % alkaloidů, v nati 0,5 %, v nezralých plodech 1,5 % a v oranžově zbarvené mléčné šťávě až 4 %.<sup>18</sup>

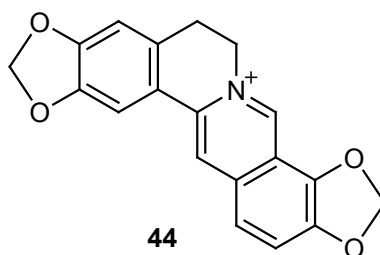


Z přirozeného materiálu se obvykle získává ve formě síranu. Je středně toxický, hlavními symptomy intoxikace jsou ztráta mobility a útlum dýchání. Látka je potenciálně mutagenní a karcinogenní. Alkaloid vykazuje silné protizánětlivé účinky, a to na celou řadu mikroorganismů, jako jsou např. stafylokoky, streptokoky, původce průjemových onemocnění (např. salmonela), úplavice, cholery, giardiózy (střevní onemocnění způsobené bičíkovcem lamblíí), infekcí močových cest (*Escherichia coli*) nebo vaginální mykózy způsobené kvasinkou *Candida albicans*. Vedle toho berberin zvyšuje imunitu (zvyšuje

počet a aktivitu makrofágů). Berberin se také testuje na léčení cukrovky, rakoviny prostaty, plic, kůže, prsu a jater, srdeční arytmie, leukemie i Alzheimerovy choroby.<sup>27-29</sup>

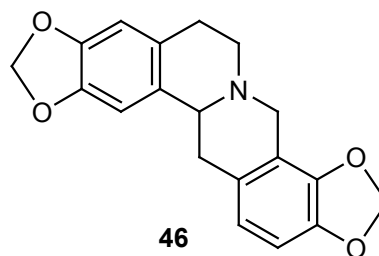
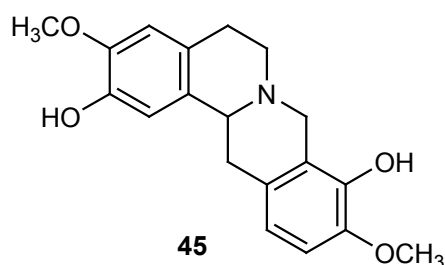
#### 2.1.4.2 Koptisin

Koptisin **44** byl připraven oxidací tetrahydrogenderivátu (stylopinu **46**) dříve, než byl nalezen jako přirozená báze. Jeho sumární vzorec je  $[C_{19}H_{14}NO_4]^+$ .<sup>21</sup> Koptisin uklidňuje sliznice dýchacích cest. Je obsažen spolu s dalšími protoberberinovými alkaloidy například v rostlině zvané Koptis čínský (*Coptis chinensis*), která se používá při bolestech srdce, červených a zduřelých očích, po otravách z drog a alkoholu. Dále při dysenterii, akné, průjmech, krvácení z nosu, úžehu, hepatitidě, gastritidě a zevně při vředech, akné, hnisavých infektech a popáleninách. Omezuje množení grampozitivních bakterií.<sup>30</sup> Je obsažen v máku vlčím, v rohatci růžkatém a ve vlašovičnicku větším.<sup>21</sup>



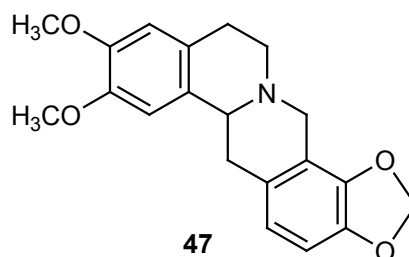
#### 2.1.4.3 Ostatní alkaloidy této skupiny

Skoulerin **45**, jehož sumární vzorec je  $C_{19}H_{21}NO_4$ , se vyskytuje v rohatci žlutém a rohatci růžkatém. Byl izolován v levotočivé formě. Stylopin **46** má sumární vzorec  $C_{19}H_{17}NO_4$  a je obsažen ve vlašovičnicku větším a rohatci růžkatém. Byl získán ve formě obou antipodů i racemátu.<sup>1</sup>



Posledním alkaloidem v této skupině je sinaktin **47** se sumárním vzorcem  $C_{20}H_{19}NO_4$ . Syntéza tohoto alkaloidu byla provedena ještě dříve, než byla látka izolována jako přirozená báze. Vyskytuje se ve vlčím máku.<sup>21</sup>



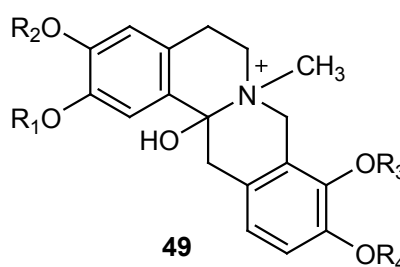
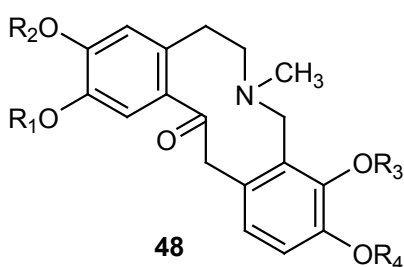


### 2.1.5 Protopinové alkaloidy

Přestože je skupina těchto alkaloidů velmi málo zastoupena (přibližně 16 zástupců), jsou tyto alkaloidy velmi často nacházeny v rostlinách ve směsi s jinými alkaloidy, i když jen v malém množství. Báze skupiny protopinu jsou velmi úzce spjaty s bázemi tetrahydroprotoberberinovými.

