

Pregled razvoja kemije i terapije alkaloida glavnice nakon izolacije ergotamina

Barković, D.

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1955, 11, 495 - 501**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:768875>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



FARMACEUTSKI GLASNIK

Glasilo Farmaceutskog društva Hrvatske

GOD. XI.

ZAGREB, NOVEMBAR-DECEMBAR 1955.

BR. 11-12

NAUČNO-PRAKTIČNI DIO

D. Barković:

Pregled razvoja kemije i terapije alkaloida glavnice nakon izolacije ergotamina*)

Iako je upotreba glavnice kao lijeka bila predložena već 1582. (Lonitzer), ova je droga u znanstvenu medicinu uvedena tek 1808. (Stearns), a njen djelotvorni ekstrakt pod imenom Ergotin priređen je 1842. (Bonjean). Još mnogo godina poslije toga malo se znalo o kemizmu djelotvornih sastavina ove droge. Prva važnija farmaceutsko-kemijska istraživanja glavnice objelodanjena su doduše već 1816. (Vauquelin), ali nisu, kao ni različna druga, za vrijeme od daljih čitavih sto godina dala znatnijih rezultata s obzirom na upoznavanje djelotvornih tvari. »Ergotinine cristallisée« (1875) i »Ergotinine amorphe« (1879) od Ch. Tanreta, francuskog apotekara, »Hydroergotinin« (1906) od F. Krafta, švajcarskog apotekara, kao ni hidroergotininu identični »Ergotoksin« (1907) od G. Bargerera i F. H. Carra, nisu bile čiste supstancije.

Pri istraživanjima alkaloida glavnice postojale su naime različne teškoće, koje proističu od nestabilnosti i od znatnih razlika u kvantitativnom i kvalitativnom sastavu, već prema provenijenciji i starosti same droge, nadalje od nestalnosti djelotvornih alkaloida, pa od njihove velike međusobne sličnosti i napokon od komplicirane građe lizerginske kiseline, temeljnog spoja ovih alkaloida, kao i peptidnog dijela molekule.

Poradi znatnih razlika u sastavu glavnice bilo je djelovanje, kako same droge, tako i njenih preparata, vrlo različno, a doziranje nesigurno, dok su rezultati postignuti s različitim izoliranim produktima bili posve nepouzdanji. Tako se na pr. »Ergotinin« nije pokazao djelotvoran; »Ergotoksin« i »Hidroergotinin«, premda izrazitog djelovanja, nisu postigli znatnije uspjehe u terapiji zbog toga, što je u ono vrijeme u prvom redu bila obraćena pažnja aminima, koje su tada smatrali djelotvornim sastavinama glavnice.

Tek je u novije vrijeme uspjelo vratiti pokolebano povjerenje u alkaloidne kao djelotvorne komponente glavnice, i to tek onda, kad je pošlo za rukom izolirati ih u čistu stanju.

Stoga, kada je A. Stoll uspio 1918. izolirati ergotamin, prvi alkaloid glavnice u čistu kristalnu obliku, bio je to događaj od prvorazredne važnosti

*) Dio predavanja pod naslovom »Godišnjice nekih farm.-kem. preparata (35. god. ergotamina, 50. god. veronala, 70. god. kokaina)« održanog na 49. farmaceutskom kolokviju 18. VI. 1954.

Predsjedatelj kolokvija mr. H. Tertalja, a zatim i predavač uvodno su upozorili na potrebu izlaganja historijskog razvitka važnijih događaja s područja farmacije i farmaceutskih nauka na farm. kolokvijima.

Nakon toga je predavač ukratko prikazao razvitak nekih značajnih skupina farm.-kem. preparata u vezi s godišnjicama prvog otkrivenog terapijski uspješnog kemijskog preparata dotične skupine. (Uredništvo)

za modernu farmaciju i medicinu. Ova izolacija utrla je ujedno put i novoj metodi dobivanja osjetljivih prirodnih spojeva (t. zv. zaštitna izolacija od Stolla), kao i otkriću daljnjih dragocjenih lijekova.

Kada je Stoll ustanovio jako kontraktivno djelovanje ergotamina na izolirani uterus zamorčeta, bio je taj lijek nakon kliničkih ispitivanja stavljen 1920./1921. u promet u obliku tartarata (Gynergen), kao prvi postojeći preparat glavnice, koji se može dobro dozirati.

