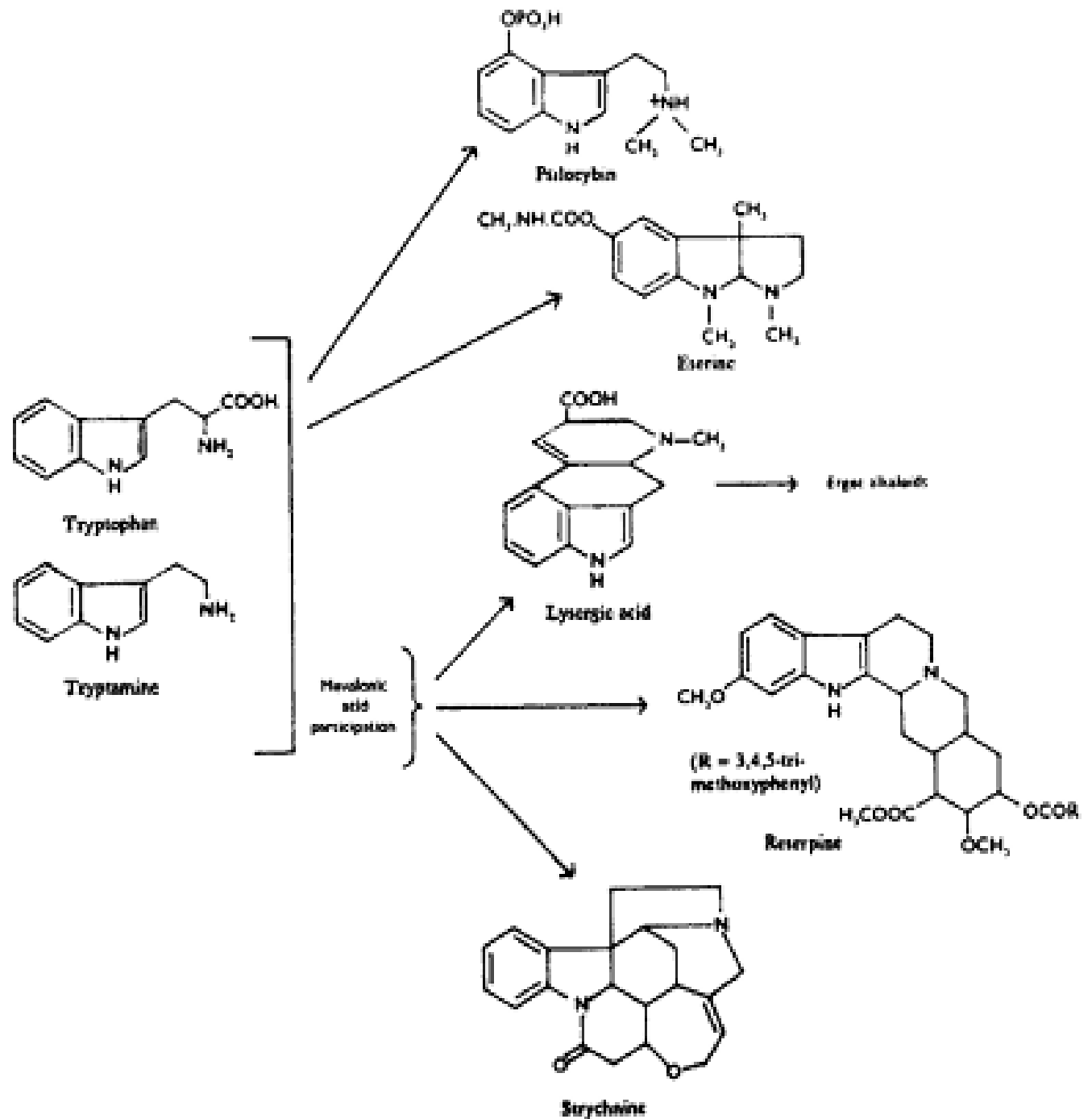


İndol alkaloitleri

PROF. DR. ÖZLEM BAHADIR-ACIKARA

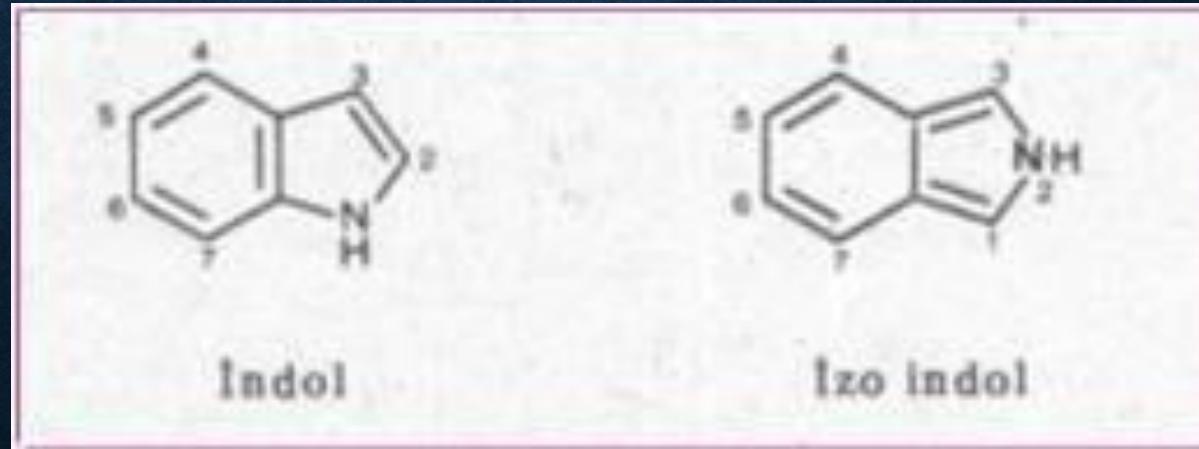
Triptofan türevi

alkaloitlerinin biyosentezi
mevalonik asit katılmasıyla



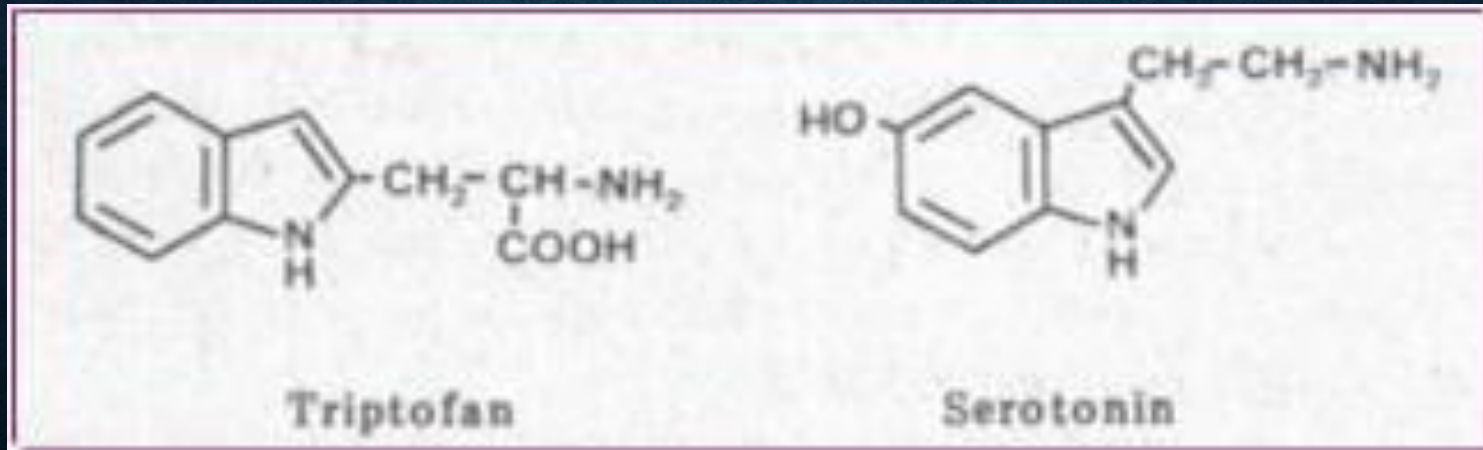
İndol Alkaloidleri,

Kimyasal yapıları ile olduğu kadar farmakolojik aktiviteleri ile de ilgi çekici bir gruptur. İndol halkası benzen halkası ile pirol halkasının kondensasyonu sonucu oluşmaktadırlar. Bu kondensasyon ile indol veya izo indol halkası meydana gelir.

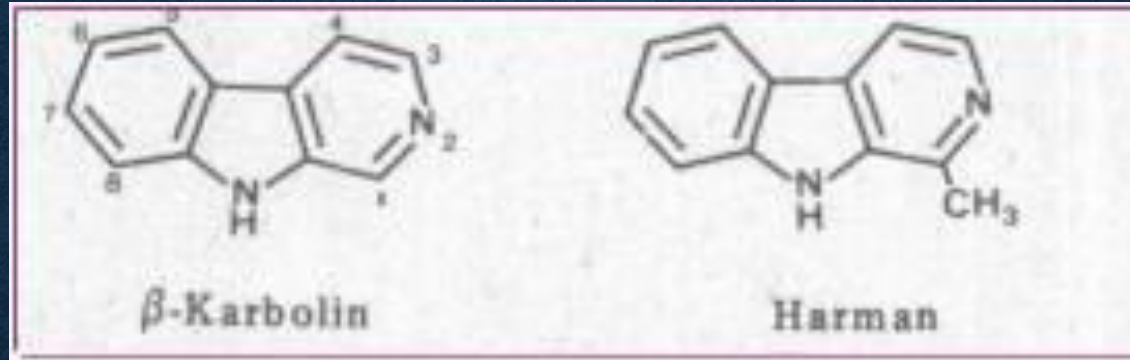


İndol alkaloidleri indol türevi yapılara göre bazı alt gruplara ayrılırlar.