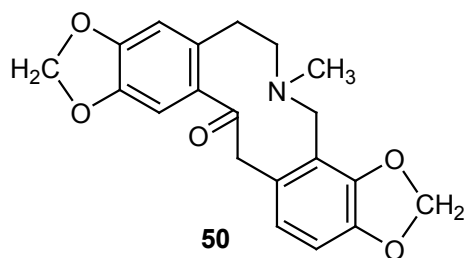
Nejčastěji se vyskytují v čeledích mákovité (*Papaveraceae*), zemědýmovitě (*Fumariaceae*), dříšťálovité (*Berberidaceae*), pryskyřníkovité (*Ranunculaceae*) a routovité (*Rutaceae*) převážně v rodech dymnivka, srdcovka, rohatec a vlašovičnik. Protopin je též běžným alkaloidem máku setého.<sup>21</sup>

Alkaloidy se mohou vyskytovat ve dvou formách a to buď jako báze **48**, nebo ve formě soli **49**. Sůl vzniká z báze reakcí terciálního dusíku a uhlíku s oxoskupinou. Farmakologické využití této skupiny nebylo tak rozsáhle studováno, vzhledem k nízkému počtu zástupců. Nicméně protopinové alkaloidy vykazují příznivé účinky na kardiovaskulární systém.<sup>31</sup>



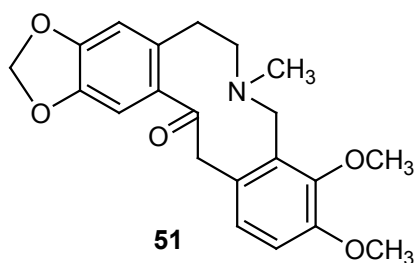
#### 2.1.5.1 Protopin

Protopin **50** je běžný alkaloid vyskytující se v řadě rostlin. Jeho sumární vzorec je  $C_{20}H_{19}NO_5$ . Z báze byl získán alkaloid protoberberinové skupiny stylopin **46**. Protopin i stylopin se používají například jako surovina pro výrobu ukrainu, léku proti endokrinopatiím (onemocnění a poruchy žláz s vnitřní sekrecí). Je obsažen v máku setém, sluncovce kalifornské, rohatici růžkatém a ve vlašovičniku větším.<sup>21,32</sup>



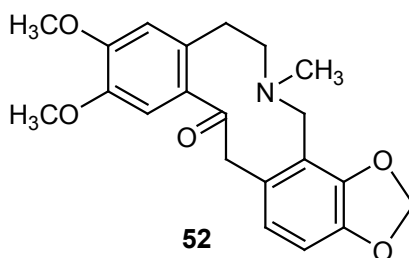
### 2.1.5.2 Allokryptopin

Allokryptopin **51** má sumární vzorec C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>. Působí jako křečový jed. Ve velkých dávkách způsobuje centrální ochrnutí, nebo lokální umrtvení.<sup>22</sup> Je obsažen v máku vlčím, v rohatci žlutém, rohatci růžkatém, ve sluncovce kalifornské a vlašovičniku větším.<sup>21</sup>



### 2.1.5.3 Kryptopin

Kryptopin **52** má sumární vzorec C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>, a tvoří bezbarvé krystalky. Je známá přeměna kryptopinu na protopin. Báze se nachází v máku setém.<sup>21</sup>



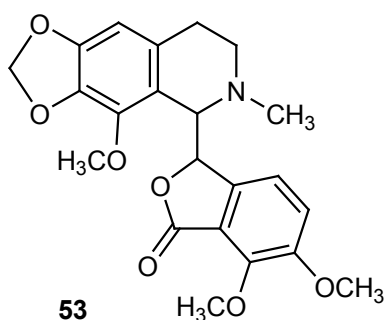
## 2.1.6 Alkaloidy ftalidisochinolinové

### 2.1.6.1 Narkotin

Narkotin **53**, neboli také noskabin, je jedním z hojně zastoupených opiových alkaloidů a byl jako druhý izolován v čisté formě hned po morfinu. Zdrojem této látky je mák setý.

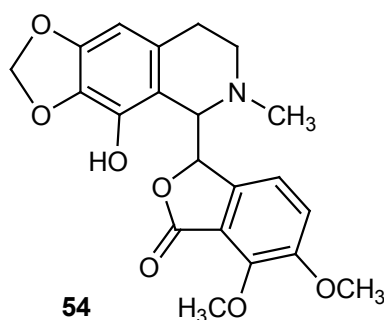
Je to krystalická látka, ve vodě málo rozpustná, o sumárním vzorci  $C_{22}H_{23}NO_7$ . Jeho obsah v máku setém kolísá od 0,008 do 0,276 %. Obvykle se získává z opia, kde je narkotin obsažen v množství 0,76 - 6,4 %. Obsah narkotinu klesá se sušením opia. Při kouření opia narkotin sublimuje a asi z 15 % může být z kouře regenerován. V popelu obsažen není.<sup>21</sup>

Působí podobně jako papaverin **27**. Terapeuticky je jen vzácně používán k utlumení kašle. Má oproti morfiu podstatně slabší narkotický i analgetický účinek. Tyto účinky jsou silnější u některých jeho derivátů. Díky narkotinu mají být zesíleny účinky morfia a má být snížena toxicita. Používá se jedině ve směsi s některými opiovými alkaloidy. V lékařství se ho užívá řídce jako léku při nervových nemocích a při křečích.<sup>33</sup>



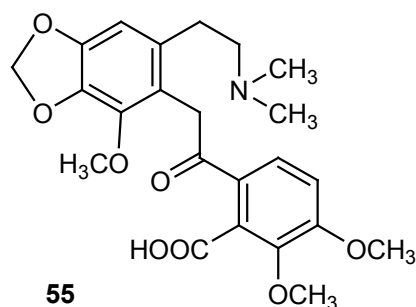
#### 2.1.6.2 Narkotolin

Narkotolin **54** byl izolován z opia ze směsi bází rozpustných v louhu po oddělení morfia. Obsah v opiu tvoří asi 0,01 %. Jeho sumárním vzorcem je  $C_{21}H_{21}NO_7$ .<sup>21</sup>



