

5. von Tryptophan-abgeleitete Alkaloide

Chinolinalkaloide (Chinin, Chinidin)

Indolalkaloide vom Ergolin-Typ (Ergotalkaloide)

Indolalkaloide vom Physostigmin-Typ (Physostigmin)

Monoterpen-Indolalkaloide

(z.B. Strychnin, Toxiferin, Yohimbin, Reserpin, Vicamin, Cataranthus-Alkaloide, Camptotecin etc.)

Fig. 193.



Calabar bean; fruit of *Physostigma venenosum*.

Kalabarbohnen

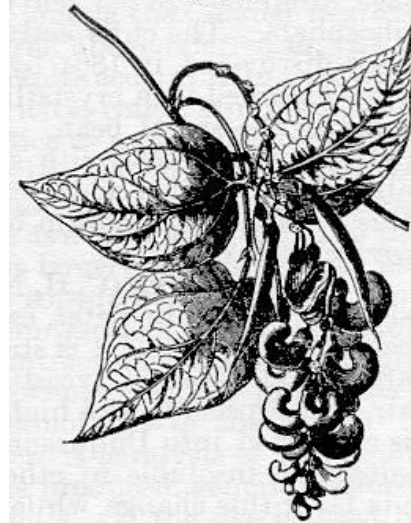
Calabar semen

Physostigmin Ph. Eur.

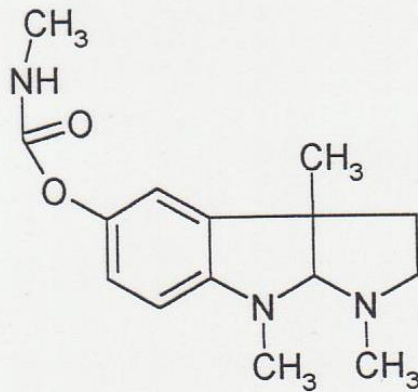
Physostigma venenosum Fabaceae

0,1 – 0,2 % Alkaloide,
meist Indolalkaloide

Fig. 192.

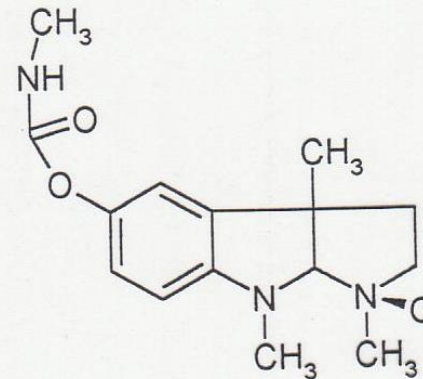


Physostigma venenosum.



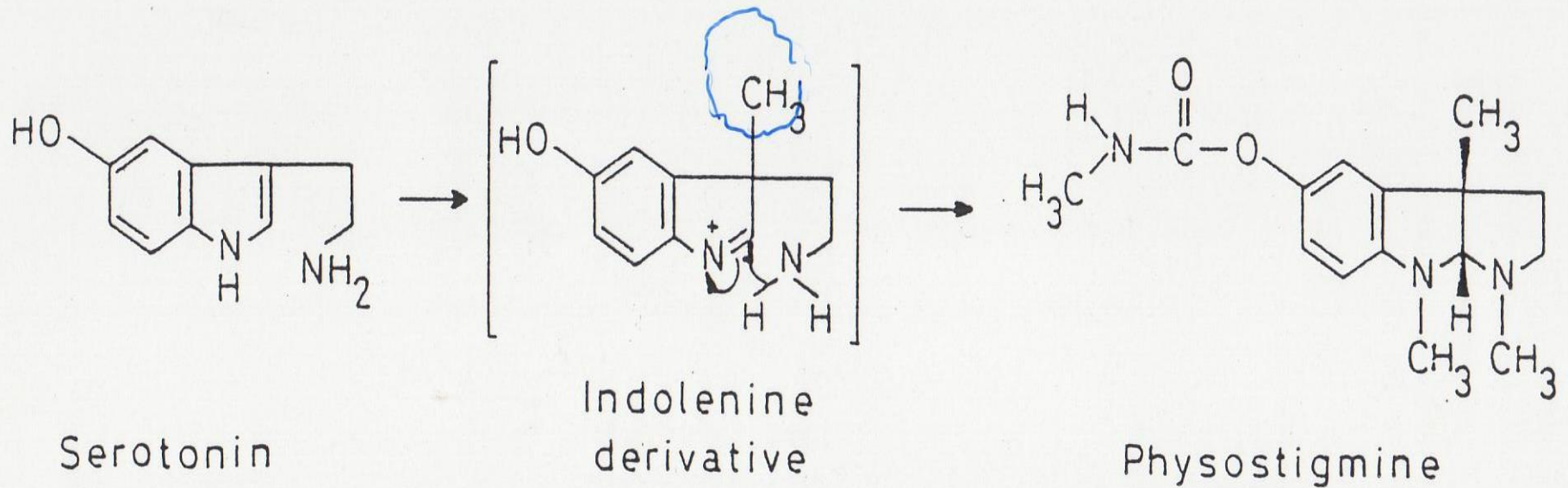
Physostigmin

←←← Methylcarbamin-
säureester →→→



Geneserin
(Physostigmin-N-Oxid)

Biosynthese Physostigmin



Wirkung Physostigmin

indirektes Parasympatomimetikum (Cholinesterase-Hemmstoff) → erhöhte Acetylcholinpiegel → Parasympatikus ↑↑

Herz	negativ inotrop, negativ chronotrop
Kreislauf	Gefäßerweiterung, BD↓
Auge	Verengung der Pupillen, Akommodation auf den Nahpunkt
GI-Trakt	Drüsensekretion ↑↑, Kontraktion der glatten Muskulatur
Bronchien	Kontraktion der Bronchialmuskulatur
Galle	Kontraktion
glatte Muskulatur	Tonuszunahme
Sekretdrüsen	Sekretionssteigerung (Speichel, Magensaft, Bronchialsekret, Schweiss)

Anwendung: Antidot bei Intoxikationen mit Atropin-ähnlichen Stoffen (2 mg, i.v. Titration)

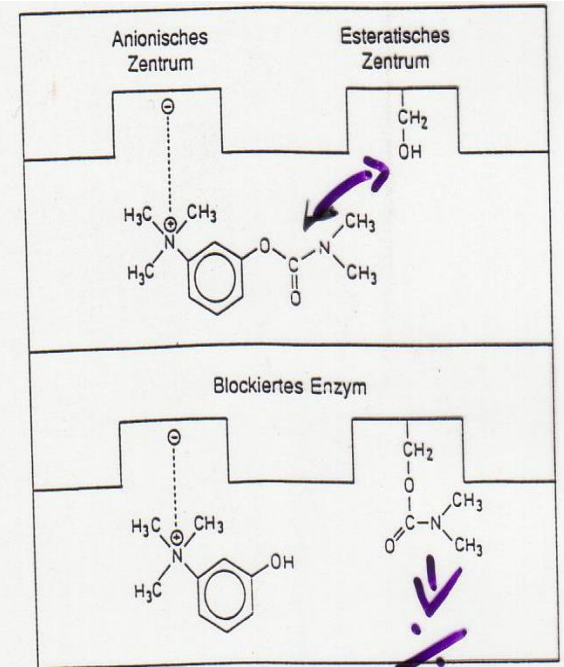
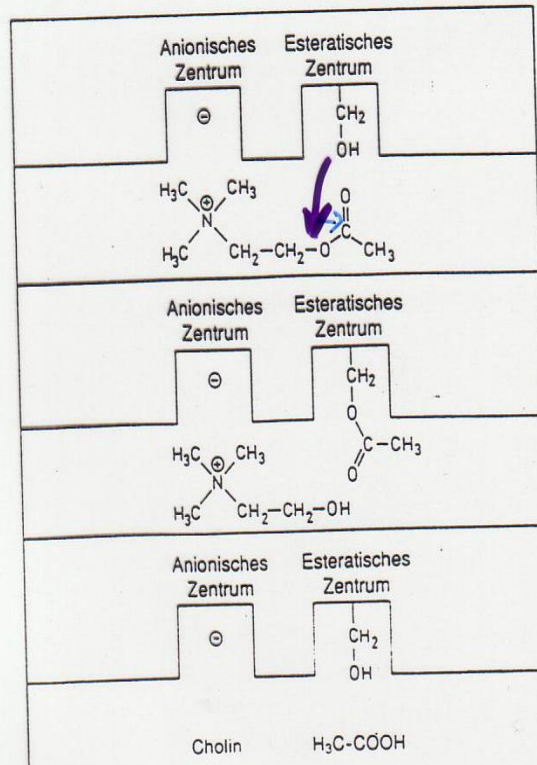
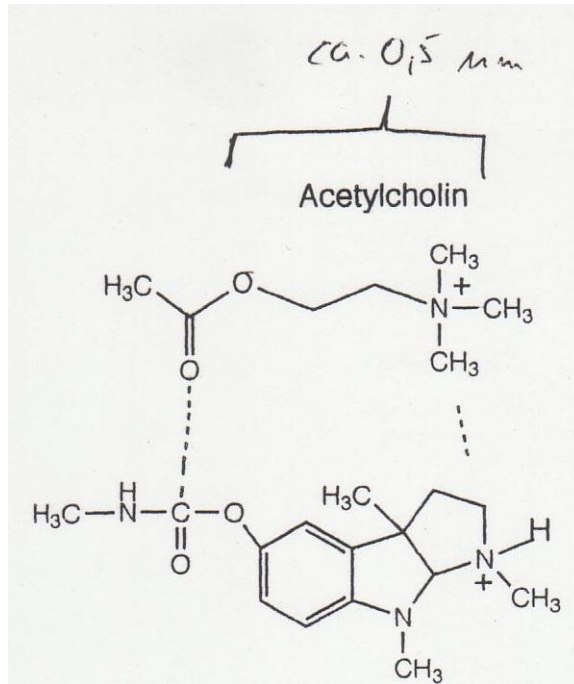


Abb. B 1-60. Blockade der Acetylcholinesterase durch Neostigmin (schematisch)

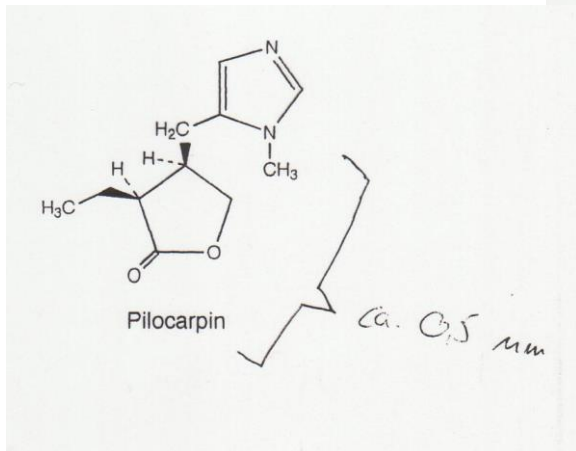




PHOTO 5.2. Poison ordeal with *Physostigma venenosum*. *Journal de Voyage*, 231 (Paris: 1881), p. 353.

5. von Tryptophan-abgeleitete Alkaloide

Chinolinalkaloide (Chinin, Chinidin)

Indolalkaloide vom Ergolin-Typ (Ergotalkaloide)

Indolalkaloide vom Physostigmin-Typ (Physostigmin)

Monoterpen-Indolalkaloide

(z.B. Yohimbin, Catechinalkaloide, Vincamin, Camptotecin, Reserpin, Strychnin, Toxiferin, etc.)

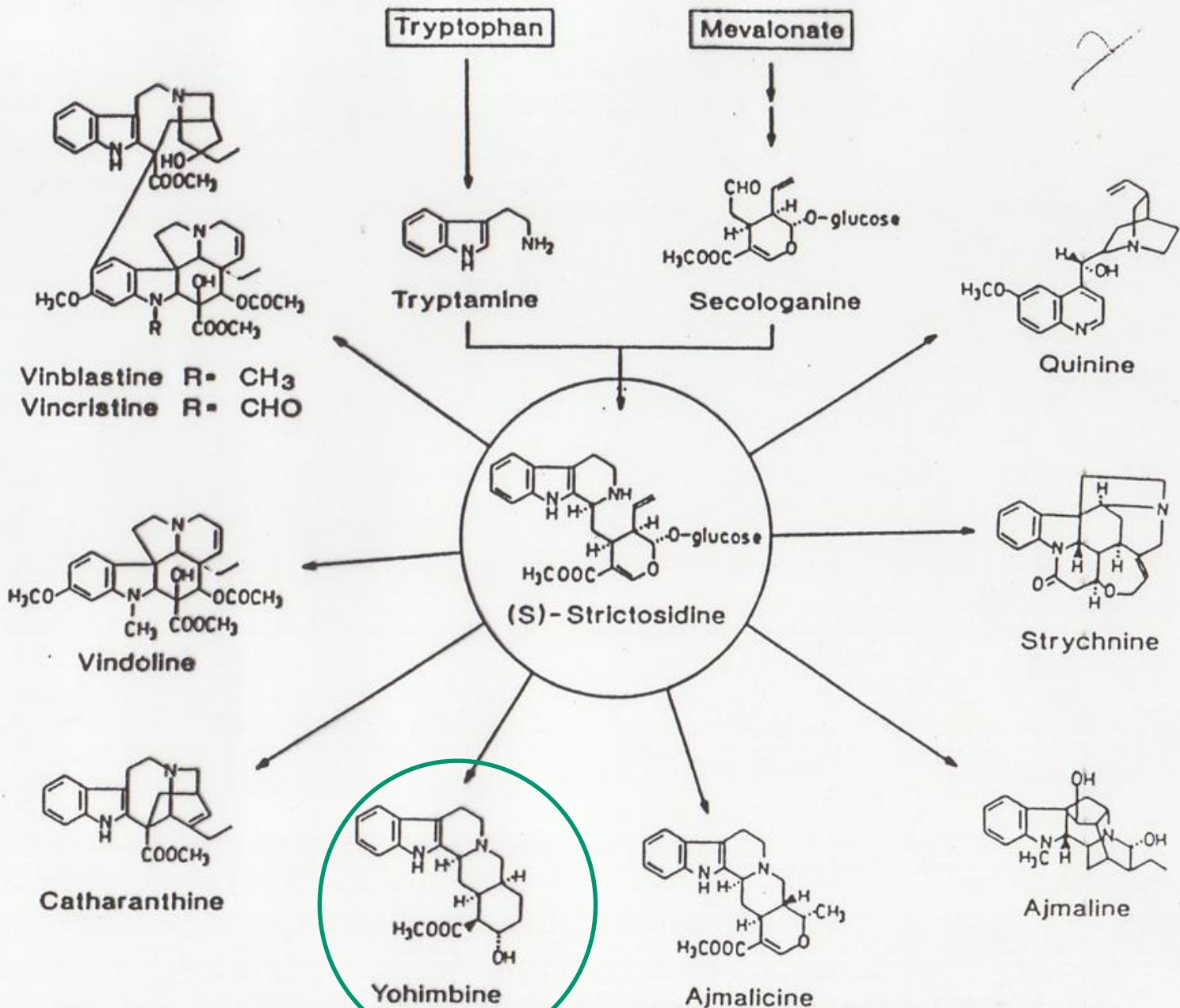


Figure 3. Strictosidine, the common biogenetic precursor of the various monoterpenoid indole alkaloids.

Yohimbe-Rinde

Yohimbin

Yohimbe cortex

Pausinystalia yohimbe

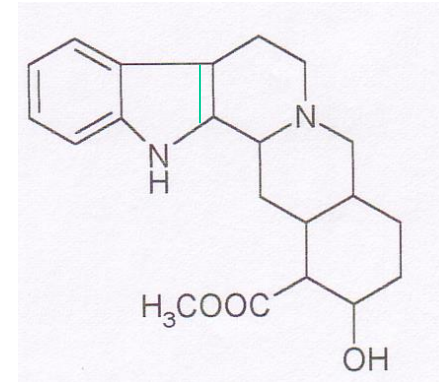
Rubiaceae

Inhaltsstoffe:

0,5 – 1,5 % Alkaloide

Verwendeter Reinstoff:

Yohimbin



Anwendungsgebiet: erektile Dysfunktion:

Yohimbin blockiert präsynaptische α_2 -Rezeptoren (Antagonist) → postsynaptische Dauerstimulation durch Noradrenalin-Ausschüttung (→ Erregung der im Rückenmark gelegenen Zentren für das Genitalsystem), nicht belegt!

Erweiterung der Blutgefäße im kleinen Becken (Sympatolyse) → verstärkte Durchblutung ??

klinische Wirkung zweifelhaft,
aphrodisierende Wirkung nicht belegt

Catharanthus-Alkaloide

Catharanthus roseus (syn. *Vinca rosea*), Madagaskar-Immergrün, Apocynaceae

Inhaltsstoffe:

nur Reinstoffe, keine Droge

partialsynthetisch aus Vinblastin

dimere monoterpene Indol-Alkaloide

Vinblastin

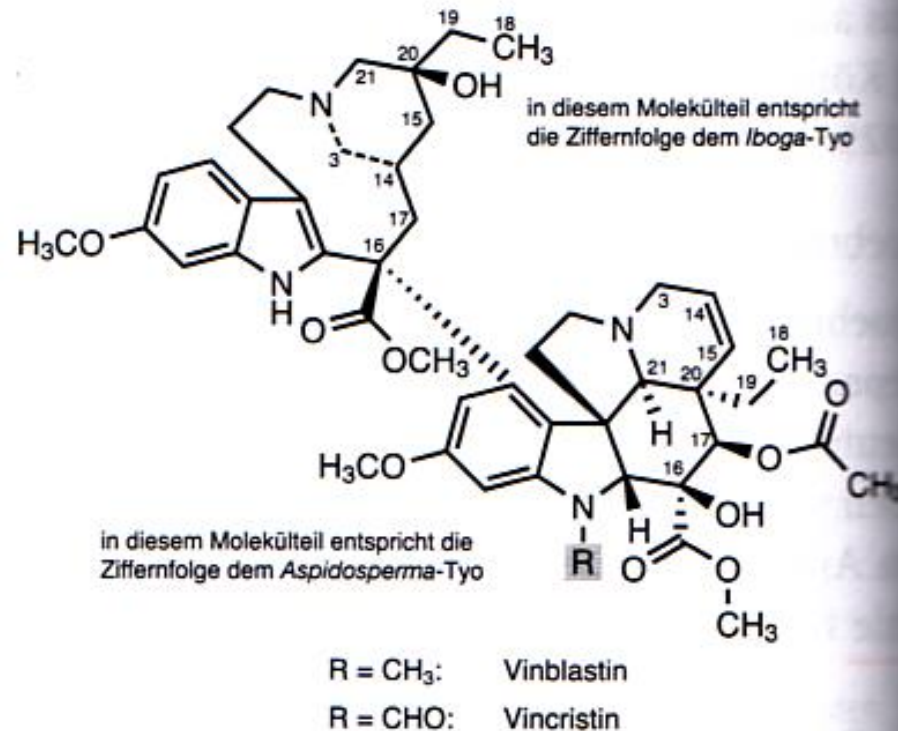
Vincristin

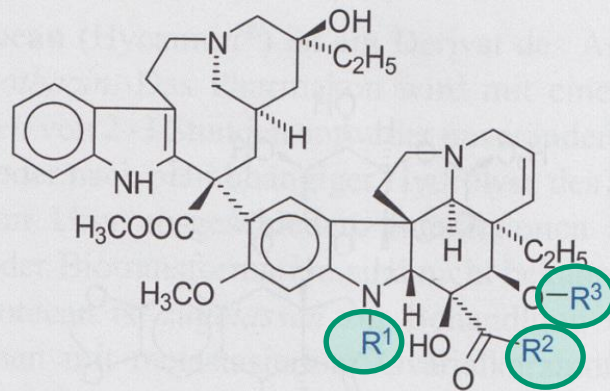
Vindesin, Vinorelbin, Vinflunin



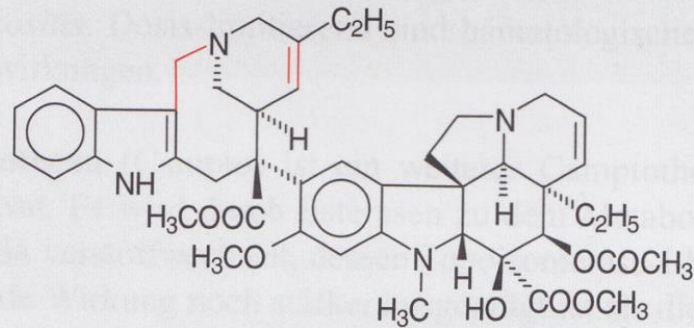
Gehalt im Kraut: ca. 0,005 %

500 kg Droge \Rightarrow 1 g Alkaloid





	R ¹	R ²	R ³
Vinblastin	—CH ₃	—OCH ₃	—COCH ₃
Vincristin	—CHO	—OCH ₃	—COCH ₃
Vindesin	—CH ₃	—NH ₂	—H