1. İndolaminler; bazı bitkilerde rastlanmıştır. *Gossypium hirsutum*, *Paneolus campanulatus*



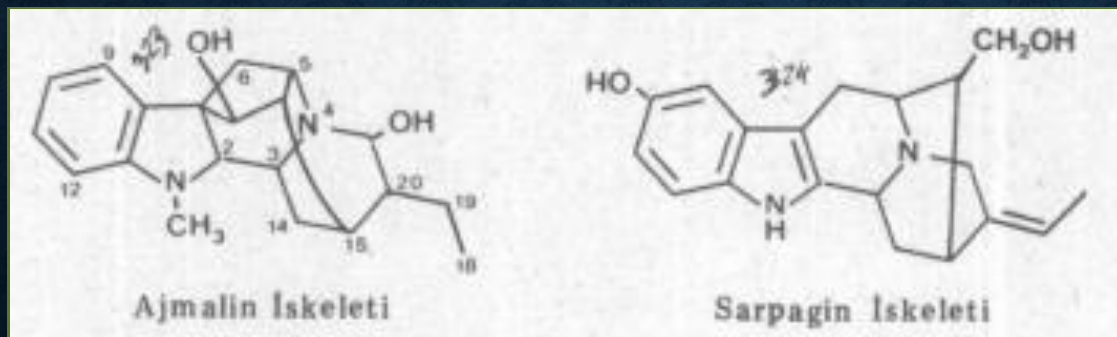
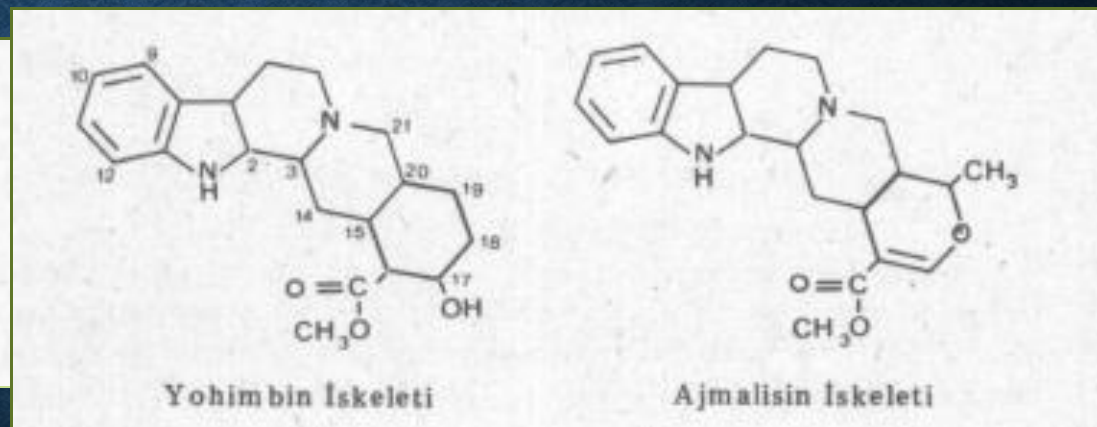
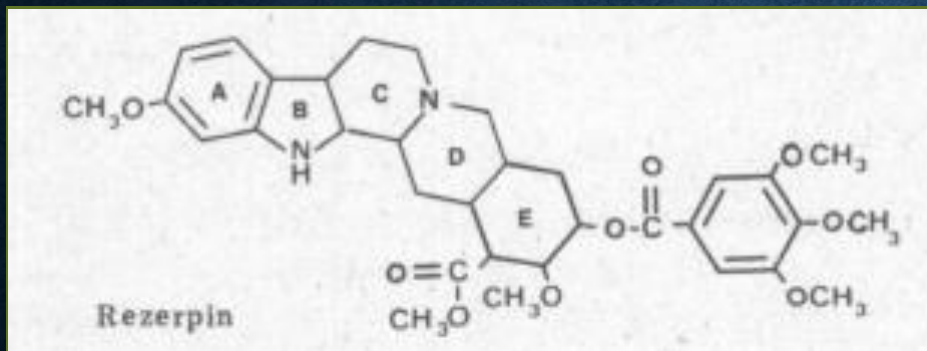
2. Harman Alkaloitleri; β -karbolin türevi alkaloitlerdir



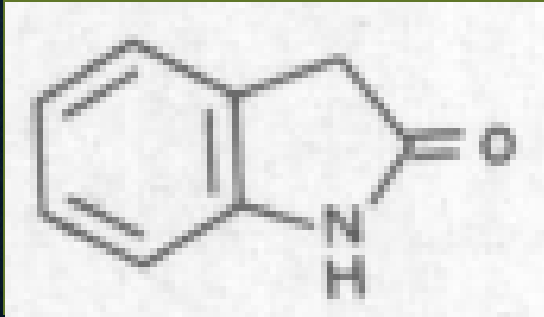
3. Elliptisin grubu alkaloitler; Apocynaceae familyasına ait *Aspidosperma*, *Ochrosia* ve *Tabernaemontana* türlerinde rastlanan alkaloitler



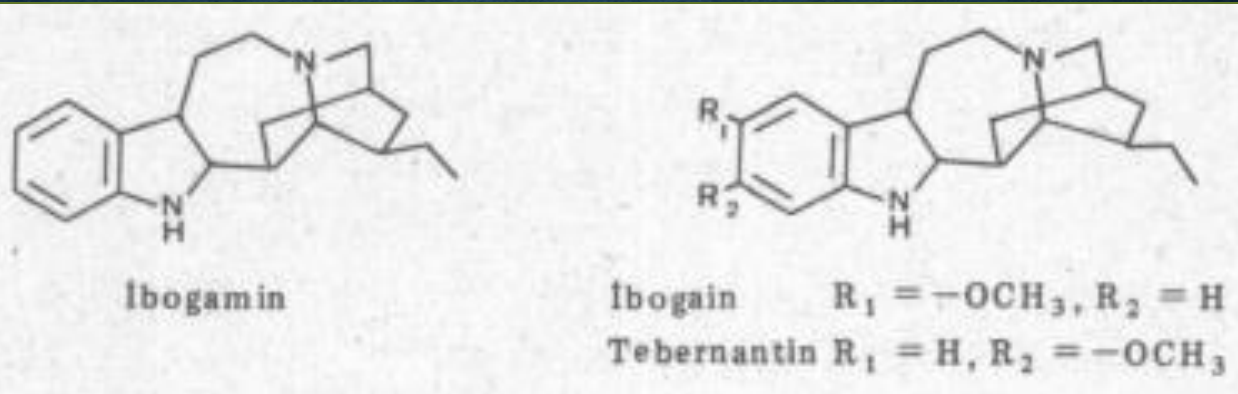
4. Rauwolfia alkaloidları



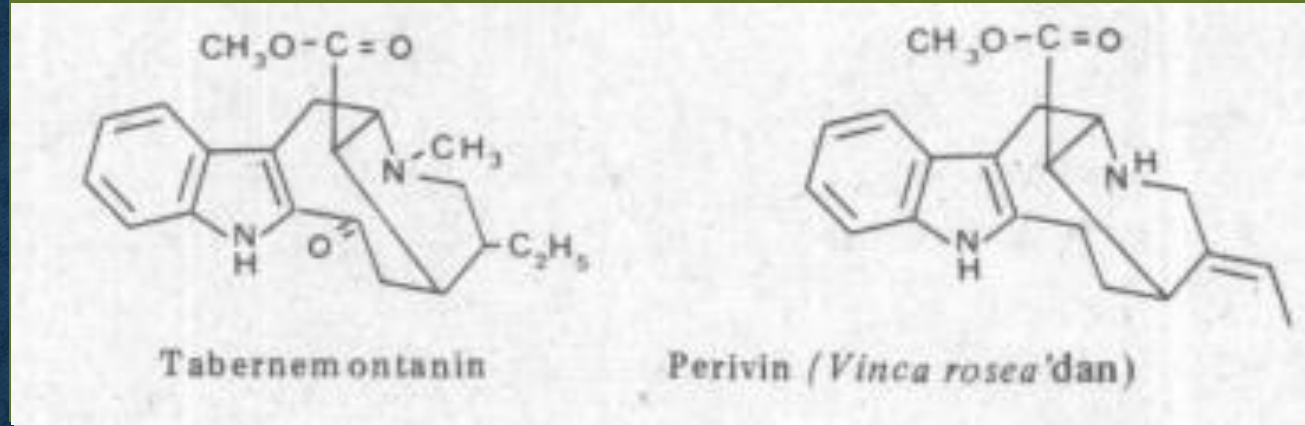
5. Oksindol alkaloitleri; indol halkasına bir keton grubunun katılmasıyla meydana gelir. *Gelsemium* (Loganiaceae), *Mitragyna* ve *Ourouparia* (Rubiaceae) türlerinde rastlanmıştır.



6. İbogamin Alkaloitleri; izokinuklidin halka sistemi taşırlar. Bu gruptan ibogamin ilk kez *Tabernanthe iboga*'dan izole edilmiştir.