Uskoro poslije toga opaženo je, da ergotamin specifički koči simpatičke funkcije autonomnog živčanog sistema (Rothlin), pa je time poznato i novo područje njegove indikacije (liječenje simpatikotonija).

Uspjesi postignuti ergotaminom, omogućili su a i potakli na brži tok istraživanja alkaloida glavnice ne samo u kemijskom, već i u farmakološkom i kliničkom pogledu.

Nakon ergotamina pošlo je uskoro za rukom izolirati i druge alkaloidne glavnice i objasniti im konstituciju, zatim neke od njih prirediti polusintetski, a promjenom u molekuli dobiti i preparate s oplemenjenim ili diferenciranim djelovanjem.

Pri ovim je istraživanjima nadalje ustanovljeno, da se alkaloidi glavnice u svom sastavu razlikuju od drugih alkaloida, a da i u djelovanju pokazuju međusobno znatnije razlike.

Nekih 10 godina poslije ergotamina dobiven je u kristalnom obliku »Ergotoksin« (S. Smith i G. M. Timmis, 1929), pa se činilo, da su uspjeli izolirati daljnji alkaloid glavnice. No uskoro je ustanovljeno, da je taj produkt smjesa triju alkaloida promjenljiva sastava. Kristalni »Ergotoksin« kao etansulfonat bio je oficinalan u britanskoj farmakopeji (1932), a služio je u nekim farmakopejama i kao standardna supstancija pri određivanju alkaloida u preparatima glavnice, u B. P. za kemijsku metodu, a u U. S. P. za fiziološke metode. Danas je ime ergotoksin ostalo kao oznaka za skupinu alkaloida, koji su dobiveni njegovim rastavljanjem.

Izolirani su bili i različni drugi produkti, kao na pr. Senzibamin (molekularni spoj ergotamina i ergotaminina), pa Ergoklavin (molekularni spoj ergozina i ergozinina) i dr., za koje se kasnije ustanovilo, da su molekularni spojevi ili smjese izomernih parova alkaloida.

Drugi alkaloid dobiven u čistu stanju najjednostavnije je građen alkaloid glavnice, a koji je znatno lakše topljiv u vodi od dotada poznatih alkaloida glavnice. Izoliran je otprilike u isto vrijeme nezavisno u različnim zemljama u 4 laboratorija (1935), pa je dobio i različita imena: ergometrin (Dudley i Moir, London), ergotocin (Kharasch i Legault, Chicago), ergostetrin (Thompson, Baltimore), ergobazin (Stoll i Burckhardt, Zürich), u USA ergonovin. Identitet ovih alkaloida ustanovljen je ubrzo nakon izolacije. Parcijalna pak sinteza iz lizerginske kiseline izvedena je već 3 godine nakon njegova otkrića (Stoll i Hofmann, 1938).

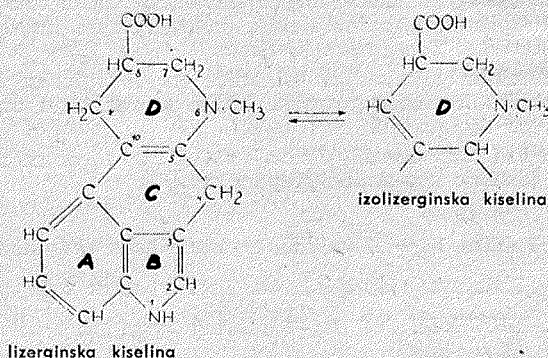
Kratko vrijeme poslije ergometrina izolirani su ergozin, alkaloid srodan ergotaminu (S. Smith i G. M. Timmis, 1936), i ergokristin, jedna od sastavina »Ergotoksina« (Stoll i Burckhardt, 1937).

Nekoliko godina kasnije uspjeli su Stoll i Hofmann (1943) rastaviti »Ergotoksin« u 3 komponente, na čiste alkaloidne ergokristin, ergokriptin i ergokornin, nadalje parcijalnom sintezom dobiti metilergometrin i napokon prirediti hidrirane produkte alkaloida glavnice.