Vinorelbine

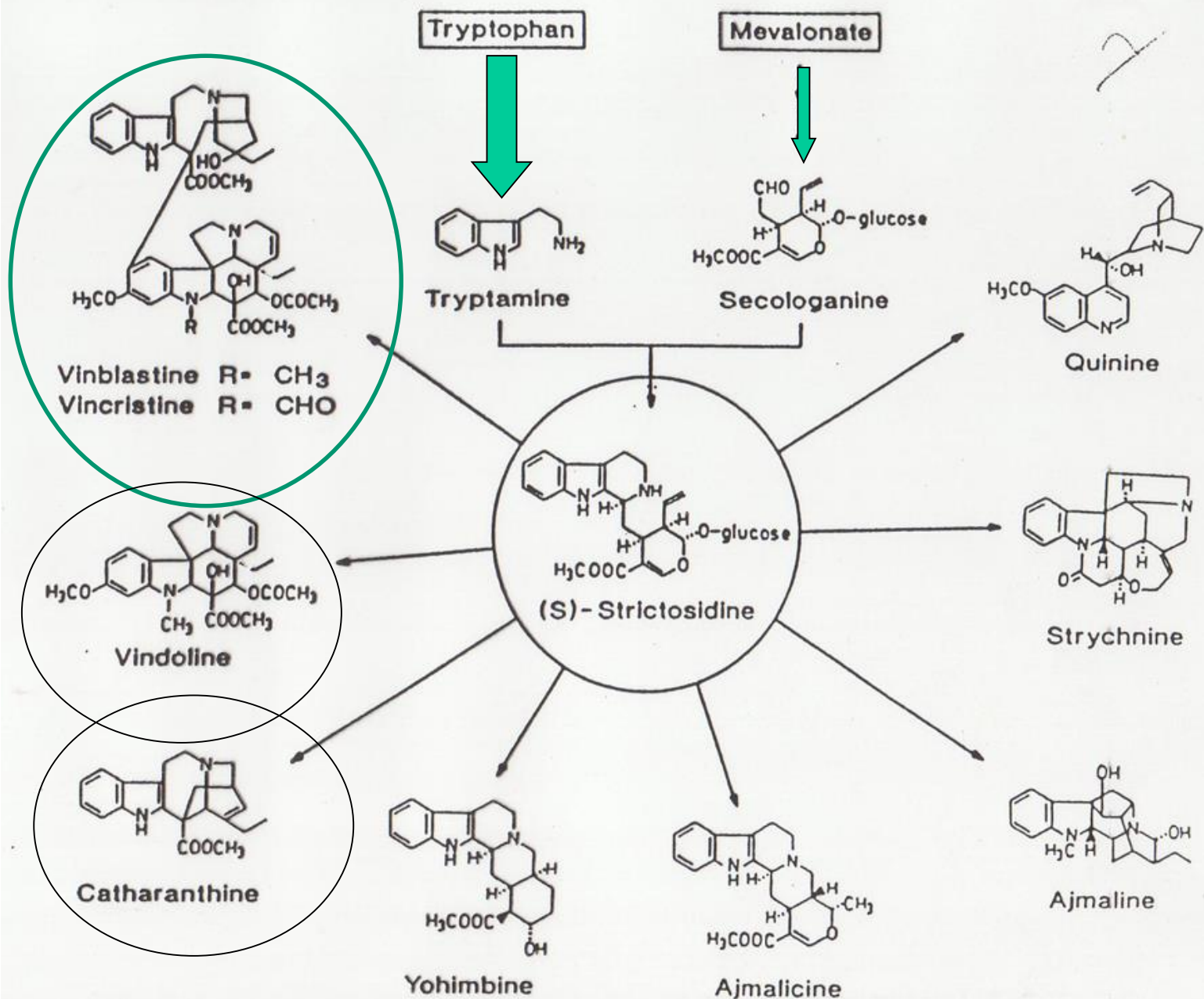
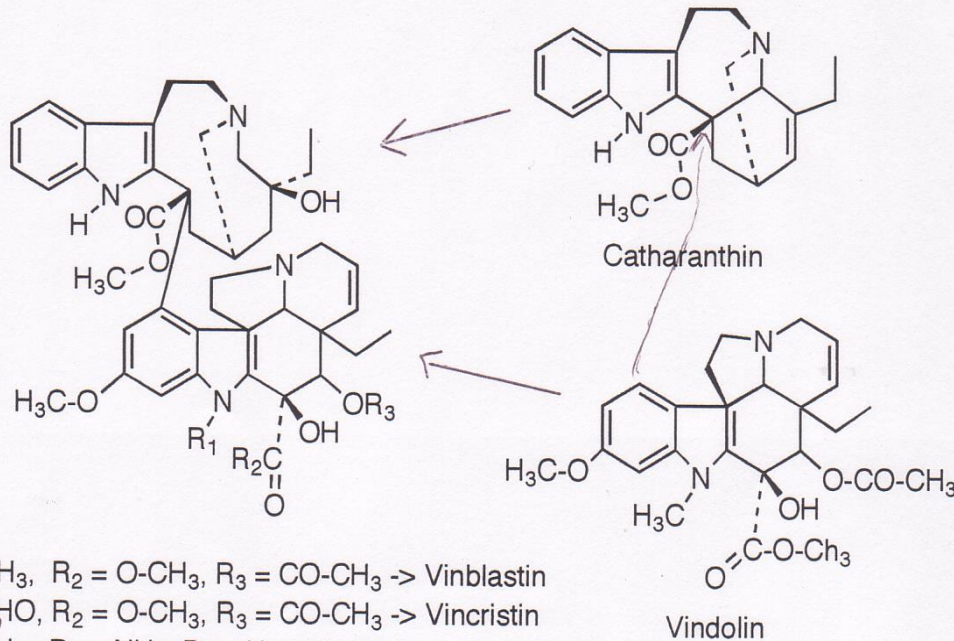
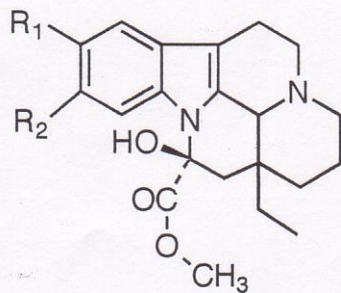


Figure 3. Strictosidine, the common biogenetic precursor of the various monoterpenoid indole alkaloids.

Alkaloide aus Catharanthus- und Vinca-Arten



Formyl



Vincamin

Monomere nicht wirksam

Indol-N an der Ringbildung beteiligt!

ANWENDUNGSGEBIETE (nur i.v. Applikation)

Behandlung maligner Tumoren

Vinchrustin: Hodenkarzinom, Morbus Hodgkin, Bronchialkarzinom

Vinblastin: Leukämie, da gut knochengängig, Lymphome, Hodenkarzinom, Mammakarzinom

Vinflunin: Harnblasenkarzinom

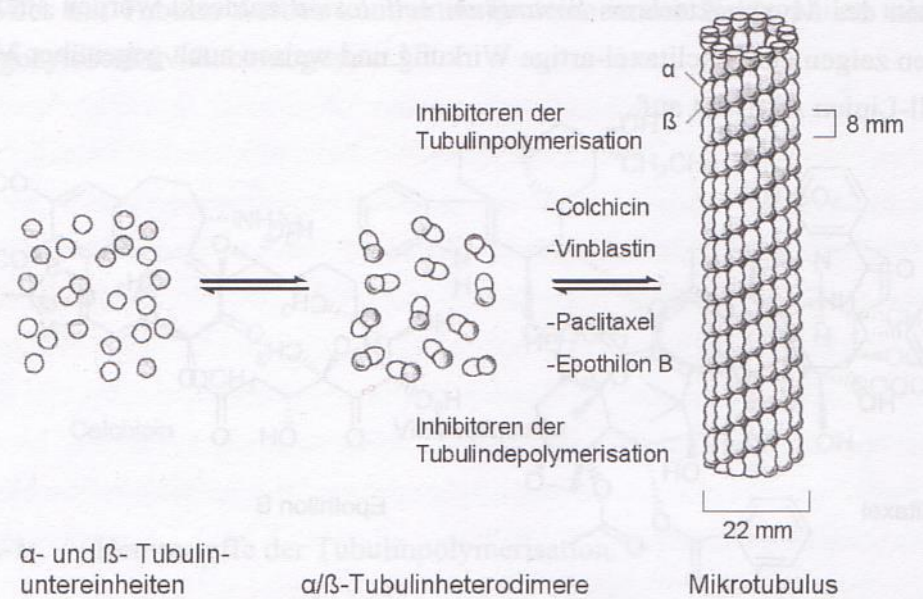
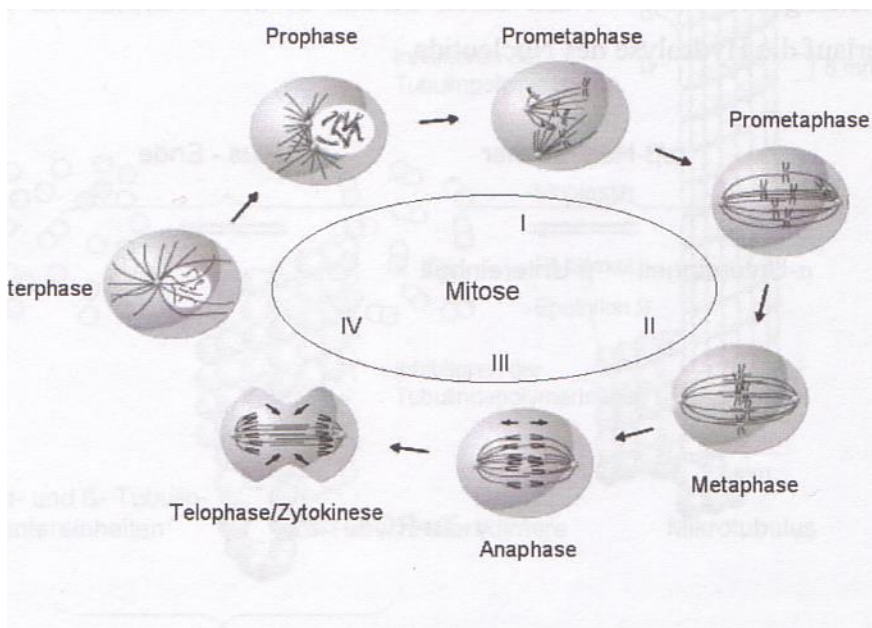
WIRKUNGSMECHANISMEN

Unterbindung der Mitose durch Bindung an Tubulin und Vernetzung der Tubulinpolymere zu unphysiologischen Addukten \Rightarrow keine Kernspindel \Rightarrow Stop der Mitose in der Metaphase, keine Chromosomentrennung \Rightarrow Apoptose

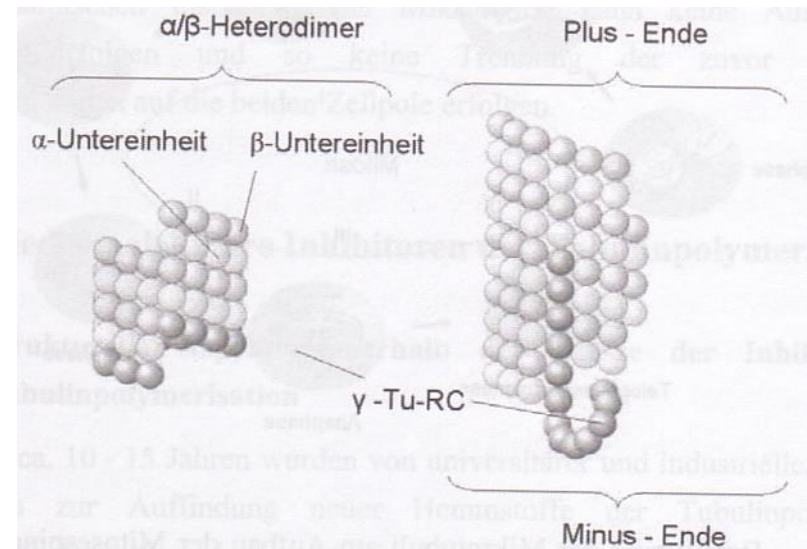
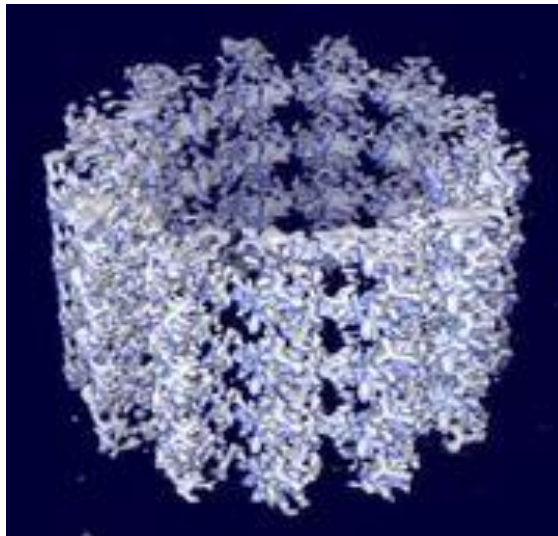
NEBENWIRKUNGEN

- Vincristin: Neurotoxizität (Mikrotubuli beteiligt an axonalen Transportvorgängen): sensorische, motorische Ausfälle, Paärsthesien an Finger, Zehen, Schädigung Hirnnerv mit zentralen Ausfallerscheinungen
- Vinblastin: Knochenmarksupression, Epithelschädigungen, Erbrechen ...

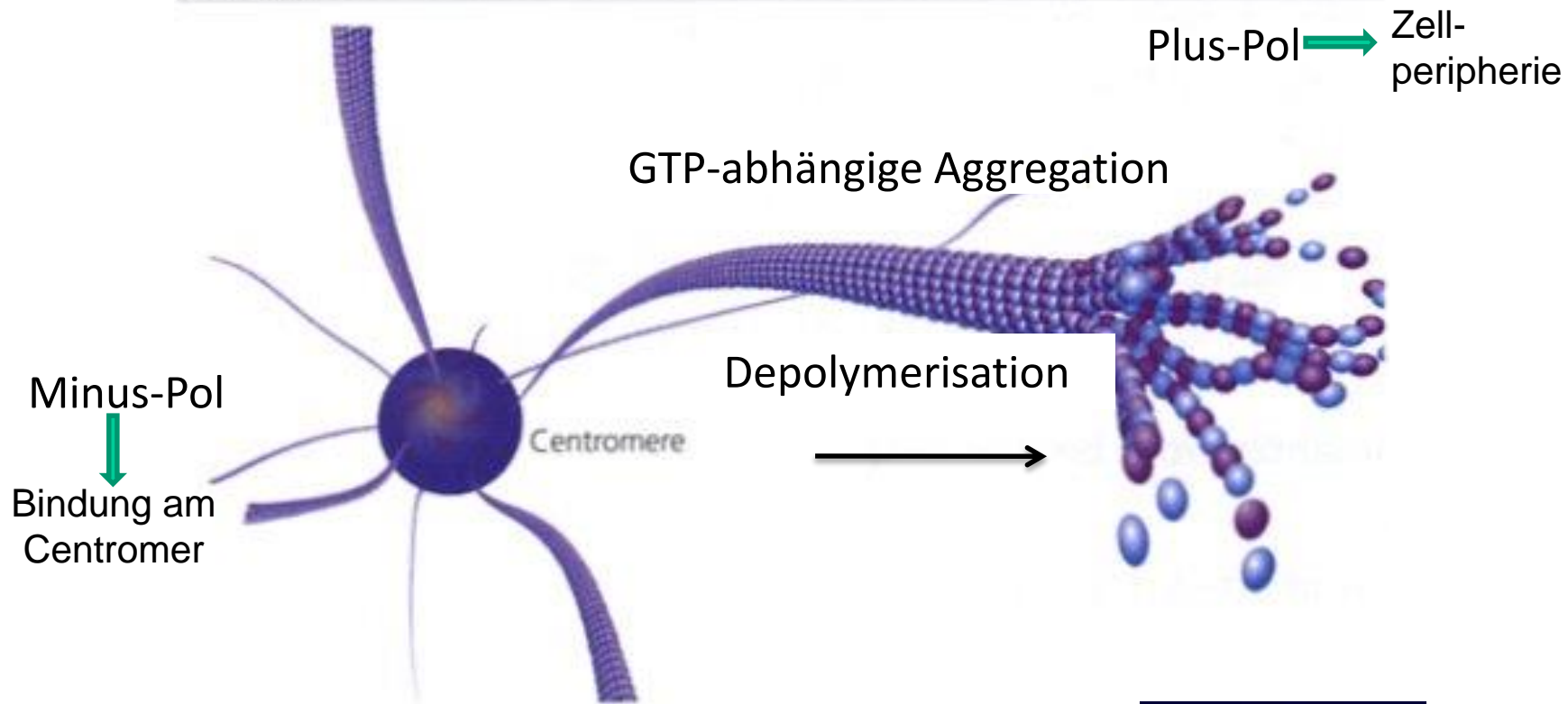
RESISTENZMECHANISMUS: multi-drug-resistance Protein, Änderung der Tubulinstruktur



Beteiligung der Mikrotubuli am Aufbau der Mitosespindel - Ablauf der Mitose; I Spindel-Mikrotubuli binden an die Kinetochore; II Ausbildung der Metaphaseplatte; III Trennung der Chromatiden; IV Ausbildung der Kernhülle und Teilung in zwei Tochterzellen; Quelle: ³²⁾ modifiziert.

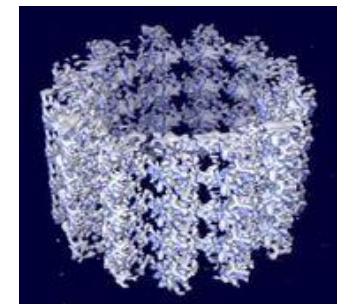


Microtubuli aus Tubulin



Microtubuli bestehen aus 2 Untereinheiten: α -/ β - Tubulin.

13 Einheiten bilden eine Windung, die zu langen Microtubuli aufgebaut werden, und auch entsprechend depolymerisiert werden.



VINCA-ALKALOIDE

Vinca minor, *V. major*, *V. herbacea*

Immergrün

Apocynaceae



nur Reinstoffe

Vincamin PhEur, **Vinpocetin** (partialsynthetisch aus Vincamin)

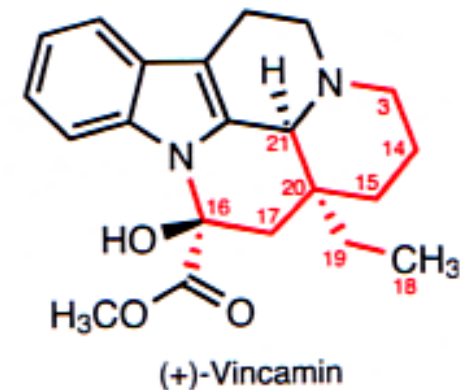
WIRKUNGEN

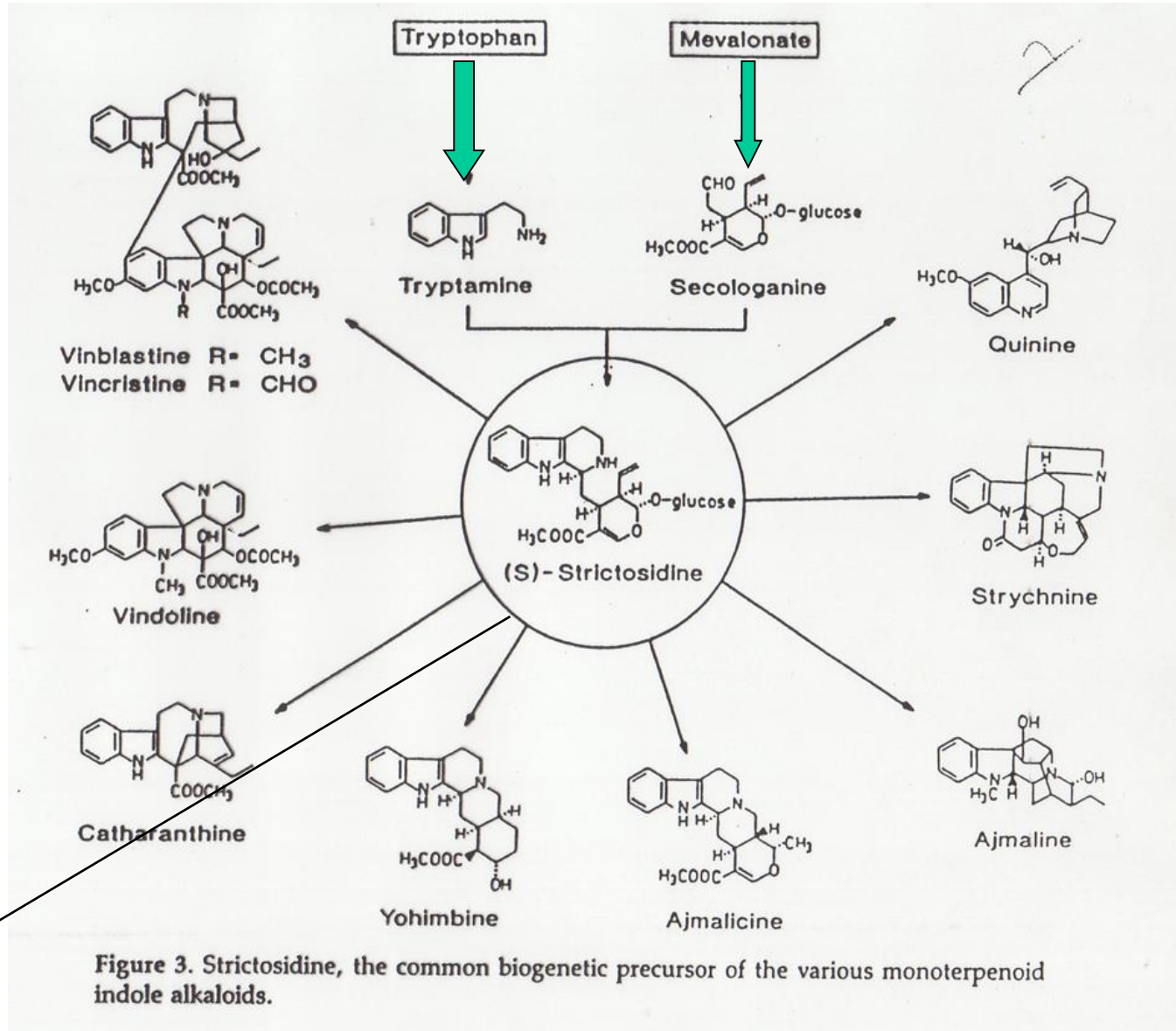
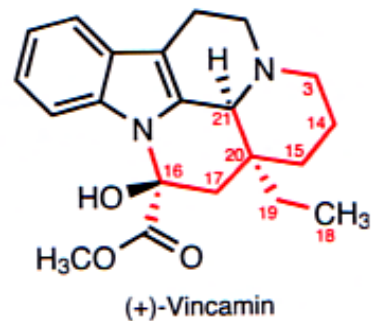
Erhöhung der zerebralen Glucoseutilisation (antagonistischer Effekt am Adenosin-Rezeptor), verbesserter Hirnstoffwechsel, Hirndurchblutung $\uparrow\uparrow$, auch Blutdrucksenkung über Reduzierung des peripheren Gefäßwiderstandes

ANWENDUNGSGEBIETE

bei zerebralen Durchblutungsstörungen (Geriatric), Morbus Menier, bei lokalen Durchblutungsstörungen im Hirn, Innenohr, Netzhaut bei unfallbedingten Ausfallerscheinungen. Bei degenerativer Demenz und hirnorganische bedingten Leistungsstörungen.