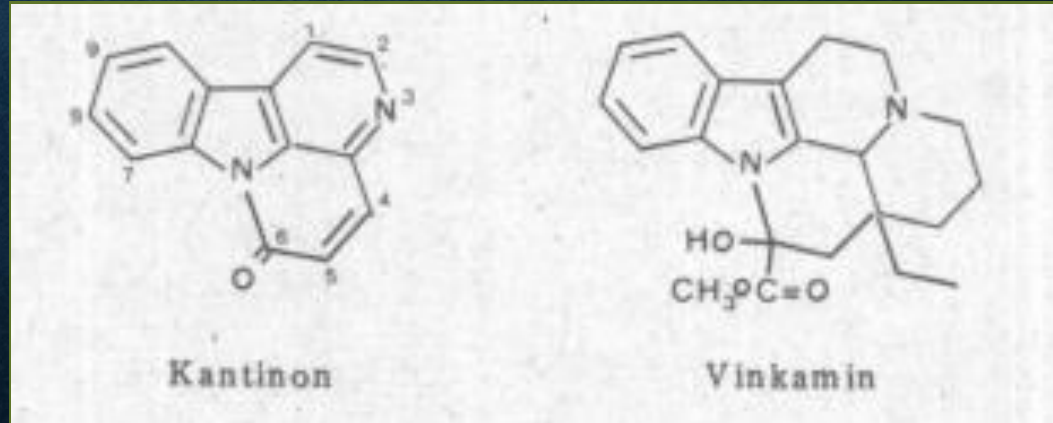


7. 2-Açilindol alkaloitleri;

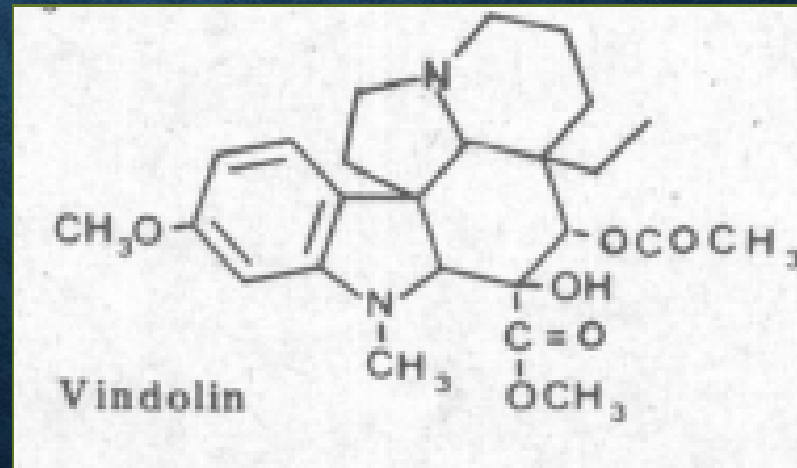
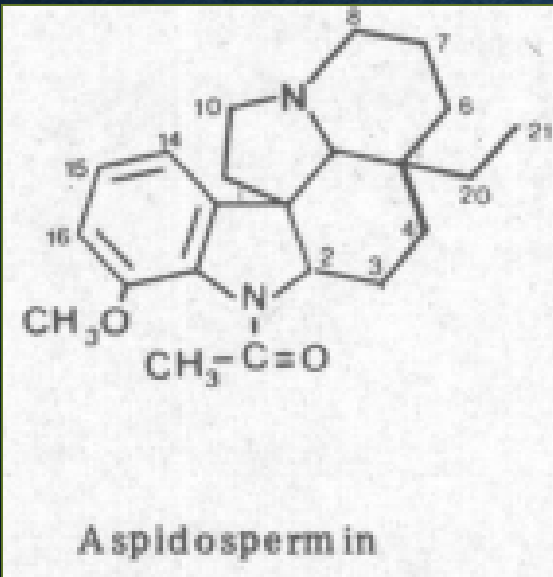


8. Katinon türevi alkaloitler ;

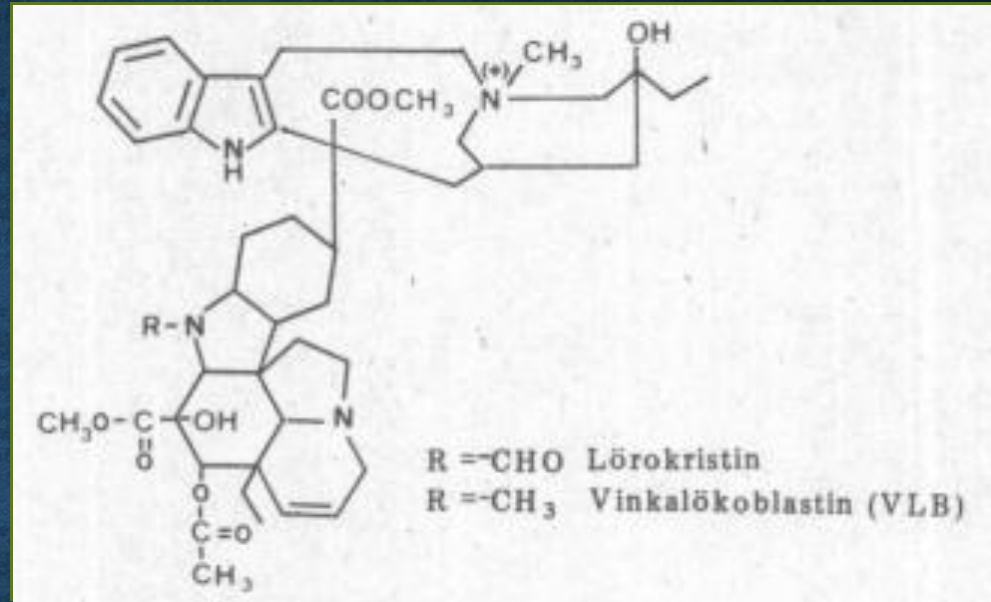
Vinca minor'dan elde edilen vinkamin bu gruptandır.



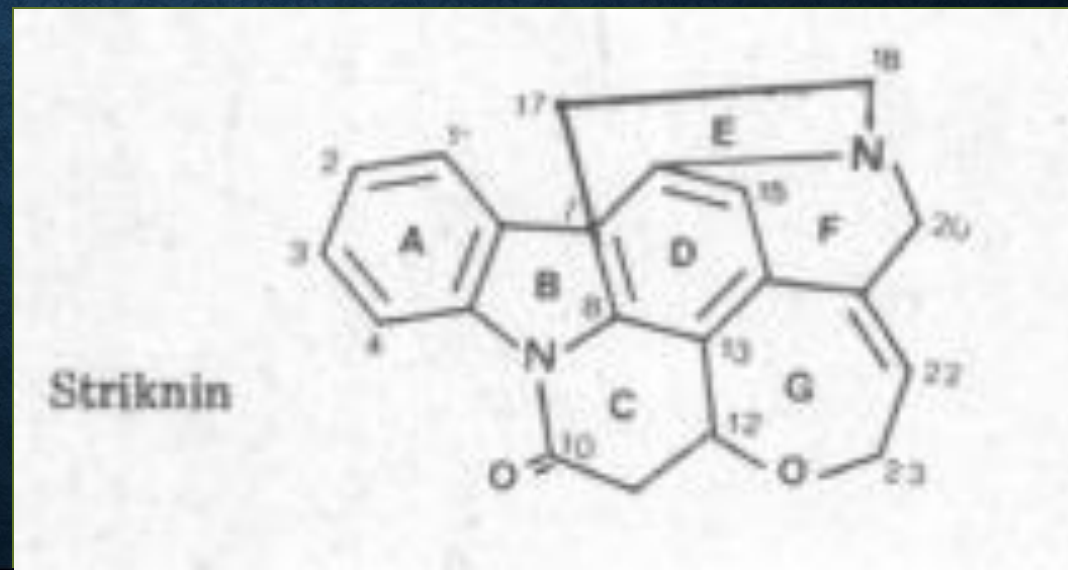
9. Aspidosperma Alkaloitleri; aspidospermin ve vindolin bu grup alkaloitlerdir



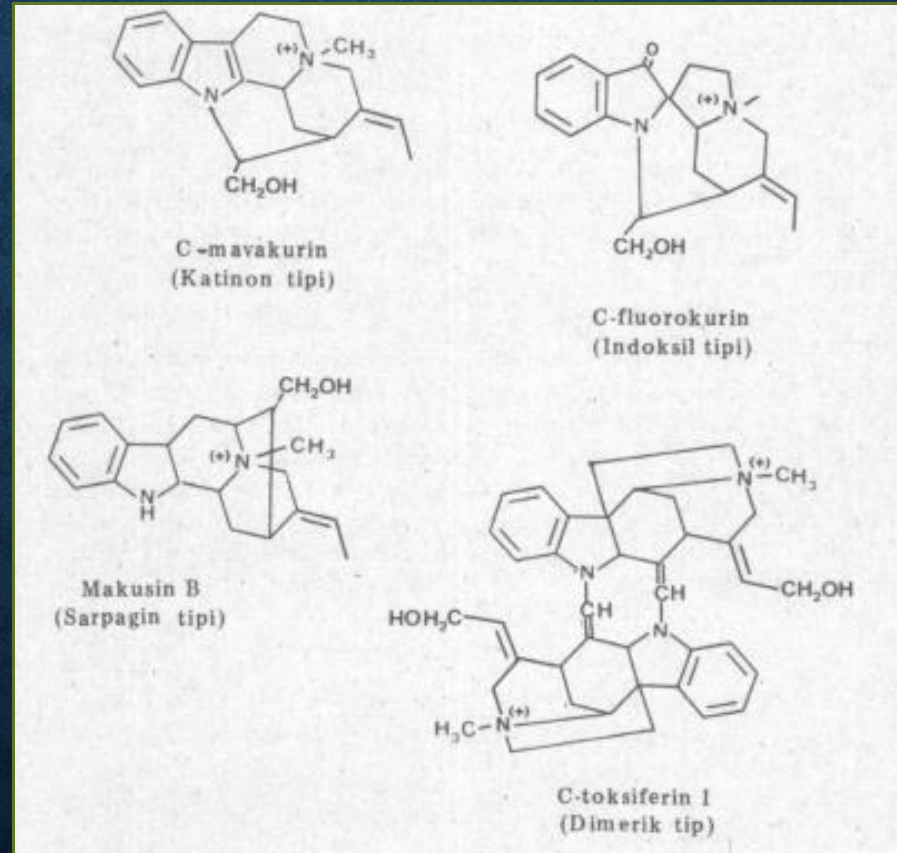
10. Vinca alkaloidları;



11. Strychnos alkaloidları;



12. Kürar alkaloitleri; kürar üretiminde kaynak olarak kullanılan *Strychnos toxifera*'dan izole edilen alkaloitlerdir. 4 alt gruba ayrılırlar; katinon, indoksil, sarpagin ve dimerik bileşikler.



