

HELENA TOMCZYK

ROZPOWSZECHNIENIE ALKALOIDÓW PYROLIZYDYNOWYCH I ICH ZNACZENIE TAKSONOMICZNE WŚRÓD ROŚLIN WYŻSZYCH

Związki alkaloidowe występujące w roślinach są współcześnie przedmiotem licznych prac i dociekań naukowych zarówno pod względem biochemicznym, jak i chemotaksonomicznym. Badania nad alkaloidami pyrolizydynowymi w świecie roślinnym zapoczątkowali Grandval i Lajoux (1895), którzy wyizolowali senecioninę i senecynę z *Senecio vulgaris* L. Watt (1909), Manske (1931) i Barger (1937) otrzymali dalsze alkaloidy z innych gatunków *Senecio*.

W ostatnich 30 latach obserwujemy duże zainteresowanie tą grupą alkaloidów i to zarówno ich występowaniem w świecie roślin, jak też ich budową chemiczną i działaniem farmakologicznym.

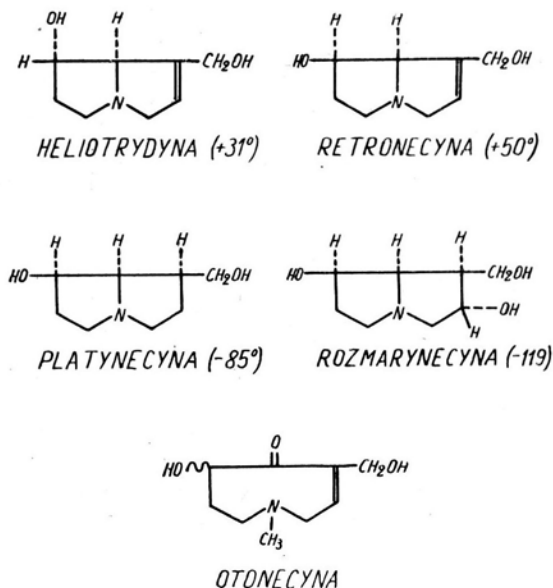
Alkaloidy są substancjami chemicznymi występującymi zazwyczaj w pewnych kompleksach związków posiadających jednak zbliżoną budowę chemiczną. Alkaloidy pyrolizydynowe obejmują grupę substancji zasadowych o charakterze estrów (jedno- i dwuistry), które pod względem strukturalnym stanowią połączenie aminoalkanoli (necyn) z różnymi często tylko tutaj występującymi kwasami (kwasycy necynowe), jedno lub dwukarboksyłowymi posiadającymi od 5 do 10 atomów węgla. Alkaloidy tej grupy zawierają tylko 1 atom azotu w drobinie. Zawartość węgla jest różna, jednak dominującymi alkaloidami są te, których necyny (aminoalkohole) zawierają 8 atomów węgla. Ilość atomów wodoru i tlenu jest bardzo zmienna.

Związki te występują w roślinach w postaci wolnych zasad lub ich N-tlenków, które przez redukcję cynkiem w środowisku kwaśnym można przeprowadzić w wolne zasady.

Dotychczas stwierdzono występowanie alkaloidów pyrolizydynowych w następujących rodzinach: *Papilionaceae* (*Crotalaria*, *Laburnum*), *Boraginaceae* (*Cynoglossum*, *Echium*, *Heliotropium*, *Lindelofia*, *Macrotomia*, *Rindera*, *Amsinckia*, *Tournefortia*, *Trachelanthus*, *Trichodesma*), *Compositae* (*Senecio*, *Erechthites*, *Nardosmia*, *Petasites*) oraz sporadycznie *Santalaceae* (*Thesium*), *Gramineae* (*Lolium*) i *Orchidaceae* (*Chysis*).