Keine Verwendung der Droge, da kanzerogene Inhaltsstoffe





Beteiligung des Indol-N an Ringbildung

Camptotheca acuminata

Nissaceae

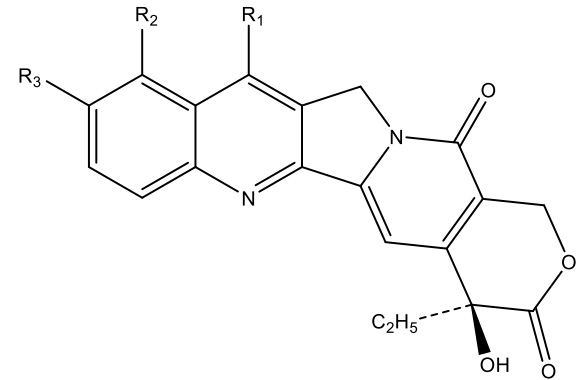


Camptothecin, Topotecan, Irinotecan

Camptotheca acuminata

Nyssaceae

Camptothecin: monoterpenoides Indolalkaloid



Camptothecin, CPT:

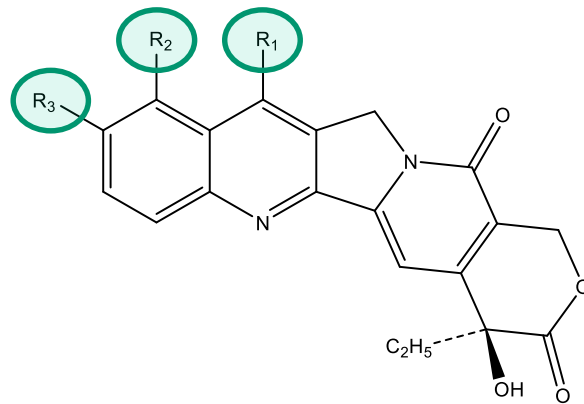
wegen erhöhter Toxizität und schlechter Wasserlöslichkeit
nicht mehr im Handel

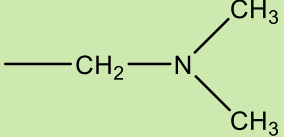
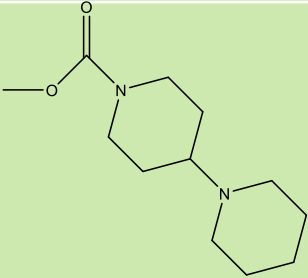
Topotecan:

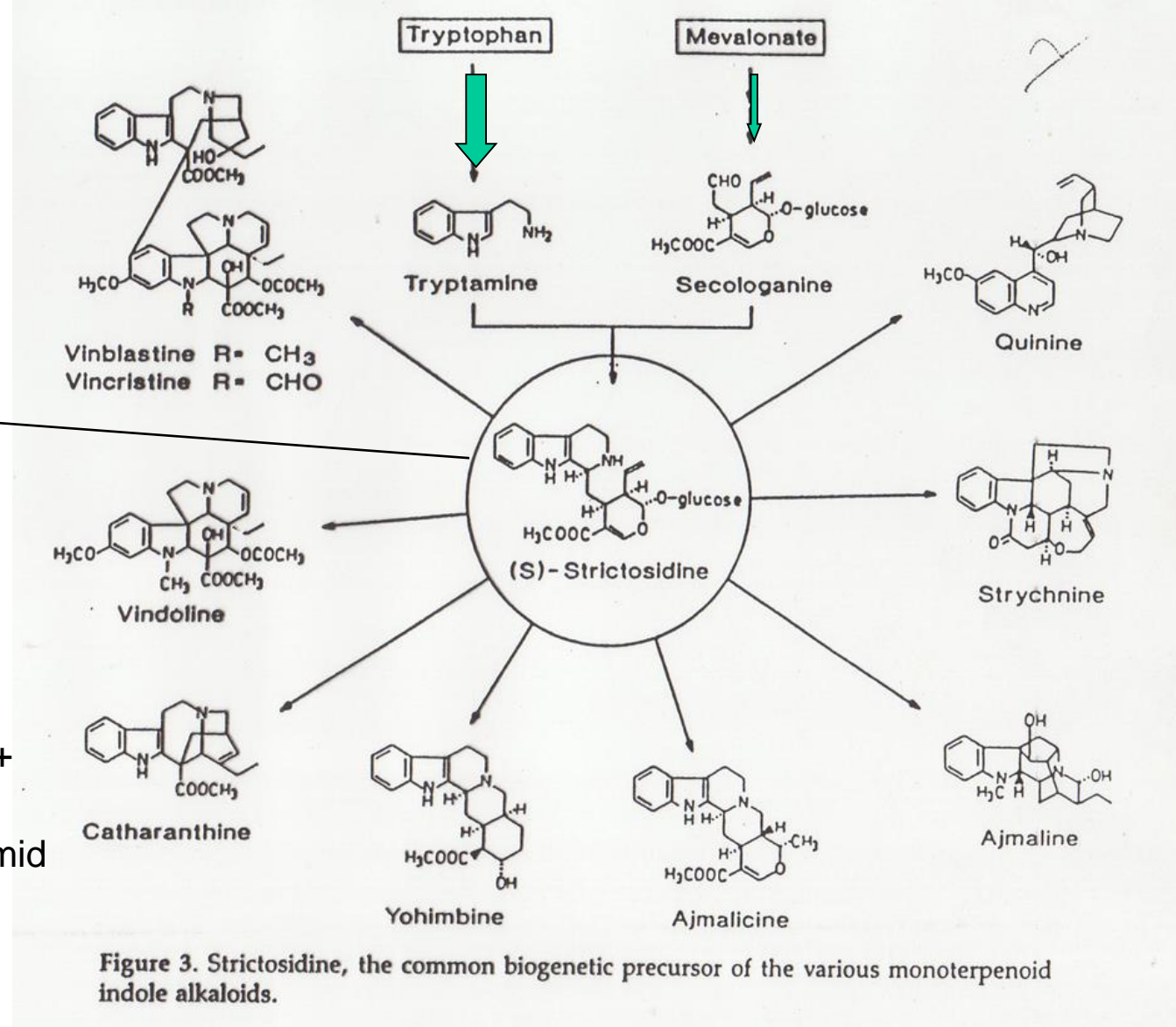
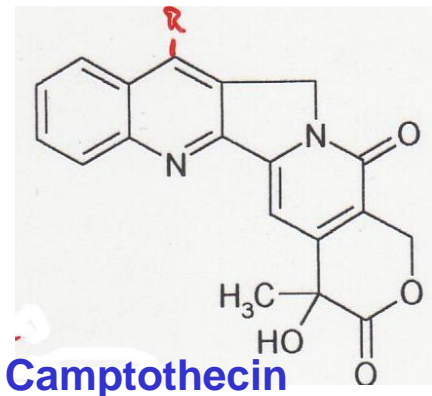
partialsynthetisch, besser wasserlöslich, weniger toxisch

Irinotecan:

Prodrug, Wirkform: 7-Ethyl-10-Hydroxy-CPT



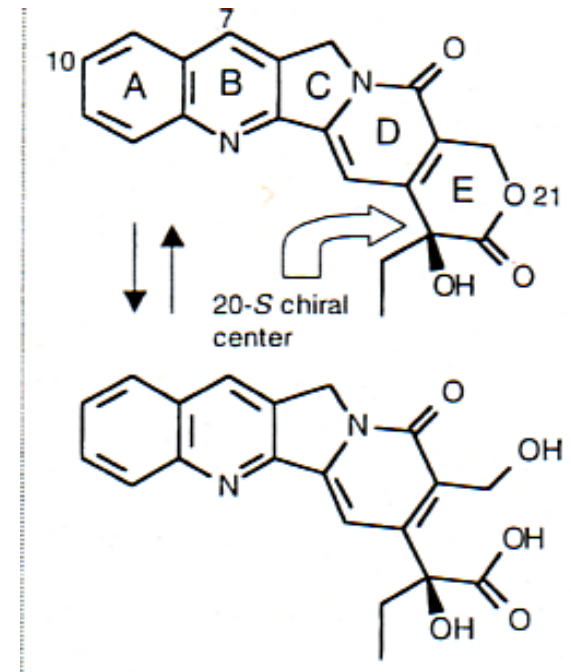
	R₁	R₂	R₃
Camptothecin	-H	-H	-H
Topotecan	-H		-OH
Irinotecan	-C ₂ H ₅	-H	
Aktiver Metabolit von Irinotecan: 7-Ethyl-10-Hydroxy-CPT	-C ₂ H ₅	-H	-OH



Biosynthese aus Tryptamin + C₁₀-Iridoid
 ⇒ Strictosidin ⇒ Strictosamid
 ⇒ Umlagerung ⇒
 Camptothecin

Struktur und Wirkung

- Essentiell: 20(S)-OH
- Lactonsystem (besser H₂O-lösliche Salze nach Ringöffnung mit geringerer Wirkung und höherer Toxizität)
- planares, 5gliedriges Ringsystem
- Pyridonring D
- Modifikationen an 9,10, 11 (A) und 7 (B) sinnvoll



Weiterführende Literatur: Lorence A, Nessler CL (2004) Molecules of Interest: Camptotecin, over four decades of suprising finding, *Phytochemistry* 65, 2735-2749

Anwendung Irinotecan und Topotecan

Irinotecan: metastasierendes Colonicarcinom bei Erwachsenen in Kombination mit 5-FU oder bei 5-FU nicht therapierbaren Colonicarcinomen; $t_{0,5}$ ca 14 Std.

Topotecan: metastasierendes Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- und Folgetherapie; $t_{0,5}$ ca. 2 Std.

Wirkmechanismus

Bindung an den Komplex aus DNA + Topoisomerase I \Rightarrow tenärer Komplex \Rightarrow stabilisiert den Umesterungs-Zustand \Rightarrow Chromatidenaustausch und Sekundärreaktionen \Rightarrow Zellarretierung in G2-Phase, Einleitung der Apoptose nach aktiv eingeleiteter DNA-Fragmentierung

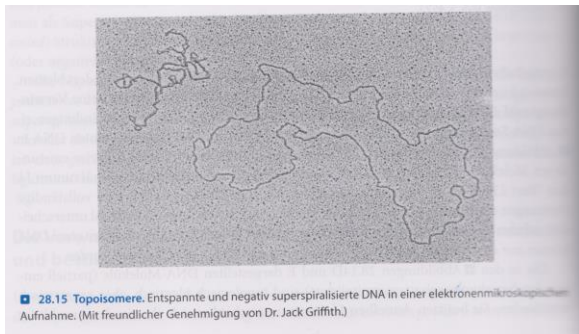
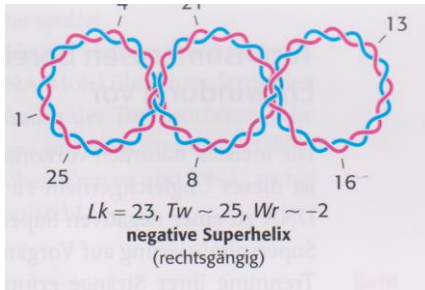
Topoisomerase I	\rightarrow	Entspiralisierung der DANN, Einfachstrangbrüche
	\rightarrow	Ablesung

Topoisomerase II	\rightarrow	Re-Spiralisierung der DNA	\rightarrow (z. B. Gyrasehemmer)
------------------	---------------	---------------------------	------------------------------------

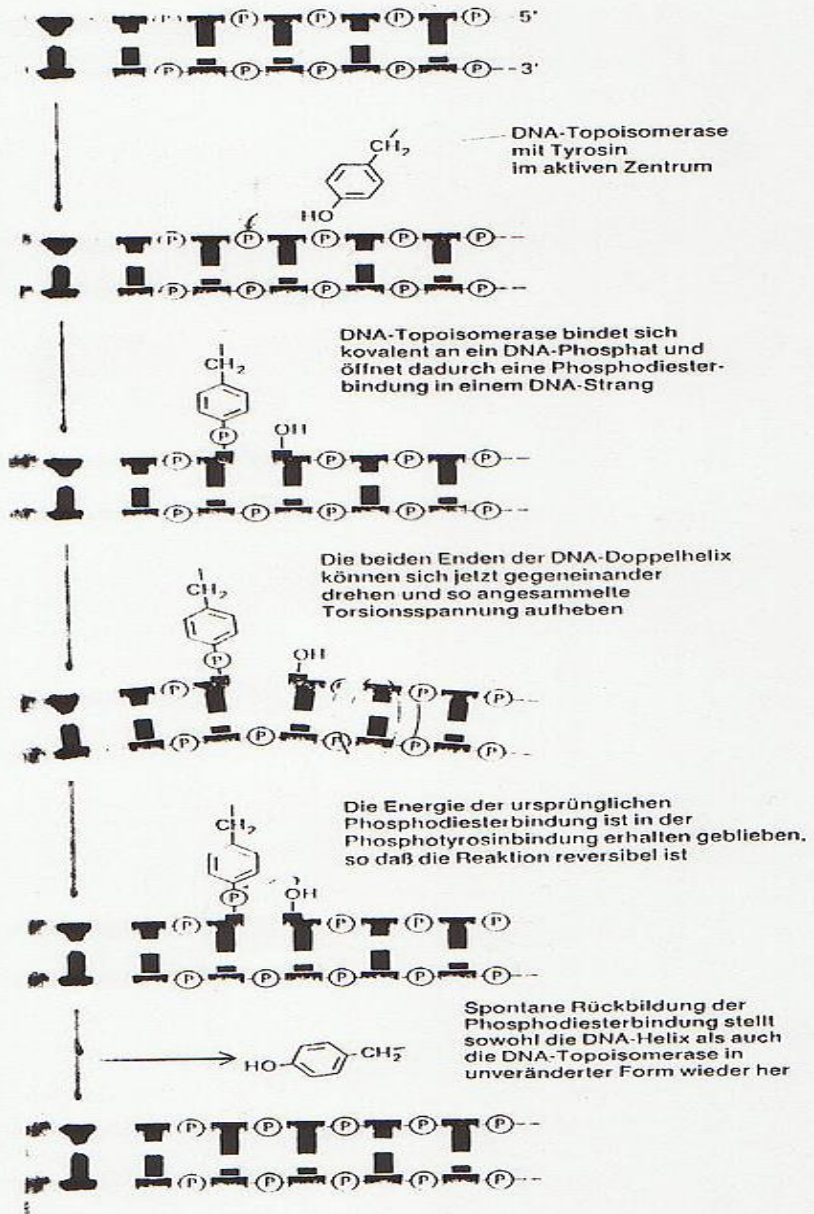


Hemmung durch **Podophyllotoxine, Etoposid, Teniposid, Deoxyrubicin**

Topoisomerase I



Das eine Ende der DNA-Doppelhelix kann sich nicht gegenüber dem anderen drehen



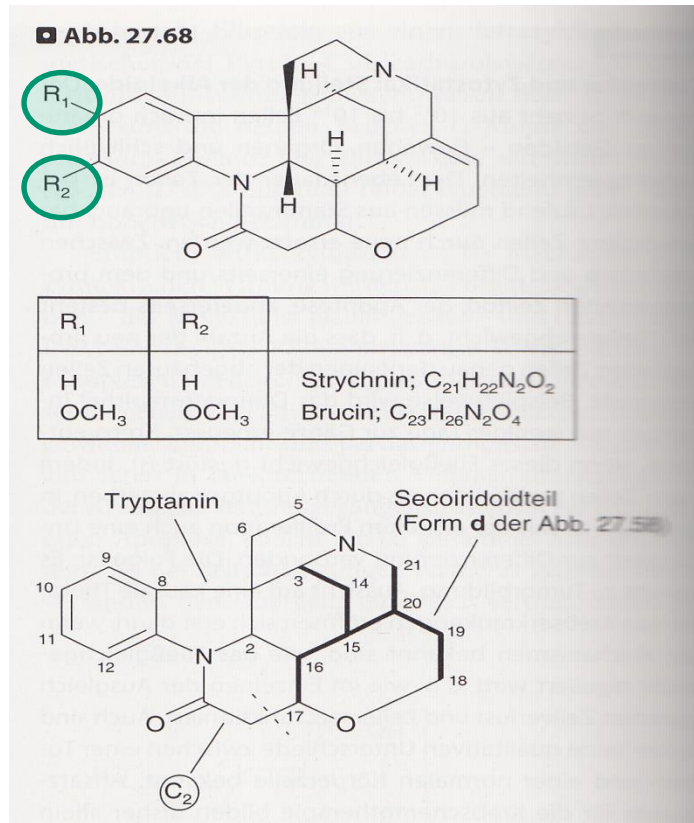
Brechnuss, Strychnin



GIFTDROGE 💣

Inhaltsstoffe:

mind. 2,5 % Alkaloide vom Indoltyp

 α -Colubrin, β -Colubrinmit jeweils einer -OCH₃-GruppeBiosynthetisch aus Tryptamin, Secologanin und einer C₂-Einheit aus Acetat

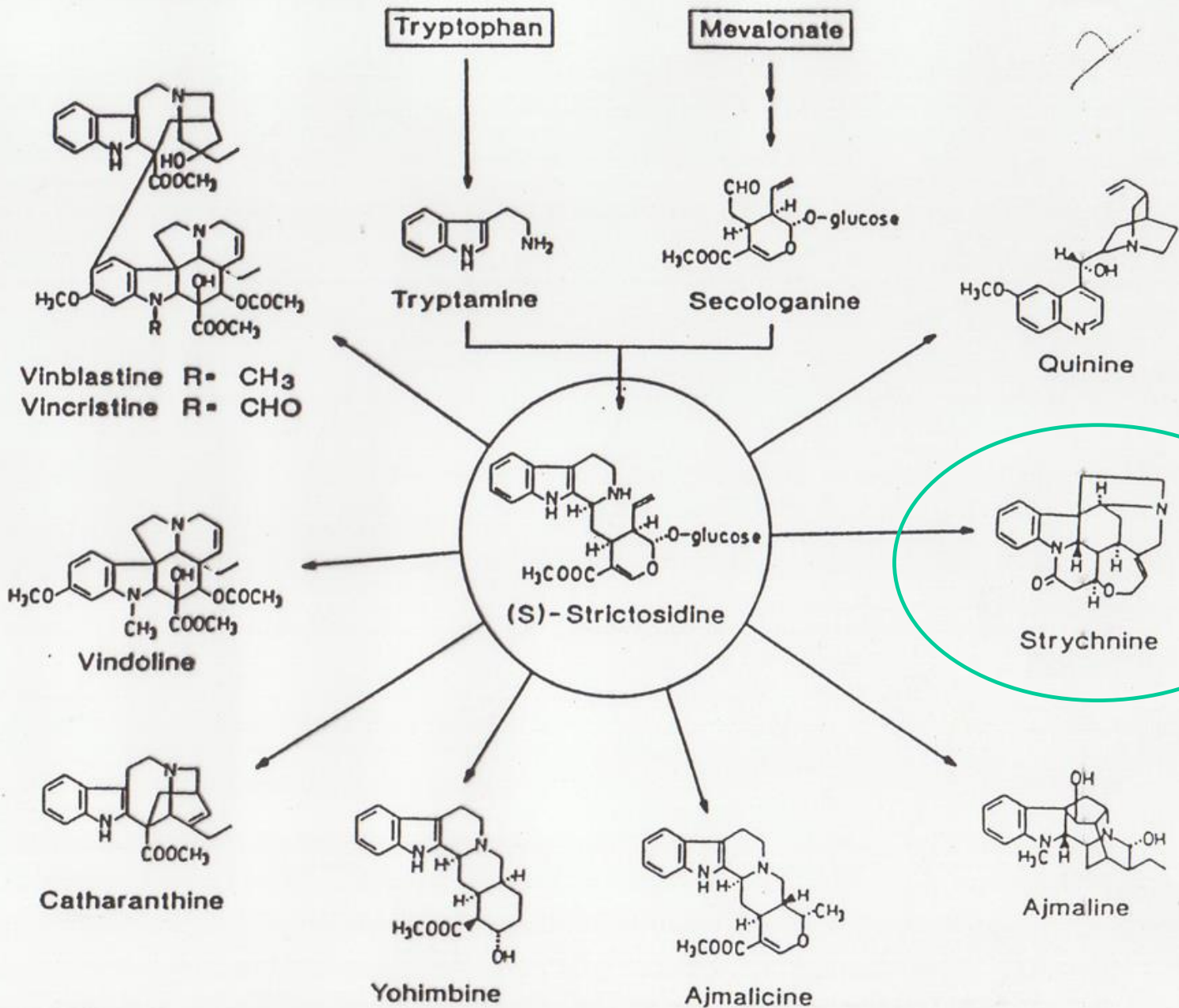


Figure 3. Strictosidine, the common biogenetic precursor of the various monoterpenoid indole alkaloids.

Wirkungen STRYCHNIN

- bitter (BW 130.000)
- spezifischer, kompetitiver Antagonist am Glycin-Rezeptor im ZNS und Rückenmark
Glycin = inhibitorischer Transmitter

durch Strychnin Ausschaltung hemmender Kontroll- und Filtermechanismen;

→ bei geringem Reiz heftige tonische Krämpfe bei vollem Bewusstsein

→ Rückenmarkskonvulsivum (hauptsächlich Beteiligung der kräftigen Extensormuskeln)

VERGIFTUNGSSYMPTOME

- Unruhe, Angst
- schmerzhafteste Steifigkeit der Kau- und Nackenmuskulatur (durch Rückenmark innerviert)
- stärkste Krämpfe (1-10 Minuten), Auslöser: Minimalreize; mehrminütige Pausen
- Wirbel-, Muskel-, Sehnenrisse auf Grund von Überdehnung
- Krampf der Atemmuskulatur → Behinderung der Atmung → Cyanose, Dyspnoe
Dauer bis zu 4 Wochen!
- Tod durch Erschöpfung, Laryngospasmus oder Ateminsuffizienz

Pharmakokinetik: p.o. Resorption gut, auch Resorption über Schleimhäute, schnelle Elimination, 15% unveränderte Ausscheidung, Rest metabolisch in der Leber verändert. Prognose auf Grund der schnellen Elimination nicht ungünstig.