Secale Cornutum, Çavdar Mahmuzu



- *Claviceps purpurea* (Ascomycetes) isimli mantarın, çavdar ve benzeri Graminae bitkilerinin ovaryumunda kışı geçirmek üzere meydana getirdiği dayanıklı bir şekil, sklerosyumdur.

Secale Cornutum, avdar Mahmuzu

- ❖Graminae bitkilerinin ekildiği bölgelerde fakat rutubetli ve yağmurlu olan iklimlerde meydana gelen bu hastalığa özellikle Avrupa'da Rusya ve Polonya'da ve Batı Avrupa'da İberik yarımadasında rastlanmaktadır.
- ❖Kontrollü kültür, başlıca kaynaktır. En önemli üreticiler, ek Cumhuriyeti, Macaristan, İsviçre ve Yugoslavya'dır. Türkiye'de avdar mahmuzu üretilmemektedir, iklim yeterince nemli ve yağışlı değildir.

➤Çavdar mahmuzu tüketilmesi sonucunda Ergotizm adı verilen bir rahatsızlık gözlenir. Ergotizm kol ve bacaklarda kangren ve kasılmalarla kendini gösteren bir zehirlenmedir.

➤Almanya'da 1581, 1587 ve 1596 yıllarında salgın gözlenmiştir ve Avrupa'da aralıklı salgınlar görülmüştür. İngiltere'de pek yaygın görülmemiş, ancak 1762 yılında buğdaydan kaynaklanan bir durum kaydedilmiştir.

- Ergo alkaloidlerinin jinekolojideki kullanımı 16. yy.'dan beri bilinmektedir. Mantardan kaynaklandığı 1764 yılında Münchausen tarafından tanımlanmış, mantarın Çavdar Mahmuzu'nu nasıl meydana getirdirdiği açıklanmış ve mantar *Claviceps purpurea* olarak Tulasne tarafından 1853 yılında tanımlanmıştır. İlk kez Londra Farmakopesine 1836'da kaydedilmiştir.

Claviceps purpurea

Claviceps microcephala

Claviceps nigricans

Claviceps paspali tarafından pek çok Graminae bitkisi;

-*Secale cereale*

-*Triticum*

-*Avena*

-*Festuca*

-*Poa*

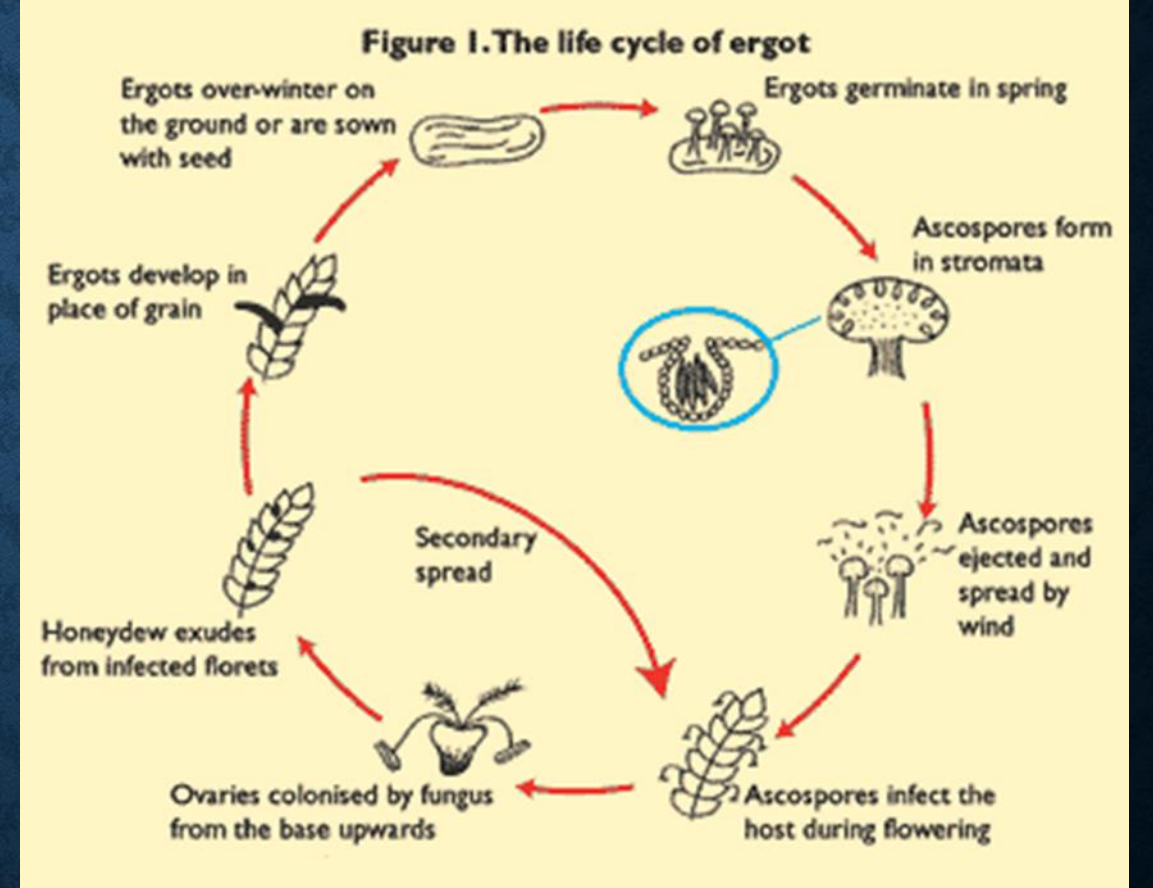
-*Lolium*

-*Molina*

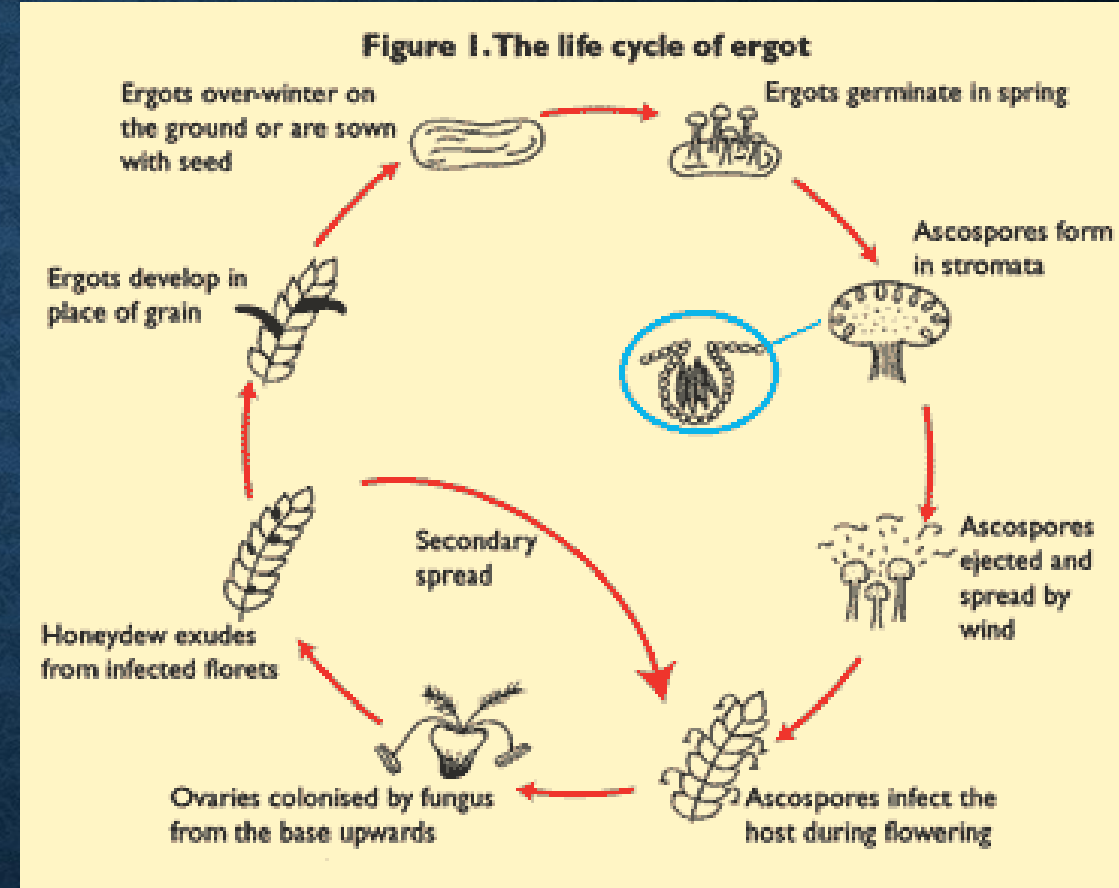
-*Nardus* türleri üzerinde ergo alkaloidleri meydana gelmektedir.