Aminoalkohole (necyny)

Aminoalkohole w naturze są zestyfikowane jednym lub dwoma kwasami necynowymi lub jednym kwasem dwukarboksylowym i tworzą makrocykle. Aminoalkohole alkaloidów pyrolizydynowych różnią się pomiędzy sobą ilością grup OH, obecnością podwójnego wiązania między węglem C₁ i C₂ oraz konfiguracją przestrzenną grupy OH przy węglu C₇. (Ryc. 1).



Aminoalkohole alkaloidów pyrolizydynowych w *R. Compositae*

Retronecyna jest izomerem heliotrydyny. Otonecyna (aminoketoalkohol) nie jest zasadą pyrolizydynową w ścisłym tego słowa znaczeniu, lecz jest to heterocykliczny 8-członowy makrocykl. W rodzaju *Crotalaria* otonecyna jest zestyfikowana kwasem retusinowym, a w rodzaju *Senecio* kwasem jakonecynowym lub senecynowym.

Kwasy necynowe

Kwasy necynowe zawierające 6, 8 i 10 atomów węgla są dwukarboksylowe a pozostałe jednokarboksylowe. W alkaloidach pyrolizydynowych różnorodność części kwasowej jest znacznie większa niż części aminoalkoholowej. Kwasy dwukarboksylowe mogą łączyć się z aminoalkoholem przez obie grupy karboksylowe lub tylko przez jedną, wówczas druga tworzy γ -lakton.

Biosynteza alkaloidów pyrolizydynowych zajmowało się wielu autorów. Robinson (1955) sugeruje ornitynę jako prekursora łańcucha pyrolizydynowego.

Tabela 1

Występowanie aminoalkoholi w poszczególnych rodzajach roślin zawierających alkaloidy pyrolizydynowe

Aminoalkohole	<i>Papilionaceae</i>		<i>Boraginaceae</i>									<i>Compositae</i>			
	<i>Laburnum</i>	<i>Crotalaria</i>	<i>Trachelanthus</i>	<i>Macrotomia</i>	<i>Cynoglossum</i>	<i>Heliotropium</i>	<i>Trichodesma</i>	<i>Tournefortia</i>	<i>Lindelofia</i>	<i>Rindera</i>	<i>Amsinckia</i>	<i>Echium</i>	<i>Nardosmia</i>	<i>Erechtites</i>	<i>Senecio</i>
laburnina	+														
lindelofidyna									+						
trachelantamidyna			+	+	+										
supinidyna		+				+	+	+							
turneforcycydyna								+							
heliotrydyna						+	+			+					+
retronecyna		+				+	+	+				+	+	+	+
platynecyna													+	+	
rozmarynecyna															+
otonecyna		+											+	+	
hastanecyna															+
makronecyna															+

Koncepcję tę po raz pierwszy przedstawili Nowacki i Byerrum (1962), którzy przy użyciu ornityny z węglem znakowanym otrzymali monokrotalinę. Dalsze badania prowadzili Bottomley i Geissman (1964). Odnośnie do biosyntezy kwasów necynowych ogólnie można powiedzieć, że powstają one z kwasu octowego, który prawdopodobnie poprzez kwas acetoctowy tworzy kwas jednokarboksylowy z 5 atomami węgla, a następnie kondensuje się z drugą cząsteczką tego kwasu. Kwasy dwukarboksylowe z 8 atomami węgla powstają przez kondensację jednostki izopentanowej przypuszczalnie z kwasu pyrogronowego a kwasy z 10 atomami węgla przez kondensację dwóch jednostek izopentanowych (kwas senecynowy, angelikowy, saracynowy).