LD₅₀ 1-4 mg/kg Hund
 ca. 1 mg/kg Mensch, Kinder weniger

Samen: 0,75 – 3 g letal

NOTFALLBEHANDLUNG

- primäre Giftentfernung (Kohle, Magenspülung)
- Barbituratnarkose über 2-3 Tage
- Muskelrelaxantien
- absolute Ruhe, dunkles Zimmer, Reizfernhaltung, künstliche Beatmung, Ernährung

VERGIFTUNGSMÖGLICHKEITEN

- Strychnin in Nagetiergiften (Giftweizen)
- Strychnos-Samen in Schmuckketten
- Streckungsmittel von Cocain, Heroin

(Obsolete) Anwendungen

- Bittermittel, Amarum OBSOLET
- als Analeptikum zur Aktivierung von Atmung und Kreislauf OBSOLET

VERWENDUNG BRUCIN

- früher als Bezugssubstanz zur Bitterwertbestimmung (heute Chinin)
- zur Enantiomerentrennung racemischer Säuren
(Brucinenantiomer + Säureracemat: 2 Diastereomere, die kristallisierbar sind, dann fraktionierte Trennung , nachfolgend Komplex-Spaltung)

IGNATIUSBOHNEN

Ignatii semen

Strychnos ignatii

Loganiaceae

GIFTDROGE 💣👉

Inhaltsstoffe:

2-4 % Alkaloide

50 % Strychnin



Strychnos ignatii P. J. Bergius
 Image processed by Thomas Schoepke
www.plant-pictures.de

IGNATIUSBOHNEN

Ignatii semen

Strychnos ignatii
 Loganiaceae

GIFTDROGE 💣👉

Inhaltsstoffe:
 50 % Strychnin

2-4 % Alkaloide, davon ca.

Curare-Pfeilgifte und Tubocurarin

Curare	
Topf- und Tubo-Curare	Calebassen-Curare

Chondodendron-Arten (meist *C. tomentosum*)

Strychnos-Arten

(Menispermaceae)

(Loganiaceae)



Bis-Benzylisochinolin-Alkaloide

monoterpenoide Indol-Alkaloide (Strychnos-Alkaloide)

2 N

4 N

2-7% Tubocurarin

Toxiferin

Dihydrotoxiferin

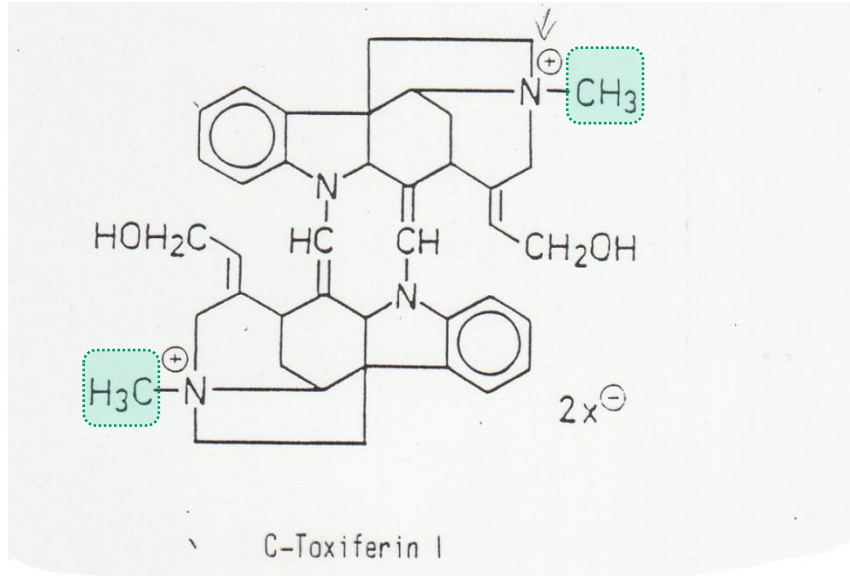
Calebassin

Curare:
Sammelbegriff für süd
amerikanische Pfeilgifte

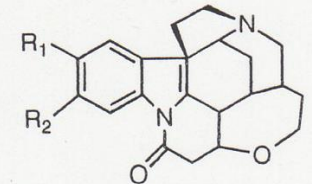


29.03.2008

Toxiferin (Calebassen-Curare)



Indolalkaloide vom Strychnin-Typ

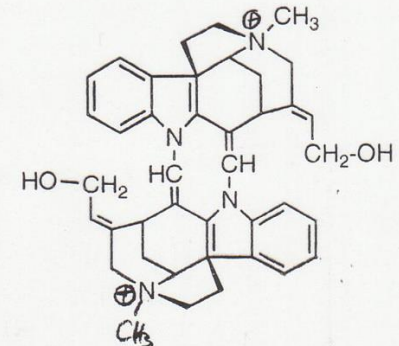


$R_1 = R_2 = H \rightarrow$ Strychnin
 $R_1 = R_2 = O-CH_3 \rightarrow$ Brucin

C-Toxiferin I: N-Methyl-Gruppe

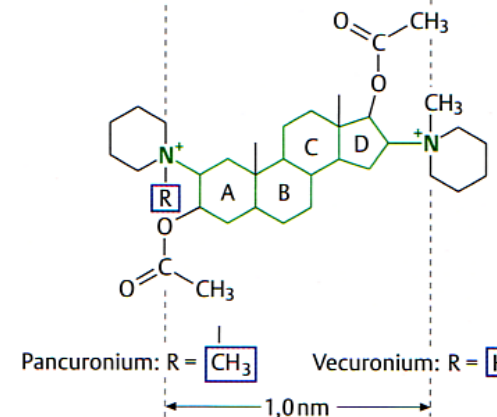
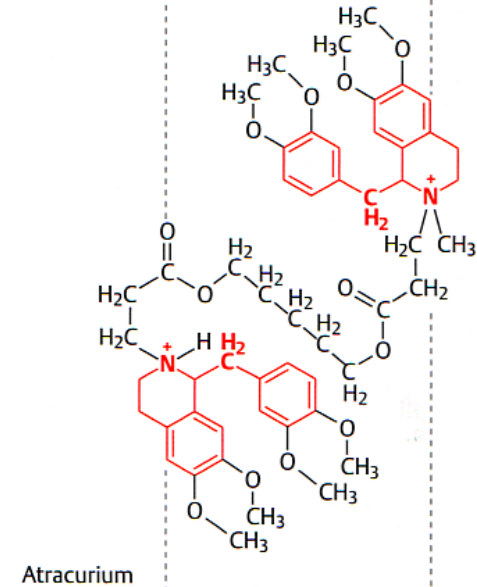
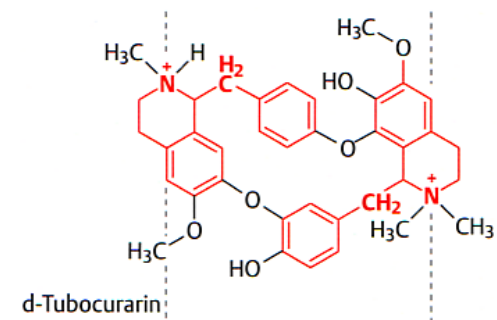
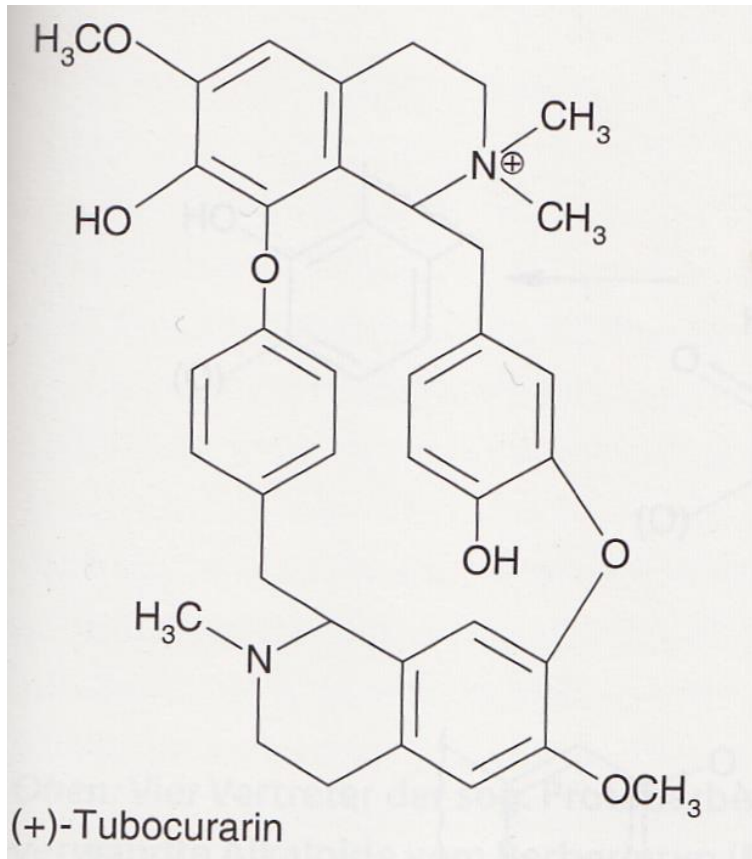
Alcuronium (weniger Histaminausschüttung): $\text{—N—CH}_2\text{—CH=CH}_2$

Calebassen-Curare:
C-Toxiferin I



Tubocurarin

Ein Bis-Benzyl-Isochinolinalkaloid (aus Phenylalanin-Stoffwechsel),
2 x N-Methylcoclaurin (aus Dopamin + 4-OH-Phenylacetaldehyd) über
2 Etherbrücken verknüpft.



Topf- und Tubo-Curare

- *Chondodendrum tomentosum* und andere Arten, Menispermaceae
- Verwendung als Pfeilgift; zur Gewinnung von Tubocurarin (Ph. Eur.)

Tubocurarin

- stabilisierendes Muskelrelaxans
- bei Operationen (Senkung des Narkosemittelbedarfs)
- bei Strychnin-Vergiftung, bei Tetanus, Tollwut mit starken Krampfständen

Calebassen-Curare

- *Strychnos toxifera* und andere Arten, Loganiaceae
- dimere C-40-Verbindungen, die sich als Oxidationsprodukte des Strychnins verstehen lassen (C-Toxiferin I, Alcuronium)
- Verwendung als Pfeilgift; zur Gewinnung von C-Toxiferin I

Muskelrelaxantien

- Nervalles Aktionspotential → motorische Endplatte → Freisetzung AcCh → postsynaptisch Reizung nicotinischer AcCh-Rezeptoren → Depolarisierung der Membran → ab -50 mV Öffnung von Na-Kanälen → Muskelaktionspotential läuft über den Muskel hinweg → dringt in den Muskel ein → Freisetzung von Ca → Ca aktiviert Actin/Myosin → Kontraktion
- Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien: Bindung an Rezeptor, aber ohne intrinsische Aktivität; Decurarisierung durch AcCh-Esterase-Hemmer
- Depolarisierende Muskelrelaxantien: Agonist → Dauerdepolarisation → Lähmung → um die Endplatte legt sich ein Ring, in dem alle Na-Kanäle inaktiviert sind

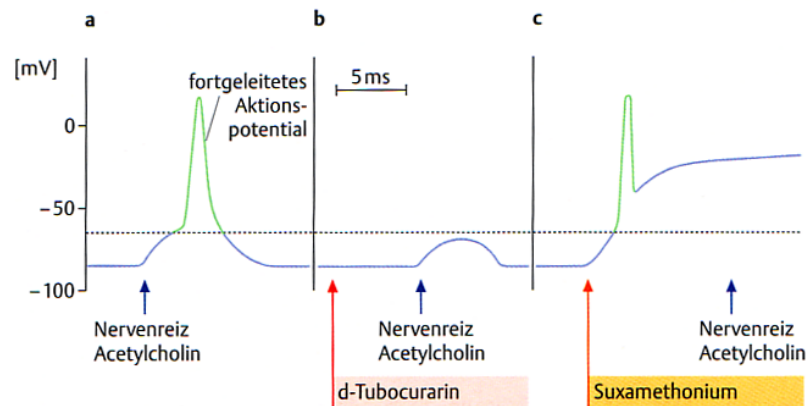
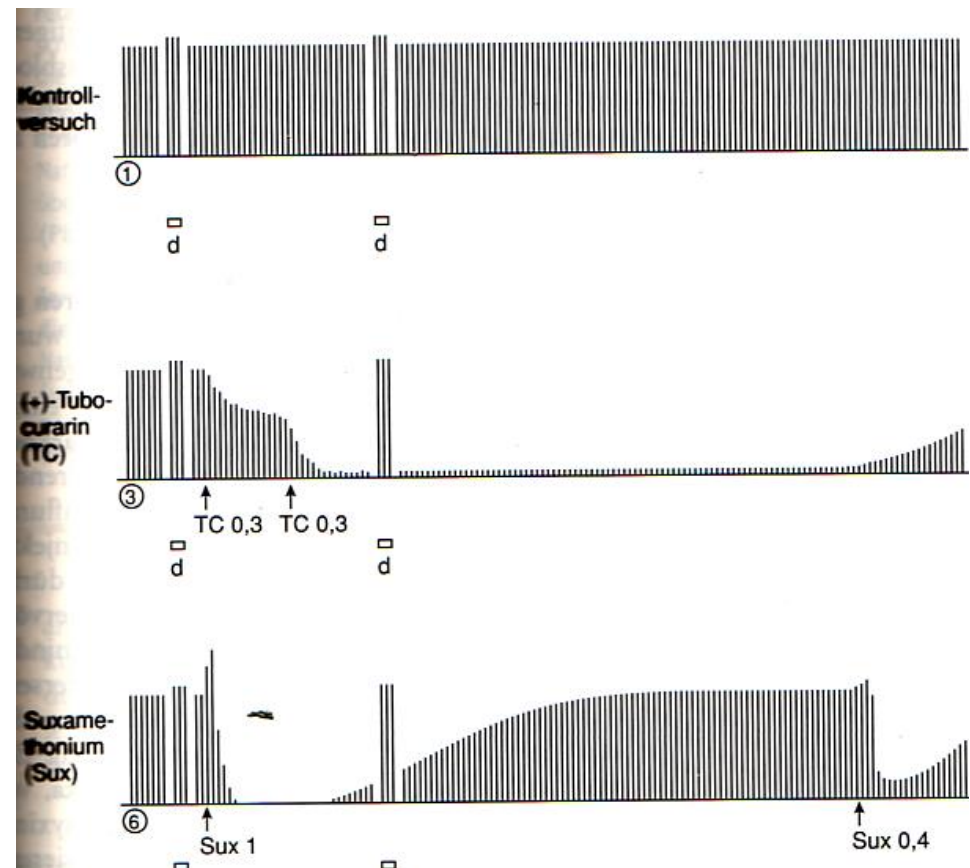


Abb. 10.3 **Membranpotential im Bereich einer motorischen Endplatte.** Das Membranpotential wird mittels einer intrazellulären Mikroelektrode abgeleitet. In a ist der Ablauf unter normalen Bedingungen, in b bei Anwesenheit des Acetylcholin-Antagonisten d-Tubocurarin und in c in Gegenwart der depolarisierenden Verbindung Suxamethonium (Succinylcholin) abgebildet.

Nicht-Depolarisierende, periphere Muskelrelaxantien

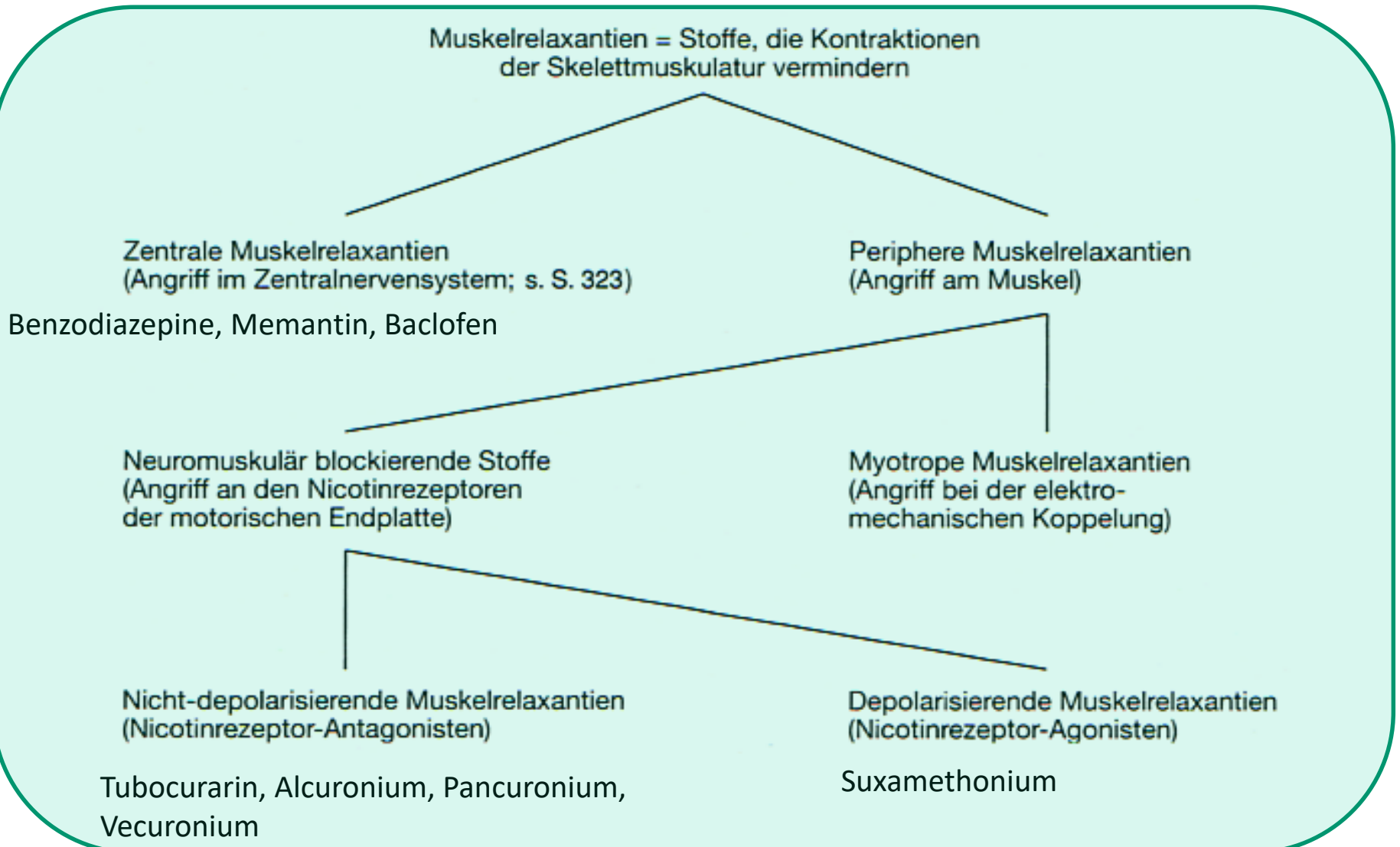
Anwendung:	OP, Erleichterung der Intubation, Strychninvergiftung, Tetanus Elektrokrampftherapie
Zur Beachtung:	Bewusstsein und Schmerzempfindung bleiben erhalten (Notwendigkeit der vorherigen Anästhesie) Bei hohen Dosen Blockade aller AcCh-Rezeptoren: Lähmende Wirkung auf Herz und Atemzentrum Blockade Atemmuskulatur möglich, deswegen i.d.R. künstliche Beatmung notwendig
Kinetik:	Quartäre Ammoniumsalze, deswegen keine orale Resorption, Ausscheidung renal unverändert
Tubocurarin NW:	Freisetzung von Histamin (nicht immunogen) aus Mastzellen: Erythem, Bronchokonstriktion, Blutdruckabfall
Heute verwendet:	Alcuronium, Pancuronium, Vecuronium, Atracurium u.a. (deutlich weniger Histaminausschüttung)

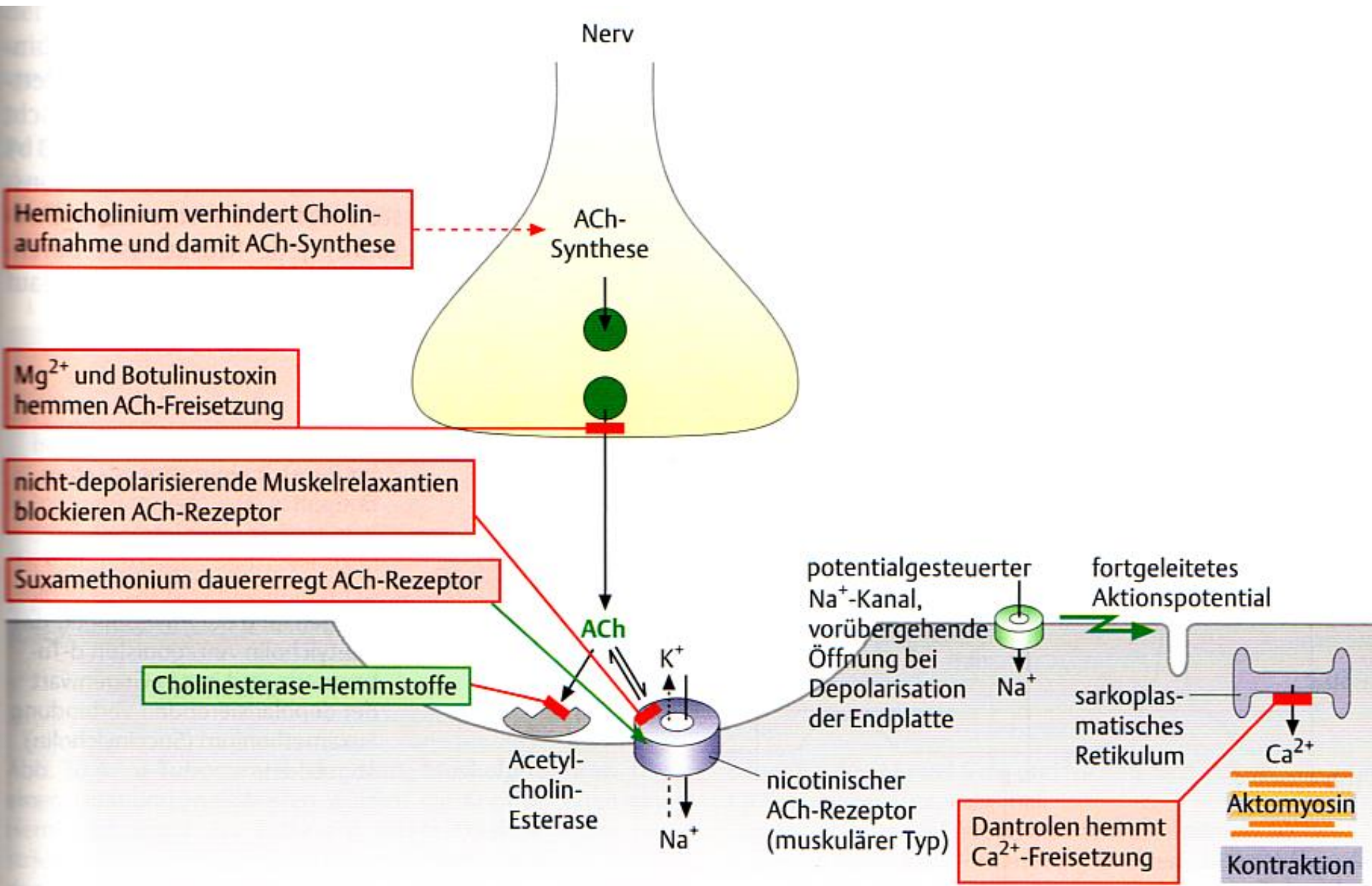
Muskelrelaxantien

Einteilung

Während Operationen, bei Tetanus, Strychninvergiftungen, starken Krämpfen etc.