#### 2.1.6.3 Narcein

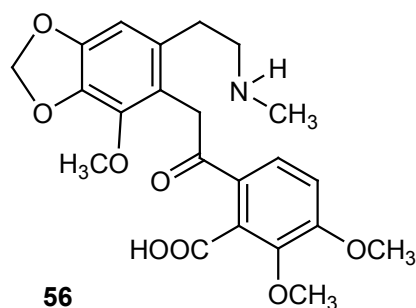
Narcein **55** byl izolován z opia, kde je obsažen v 0,1 - 0,2 %. Sumární vzorec alkaloidu je  $C_{23}H_{27}NO_8$ . Báze se získá z matečných louhů po izolaci hlavních opiových bází.<sup>21</sup> Dříve byl narcein používán jako hypnotikum a sedativum. Jeho účinek byl slabší než u morfia, ale jejich kombinací byl účinek zesílen.<sup>34</sup>



55

#### 2.1.6.4 Nornarcein

Nornarcein **56** byl izolován z opia, z matečných louhů po krystalizaci narceinu **55**. Původně byl nazván oxynarkotin. Sumární vzorec má C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>.<sup>21</sup>



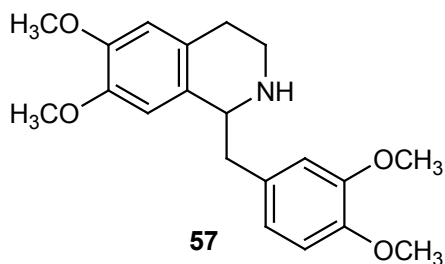
56

#### 2.1.7 Alkaloidy fenanthrenisochinolinové

Tyto báze se získávají z máku setého, přičemž obvyklou hlavní surovinou bývá opium, kde tvoří větší část účinných látek. Hlavním zástupcem těchto bází je morfin.<sup>21</sup>

Mimo přírodní zástupce morfin, kodein a thebain se sem řadí například polosyntetický heroin, který lze připravit acetylací morfinu.

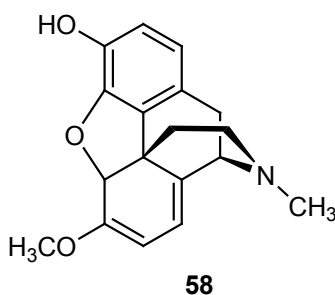
Alkaloidy morfinanového typu vznikají z meziproductu norlaudanosinu **57**.<sup>17</sup>



57

### 2.1.7.1 Oripavin

Jeho sumárním vzorcem je  $C_{18}H_{21}NO_3$ . Byl izolován z máku východního. Původně byly z této rostliny izolovány narkotin **53**, morfin, protopin **50**, thebain, isothebain a glaucin **35**. Dalším výzkumem byl zjištěn pouze thebain a oripavin **58**. Mák obsahuje asi 0,15 % tohoto alkaloidu.<sup>21</sup> Pro svou vysokou toxicitu se v lékařství moc nevyužívá.



Oripavin **58** je možné přeměnit methylací pna thebain a ten na kodein. Je to tedy alkaloid, který může sloužit jako surovina pro výrobu různých léčiv včetně nenávykových analgetik a přitom není návykový. Vyrobít z něj morfin nebo heroin je složité.<sup>21</sup>

V lékařství se tedy využívají jeho deriváty na chronické bolesti, bolesti při rakovině, bolestivých zraněních a podobně. Zneužívá se také k syntézám na jiné opiové deriváty.<sup>35</sup>

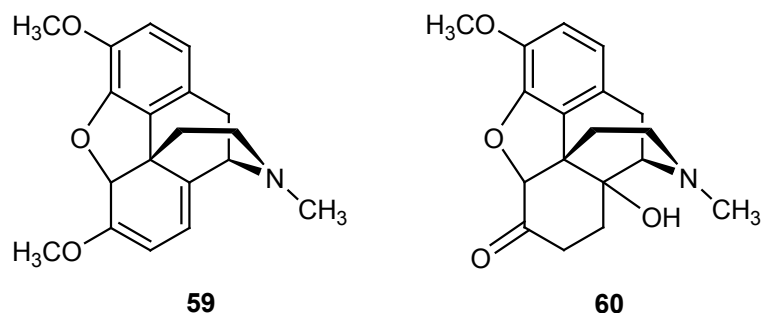
### 2.1.7.2 Thebain

Thebain **59**, neboli paramorfin, se sumárním vzorcem  $C_{19}H_{21}NO_3$ , byl poprvé izolován z opia. Tento alkaloid obsahuje jen mladá rostlinka, stárnutím se objevuje isothebain.<sup>21</sup>

U máku setého tvoří thebain mezistupeň na cestě syntézy morfinu. Jako hlavní zdroj se dosud využíval vytrvalý druh mák listenatý (*Papaver bracteatum*), jehož hlavním alkaloidem je thebain. Ten však nelze použít pro produkci thebainu, protože jeho pěstování v našich podmínkách je neekonomické. V roce 1997 byla v Austrálii (Tasmánie) registrována mutagenezí vzniklá odrůda máku setého Norman, která obsahuje místo morfinu alkaloidy thebain a oripavin **58**.<sup>36</sup>

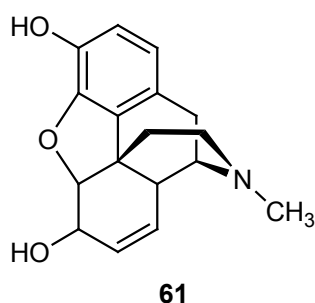
Thebain je silnější stimulant, ale slabší analgetikum než morfin. Je výrazně toxický s aktivitou podobnou strychninu. Inhibuje cholinesterasy, stimuluje centrální nervovou soustavu, uvolňuje histamin z tkání. Vyšší dávky způsobují křeče. Je obsažen také v máku východním.<sup>22</sup>