Mantar (Claviceps purpurea), Gramineae çiçeklerinin ovaryumuna yerleşmekte ve burada sklerosyum meydana getirmekte

- ❖ Çavdar mahmuzu oluşumunda, bitki baharda ve erken yaz döneminde mantar sporlarıyla (rüzgar veya böceklerle taşınarak genç ovaryumun tabanına yerleşir) enfekte hale gelir. Nemli havalarda çimlenmesine yetecek kadar nem bulduğunda çimlenir, ipliksi hifler meydana getirir ki bunlar enzim aktivitesiyle ovaryumun duvarından içeri girer ve yüzeyinde beyaz yumuşak bir kitle oluşturur.



❖ Bu kitle sarımsı bir sıvı salgılar “honeydew” adı verilen tatlı bir sıvıdır. Bu salgı böcekleri çeker ve böylece hastalığın diğer bitkilere yayılmasını sağlar. Bu salgı safhasında hifler henüz ovaryumun dış kısımlarına nüfuz etmiştir, fakat ilerleyen aşamalarda daha da derinlere iner ve sonunda psödoparenkima adı verilen sıkı bir dokunun ovaryum dokusu yerine geçmesini sağlar. Bu yapıya sklerosyum denir ve mantarın dinlenme fazını geçirmesini sağlayacak bir yapıdır. Yaz boyunca sklerosyumun büyüklüğü artar. Çavdar mahmuzu el ile veya özel makinelerle toplanır ve çavdarın hasatı öncesinde toplanırsa daha aktif olduğu tespit edilmiştir.





❖Çavdar mahmuzu 1-4 cm boyunda, 2-7 mm genişlikte, hafifçe kıvrık iğ biçimindedir. Dış yüzeyi, siyaha yakın koyu mor renklidir, kesildiğinde iç kısmı beyaz renklidir. Hoş olmayan bir lezzete sahiptir ve karakteristik bir kokusu vardır.

Kimyasal Bileşimi

- Etken madde miktarı fazla değildir. İspanya ve Portekiz'deki tarlalarda meydana gelen *Secale Cornutum* % 0.05-0.3 ve Rusya ile Polonya'daki tarlalarda meydana gelen *Secale Cornutum* ise % 0.02-0.1 kadar alkaloid içerir. Yıllara göre iklimdeki değişikliklerle birlikte etken madde miktarında da oldukça önemli farklar görülür.
- Ergo alkaloidleri başlıca iki sınıfa ayrılır;
 1. Klavin tipi alkaloidler (6,8-dimetilergolin türevleri)
 2. **Lizerjik asit türevleri (Farmakolojik olarak aktif olan grup) (12 tane, 6 çift)**

2. Lizerjik asit türevleri

1. Ergometrin grubu (suda çözünen)

-ergometrin (ergonovin, ergobazin) / ergometrinin

2. Ergotamin grubu (suda çözünmezler)

-ergotamin / ergotaminin

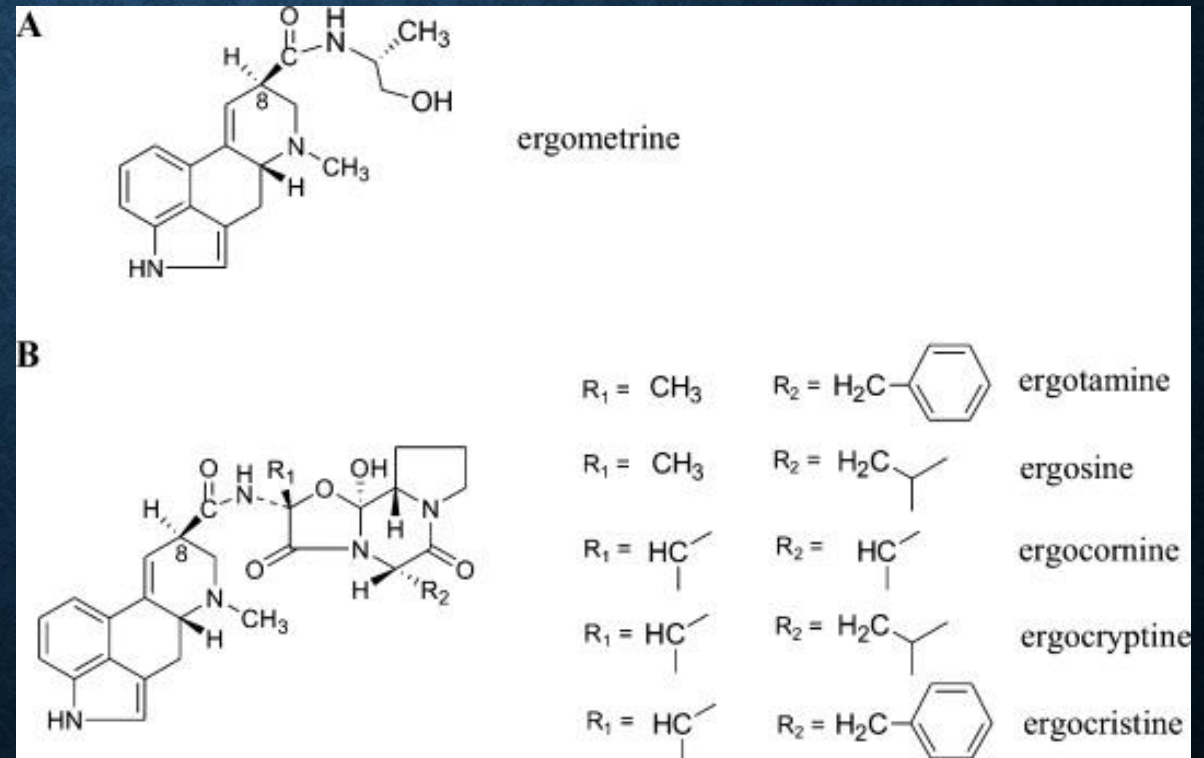
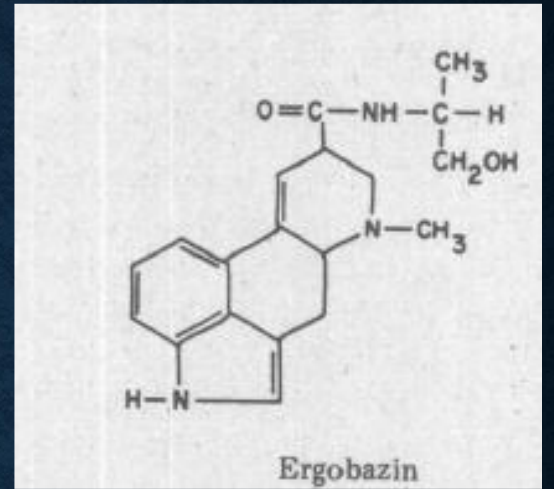
-ergozin / ergozinin