OP-Problem: Anspannung der Muskulatur → vertiefte Narkose notwendig.
Muskelrelaxantien entspannen Muskulatur → bessere OP → geringere Narkosetiefe





6. Diterpenalkaloide

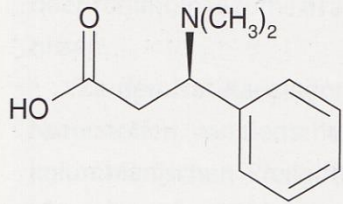
Taxane

Paclitaxel (Taxol)

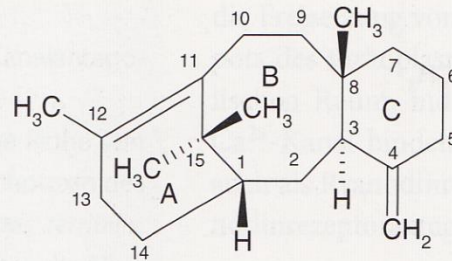
Taxus brevifolia (Nordamerika) Taxaceae

Paclitaxel aus biosynthetischen Vorstufen, die aus *T. baccata* isoliert werden
(Desacetylbaccatin III)

■ Abb. 27.85



3-Dimethylamino-3-phenylpropionsäure
(Wintersteinsäure)



Taxangrundgerüst

Veresterung einer Aminosäure
(Wintersteinsäure, 3-Dimethylamin-3-phenylpropionsäure, Phenylisoserin) mit
einem tricyclischen Diterpenalkohol (Taxan-
Grundgerüst); zusätzlich 2 x Benzoylierung,
Acetylierung

Biosynthese: 2 x Cyclisierung von Geranyl-
Geranyl-PP

↓

Ringweiterung

↓

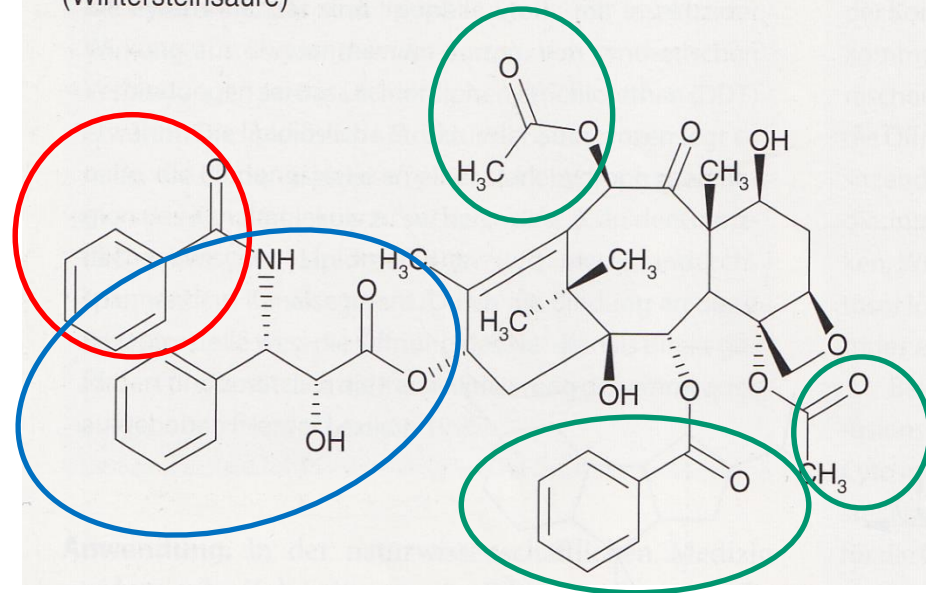
Oxidationen, Acylierungen

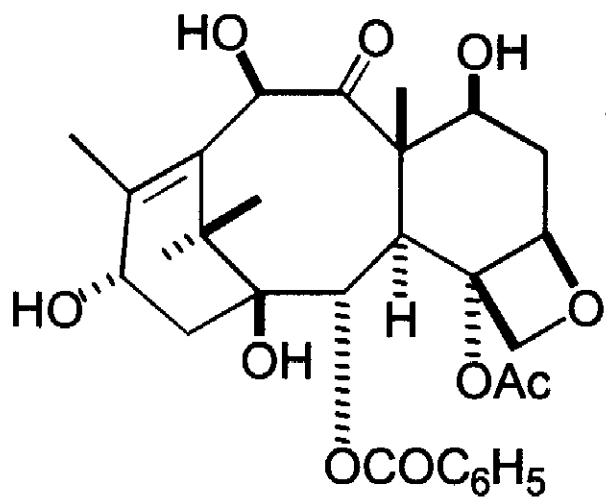
↓

Kondensation mit Phenylisoserin (aus
Phenylalanin) an C13

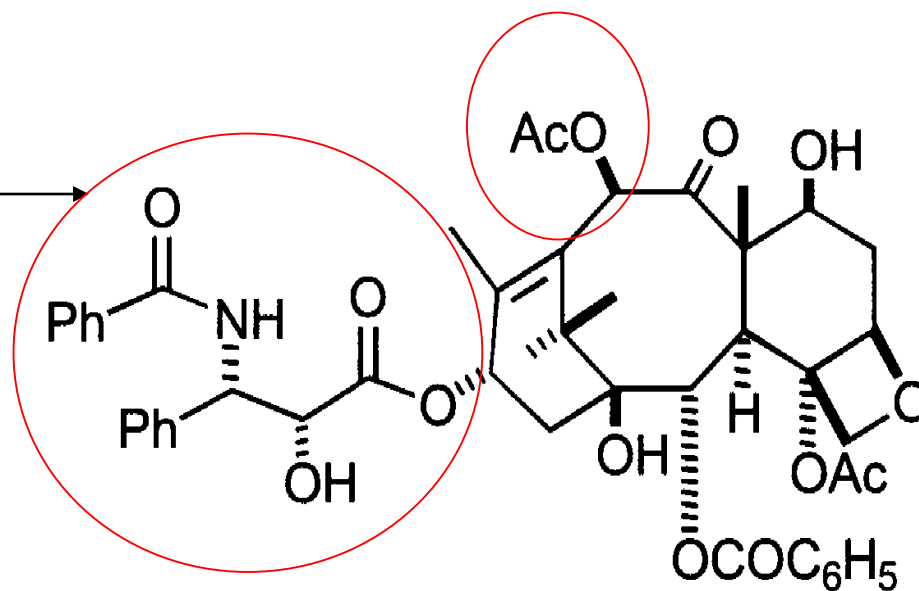
↓

BezoylCoA greift an Aminogruppe des
Phenylisoserins an





10-Deacetylbaccatin III
aus *T. baccata*



13-substituiertes Baccatin III

Gewinnung:

semisynthetisch aus einem Biosynthesevorprodukt Baccatin III (10,13-Desacylbaccatin) aus *T. baccata*-Nadeln

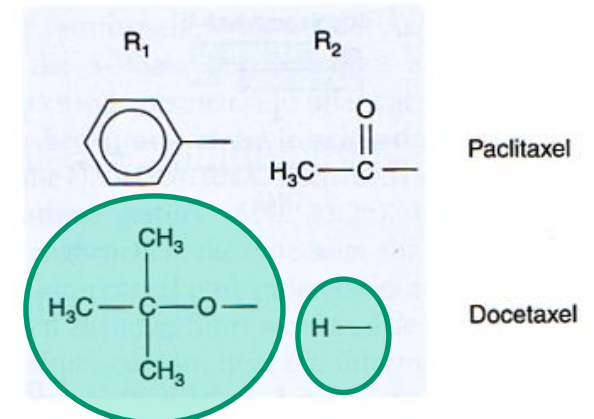
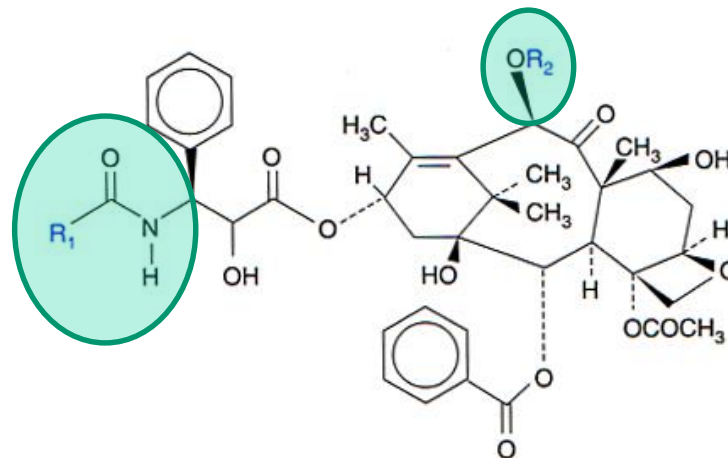
WIRKUNG

Bindung an β -Tubulin \Rightarrow Bildung unphysiologischer Mikrotubuli aus 12 Einheiten statt aus 13 Monomeren. Stimulation der Bildung von Mikrotubuli, die aber weniger dynamisch wirken und nicht depolymerisiert werden.

ANWENDUNG

Cytostatikum bei Ovarial- und Mammakarzinomen, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Halbsynthetisches Derivat: Docetaxel



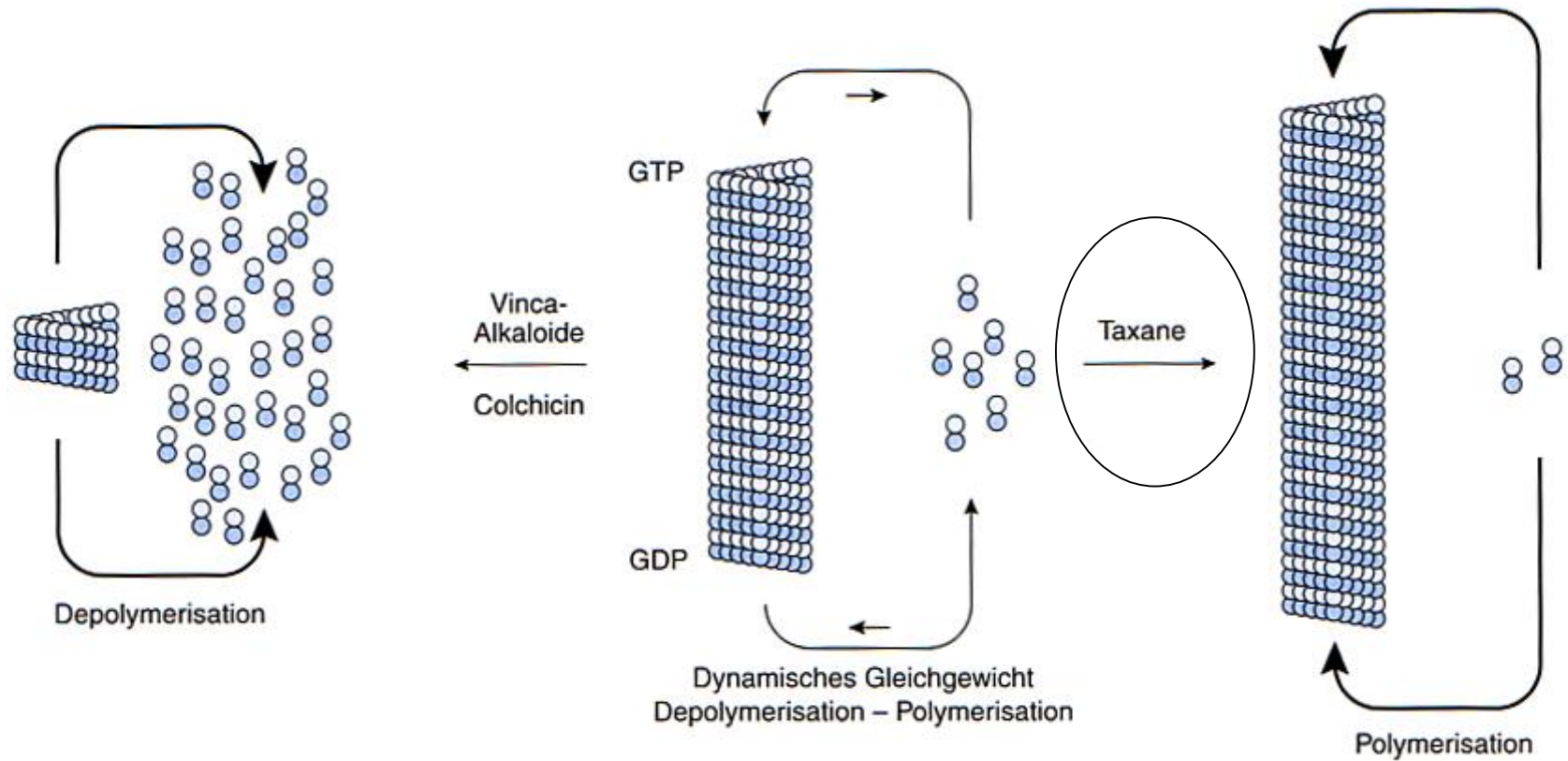
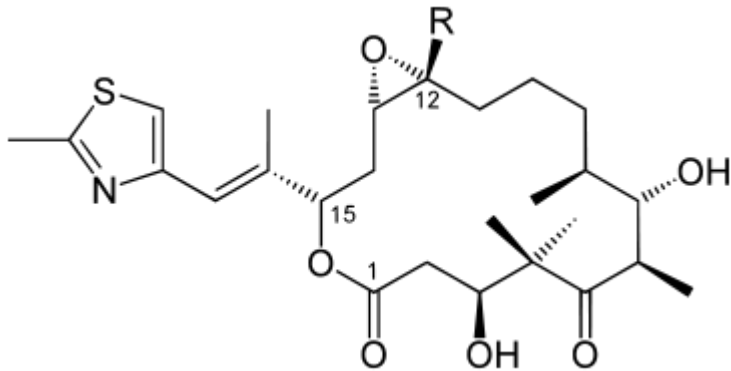


Abb. 33.20 Cytostatika mit Wirkung auf Mikrotubuli. Mikrotubuli werden aus dem GTP/GDP-bindenden Cytoskelettprotein Tubulin gebildet. Die vielfältigen Funktionen des mikrotubulären Apparates (z.B. Spindelbildung während der Mitose) hängen von einem dynamischen Gleichgewicht zwischen Polymerisation und Depolymerisation der Tubulindimere ab. Angedeutet ist der polare Aufbau der Mikrotubuli. Am Pluspol, der primär GTP-Tubulin ent-

hält, polymerisieren und am Minuspol, der von GDP-Tubulindimere gebildet wird, depolymerisieren die Mikrotubuli. **Taxane** binden an Tubulin, fördern hierdurch die Polymerisation von GDP- und GTP-Tubulin und hemmen deren Depolymerisation. **Vinca-Alkaloide** und **Colchicin** (s. Kap. 25) blockieren die Polymerisation und induzieren bei höherer Konzentration die Depolymerisation der Mikrotubuli.

Exkurs: Die Klasse der **Epothilone**
(analoger Wirkmechanismus wie Taxane, aber Polyketide; keine Alkaloide!)

16-gliedrige Macrolidlactone



1987 erstmals aus einem Myxobacterium
(*Sorangium cellulosum*) isoliert

Wirkmechanismus: wie Taxane; verdrängen Taxane
aus der Bindungsstelle an den Mikrotubuli

Neue Leitstrukturen zur Krebstherapie

Erstes Derivat in USA zugelassen, 3 weitere Derivate in Phase II und III

Herstellung synthetisch oder biotechnologisch

Ungünstiges Kostenpotential

Krebstherapie - Naturstoffe

Folsäureantagonisten (Methotrexat)

Antagonisten von Nucleotidbasen

- Alkylierende Cytostatika
- Lost-Derivate: Cyclophosphamid
- Thiotepa
- Busulfan
- Nitrosoharnstoffe
- Platin-Komplexe

Topoisomerase-Hemmstoffe: TI I Einzelstrangbruch, TI II Doppelstrangöffnung. TI Aktivität in Tumorzellen erhöht

Hemmstoffe Topoisomerase I: Camptothecin, Topotecan, Irinotecan

Hemmstoffe Topoisomerase II: Etoposid (Glycosid Podophyllotoxin)

Mitosehemstoffe

Vinca-Alkaloide: Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin

Taxane: Paclitaxel, Docetaxel

Epothilone

Cytostatische Antibiotika (antibiotisch, aber zu toxisch)

Dactinomycin (bindet an DNA und verhindert RNA-Ablesung)

Antracycline (Interkalation, Hemmung Topoisomerase II): Daunorubicin, Idarubicin, Doxorubicin, Epirubicin

Mitoxantron (Interkalation, Hemmung Topoisomerase II)

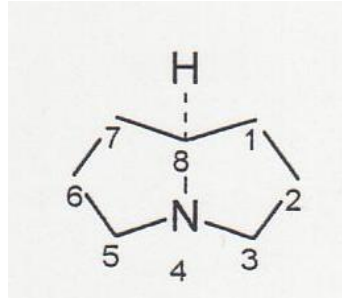
Bleomycin (Interkalation)

Mitomycin

7. Pyrrolizidinalkaloide

Pyrrolizidinalkaloide

Grundkörper



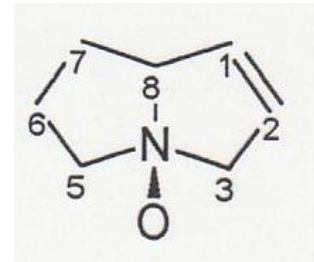
Necin 4-Aza-bicyclo-[0,3,3]-octan
(syn. Pyrrolizidin, Hexahydro-1H-pyrrolizidin)

Modifikationen des Grundgerüsts

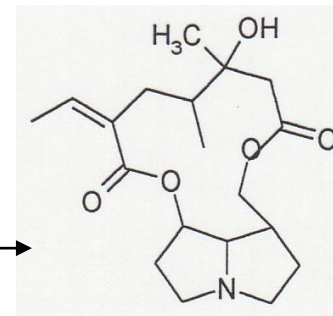
- Hydroxymethylgruppe an C 1
- sek. OH-Gruppe an C7

Zusätzlich und optional:

- N-Oxide (nicht mehr basisch, Isolierung erschwert)
- Δ 1,2-Doppelbindung
- Monoester
- Diester
- cyclische Ester durch dibasische Säure