Thebainová surovina se využívá pro výrobu nového léku oxycodon **60** (USA), který se uplatňuje pro tlumení intenzivních bolestí zvláště u nevléčitelných pacientů.<sup>22</sup>



### 2.1.7.3 Morfin

V čisté podobě morfin **61** jako první izoloval lékárník Friedrich Sertürner roku 1805 a jeho struktura nebyla dostatečně objasněna před rokem 1925, což je poměrně dlouhá doba.<sup>19</sup>



Jeho sumárním vzorcem je  $C_{17}H_{19}NO_3$ . Tvoří přibližně 10 % hmotnosti surového opia.<sup>21</sup> Používá se primárně v lékařství jako silné analgetikum a též jako surovina na výrobu dalších opioidů morfinového typu (například kodeinu, ethylmorfinu, hydromorfonu, diamorfinu – známého spíše jako heroin a folkodinu).<sup>17</sup>

Je prototypem silných analgetik, taktéž i referenční látkou skupiny, k níž se vztahuje účinnost ostatních opioidů. Jeho účinky na organismus i psychiku vyplývají z jeho působení na speciální tzv. opioidní receptory, které se nacházejí hlavně v mezimozku, míše a limbickém systému (část mozku, která má vztah k různým instinktům včetně rozmnožovacího). Chová se jako falešný neurotransmitter, obsazuje receptory a funguje jako blokátor monoaminů. Neurony vytvářejí další receptory, čímž zvyšují citlivost. Proto tolerance na tuto látku stoupá a po náhlém přerušení jejího přísunu dochází k nadměrné reakci neuronů. Díky svému působení v páteřním kanále, narušuje přenos signálu bolesti.

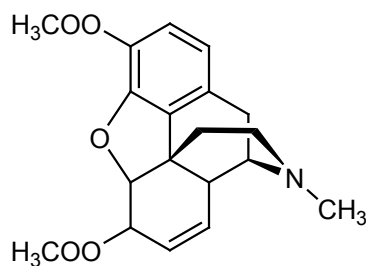
Zpráva o tom, že vás třeba bolí noha, prostě nedorazí do mozku - necítíte bolest. Jeho možnosti účinně tlumit bolest se hojně využívaly už za americké občanské války. V období 1. světové války se k těmto účelům užíval téměř masově.<sup>37</sup>

Při užívání je rychle návykový. Morfin **61** je omamná látka a kromě svého použití v medicíně je též zneužíván jako droga nebo surovina k výrobě heroinu.

Obvykle se podává morfin k tlumení akutních i chronických nesnesitelných bolestí po úrazech, chirurgických operacích nebo infaktu myokardu. Rovněž se používá při předoperační přípravě. Dále působí jako spasmolytikum.<sup>38</sup> V současnosti se již zřídka používá při těžkém, neztišitelném kašli při zhoubných onemocněních dýchacích cest (neúčinkuje-li kodein dostatečně) a zcela výjimečně (jako účinná látka opiové tinktury) na utlumení jinak nezvládnutelného průjmu.<sup>22,37</sup>

### Heroin

Heroin **62**, nebo také diacetylmorfin má sumární vzorec  $C_{21}H_{23}NO_5$ . Je to polosyntetický opioid, derivát alkaloidu morfinu, z něhož se připravuje acetylací bezvodou kyselinou octovou. Bílá krystalická forma je většinou jeho sůl s kyselinou chlorovodíkovou, diacetylmorfin hydrochlorid. Je silně návykový. Účinky je podobný spíše morfinu.



**62**

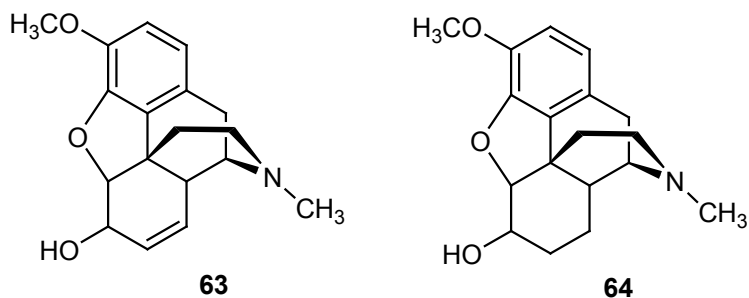
Heroin **62** jako léčivo byl zaveden roku 1898 Bayerovými závody. Okruh léčebných indikací heroinu se zpočátku vztahoval jen na onemocnění dýchacích cest. Počátkem 20. století se však začal využívat na všechna možná onemocnění. Heroin se používal na léčení onemocnění dýchacích cest, kardiální onemocnění s dušností, dysfagii (porucha polykání), onemocnění pohlavních orgánů, psychiatrická onemocnění a na odvykání závislosti na morfinu. Používal se také jako analgetika a premedikace při narkózách. Heroin pronikl i do

dětského zdravotnictví. Byl používán na léčení černého kašle, kdy se nasazoval malým dětem včetně kojenců.<sup>39,40</sup>

V dnešní době je heroin mezinárodně kontrolován podle „*Jednotné Úmluvy o omamných látkách*“, která jej zařazuje do kategorie IV k omezenému použití ve zdravotnictví ve zdůvodněných případech a k níž bývalé Československo přistoupilo ratifikací dne 23. listopadu 1963. V České republice podléhá v souladu s touto konvencí ustanovením *Zákona č. 167/1998 Sb. O návykových látkách a o změně některých dalších zákonů* ve znění dalších právních předpisů. U nás, stejně jako v mnoha jiných státech, je výroba, držení a prodej heroinu nelegální, ale například v Anglii je pod jménem *Diamorphine* k dostání na lékařský předpis.<sup>41</sup>