3. Ergotoksin grubu

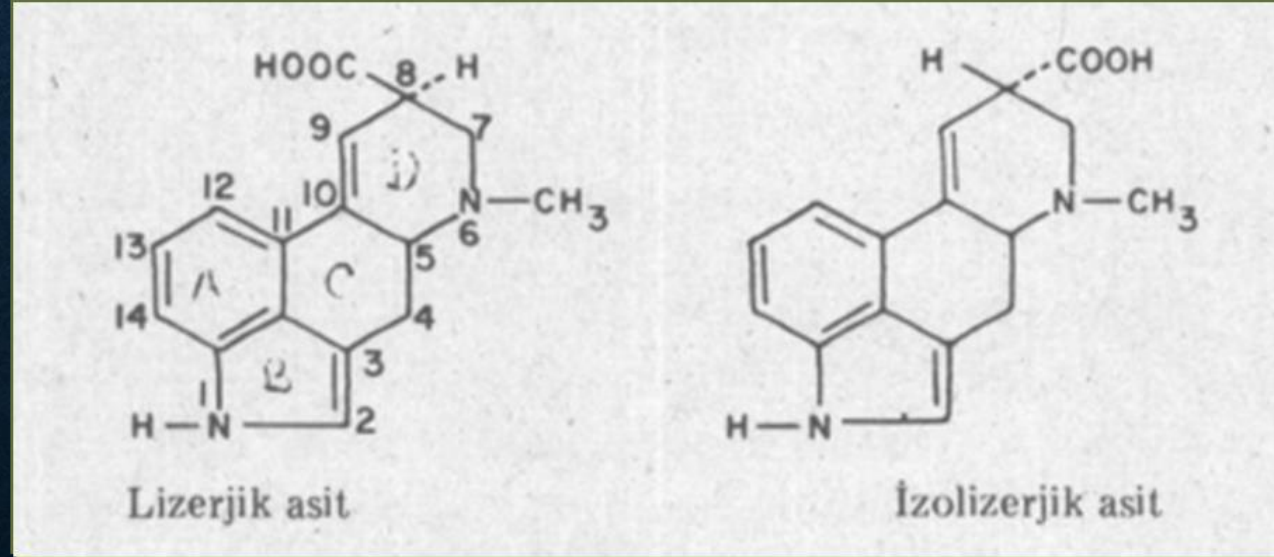
-ergokriptin / ergokriptinin

-ergokornin / ergokorninin

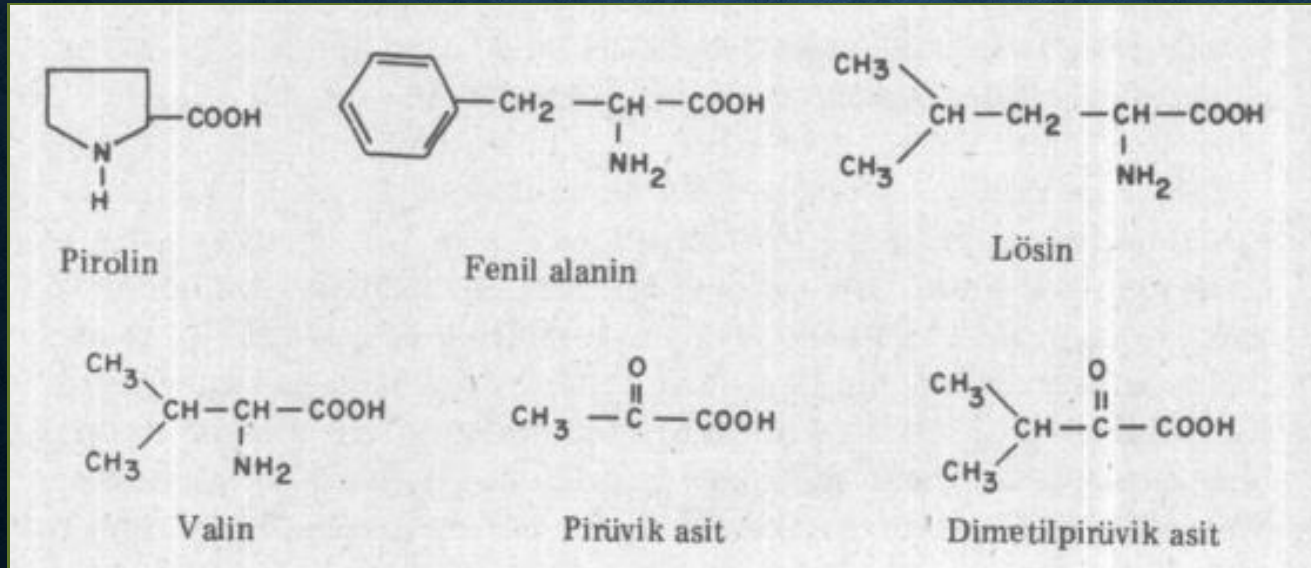
-ergokristin / ergokristinin



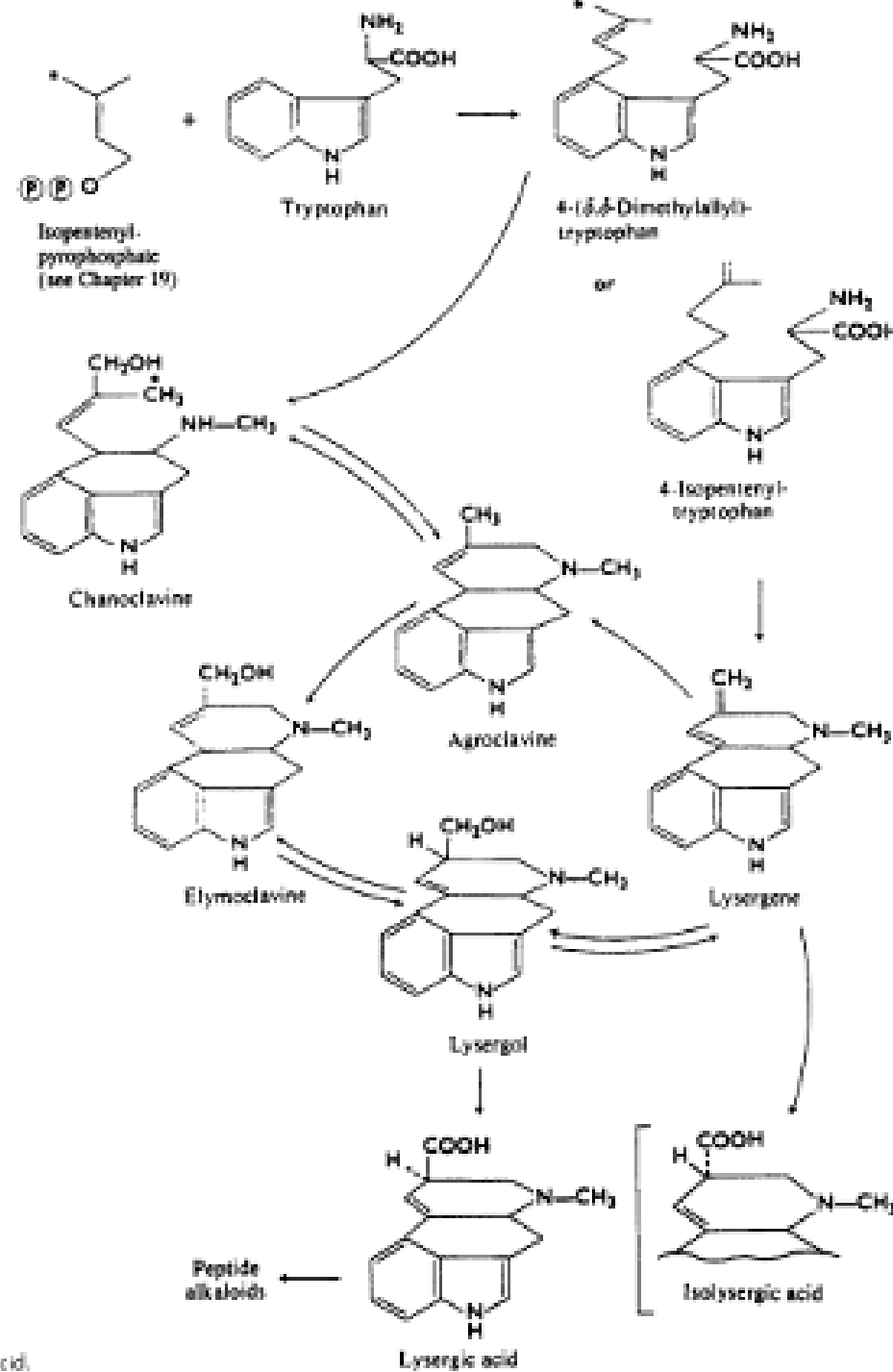
- Bu altı çift alkaloitten ilk diziyi oluşturanlar lizerjik asit, bunların izomeri olanlar ise izolizerjik asit türevi bileşiklerdir. Lizerjik asit indol ve hidrojenlenmiş kinolein halkalarının kondensasyonundan meydana gelmiştir ve biri tersiyer diğeri sekonder, halka içinde iki N ile 8. inci karbondan bir karboksil grubu taşımaktadır. Bu karboksil grubu ile hidrojenin konum izomerisi lizerjik asit ile izolizerjik asidi meydana getirir. Lizerjik asit cis izomeri, izolizerjik asit ise trans izomeridir. Her iki lizerjik asit dekstrojirdir.



- ❖Çavdar mahmuzundaki diğer 5 alkaloit suda çözünmez.
- ❖KOH ile ısıtılırlarsa; lizerjik asidin amidi olan ergin + 2 a.a. + 1 ketonik asit oluşur
- ✓ Aminoasit → Pirolin + fenilalanin/lösin/valin
- ✓ Ketoasit → Pürivik asit/dimetilpürivik asit



başlangıç maddesi → triptofan



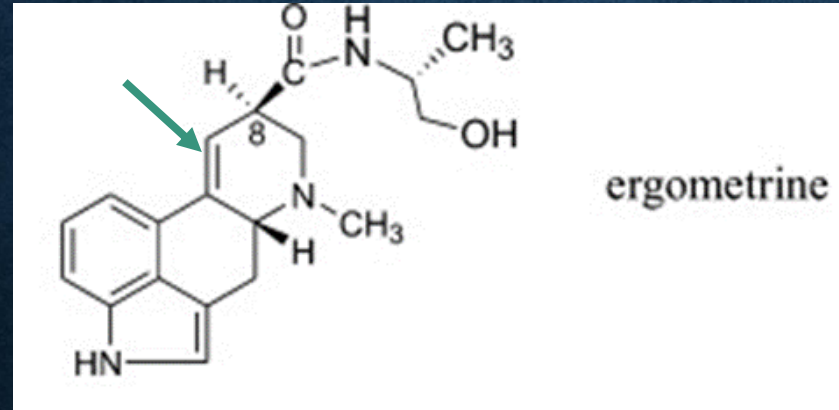
Teşhis ve Miktar Tayini:

- Genel olarak ergo alkaloidleri lizerjik asit molekülü taşıdıklarından bazı renk reaksiyonlarını verirler.
- **KELLER Reaksiyonu** → alkaloid veya drogdan elde edilen ekstre glasiyal asetik asitte eritilip ferri klorür ilave edilir ve derişik sülfirik asitle tabakalandırılırsa mavi-mor renkli bir halka meydana gelir.
- **van URK Reaksiyonu** → daha spesifik bir reaksiyondur. Alkaloidler eterde çözülür, p-dimetilaminobenzaldehit ilave edildikten sonra sülfirik asit ile tabakalandırılır → eterli tabakada mavi renk meydana gelir

Miktar tayini

- Kolorimetrik yöntem → van Urk Reaksiyonundan yararlanılır. Standart ile kıyaslanır.
- Kromatografik yöntem → HPLC, İTK
- Biyolojik yöntem → izole kobay uterusunda meydana getirdikleri kontraksiyon veya horoz ibiğinde morarma testleri ile standartla kıyaslanmak suretiyle yapılır.

- **ETKİ:** Ergo alkaloitleri düz kaslarda kasılma meydana getirirler. Uterusta kontraksiyon, damarlarda dilatasyon meydana getirirler. Sempatolitik etkiye sahiptirler, adrenalinin etkilerini tersine çevirirler, α -adrenerjik reseptörleri bloke ederek önceden daralmış damarları genişletir.
- Uterus üzerindeki etkileri 9-10. karbonlar arasındaki çifte bağdan kaynaklanmaktadır. Bu bağ doyurulursa uterus üzerindeki etkiler kalkar yalnızca sempatolitik etki kalır.