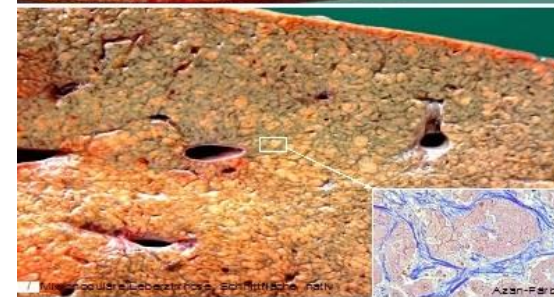
Beispiel Senecionin →



Tod eines Norweger-Wallachs

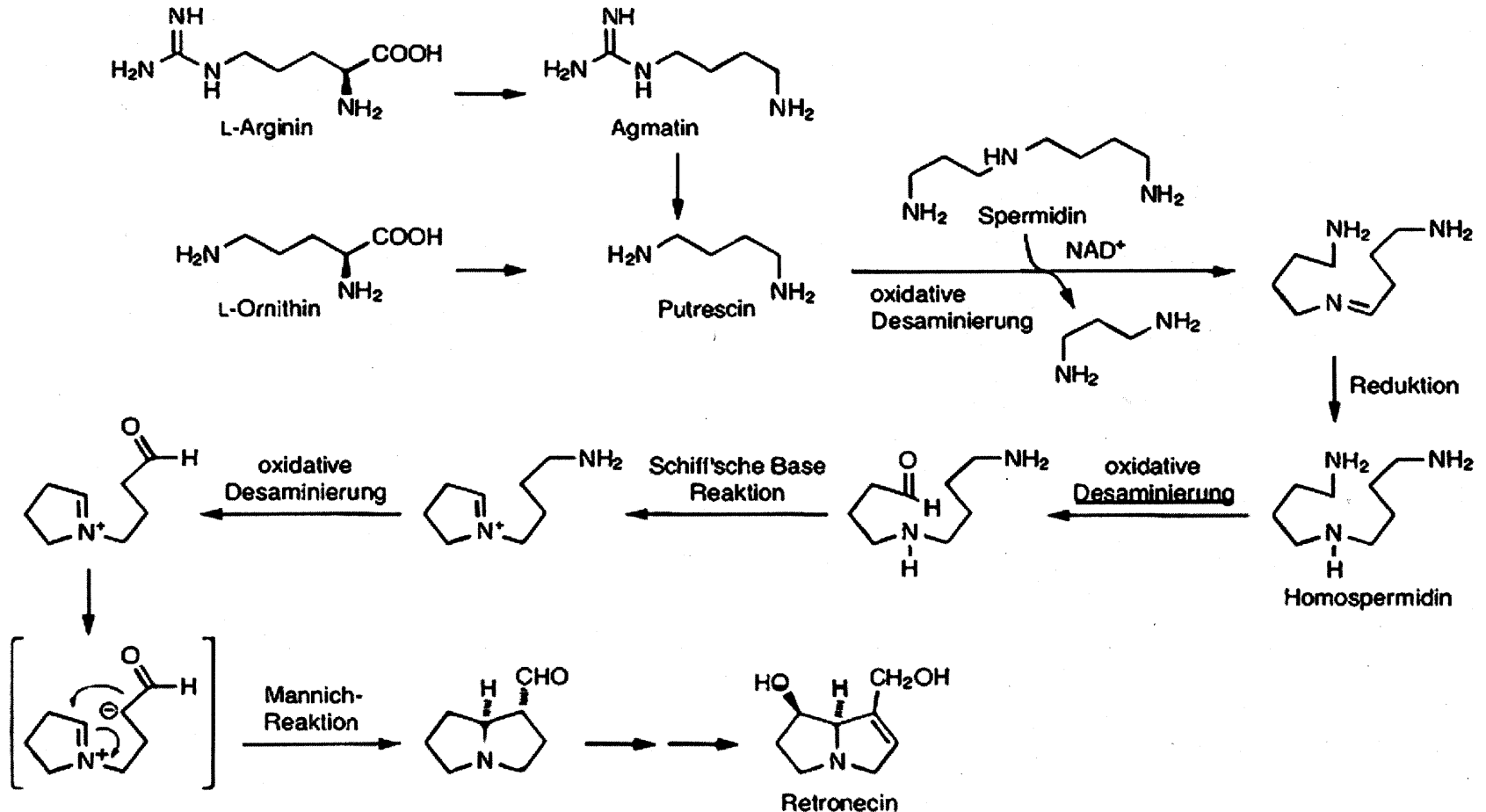
Spezies	LD ₅₀ -Wert
Pferd, Rind, Ratte	5-20% des Körpergewichts = 0,05-0,20 kg getrocknete Senecio jacobea/kg KG
Ziege	125-400 % des Körpergewichts = 1,25-4,0 kg getrocknete Senecio jacobea/kg KG (= total 29,8-71,5kg) über 152-388 Tage.
Schaf	> 2 kg Senecio jacobea/kg KG
Huhn	50 g Senecio jacobea/kg KG
Maus	1.5 kg Senecio jacobea/kg KG
Ratte	0.5 kg Senecio jacobea/kg KG

(Quelle: Internet: <http://www.vetpharm.unizh.ch/Index.htm>).

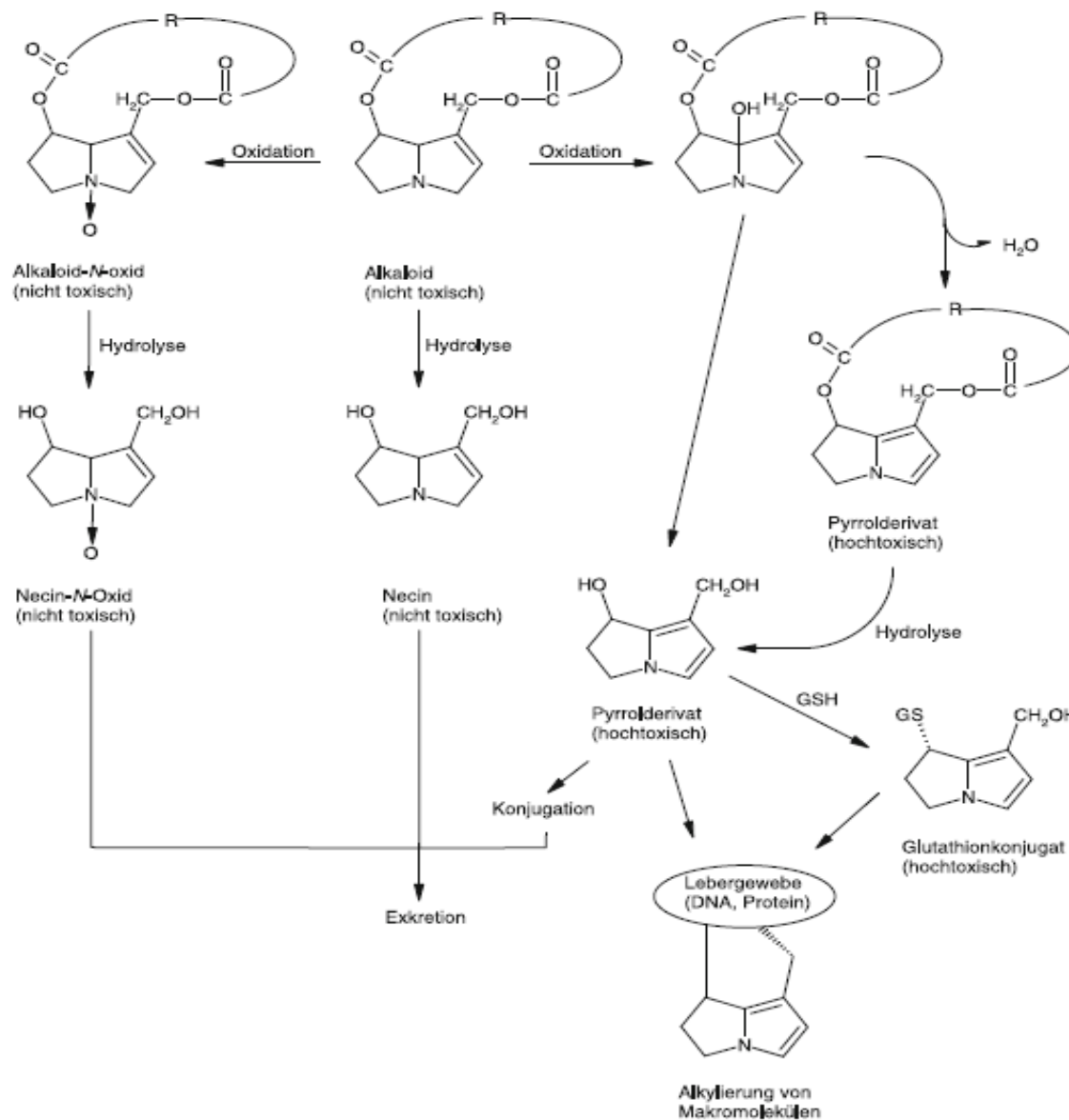


- chronische, toxische Hepatose, hervorgerufen durch eine Pyrrolizidinalkaloid-Intoxikation

Biosynthese Pyrrolizidin-Alkaloide (reine Aminosäure-Alkaloide)



Toxikologie Pyrrolizdinalkaloide



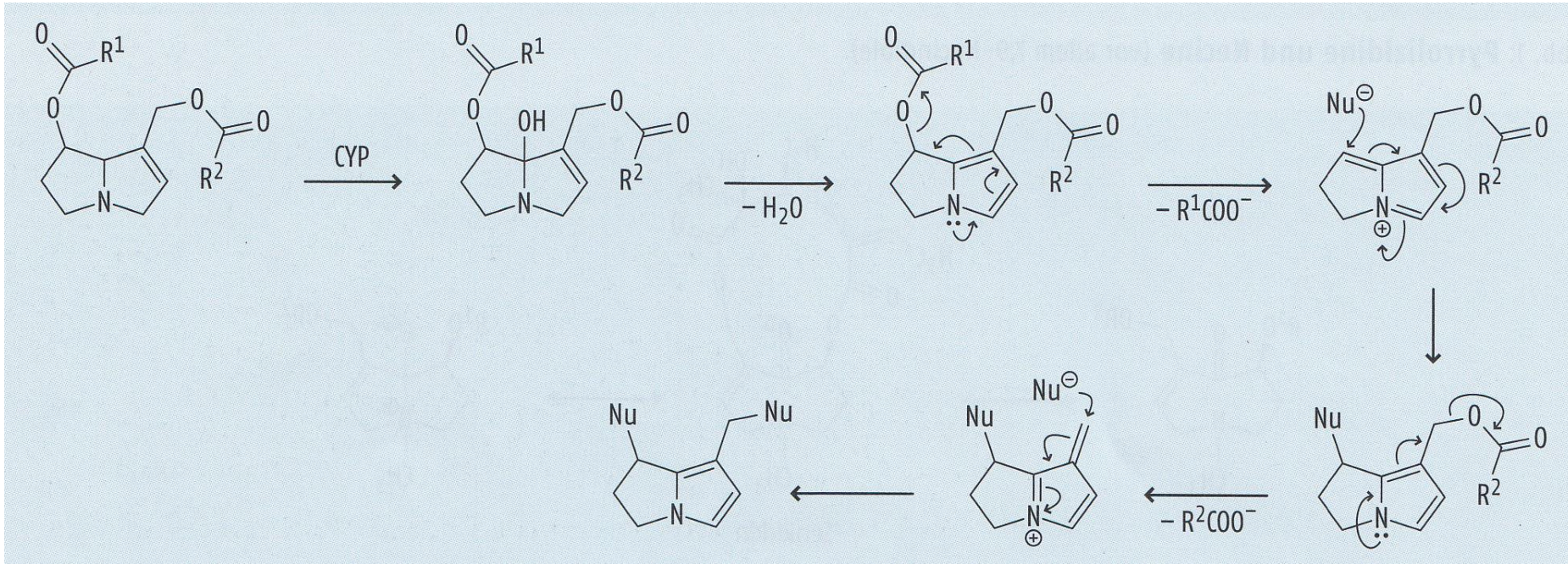
Bioaktivierung mittels
Mischfunktioneller Oxidase in
hepatotoxische Metabolite

N-Oxide keine geeigneten Substrate
der Oxidasen (Cytochrom P-450),
deshalb keine Giftung, nach
Hydrolyse zum Necin-N-Oxid
Ausscheidung

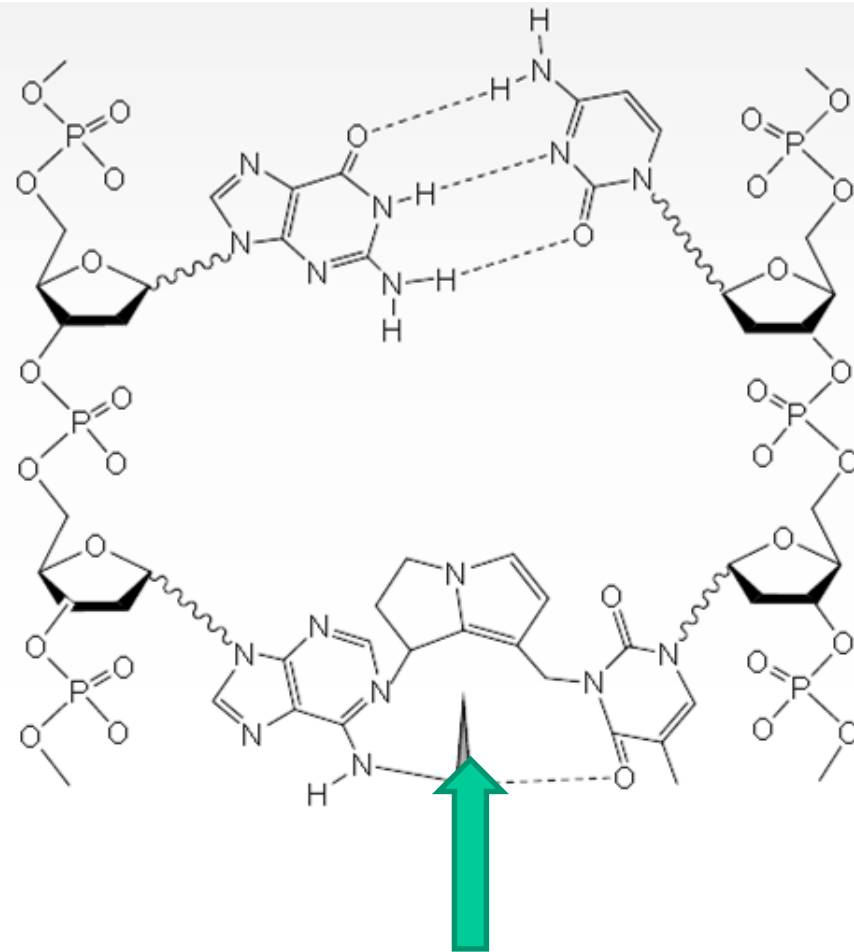
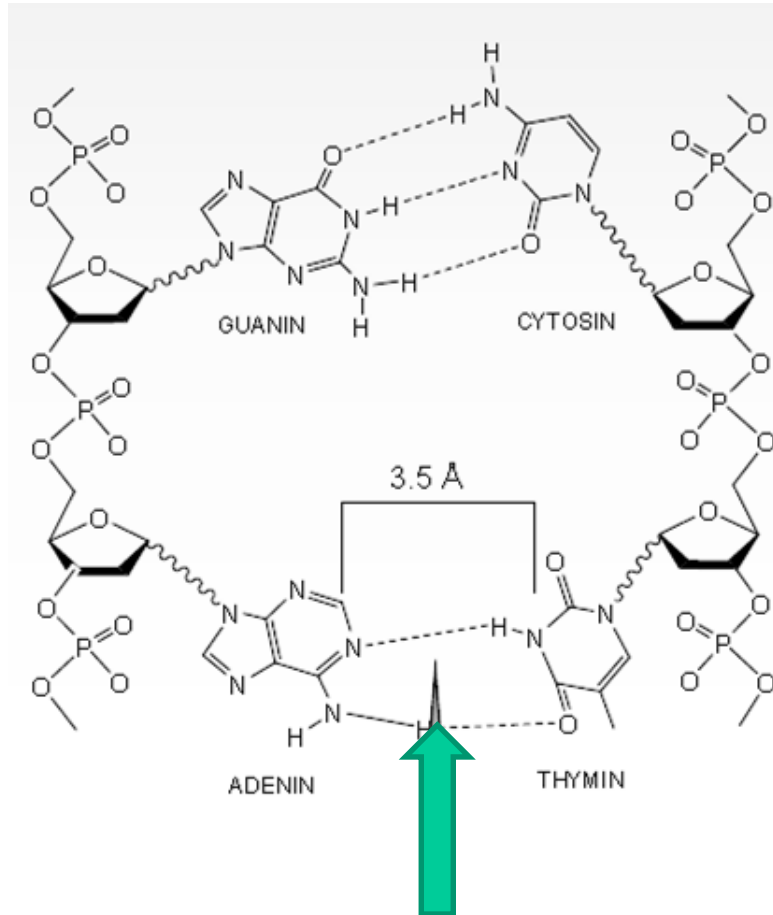
Alkaloidester wird zum Pyrrolderivat
oxidiert, der Ester hydrolysiert, und
mit Glutathion zu einem labilen
Reaktionsprodukt konjugiert

9-OH-Gruppe und Glutathion-Rest
wird abgespalten, ein stark
elektrophiles, kancerogenes und
mutagenes Pyrrolderivat entsteht,
welches mit Nucleophilen wie DNA,
Proteinen reagiert

Metabolische Aktivierung von 1,2-ungesättigten PA



Beispiel: Wechselwirkung mit der DNA



Toxikologie Pyrolizdinalkaloide

→ hepatotoxisch, mutagen, karzinogen, teratogen

Akute Toxizität: allgemeine Symptome, Leberschwellung, Vergrößerung der Hepatozyten, Leberfibrose, Gallengangsproliferation, Leberversagen

Chronische Toxizität: Vergrößerung der Leber, Ascites, Karzinogenese

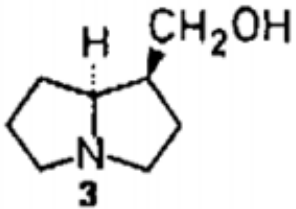
toxisch lediglich, sofern folgende strukturelle Voraussetzungen erfüllt sind:

- Doppelbindung in Position $\Delta 1,2$
- C_1 -Hydroxymethylgruppe
- Veresterung der Hydroxymethylgruppe mit mindestens einer C_5 -Carbonsäure
- Tox-Verstärkung durch Veresterung $-OH$ an C_1

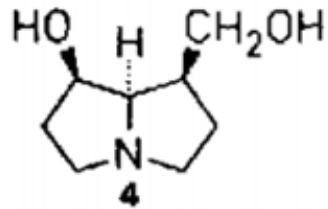
Wirkungsverstärkung der PA:

- wenn die Hydroxymethylgruppe am C_1 -Atom verestert ist (Monoester)
- weitere Verstärkung, wenn die 2. OH-Gruppe ebenfalls verestert ist (Diester)
- zyklische Diester sind am stärksten toxisch und kanzerogen

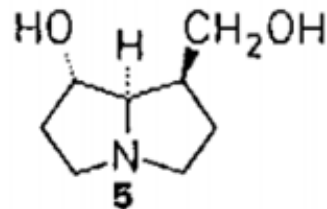
untoxisch



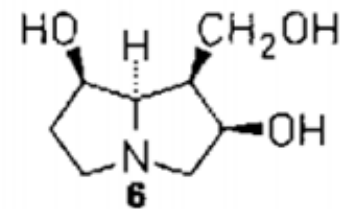
Isotronecanol
1 β -Hydroxymethyl-
8 α -H-pyrrolizidin



Platynecin
1 β -Hydroxymethyl-
7 β -hydroxy-8 α -H-
pyrrolizidin

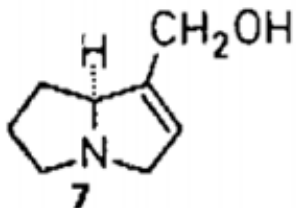


Hastanecin
1 β -Hydroxymethyl-
7 α -hydroxy-8 α -H-
pyrrolizidin

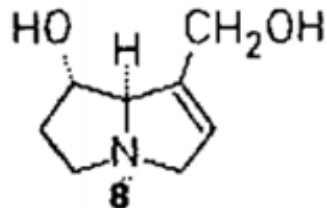


Rosmarinecin
1 β -Hydroxymethyl-2 β -
7 β -dihydroxy-8 α -H-
pyrrolizidin

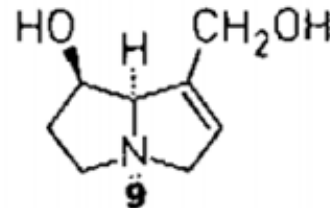
Necine, die sich von 2 ableiten:



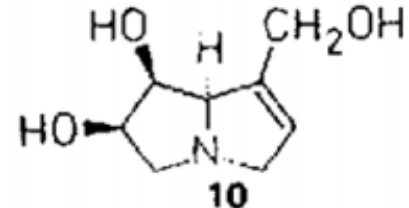
Supinidin
1-Hydroxymethyl-1,2-
dehydro-8 α -H-
pyrrolizidin



Heliotridin
1-Hydroxymethyl-1,2-
dehydro-7 α -hydroxy-
8 α -H-pyrrolizidin



Retronecin
1-Hydroxymethyl-1,2-
dehydro-7 β -hydroxy-
8 α -H-pyrrolizidin

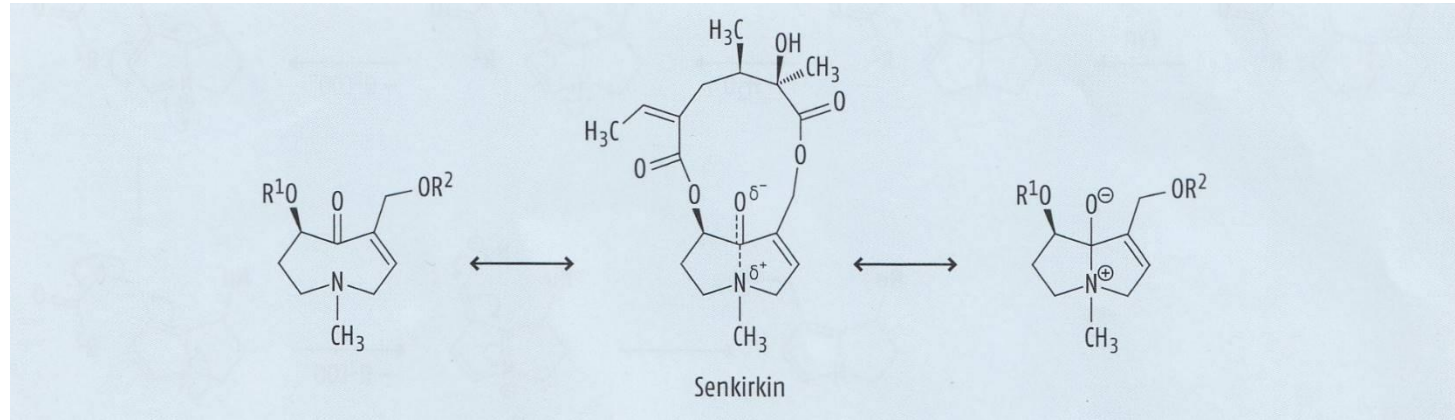
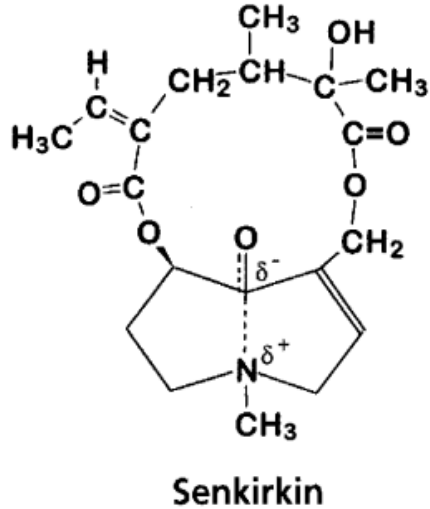


Crotanecin
1-Hydroxymethyl-1,2-
dehydro-6 β , 7 β -dehydroxy-
8 α -H-pyrrolizidin



toxisch

Toxikologie: Grenzwerte



Senkirkin nicht mehr als 3 mg im Leben → Lebertumore

Generall gilt: Gesamtexposition an PA so niedrig wie möglich halten!!
 → BfR empfiehlt max. 0,007 µg/kg KG

Vorkommen in Lebensmittel: Honig

- Aus Nektar von PA-haltigen Pflanzen
- Werte aus Pollenhöschen (LC-MS)
 - *Echium vulgare*: 350 µg/g
 - *Senecio jacobaea*: 100 µg/g
- Bundesinstitut für Risikobewertung:
0,07 µg ungesättigte PA/kg Körpergewicht als max.
Tagesdosis für Lebensmittel
 - Erwachsener von 70 kg: nicht mehr als 0,49 µg/Tag
 - enthält ein Honig 20 µg PA/kg, ist tägliche Verzehrsmenge auf 25 g beschränkt (1TL Honig entspricht ca. 6 g)

*Echium
vulgare*



*Senecio
jacobaea*



Vorkommen in Lebensmittel: Salate, Getreide



Senecio vulgaris

- 2007: Salatmischung aus Radicchio-, Frisee- und Feldsalat verunreinigt durch Blüten und Blätter von ***Senecio vulgaris***
- 2009: Rucola-Salate verunreinigt mit Kreuzkraut



*Heliotropium
aboescens*

- Auf Weizenfeldern in Afghanistan und Äthiopien häufig Heliotropium-Arten → stärkere PA-Belastung des Getreides

Pflanzen, die Pyrrolizidin-Alkaloide enthalten 1)

deutscher Name	Stammpflanze	Droge
Beinwell	Symphytum officinale	Symphyti Herba, S. Folium 2)
Boretsch	Borago	2)
	Brachyglottis	3)
	Cineraria	3)
Färberkraut	Alkanna	3)
Feuerkraut	Erechthites	3)
Huflattich	Tussilago farfara	Farfarae folium
Hundszunge	Cynoglossum	Cynoglossi Herba
Kreuzkraut	Senecio	Senecionis Herba
Kunigundenkraut	Eupatorium außer	3)
	E. perfoliatum	
Ochsenzunge	Anchusa	3)
Pestwurz	Petasites	Petasitidis Folium 2) P. Rhizoma 4)
Sonnenwendkraut	Heliotropium	3)
Steinsame	Lithospermum	3)

- 1) Laut BGA Maximaldosen für die tägliche Exposition:
100 µg bei externer Anwendung; 1 µ bei innerer Anwendung; 10 µg bei der Anwendung von Huflattichblättern als Teeaufguß.
- 2) Therapeutische Anwendung wird für nicht vertretbar gehalten.
- 3) Keine Abgabe mehr im Handverkauf erlaubt.
- 4) Einige Anwendungsgebiete anerkannt.