#### 2.1.7.4 Kodein

Kodein **63**, jinak zvaný methylmorfin, byl poprvé izolován v roce 1832 Pierrem Jeanem Robiquetem jako nečistota vyskytující se ve várce morfinu **61**. Po jeho izolaci ze surového opia v 1. polovině 19. století se stal součástí řady léků, aniž by byl zneužíván. Kodein sám o sobě má jen malé euforizující účinky. V 70. letech tohoto století byl objeven způsob, jak poměrně snadno dostupný kodein upravit na účinnější derivát braun **64** (dihydrokodein - droga). Ten se stal co do šířky domácí výroby a užívání českou specialitou.<sup>42</sup>



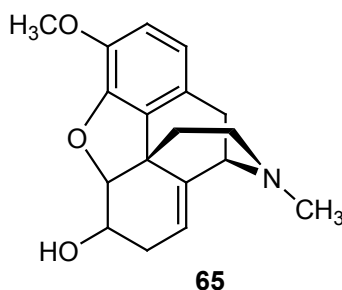
Sumární vzorec alkaloidu je C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>.<sup>21</sup> Kodein **63** patří ve farmakologické praxi mezi antitusika (látky tlumící kašel), protože ovlivňuje centrum pro kašel v prodloužené míše. Je nejvíce rozšířeným opiátem na celém světě a s největší pravděpodobností i nejvíce běžně užívaným lékem. Je jedním z nejúčinnějších orálně podávaných analgetik a má široký pás bezpečného použití. Léky s kodeinem se běžně používají pro léčbu bolesti hlavy



(např. migréna), zlomenin a jiných nemocí nebo úrazů provázených bolestí. Kodein je někdy prodáván v kombinaci s analgetiky (paracetamol, kyselina acetylsalicylová) nebo nesteroidními protizánětlivými léky (ibuprofen). Tyto kombinace poskytují větší úlevu od bolesti díky synergickému efektu.<sup>42</sup>

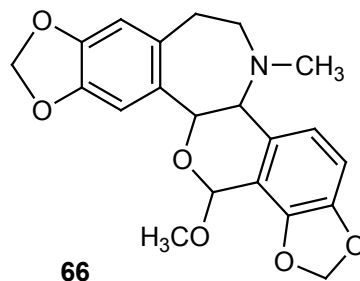
### 2.1.7.5 Neopin

Byl izolován z matečných louhů opiových alkaloidů. Báze je izomerní s kodeinem. Neopin **65** je používán jako surovina k přípravě syntetických analgetik. Sumární vzorec má  $C_{18}H_{21}NO_3$ .<sup>21</sup>



### 2.1.7.6 Rhoeadin

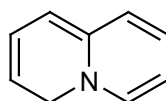
Rhoeadin **66** byl poprvé izolován z vlčího máku (*Papaver rhoeas*) v roce 1865.<sup>19</sup> Dále se ještě vyskytuje ve sluncovce kalifornské.<sup>21</sup> Jeho sumární vzorec je  $C_{21}H_{21}NO_6$ . Používá se jako mírné sedativum.<sup>43</sup> Vyšší dávky způsobují svalové křeče.<sup>22</sup> Droga působí tlumivě na dýchací centra, takže je oblíbeným prostředkem proti kašli nebo chrapotu a vůbec při chorobách dýchacích cest (angína, bronchiální astma, akutní katar průdušek).<sup>44</sup>



## 2.2 Alkaloidy s jádrem chinolizidinovým

Početná skupina přirozených bází je většinou založena na systému chinolizinu **67**. Alkaloidy této skupiny se nacházejí v rostlinách podřádu luštinatých (*Leguminosae*),

obzvláště v čeledi vikvovitých (*Viciaceae*). Dále se vyskytují v čeledi merlíkovité (*Chenopodiaceae*), dřišťálovité (*Berberidaceae*) a mákovité (*Papaveraceae*).<sup>21</sup>

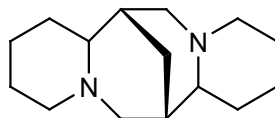


67

### 2.2.1 Spartein

Spartein **68**, nebo-li lupinidin, o sumárním vzorci  $C_{15}H_{26}N_2$ , je bezbarvá kapalina. Vyskytuje se ve vlašovičnicku větším.<sup>21</sup> Svými účinky je podobný nikotinu, je však podstatně méně jedovatý a toxicky působí až v desetinách gramu.<sup>33</sup>

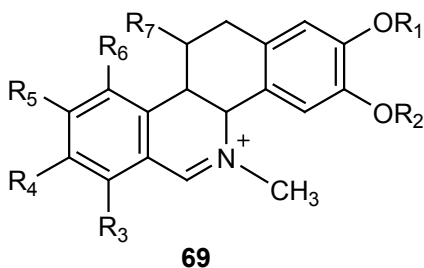
Spartein ovlivňuje srdeční činnost podobně jako digitalis, ale v těle se neakumuluje, povzbuzuje dýchací centrum, ve větších dávkách dýchání tlumí. Je kardiotonikum, podává se před operacemi k posílení srdce, pozitivně ovlivňuje činnost jater a ledvin, dráždí hladké svalstvo střev.<sup>33</sup> Spartein je pro člověka toxický a ve větším množství může způsobit smrt (oběhový kolaps).<sup>45</sup>