Kullanılış:

- Genel olarak drog ergo alkaloitlerinin eldesi için kullanılır. Bu alkaloitlerin eldesi güçtür, çünkü miktarları çok azdır ve stabil değildirler. Elde yöntemleri patentlerle korunmaktadır.
- Eczacılıkta kullanılan drogtan izole edilen veya izole edildikten sonra hidrojenlenerek hazırlanan alkaloitlerdir.

➤ Ergometrin oksitoksik etkilidir (uterus düz kaslarını uyararak uterusun motilitesini arttıran). Maleat tuzu halinde kullanılır. Metillenmiş türevi (meteojin) metil ergometrin hemoraji ve metrorajide kullanılır

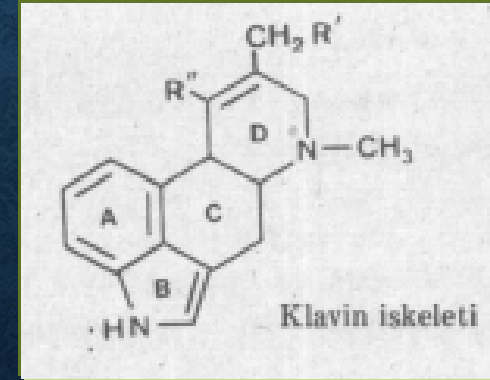
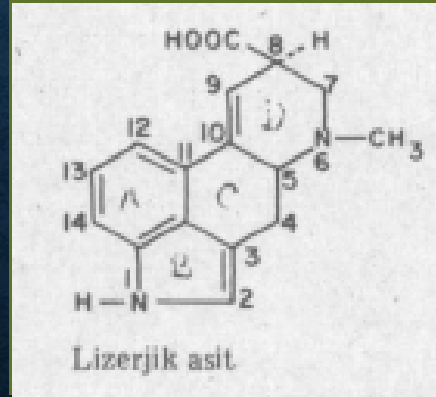
-

Methergine → Doğumdan sonraki kanamaların, rahmin genişledikten sonra eski haline dönmediği durumların ve loşiyometranın (giderilemeyen doku parçaları, mukus ve kan nedeniyle rahmin şişmesi) tedavisi için kullanılır.

➤ Ergotamin ve semisentetik türevi dihidroergotamin tuzları migren tedavisinde kullanılır

➤ Ergotoksin grubu alkaloidler toksik etkilidir, jinekolojide kullanılmaz ancak hidrojenlendikten sonra vazodilatör olarak hipertansiyonda kullanılır

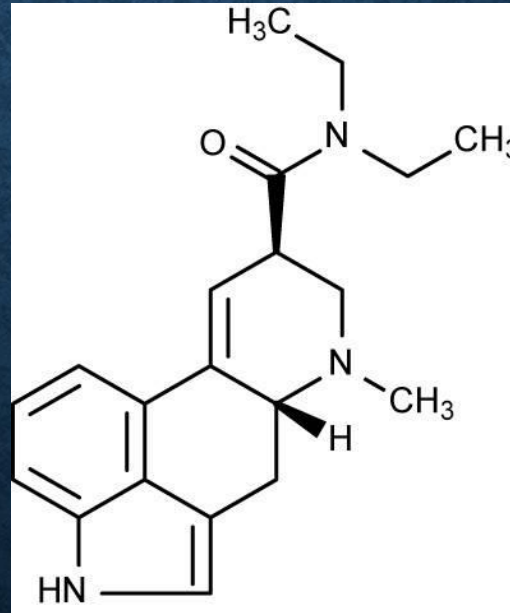
- ❖ Ergo alkaloidlerinin bugün tedavide kullanılmayan diğer grubu klavin alkaloidleri, lizerjik asidin D halkasında 9-10. karbonlar arasındaki çifte bağı 8-9. karbonlar arasındadır. –COOH grubu da metil veya hidroksimetil grubu ile yer değiştirmiştir.



LSD, lizerjik asidindietilamididir.

Halusinojen etkilidir.

Tedavide kullanılmaz.



Faba Calabarica, Semen Physostigmatis

Calabar bean

Physostigma venenosum

(Leguminosae/Fabaceae)

Olgunlaşmış ve kurutulmuş tohumlar.

15 m kadar yükseklikte ağaçlardır,

15-18 cm boyda meyvalar ve her meyva içinde 2-3 tane tohum taşır.

Batı Afrika'da, Gine Körfezi'nde, nehir kenarlarında (Nijerya, Kamerun) yetişir.



Tohumlar böbrek şeklinde, 15-30 mm uzunlukta, 10-15 mm eninde, 15 mm kalınlıkta, oldukça sert, koyu kahve renkli bir testa ile kaplı.

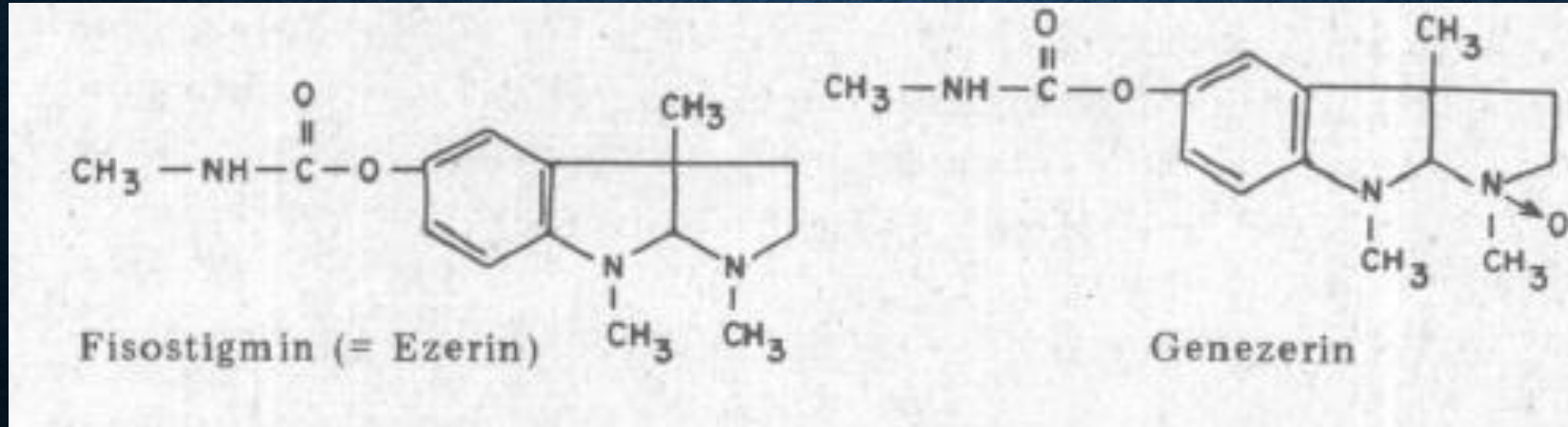
Kahverengi, kokusuz ve lezzetsizdir; baklaya benzediğinden «Faba» denmiştir.

Kimyasal Bileşimi;

%0,2-0,3 alkaloit içerir. Alkaloitler tohumun kotiledonlarında bulunur.

Fizostigmin (ezerin), genezerin

Ezeramin, izofizostigmin, fizyovenin, genezerin, *N*-8-norfizostigmin, kalabatin, kalabasin alkaloitlerini de taşır. Fizostigminalkaloitlerin %75'i kadardır.



Etki ve Kullanılışı;

- Toplam alkaloitlerin % 75 ini oluşturan fizostigmin, havada oksitlenerek kırmızı renkli rubrezerin'e dönüşür. Bu nedenle droğun ve etken maddenin havadan ve ışıktan korunması gerekmektedir
- ❖ Fisostigmin → kolinerjik etkide; Pupilayı daraltır ve göziçi basıncını düşürür.
- ❖ Fizostigmin salisilat, pupillayı daraltmak için kullanılır. **Atropin** zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılır.
- ❖ Genezerin ise dispepside kullanılır.
- ❖ Alzheimer hastalığında zihinsel ve bilişsel performansı arttırdığı gözlenmiş ancak bu etki galantamin ile kıyaslandığında daha az olduğu gözlenmiştir.
- ❖ Fizostigmin (Ezerin) sülfat oftalmik, glokomda kullanılır

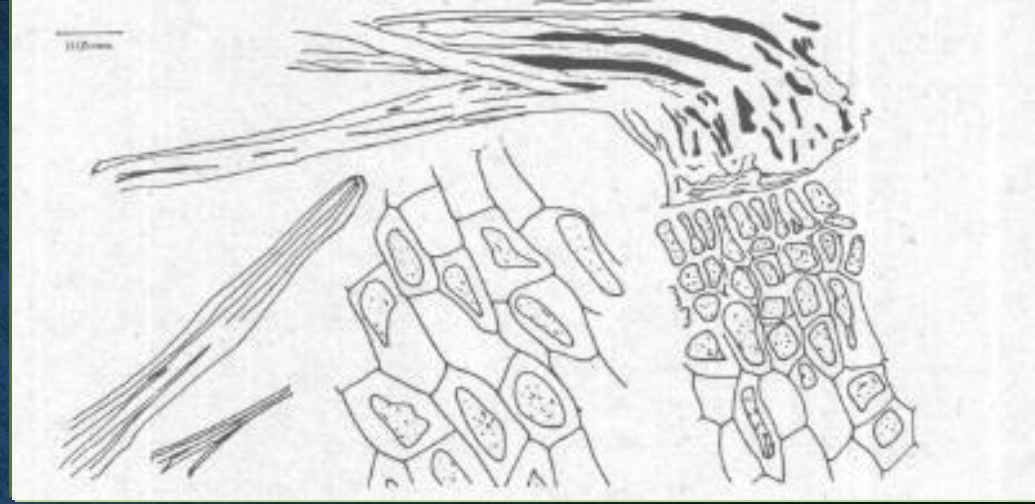
SEMEN STRYCHNI, KARGABÜKEN, **Nux vomica**

- *Strychnos nux-vomica* (Loganiaceae)
- Hindistan'ın doğusunda Seylan'da ve Avusturalya'nın kuzeyinde yetişir.
- 10-13 m yüksekliğinde ağaçlar.
- 16. y.y.'dan beri bilinmektedir ve özellikle hayvanları zehirlemek için kullanılmıştır.