Alkaloidy pyrolizydynowe występują we wszystkich częściach roślin. Substancje te ekstrahuje się alkoholem etylowym względnie metylowym. Do rozdziału kompleksu alkaloidów stosuje się chromatografię adsorpcyjną na kolumnie z żelu krzemionkowego lub tlenku glinu, używając do eluowania: eter — chloroform, benzen — chloroform, chloroform, metanol i amoniak w różnych stosunkach objętościowych. Wyciągi alkaloidowe oraz wyizolowane substancje analizuje się drogą chromatografii bibułowej i cienkowsarstwowej. Właściwości fizyko-chemiczne oraz strukturę uzyskanych związków określa się na drodze analiz chemicznych (hydroliza, tworzenie pochodnych, analizy elementarne) oraz przez spektrum masowe i spektrum w podczerwieni i nadfiolecie.

W rodzinie *Papilionaceae* alkaloidy pyrolizydynowe występują w dwóch odległych rodzajach *Laburnum* i *Crotalaria*. Aminoalkohol występujący w *Laburnum* tzw. laburnina (D-trachelantamidyna) strukturalnie jest spokrewniony z aminoalkoholem (lindelofidyna) występującym w rodzaju *Lindelofia* (*Boraginaceae*). Rodzaj *Laburnum* odróżnia się od rodzaju *Crotalaria* tym, że występujący w tym rodzaju aminoalkohol nie jest zestryfikowany żadnym kwasem, i że oprócz zasad pyrolizydynowych tworzy zasady chinolizydynowe. W rodzaju *Crotalaria* występują niezestryfikowane aminoalkohole, które również znaleziono w rodzinie *Boraginaceae* (supinidyna, retronecyna) i w *Compositae* (retronecyna, otonecyna).

Większość alkaloidów rodziny *Boraginaceae* nie zawiera kwasów necynowych z 10 atomami węgla. Występujące tutaj kwasy jednokarboksyłowe posiadają 5 lub 7 atomów węgla. Wyjątek stanowi gat. *Trichodesma incanum*, który może tworzyć kwas z 10 atomami węgla.

W rodzinie *Compositae* najbogatszym w alkaloidy pyrolizydynowe i najlepiej przebadanym jest rodzaj *Senecio*, szeroko rozpowszechniony w świecie. Zawartość alkaloidów w roślinach tego rodzaju wynosi od 2—4% a czasem do 7%. Dotychczas nie znaleziono w tym rodzaju aminoalkoholi bez grupy hydroksylowej przy węglu C₇. Oprócz najczęściej występujących tutaj aminoalkoholi (retronecyny i platynecyny) i rzadziej występujących aminotrójalkoholi (rozmarynecyny) i aminoketoalkoholu (otonecyny), znaleziono w niektórych gatunkach *Senecio* dalsze aminoalkohole o nieznannej dotychczas strukturze (hastanecyna, makronecyna). Dotychczasowe badania wykazują, że główny podział gatunków *Senecio* może opierać się na występowaniu alkaloidów pyrolizydynowych zawierających aminoalkohol retronecynę względnie platynecynę. Alkaloidy typu retronecyny często występują wraz z alkaloidami typu otonecyny, podczas gdy alkaloidy typu platynecyny występują często z alkaloidami typu rozmarynecyny. Wyjątek stanowi gat. *Nardosmia laevigata*, w którym platynecyna towarzyszy otonecynie. Aminoalkohol heliotrydynę znaleziono tylko w jednym gatunku *Senecio rivularis*.

Większość rodzajów tej rodziny zawiera alkaloidy pyrolizydynowe, w których aminoalkohole są zestryfikowane w makrocykle przez kwasy necynowe z 10 atomami węgla. Tylko kilka gatunków *Senecio* (*S. rivularis*, *S. macrophyllus*, *S. micanioides*, *S. saraceni*), zawiera alkaloidy, w których aminoalkohole są zestryfikowane jednym lub dwoma kwasami z 5 atomami węgla. Dotychczas nie znaleziono w tej rodzinie kwasów z 6, 7 lub 8 atomami węgla.