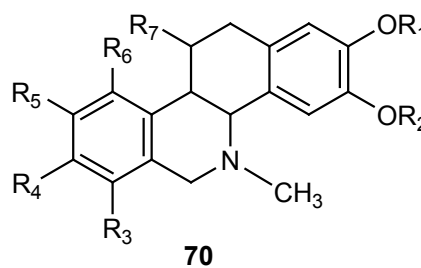
68

## 2.3 Alkaloidy s jádrem benzofenanthridinovým

Alkaloidy této skupiny vznikají z tetrahydroberberinů otevřením kruhu a následnou recyklizací po otočení kolem vazby uhlík-uhlík. Vyskytují se ve dvou formách, buď jako kvartérní sůl **69**, nebo ve formě redukované zásady **70**.<sup>15,46,47</sup>



69



70

Výskyt benzofenanthridinů v přírodě je podobný jako u berberinů (často se vyskytují v rostlinách společně). Z čeledí jsou to především mákovité (*Papaveraceae*), routovité (*Rutaceae*) a zemědýmovité (*Fumariaceae*), z rostlin je to krevnice kanadská (*Sanguinaria canadensis*) a u nás rostoucí vlašovičnick větší (*Chelidonium majus* L.).<sup>21</sup>

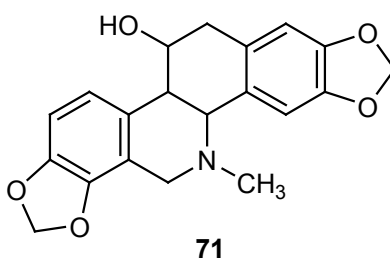
Nejnámějšími zástupci jsou sanguinarin, chelidonin a chelerythrin. Kvartérní benzofenanthridinové alkaloidy vykazují převážně antimikrobiální a antivirotickou aktivitu. Znalost farmakologických účinků této skupiny látek byla využívána ve farmaceutickém průmyslu při výrobě prostředků zubní hygieny. I tyto látky, stejně jako protoberberinové alkaloidy jsou stále předmětem nových výzkumných projektů.<sup>20</sup>

### 2.3.1 Chelidoniové báze

Báze této skupiny jsou methylenedioxy, resp. methoxyderiváty benzofenanthridinu. Z bází, jejichž konstituce je přesně určena, jsou chelidonin, methoxychelidonin a homochelidonin odvozeny od hexahydrobenzofenanthridinu, kdežto chelerythrin a sanguinarin se zakládají na témže ryze aromatickém systému.<sup>21</sup>

#### 2.3.1.1 Chelidonin

Chelidonin **71**, se sumárním vzorcem  $C_{20}H_{19}NO_5$ , tvoří bezbarvé krystalky. V rostlinách bývá doprovázen ostatními bázemi této skupiny, dále pak zvláště protopinem **50**.<sup>21</sup>



Chelidonin je mitotický jed (jed ovlivňující buněčné dělení), je však slabší, než kolchicin. Báze má cytostatické vlastnosti na některé formy rakoviny kůže, a také proti grampozitivním bakteriím. Používá se na bolesti žaludku, střevní křeče a na astma. Je obsažen ve vlašovičnicku větším, který se mimo jiné v domácím lékařství používá proti bradavicím.<sup>48</sup> Je farmakologicky blízký papaverinu **27**, uvolňuje křeče hladkého svalstva, snižuje krevní tlak a frekvenci srdce.<sup>49</sup>

Kromě vlašovičnicku se chelidonin **71** vyskytuje také v rohatci žlutém a rohatci růžkatém.

### 2.3.1.2 Sanguinarin

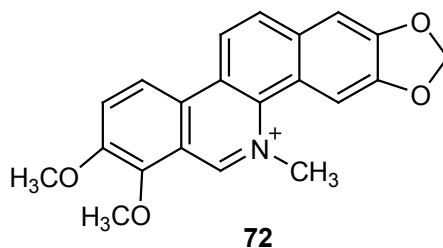
Sanguinarin **13** má sumární vzorec  $[C_{20}H_{14}NO_4]^+$ . Lze ho oddělit od chelerythrinu chromatograficky.<sup>21</sup>

Sanguinarin snižuje nitrooční tlak. Spolu s chelerythrinem vykazují široké spektrum biologické aktivity, která závisí na zvoleném biologickém modelu. Mají protizánětlivý účinek a výraznou antibakteriální aktivitu. Směsi sanguinarinu a chelerythrinu, jsou aktivními složkami přípravků ústní hygieny s prokázaným antiplakovým účinkem. Používají se také jako aditiva do krmiva hospodářských zvířat prodávaného v EU pod názvem SANGROVIT<sup>®</sup>. Tento přípravek podporuje tvorbu slin a trávících šťáv, napomáhá trávení živin a podporuje žravost. Zlepšuje se tím zásobování živinami, především bílkovinami, a mladá zvířata rostou rychleji.<sup>50,51</sup>

Alkaloid se vyskytuje v rohatci žlutém, ve sluncovce kalifornské a ve vlašovičnicku větším.<sup>21</sup>

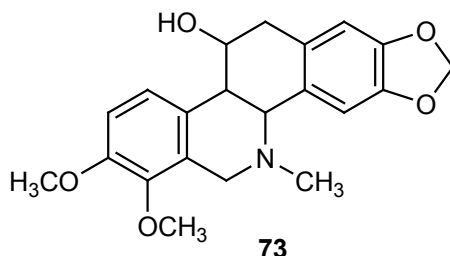
### 2.3.1.3 Chelerythrin

Sumární vzorec chelerythrinu **72** je  $[C_{21}H_{18}NO_4]^+$ .<sup>21</sup> Báze inhibuje protein kinasu C a interaguje s DNA. Má protizánětlivé účinky, působí sedativně, analgeticky (proti bolesti) a spasmolyticky. Používá se často do přípravků ústní hygieny.<sup>52</sup> Alkaloid se vyskytuje v rohatci žlutém, rohatci růžkatém, sluncovce kalifornské a ve vlašovičnicku větším.<sup>21</sup>