Kreuzkraut: *Senecio sp.*

Anwendungsbeschränkungen am Beispiel von Huflattichblätter

Anwendung ja, aber Dauer der Anwendung nicht länger als 4-6 Wochen im Jahr und nicht mehr Aufnahme als maximal 10 µg/Tag Pyrrolizidinalkaloide mit $\Delta^{1,2}$ - ungesättigtem Necingerüst, einschließlich der N-Oxide.

Nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit!

Ausweg: heute Zuchtsorten, PA-frei

8. Imidazolalkaloide

Pilocarpin

Jaborandi-Blätter, Pilocarpin

Jaborandi folium

Pilocarpus jaborandi

Rutaceae

P. pennatifolius

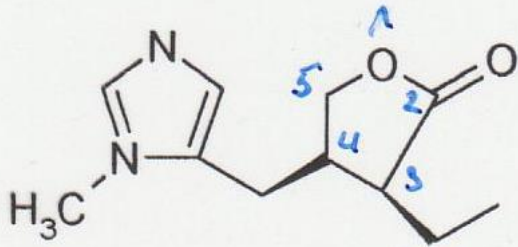
P. microphyllus

P. racemosus

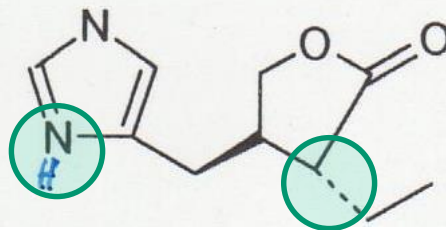
Heute nur noch zur

Isolierung von: **Pilocarpin** Ph.Eur.

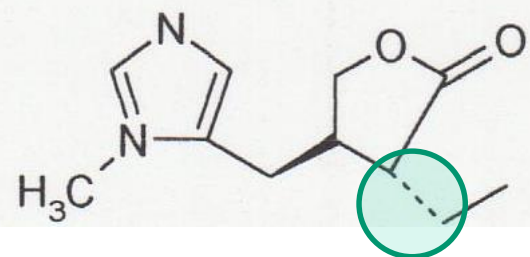
Inhaltstoffe: Imidazol-Alkaloide



3S,4R-Pilocarpin



Pilocarpidin



3R,4R-Isopilocarpin

ca. 25-50% des
Pilocarpin-Anteils

Wenig stabil,
Epimerisierung

Reinheitsprüfung mittels
Drehwert notwendig

Wirkung

direktes Parasympatomimetikum, Agonist an postganglionären muscarinischen Acetylcholinrezeptoren.

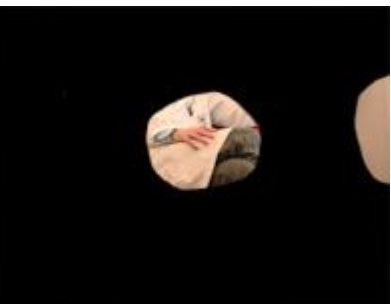
dadurch Kontraktion des Ziliarmuskels, Erweiterung des Schlemmschen Kanals, Verengung der Pupillen, Akkomodation des Auges auf den Nahpunkt.

Anwendung

- Als 0,5-4%-Lösung zur Behandlung des chronischen Offenwinkelglaucoms, Wirkung ca. 6-12 Std.
- Retardierende Wirkung mittels Pilocarpin-Gelen
- Therapeutisches Systeme (Inserte) zur 7-Tage Therapie

Nebenwirkung

- Miosis



Glaucom (grüner Star) ≠ grauer Star (Katarakt)

Die häufigste Form des Glaukoms ist das Offenwinkel-Glaukom. Hierbei entsteht schleichend im Laufe von Jahren eine Abfluss-Sperre, die eine Augeninnendrucksteigerung bewirkt. Die daraus resultierende Schädigung des Sehnervs fällt dem Betroffenen erst auf, wenn ein großer Teil des Sehnervs zerstört ist und Bildausfälle entstehen. Frühe Erkennungsmerkmale gibt es für den Laien nicht.

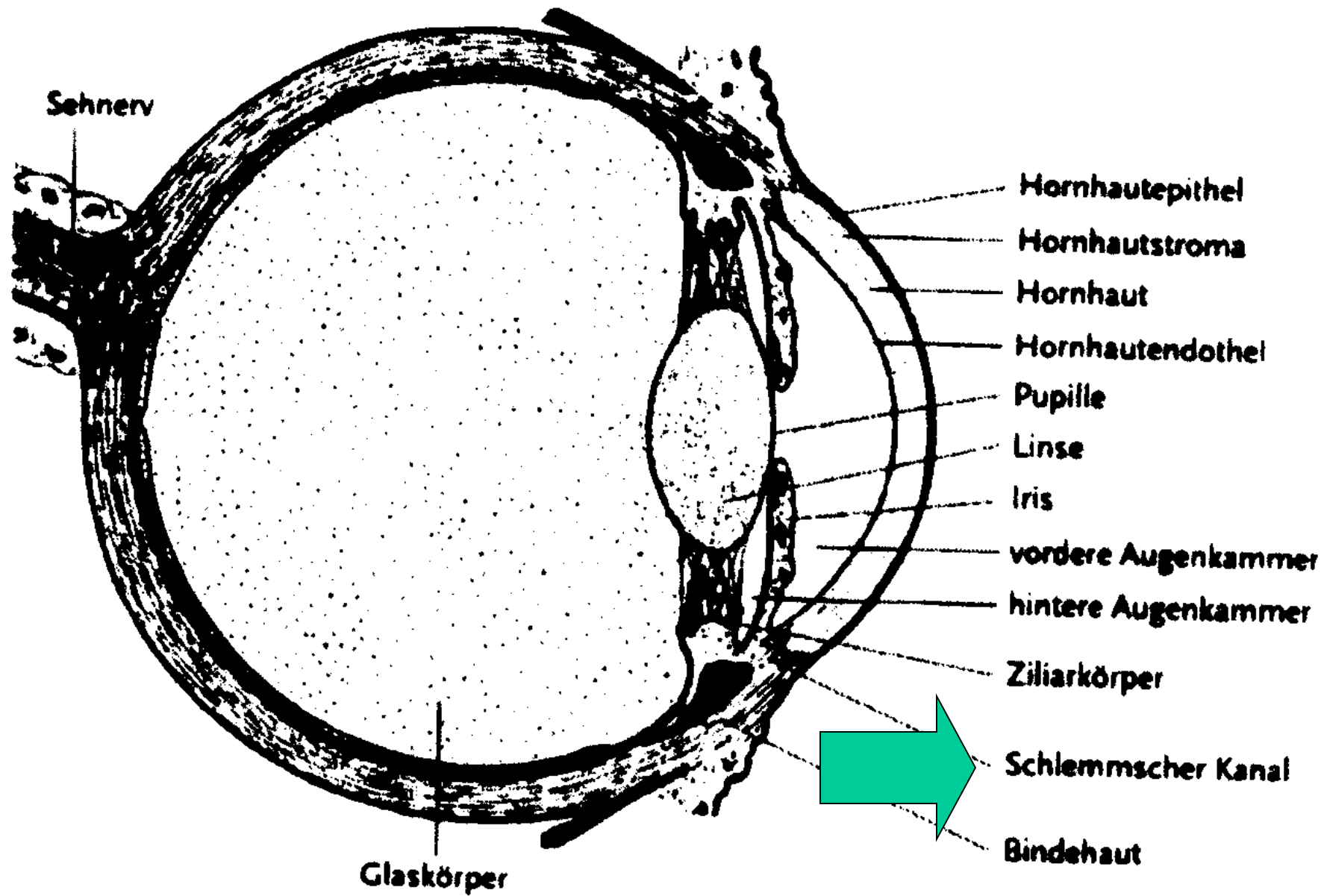
Das Offenwinkel-Glaukom ist deshalb besonders gefährlich, weil der von dieser Erkrankung Betroffene über den Zeitraum von Jahren nichts spürt, während die Krankheit sein Sehvermögen zerstört.

Die Häufigkeit des Glaukoms steigt mit zunehmendem Lebensalter. Es tritt einschließlich seiner Vorstufen bei gut 2,4% aller Personen ab dem 40. Lebensjahr auf. Jenseits des 75. Lebensjahres liegt die Häufigkeit bereits zwischen 7% und 8%. Das Lebensalter steht unter den allgemeinen Risikofaktoren also an erster Stelle

Therapeutika zur Augeninnendrucksenkung:

Cholinergika:	Pilocarpin, Carbachol
Beta-Blocker:	Timolol, Levobunol
Alpha-2-Agonisten:	Clonidin, Brimonidin
Carboanhydrasehemmer:	Brinzolamid (lokal), Acetazolamid (p.o.)
Prostaglandine:	Latanoprost u.a.

Fortschreitender
Gesichtsfeldausfall

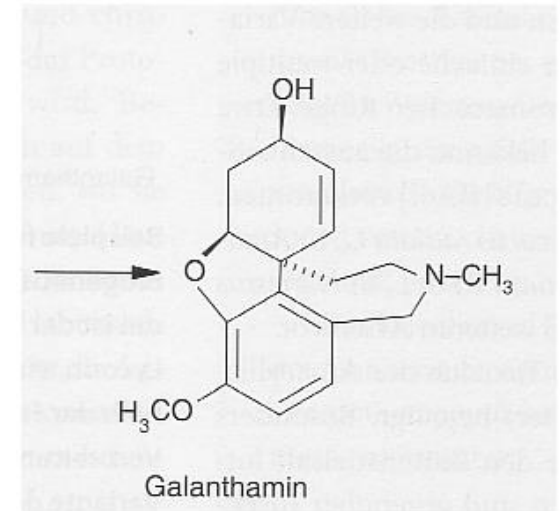


9. Amarilidaceae-Alkaloide

Galanthamin



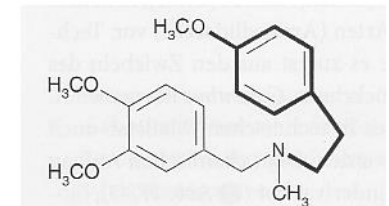
Galanthamin



ein Amarylidaceen-Alkaloid aus Galanthus-Arten (z.B. kaukasisches Schneeglöckchen *Galanthus woronowii*), auch synthetisch.

Biogenetisch aus Tyramin (fett) im Grundkörper Belladin

Anwendung bei leichter bis mittelgradiger Demenz vom Typ Morbus Alzheimer.



1. reversible Hemmung der zentralen Acetylcholinesterase;
2. Modulation der zentralen postsynaptischen Acetylcholinrezeptoren, die empfindlicher werden.

gut Blut-Hirn-Schranke-gängig

Colchicum autumnale

- *Colchicum autumnale* L.
- Colchicaceae (früher Liliaceae)
- P(3+3) A3+3 G(3) // vielsamige Kapsel
- Herbstzeitlose, Wiesensafran, Giftkrokus
- (mehrjährige) Staude mit zwiebelähnlicher Sprossknolle
- Blüte im Herbst (ohne Blätter)
- Blätter & Früchte im nächsten Frühjahr
- Verwechslung: Bärlauch (*Allium ursinum*)



Colchicaceae.

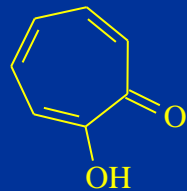


Colchicum autumnale L.

Colchici semen

- 0,8 - 3 mm, dunkelbraun-schwarz
- ca. 30* verschiedene Tropolon - Alkaloide
- Summe: 0,5 - 1,2%
- *nicht alle genuin: z.T. Artefakte durch Trocknung
- Ernte im Juni (Wildsammlung), Lufttrocknung
- Hauptalkaloide: Colchicin (ca. 65%) und Colchicosid (ca. 30%)
 - Samen 0,2-1,2% (angereichert in der Samenschale)
 - Weniger in der Knolle (0,1-0,6%)
 - In allen Pflanzenteilen Alkaloide vorhanden.
- DAC: min. 0,4% Colchicin

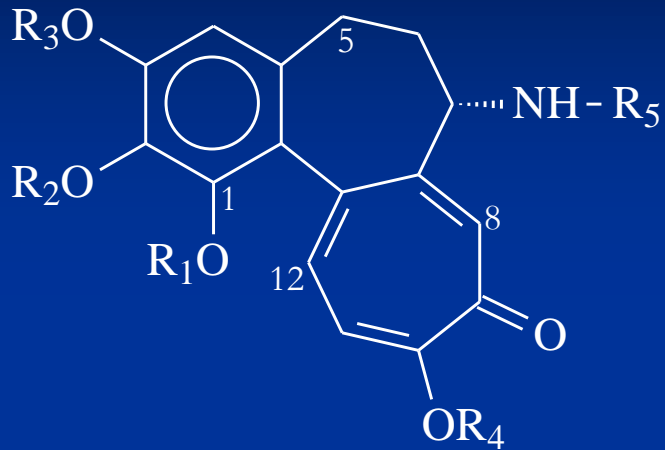
Colchicin



Tropolon-Ring
(Cycloheptatrien-Ring)

3-facher vinyloger Ester
im Ring C

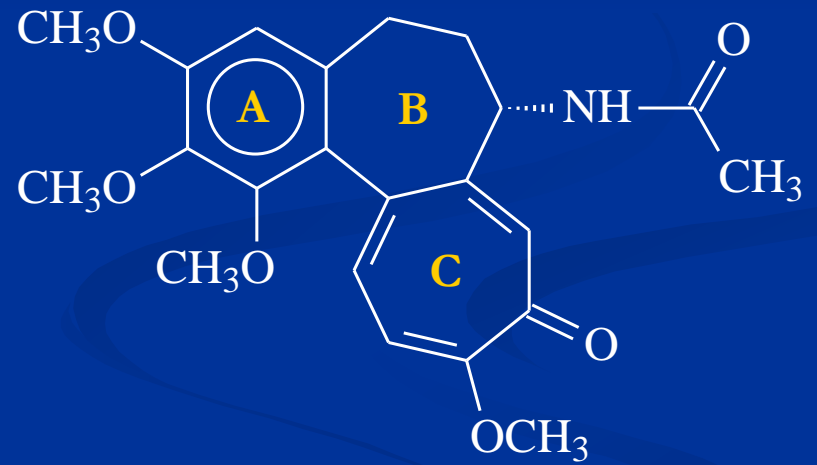
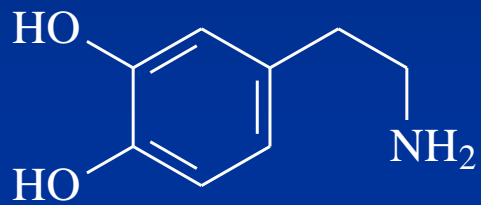
Weitere Strukturen



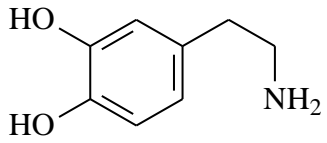
	R1	R2	R3	R4	R5
Colchicin	Me	Me	Me	Me	COCH ₃
Colchicosid	Me	Me	Glc	Me	COCH ₃
N-Methyl-N-desacetylcolchicin (Demecolcin)	Me	Me	Me	Me	Me
Colchicein*	Me	Me	Me	H	COCH ₃
N-Desacetylcolchicin	Me	Me	Me	Me	H

* Artefakt

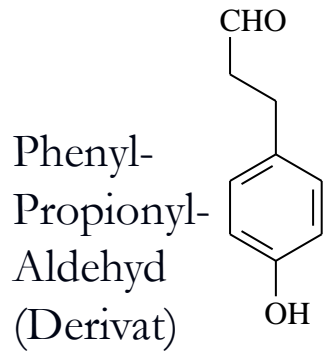
Biogenese



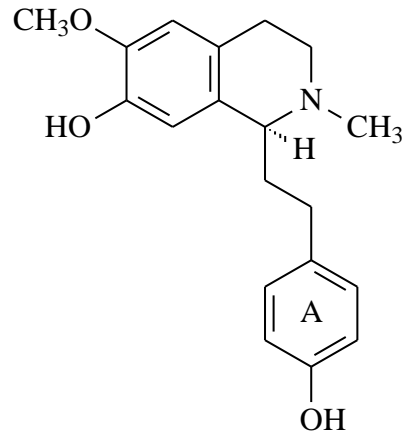
Biogenese



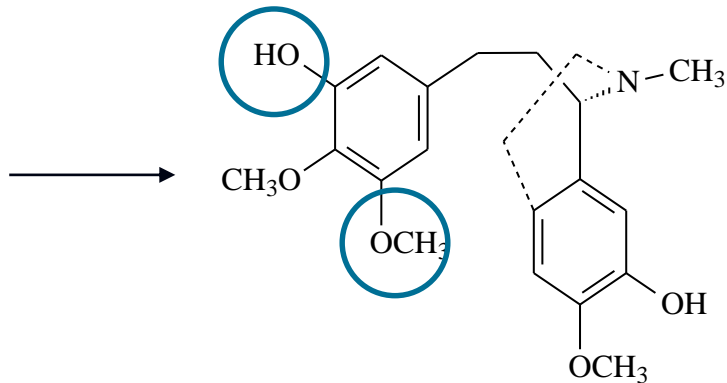
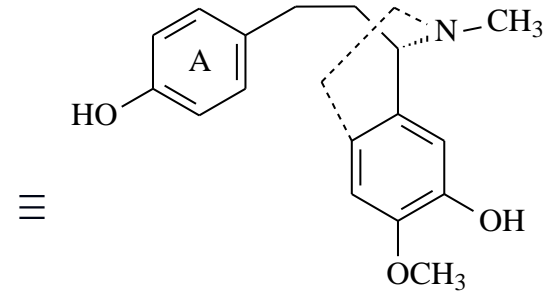
Dopamin