Z licznych badań nad alkaloidami pyrolizydynowymi można wyciągnąć kilka wniosków o ich rozpowszechnieniu w świecie roślin. Dotychczasowe podziały na podstawie morfologii mogą ulec zmianie. Powstaje także pytanie, czy występowanie kilku lub grupy alkaloidów pyrolizydynowych (tj. charakterystycznych aminoalkoholi i kwasów necynowych) może być cechą taksonomiczną. W obrębie jednej rodziny alkaloidy pyrolizydynowe występują w rodzajach morfologicznie odległych. Badania chemiczne wymienionych rodzajów, zawierających alkaloidy pyrolizydynowe stwarzają możliwość wyróżnienia podrodzajów, na przykład: w rodz. *Crotalaria*

można wyróżnić podrodzaj, w którym aminoalkohol nie jest zestryfikowany żadnym kwasem. W rodz. *Senecio* można by wydzielić te gatunki, w których aminoalkohol jest zestryfikowany jednym lub dwoma kwasami jednokarboksyłowymi i nie tworzy makrocykli. Można by również wydzielić te gatunki, w których aminoalkoholem jest retronecyna lub platynecyna. Można by także zauważyć, że niektóre kwasy z 10 atomami węgla są typowe dla rodzaju *Crotalaria*, a inne występują zarówno w rodzaju *Crotalaria*, jak i *Senecio*, a jeszcze inne są specyficzne tylko dla rodzaju *Senecio*. Wreszcie powstaje pytanie jaka jest wartość taksonomiczna kwasów necynowych. Dotychczas poznana jest tylko część tych kwasów i to tych tylko, które występują w alkaloidach pyrolizydynowych, a możliwe jest także ich występowanie w stanie wolnym. Dotychczas notowano występowanie w stanie wolnym jedynie 2 kwasów necynowych (kwas senecynowy i sceleranecynowy).

Na alkaloidy pyrolizydynowe zwrócono uwagę ze względu na objawy toksyczne u bydła. Już w 1902 r. Adami doniósł o trującym działaniu roślin z rodzaju *Senecio* dla bydła. Dalsze doniesienia z Kanady, Australii i Czechosłowacji wykazały, że większość alkaloidów pyrolizydynowych jest toksyczna dla centralnego układu nerwowego a alkaloidy *Senecio* wykazują selektywne działanie toksyczne na wątrobę u różnych zwierząt. Według Schoentala tylko te alkaloidy *Senecio* są toksyczne, których aminoalkohole posiadają podwójne wiązanie między węglem C₁ i C₂. Isatydyna, retrorzyna, monokrotalina, ridelina działają estrogenie i antybiotycznie. Platyfyliina (chlorowodorek, winian) działa podobnie jak atropina. Alkaloidy *Cynoglossum* wykazują właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe, nasenne oraz działanie kuraryzujące względnie narkotyczne.

W ostatnich latach prowadzone są również liczne poszukiwania nad roślinnymi inhibitorami tumorów. Kupchan i Matthew (1967) wykazali, że frakcjonowane wyciągi z *Senecio triangularis* jak również wyizolowana senecionina i jej N-tlenki hamują w 42 i więcej % rozwój tumorów carcinosarcoma 256 u szczurów. Wcześniej jeszcze do noszono o inhibitorowym działaniu monokrotaliny na adenocarcinoma 755.

Zakład Farmakologii PAN w Krakowie, ul. Ojcowska 52

LITERATURA

- Adams R., Fles D., 1959. J. Am. Chem. Soc., 81, 4946, 5803.
 Adams R., Gianturco M., 1956. J. Am. Chem. Soc., 78, 398.
 Barger G., Blackie J., Russel W. E., 1937. J. Chem. Soc., 584.
 Bloom H., Briggs I. H., 1952. J. Chem. Soc., 3591.
 Boit H. G., 1961. Ergebnisse der Alkaloid-Chimie bis 1960, Berlin, 86.
 Bottomley W., Geissman T. A., 1964. Phytochemistry, 3, 357.
 Briggs L. H., Cambie R. C., Candy B. J., O'Donovan G. M., Russell R. H., Seelye R. N., 1964. Phytochimie et Plantes Médicinales de Terres du Pacifique, 147.
 Briggs L. H., Mangan J. L., Russell W. E., 1948. J. Chem. Soc. 1891.
 Büchi J., Schumacher H., 1956. Pharm. Acta Helv., 31, 417.
 Culvenor C. C., Donovan G. M., Smith L. W., 1967. Austr. J. Chem., 20, 801.