### 2.3.1.4 Homochelidonin

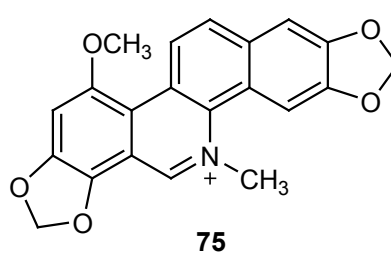
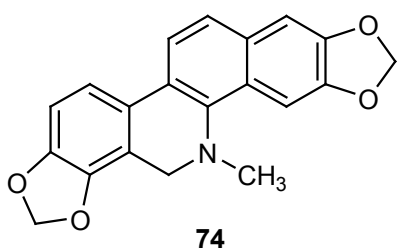
Sumární vzorec homochelidoninu **73** je  $C_{21}H_{23}NO_5$ . Má účinky podobné morfinu **61**. Ochrnuje senzitivně zakončené nervy (nervy sloužící k vnímání citlivosti). Působí jako anestetikum.<sup>49</sup>



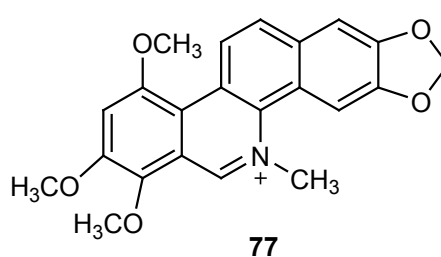
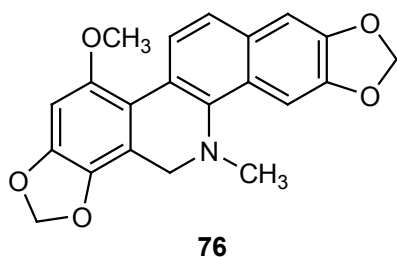
### 2.3.1.5 Ostatní alkaloidy této skupiny

Alkaloidy v této kapitole nemají dostatečné využití v lékařství. Informace o těchto bázích jsou nedostačující, nebo těžko dostupné. Všechny tyto alkaloidy jsou obsaženy ve vlašovičnicku větším.

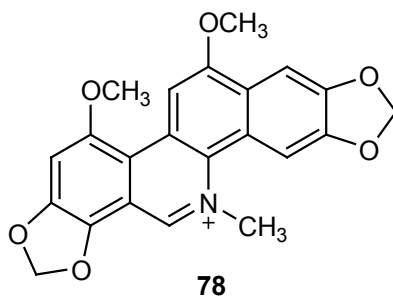
Dihydrosanguinarin **74** má sumární vzorec  $C_{20}H_{15}NO_4$ . Chelirubin **75** je alkaloid o sumárním vzorci  $[C_{21}H_{16}NO_5]^+$ , který poskytuje typické červené soli. Báze je obsažena kromě vlašovičnicku ještě v rohatci žlutém a sluncovce kalifornské.<sup>21</sup>



Dihydrochelirubin **76** má sumární vzorec  $C_{21}H_{17}NO_5$ . Chelilutin **77** o sumárním vzorci  $[C_{22}H_{20}NO_5]^+$  se vyskytuje také v rohatci žlutém a sluncovce kalifornské.<sup>21</sup>



Sumární vzorec makarpinu **78** je  $[C_{22}H_{18}NO_6]^+$ . Alkaloid je charakteristický červenými solemi.<sup>15,20</sup>



## ZÁVĚR

Využití alkaloidů, obsažených v rostlinách čeledi *Papaveraceae* Juss. rostoucích v ČR, je poměrně široké. Některé se používají do krémů na zredukování tukové tkáně v obličejových partiích (glaucin **35**), některé jako podpora erekce (papaverin **27**), nebo jako aditivum do krmných směsí hospodářských zvířat (sanguinarin **13**). Většinou se však tyto alkaloidy používají v lékařství jako anestetika, sedativa, spasmolytika a antitusika. Z těchtoází se vyrábí především léky proti chronickým bolestem a také proti kašli. Alkaloidy získané z mákovitých rostlin jsou neustálým podnětem k dalšímu výzkumu, např. testování cytotoxické aktivity berberinu **12** na nádorových buňkách.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1 STOKLAS, E., *Základové chemie čili lučby*, Praha 1873
- 2 URL: <[http://cs.wikipedia.org/wiki/M%C3%A1k\\_set%C3%BD](http://cs.wikipedia.org/wiki/M%C3%A1k_set%C3%BD)> [cit. 2009-5-13]
- 3 DELLA BEFFA, Maria Teresa. *Luční květiny*. 1. vyd. Praha: Euromedia Group k. s., 2001. .26, 58-59. ISBN 80-242-0625-0
- 4 URL: <<http://www.garten.cz/a/cz/2594-papaver-orientale-mak-vychodni/>> [cit. 2009-4-20]
- 5 ČVANČARA, Alois a autorský kolektiv. *Květena ČSR*. 1. vyd. Praha: Academia, 1988. 482-494. ISBN 21-069-87
- 6 URL: <<http://botanika.wendys.cz/kytky/K487.php>> [cit. 2009-4-20]
- 7 URL: <<http://www.biotox.cz/enpsyro/pj3rpa.html>> [cit. 2009-4-20]
- 8 JIRÁSEK, V.- ZADINA, R.-BLAŽEK, Z. *Naše jedovaté rostliny*. 1.vyd. Praha: ČSAV - sekce biologická 1957. 112-114, 234-239.
- 9 TRŠKA, Jan. *Evropská flóra*. 1. vyd. Praha: ARTIA, 1979. s.161, 171, 189. ISBN 37-002-79
- 10 URL: <<http://botanika.wendys.cz/kytky/K125.php>> [cit. 2009-5-13]
- 11 NOVÁK, Jan. *Jedovaté rostliny kolem nás*.1. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s., 2007. 52-57. ISBN 978-80-247-1549-0
- 12 URL: <<http://botanika.wendys.cz/kytky/K763.php>> [cit. 2009-5-13]
- 13 URL: <<http://botanika.wendys.cz/kytky/K496.php>> [cit. 2009-5-13]
- 14 URL:<<http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/Prakticke-lekarenstvi-2-2007-SOLEN-0007.pdf>> [cit. 2009-5-13]
- 15 DOSTÁL, J. - POTÁČEK, M. *Collect. Czech. Chem. Commun*, 1990. 55, 2840-2873
- 16 SLAVÍK, J. *Alkaloidy čeledi mákovitých (Papaveraceae)*. Doktorská disertační práce. Katedra lékařské chemie a biochemie. Lékařská fakulta Univerzity J. E. Purkyně v Brně. Brno 1980