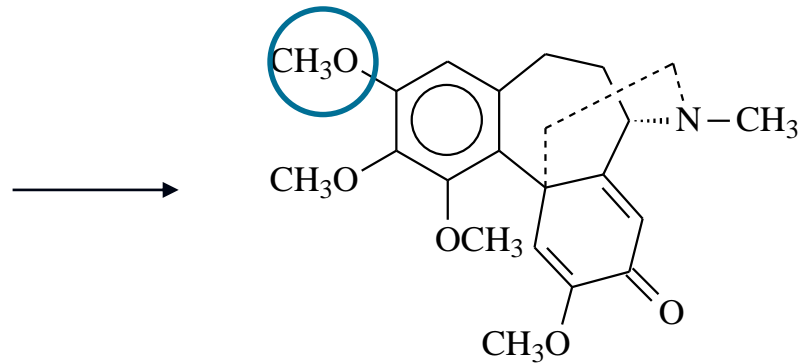
„Mannich“



Phenylethylisochinolin-Typ

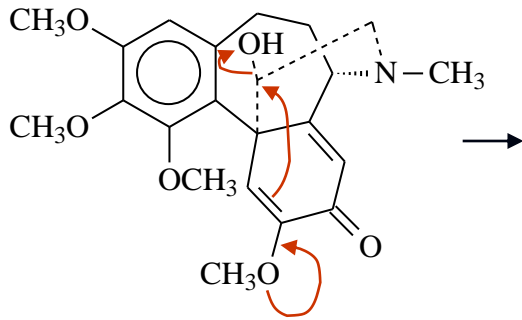


(S)-Autumnalin

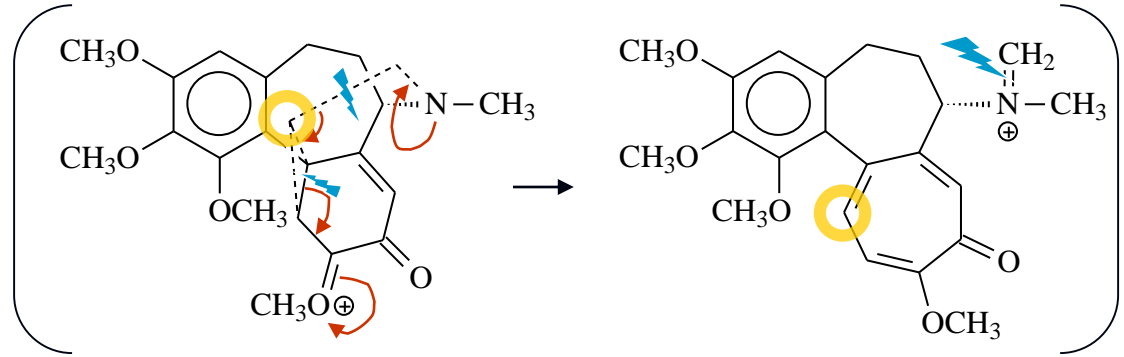


O-Me-Androcymbin

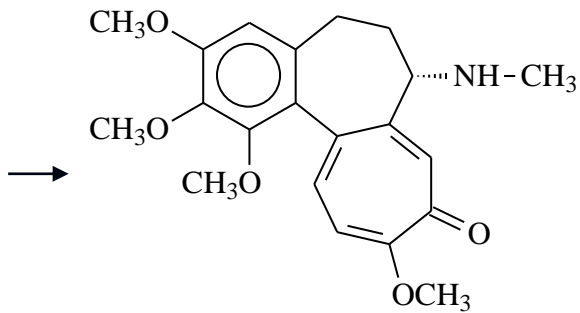
Biogenese



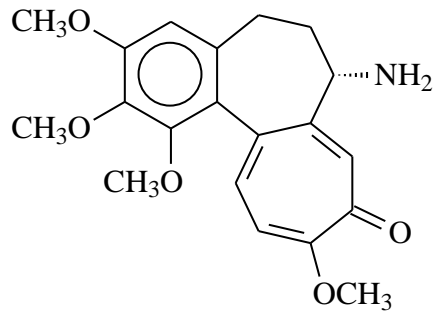
4-Hydroxy-O-Me-Androcymbin



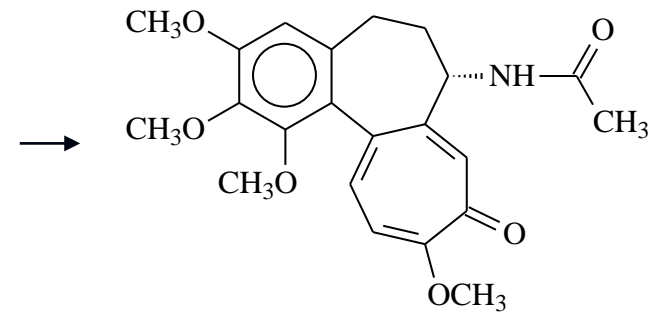
Ox. Ringerweiterung / Ox. N-C-Spaltung



Demecolcin

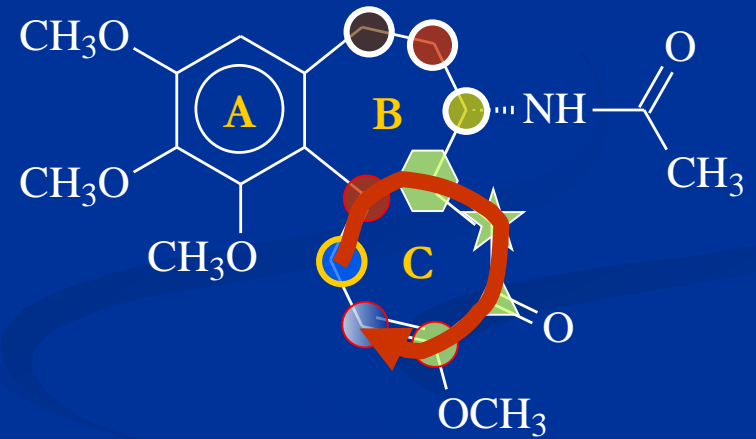
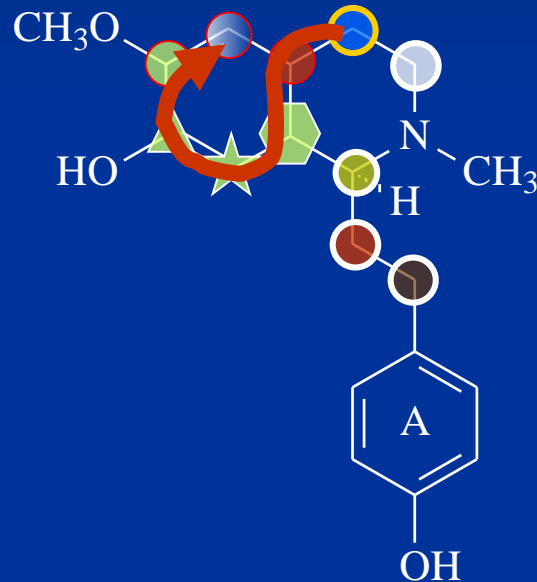
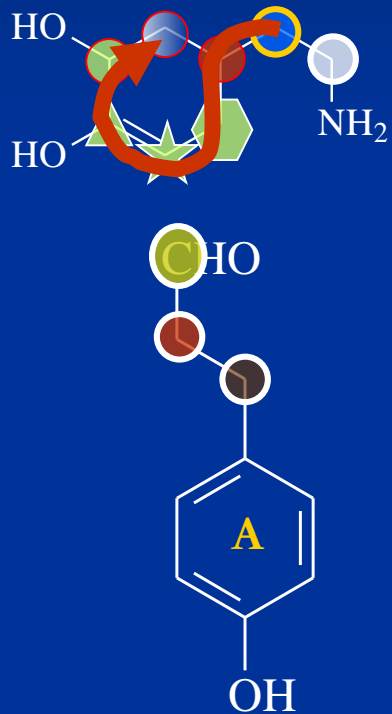


Deacetylcolchicin

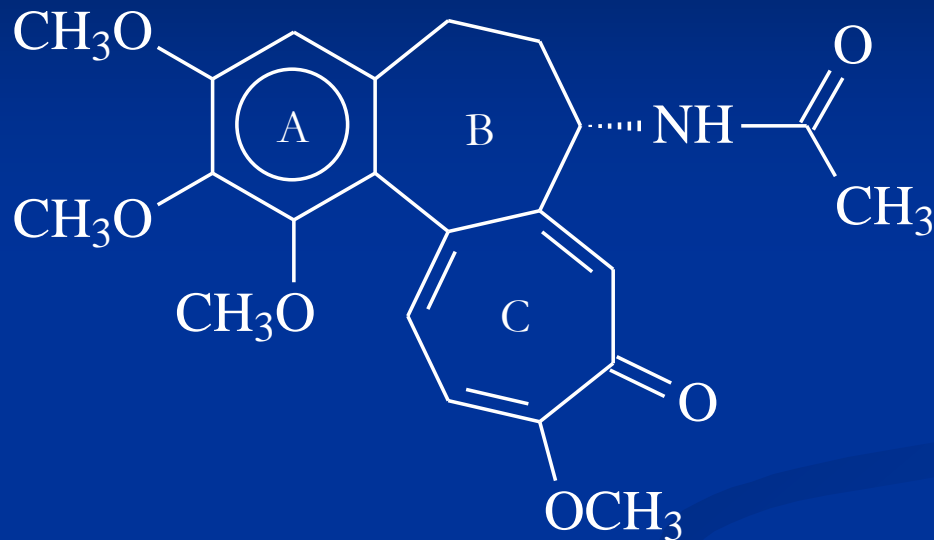


Colchicin

Biogenese - Zusammenfassung



Colchicin - Toxizität



Mensch: Tödliche Dosis:

5 g Samen (1,5-2,0 g bei Kindern)

Weidevieh meidet *Colchicum*

Aber : im Heu getrocknet oft nicht erkannt

Symptome: 1-3 Tage nach der Aufnahme

LD₅₀ (mg/kg)

(Maus) 4,1 i.v.

(Ratte) 1,6 i.v.

(Katze) 0,25 i.v.

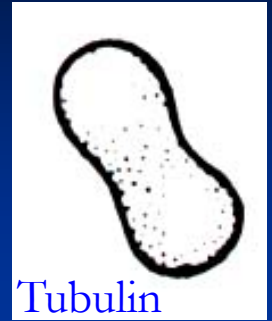
(Mensch) 0,1-0,3 p.o.



Exkurs: Mikrotubuli

■ Mikrotubuli

- hohle zylindrische Strukturen (i.D./ä.D.: 20/25 nm)
- gebildet aus Tubulin (Heterodimer)
- α - und β -Tubulinuntereinheiten (120.000 Dalton)
- *in vitro* spontane Polymerisierung ab einer bestimmten Konzentration
- Fließgleichgewicht mit freiem Tubulin
- Dynamische (labile) Strukturen: rasche Bildung und Zerfall



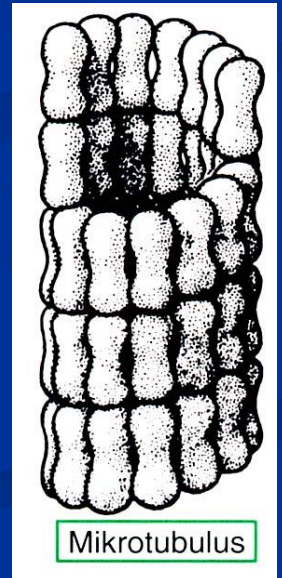
■ Zellteilung - Spindelapparat:

- (-) Ende am Centromer
- (+) Ende wächst o. schrumpft

■ Cytoskelett in eukaryotischen Zellen

- keine starre Struktur sondern elastisches Netzwerk
- geordnete Bewegung aller Zellorganellen
- Formbildung

■ Zellbewegung (Makrophagen)



Gleichgewicht: Tubulin-Mikrotubuli

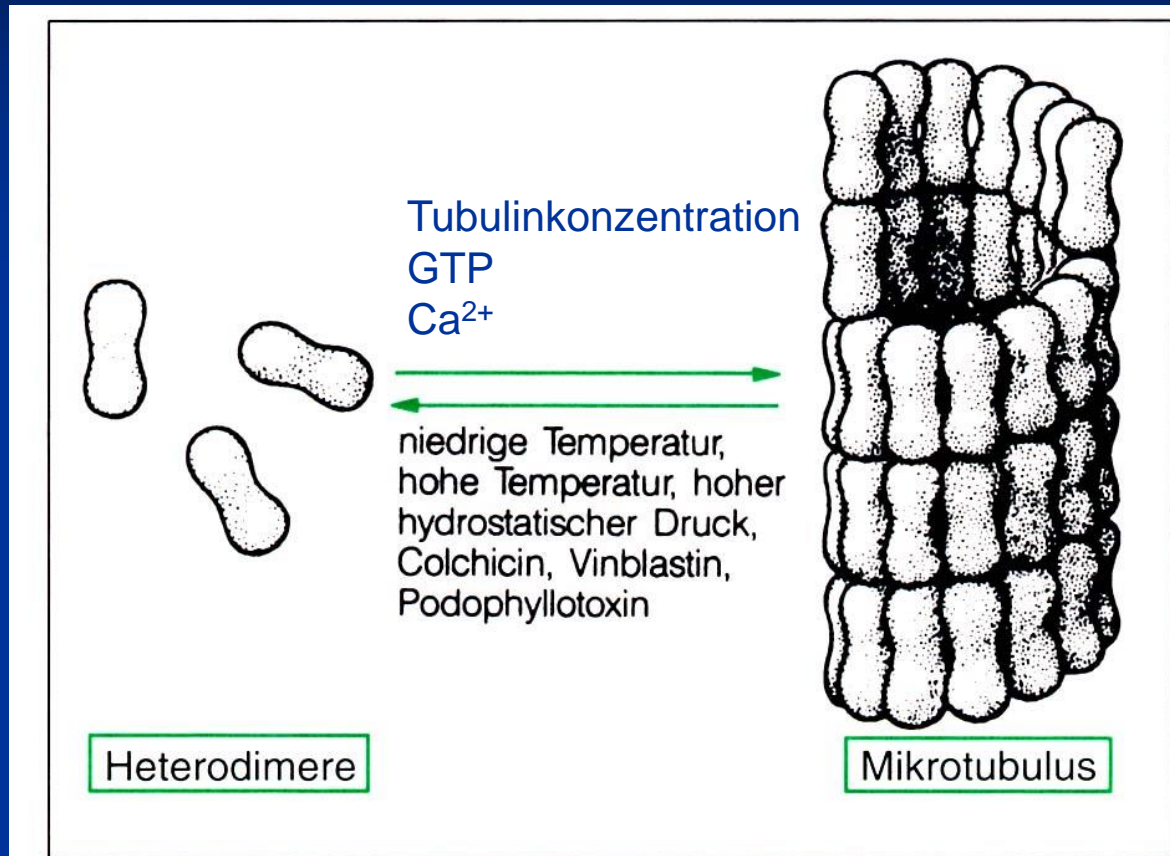
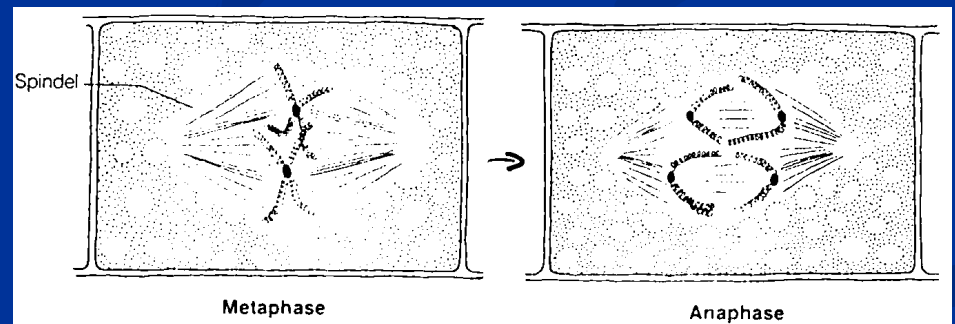


Abb. 6.31 Aufbau eines Mikrotubulus aus heterodimeren Tubulineinheiten mit Angabe einiger Faktoren, die die Aggregation bzw. den Zerfall von Mikrotubuli beeinflussen

Einfluss von Colchicin

- Beobachtung: Mikrotubuli verschwinden, wenn Zelle einer best. Konzentration an Colchicin ausgesetzt ist (reversibel).
- **Tubulin bindet Colchicin** (und best. andere Alkaloide):
 - Colchicin-Tubulin-Komplex hat höhere Affinität zum (+)-Ende wachsender Tubuline als der dimere native Tubulinkomplex
 - Aufbau wird gestört
 - Gleichgewichtsverschiebung in Richtung Monomere
- **Ausbildung des Spindelapparates während der Zellteilung verhindert**
 - Mitose in Metaphase arretiert
 - **Spindelgift**



- Hemmung amöboider Bewegungen der Granulocyten (-> Gicht)

Weitere Spindelgifte

- Vinblastin
- Vincristin
- Etoposid

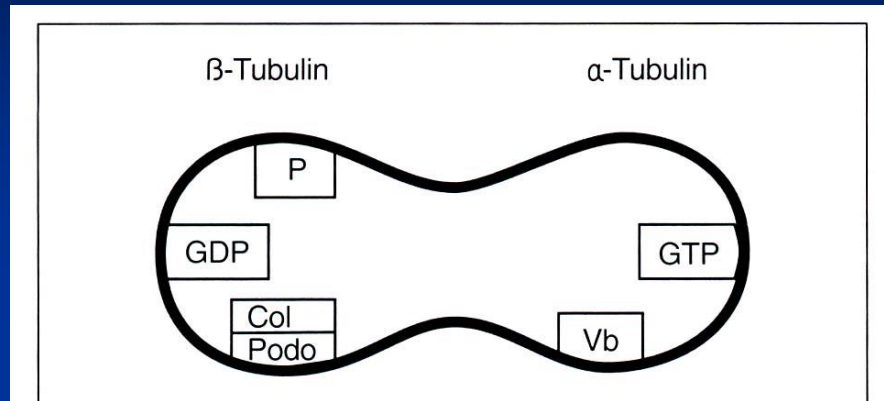


Abb. 6.32 Modell eines Tubulinmonomeren mit Bindungsstellen für GTP, GDP, Vinblastin (Vb), Colchicin und Podophyllin. Das Tubulin ist phosphoryliert (P). Tubulin zeigt einen polaren Aufbau

- Taxol (Diterpen aus *Taxus brevifolia*)
 - **abweichender Mechanismus**
 - Verhinderung der Depolymerisation
 - Unterbindung der Kern- und Zellteilung
 - Zytostatikum

Polyploidisierung

- Blockierung der Anaphase der Mitose durch Colchicin
- Alle Chromatiden werden in einem Kern zusammengezogen
- Doppelte (mehrfache) Anzahl an Chromosomen entsteht
- Tierische Zellen: Tod
- Pflanzliche Zellen: Polyploidisierung möglich
 - Anpassungsfähigere, größere Pflanzen
 - Extremere Standorte können besiedelt werden
- Kulturpflanzen: Tabak, Weizen, Kartoffeln usw.

Akuter Gichtanfall

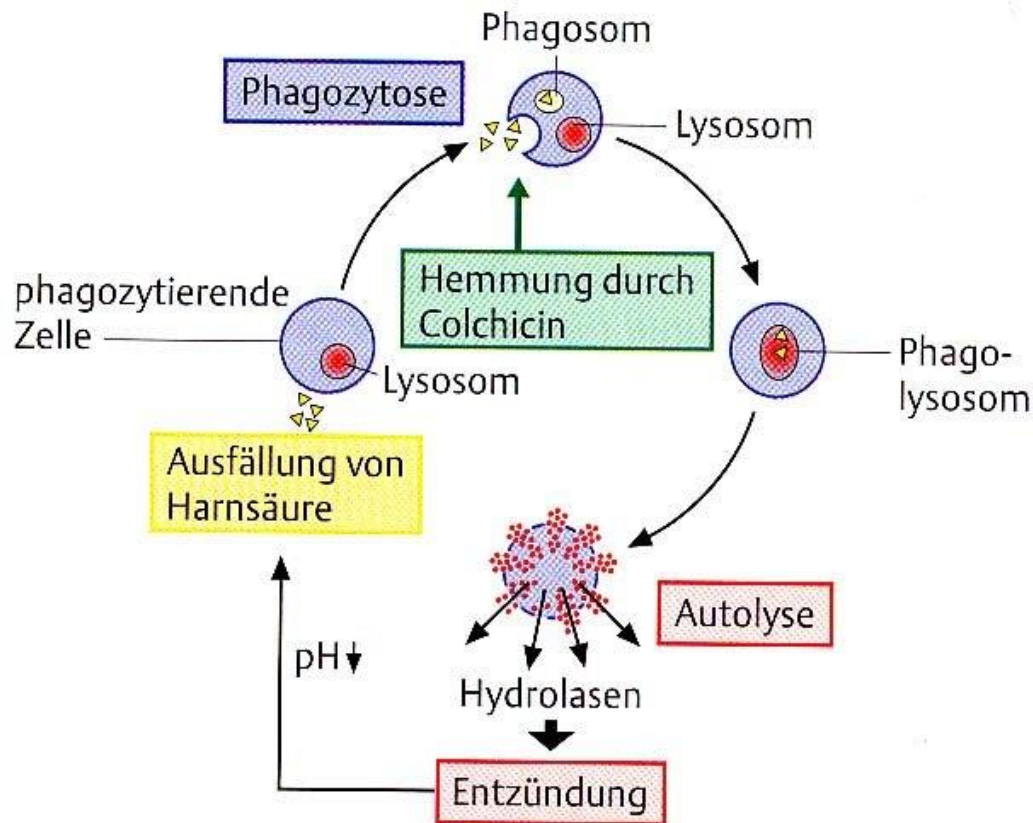


Abb. 12.1 **Pathophysiologie des Gichtanfalls und Wirkung von Colchicin.** Ursache für den Gichtanfall ist die Schädigung von Lysosomen durch phagozytierte Uratkristalle und das Freiwerden von lysosomalen Enzymen. Das Anfallstherapeutikum Colchicin unterbricht die Phagozytose (s. S. 287).

Akuter Gichtanfall

■ Colchicin

- Hemmung der kontraktilen Proteine
- Amöboide Beweglichkeit wird herabgesetzt
- Phagozytosefähigkeit wird herabgesetzt
- Phagocytose der Uratkristalle wird verhindert
- *Circulus vitiosus* unterbrochen

■ Dosierung

- 1. Tag: max. 6-8 mg
- 2. Tag: halbe Dosis
- ab 3. Tag: 1,5 mg täglich

Zytostatikum

- als Mitosehemmstoff prinzipiell ja
- Anwendung seit ca. 1953 bei akuter und chronischer Leukämie und Hautkarzinomen

Aber:

- zu geringe therapeutische Breite
- allgemeine Cytotoxizität zu groß
- deshalb heute obsolet

Chemische Ökologie

- Alkaloide als Fraßschutz gegen herbivore Insekten
- Polyphage Insekten wählen alkaloidfreies (-armes) Futter

- Fraßschutz (Locusta)



0,001%

- Fraßschutz (Syntomis)



>0,01%

- Insektizide Wirkung (Bruchidius)



0,1%

- *Colchicum autumnale*: praktisch keine Fraßfeinde