- Culvenor C. C., Geissman T. A., 1961. *J. Organ. Chem.*, 26, 3045.
- Culvenor C. C., Sawhney R. S., Smith L. W., 1967. *Austr. J. Chem.*, 70, 805.
- Danilova A. V., Konovalova R. A., 1950. *Ž. Obszcz. Chim.*, 20, 1921.
- Danilova A. V., Koretskaya N. J., 1961. *Ž. Obszcz. Chim.*; 31, 3851.
- Danilova A. V., Koretskaya N. J., Utkin L. M., 1962. *Ž. Obszcz. Chim.*, 32, 647.
- Hennig A. J., 1961. *Lloydia*, 24, 68.
- Hugties C. A., Gordon-Gray C. G., Schlosser F. D., Warren F. L., 1965. *J. Chem. Soc. (London)*, 2370.
- Jerzmanowska Z., Sykulska Z., 1964. *Dissert. Pharm.*, 16, 71, 81.
- Klasek A., Vrubleovský P., Santavý F., 1967. *Collect. Czechosl. Chem. Commun.*, 32, 2512.
- Kompis J., Santavý F., 1962. *Collect. Czechosl. Chem. Commun.*, 27, 1413.
- Kompis J., Schröter H., Potesilova H., Santavý F., 1960. *Collect. Czechosl. Chem. Commun.*, 25, 2449.
- Konovalov V. S., Menshikov G. P., 1946. *C. A.*, 40, 3760.
- Koekemoer H. J., Warren F., 1951. *J. Chem. Soc.*, 66.
- Kropman M., Warren F., 1949. *J. Chem. Soc. (London)*, 2352.
- Kupchan S. M., Doskotch R. W., Venevenhoven P. W., 1964. *J. Pharm. Sci.*, 53, 343.
- Kupchan S. M., Matthev I., 1967. *J. Pharm. Sci.*, 56, 541.
- Lockock R. A., Beal J. L., Doskoth R. W., 1966. *Lloydia*, 29, 201.
- Manske R. W., Holmes H. J., 1950. *The alkaloids chemistry and Physiology*, 107.
- Oriechov A. P., 1965. *Chimija alkaloidov rastenii S. S. S. R.*, 242.
- Santavý F., 1966. *Intern. Sympos. Bioch. und Physiol. der Alkaloide.*, Halle, 1965, 43.
- Santavý F., 1956. *Planta Medica*, 6, 78.
- Santavý F., Sula B., Manis V., 1962. *Collect. Czechosl. Chem. Commun.*, 27, 1966.
- Schoenthal R., 1957. *Nature*, 179, 361.
- Schoenthal R., 1960. *J. Chem. Soc.*, 2375.
- Schröter H. B., Santavý F., 1960. *Collect. Czechosl. Chem. Commun.*, 25, 472.
- Swain T., 1966. *Comparative Phytochemistry*, 213, 230.
- Trievdi B., Santavý F., 1963. *Collect. Czechosl. Chem. Commun.*, 28, 3455.
- Tschun Shun, Koluch J., Santavý F., 1960. *Collect. Czechosl. Chem. Commun.*, 25, 934.
- Watt H. E., 1909. *J. Chem. Soc. (London)*, 95, 466.
- Warren F. L., 1955. *Fortschr. Chem. Naturstoff. (Wien)*, 198.
- Warren F. L., 1966. *Intern. Sympos. Bioch. und Physiol. der Alkaloide*, Halle, 1965, 571.