- 17 TOMKO, J. *Farmakognózia*. 2. vyd., Martin: Osveta, 1999. 423
- 18 MORAVCOVÁ, J. *Biologicky aktivní přírodní látky*. Interní studijní pomůcka. VŠCHT v Praze, Fakulta potravinářské a biochemické technologie. Praha 2006
- 19 BETLEY, K. W. *The Isoquinoline Alkaloids*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1998
- 20 GRYSOVÁ, L. - DOSTÁL, J. - MAREK, R. *Phytochemistry*, 2007. 68, 150-175
- 21 STANĚK, Jaroslav. *Alkaloidy*. 1.vyd. Praha: ČSAV - sekce chemická 1957. 164-389.
- 22 HRDINA, Vratislav a spol. *Přírodní toxiny a jedy*. Praha: Galén, 2004. 51-55. ISBN 80-7262-256-0
- 23 URL: <<http://www.sex-centrum.cz/?pg=101>> [cit. 2009-6-2]
- 24 URL: <<http://de.wikipedia.org/wiki/Papaverin>> [cit. 2009-5-20]
- 25 URL: <<http://www.biotox.cz/enpsyro/pj3rglf.html>> [cit. 2009-5-2]
- 26 URL: <[http://www.oxyjet.cz/body\\_slim\\_kosmetika.htm](http://www.oxyjet.cz/body_slim_kosmetika.htm)> [cit. 2009-5-3]
- 27 URL: <<http://de.wikipedia.org/wiki/Berberin>> [cit. 2009-3-2]
- 28 URL: <<http://en.wikipedia.org/wiki/Berberine>> [cit. 2009-3-2],
- 29 URL: <<http://botanika.wendys.cz/kytky/K608.php>> [cit. 2009-5-5]
- 30 URL: <[http://www.diochi.cz/main/reg\\_produkty\\_astomin\\_prib.php](http://www.diochi.cz/main/reg_produkty_astomin_prib.php)> [cit. 2009-4-3]
- 31 TOUŠEK, J. - MALIŇÁKOVÁ, K. - DOSTÁL, J. - MAREK, R., *Magn. Reson. Chem.*, 2005, 43, 578-581
- 32 URL: <<http://spisy.upv.cz/Patents/FullDocuments/290/290669.pdf>> [cit. 2009-4-3]
- 33 MARHOLD, Josef. *Přehled průmyslové toxikologie - organické látky*. Svazek 2. 1.vyd. Praha: Avicem, 1986. 1346-1374. ISBN 08-059-86
- 34 URL: <<http://de.wikipedia.org/wiki/Narcein>> [cit. 2009-4-3]
- 35 URL: <<http://de.wikipedia.org/wiki/Oripavin>> [cit. 2009-4-21]
- 36 MEDUNOVÁ, J. - CIHLÁŘ, P. *I. Makový občasník*, 2002, 18

- 37 URL : <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Morfin>> [cit. 2009-4-23]
- 38 MINAŘÍK, J. *Farmakognosie*, 1979
- 39 DE RIDDER, Michael. *Heroin - od léku k droze*. 1. vyd. Praha: Argo, 2002. ISBN 80-7103-441-3
- 40 URL: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Heroin>> [cit. 2009-5-13]
- 41 GOSSOP, M. - KEANEY, F. - SHARMA, P. - JACKSON, M. *European Addiction Research*, 2005. 11, 76 - 82.
- 42 URL: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Kodein>> [cit. 2009-5-13]
- 43 URL: <<http://de.wikipedia.org/wiki/Rhoeadin>> [cit. 2009-5-13]
- 44 URL: <<http://botanika.wendys.cz/kytky/K125.php>> [cit. 2009-5-13]
- 45 URL: <<http://de.wikipedia.org/wiki/Spartein>> [cit. 2009-4-10]
- 46 IWASA, K. - KAMIGAUCHI, M. - TAKAO, N. - CUSHMANN, M. - CHEN, J. - WONG, W. C. - MCKENZIE, A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 7925-7931
- 47 DOSTÁL, J. *J. Chem. Ed.*, 2000. 77, 993-998
- 48 URL: <<http://de.wikipedia.org/wiki/Chelidonin>> [cit. 2009-3-13]
- 49 MACKŮ, J. - MOKRÝ, J. *Naše léčivé rostliny*. Bratislava: Vydavateľstvo slovenskej akadémie vied, 1958. 73-78. ISBN 301-03
- 50 URL: <[http://www.bioferm.com/cz/krmad\\_zchut\\_sangrovit.htm](http://www.bioferm.com/cz/krmad_zchut_sangrovit.htm)> [cit. 2009-3-13]
- 51 URL: <<http://www.biotox.cz/naturstoff/biologie/bi-2d-06-makzem.html>>  
[cit. 2009-3-13]
- 52 URL: <[http://fch.upol.cz/temp/ulohy\\_do\\_cviceni\\_FRVS\\_2006.pdf](http://fch.upol.cz/temp/ulohy_do_cviceni_FRVS_2006.pdf)>  
[cit. 2009-3-13]