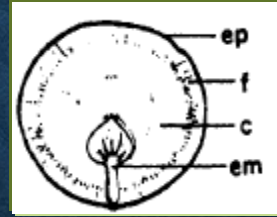
- Portakal büyüklüğünde meyvaların içerisinde 4-5 adet tohum bulunur. Tohumlar 2-2.5 cm çapında, 2-3 mm kalınlığında, disk biçimindedirler. Üzeri merkezden dışa doğru yönelmiş kadife gibi tüylerle kaplıdır, tüyler yatıktır ve bu nedenle tohum gri renkli gözükür.



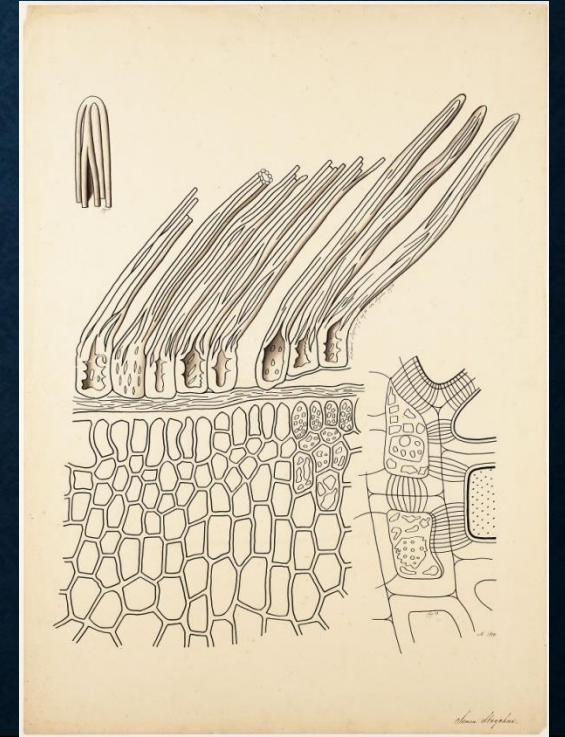
- Enine keside tohumun iç kısmının boş olduğu görülür. Tohum yalnızca endosperma ve testadan ibarettir, kotiledon gelişmemiş olup endospermanın kenarında küçük bir yaprakçık şeklinde görülür.



- Mikroskopik incelemede testa epiderması yer odunlaşmış ve tüy halinde uzamıştır.

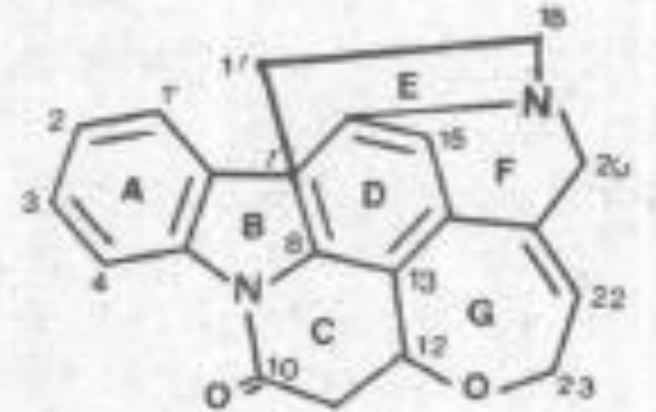


- Endosperma hücreleri nispeten kalın çeperli ve bol miktarda yağ içermektedir.



- Endospermada % 1.8-5.3 alkaloit içerir. En önemlileri, striknin ve brusindir. Striknin endospermanın iç kısmında brusin ise dış tabakada yer alır. Karbazol (dihidroindol halka sistemi) türevidirler.
- Ayrıca minör alkaloitler olarak α -kolubrin, β -kolubrin, ikajin, 3-metoksi ikajin, vomisin, novasin ve psödostriknin izole edilmiştir.

2,3- H Striknin
2,3- OCH₃ Brusin



- Striknin fizyolojik olarak brusinden daha aktiftir. Bu nedenle striknin içeriği total alkaloit içeriğinden daha önemlidir. Genellikle % 1.23 oranında striknin ve % 1.55 oranında brusin içerir.

- Kullanılışı; Striknin santral sinir sistemi uyarıcısıdır. Drog eskiden dolaşım stimulanı olarak kullanılmış ancak zehirli etkisinden dolayı günümüzde sınırlı bir biçimde solunum uyarıcısı olarak Uyku ilacı ile olan zehirlenmelerde ve narkozların açılmasında bu alkaloitten yararlanılır.
- Striknin diğer acı maddeler gibi iştah açar ve sindirimi arttırır fakat genel bir tonik olarak düşünülemez.
- Köpek ve fare zehiri olarak kullanılmaktadır.

Striknin taşıyan diğer türler:

Strychnos ignatii (Ignatius beans), Filipinler, Vietnam v.b bölgelerde yetişir. Meyvaları *S. nux-vomica*'dan daha büyüktür ve daha çok tohum içerir (yaklaşık 30 adet). % 2.5-3 kadar total alkaloit içerir ve bunun %46-62'si striknindir.

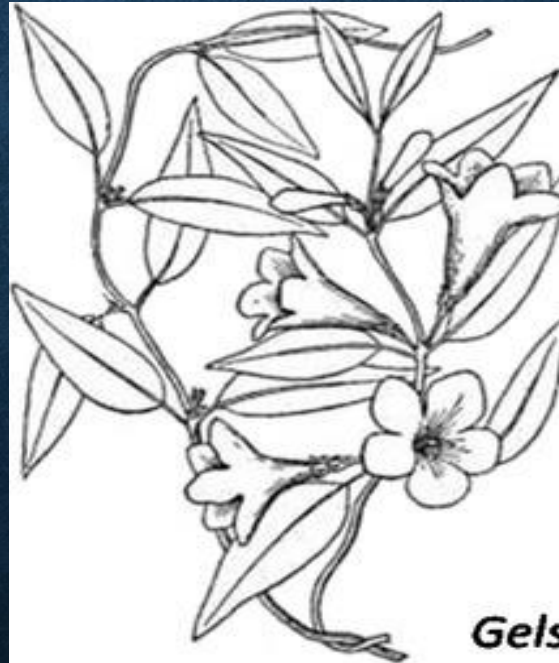
S. gaultheriana, *S. tiente*, *S. lucida*, *S. icaia* alkaloit taşıyan diğer türlerdir.

GELSEMIUM

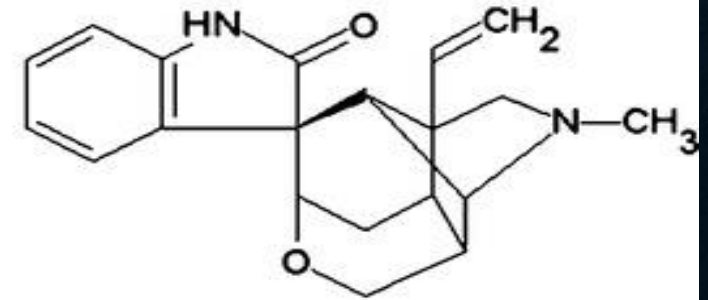
- *Gelsemium sempervirens* (*Gelsemium nitidum*) (Loganiaceae) bitkisinin kurutulmuş kök ve rizomları.
- Amerikan sarı yasemini
- Tırmanıcı, sarı çiçekli bir bitki
- Sarı çiçekli yasemin (*Jasminum nodiflorum*) ile karıştırılabilir.

- Drog 3-20 cm uzunluğunda, 3-30 mm çapında silindirik parçalar halindedir.
- Rizomun dış kısmı kırmızımsı-esmer , iç kısmı sarımsı renklidir.
- Kökler rizomlardan daha kk, sarımsı kahve mantar tabakası taşır.
- Hafif kokulu ve acılı lezzettedir.
- Enine keside rizomlar da ince bir mantar tabakası, korteksde sklerenkima lifleri ve kk bir öz kısmı gözlenir. Köklerde z kısmı ve kortekste sklerenkima gözlenmez.

- Drog farklı iskelet yapısına sahip, toksik etkili alkaloidler taşır. Gelsemin en önemli alkaloiddir. Üzerinde en çok çalışma yapılan alkaloiddir.
- Gelseminin bir diğer alkaloidi ve daha toksik etkilidir.
- Sempervirinler (Oksindol türevleri)
 - 11-metoksi, 21-okso gelsemin
 - 14-hidroksigelseminin
 - Gelsedin
 - 14-hidroksi gelsedin



Gelsemium sempervirens



Gelsemine

Kullanılış;

-Trigeminal nevralji

-Migren

Dikkatli kullanılmalıdır, tehlikeli yan etkiler meydana getirebilir

Antikanser aktivite çalışmaları yapılmaktadır.

Gelsemium elegans halk arasında aynı amaçla kullanılmaktadır.