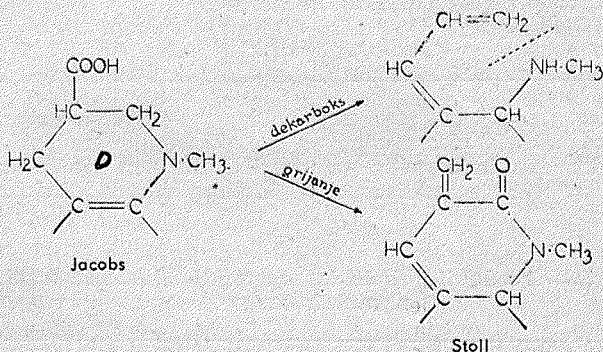
Temeljni, karakteristični skelet svih alkaloida glavnice, kao njihovu farmakodinamsku skupinu, čini lizerginska kiselina. Dobili su je u čistu stanju Jacobs i Craig 1934. (dakle otprilike u vrijeme kada je izoliran ergometrin). Njenu konstituciju utvrdili su uglavnom Jacobs i suradn. (1938), no ispravan položaj dvostrukog veza u prstenu D i izomerizaciju (koja je reverzibilna) na izolizerginsku kiselinu, kao steričku promjenu na jednom centru asimetrije, uspjeli su utvrditi tek prije 5 godina Stoll i suradn. (1949). Time je bila utvrđena i konstitucija lizerginske kiseline.

Prema Jacobsu i suradn. razlikuje se lizerginska kiselina od izolizerginske u različitom položaju dvostrukog veza u prstenu D:

Jacobsova formula



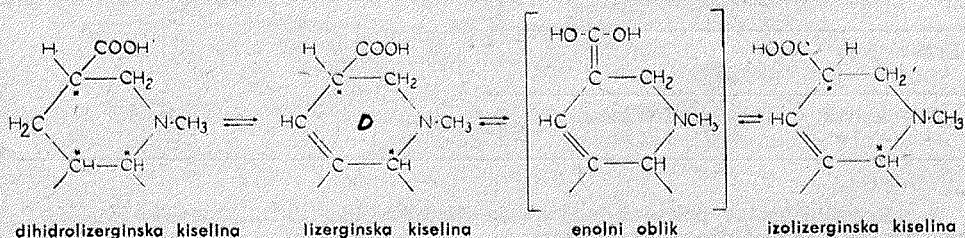
Stoll i suradn. su međutim ustanovili, da pri dekarboksiliranju, kao i grijanjem obiju izomernih kiselina, nastaju isti, jednako optički lijevo aktivni produkti. U prvom slučaju otvara se prsten D između C 6.—C 7), a u drugom nastaje isti laktam;



Pri objema izomernim kiselinama radi se dakle o stereoizomeriji, a ne o strukturnoj izomeriji.

Katalitičkim pak hidriranjem lizerginske kiseline, hidrira se dvostruki vez na C(1) — C(10) i nastaje dihidrolizerginska kiselina. Pritom se stvara nov centar asimetrije na C(1), pa ona posjeduje 3 asimetrička C-atoma, koji omogućuju 8 optički aktivnih dihidrolizerginskih kiselina (do sada su poznate 4).

Stollova formula



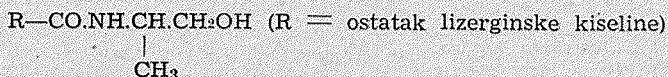
Djelotvorni alkaloidi glavnice lijevo su optički aktivni i vrlo su nepostojani. Osjetljivi su na svjetlo, toplinu i kisik iz zraka; razgrađuju ih kiseline i alkali; lako se izomeriziraju u desno aktivne slabo djelotvorne derivate izolizerginske kiseline. Alkaloidi glavnice postoje naime kao stereoizomerni parovi: derivati lizerginske kiseline jakog su fiziološkog djelovanja i služe kao lijekovi, dok oni izolizerginske kiseline djeluju znatno slabije (nomenklatura im se izvodi dodatkom sloga —in imenu derivata lizerginske kiseline).

Pri svim genuinim alkaloidima glavnice na lizerginsku kiselinu je vezan pobočni lanac u obliku kiselinskog amida, kojim se razlikuju ovi alkaloidi međusobno u sastavu i po djelovanju.

Za ergometrin su utvrdili Jacobs i Craig, da se radi o kiselinskom amidu lizerginske kiseline s α -amino-propanolom.

Tablica 1. — Alkaloidi ergometrinske skupine

Sadržavaju amidski vez. Topljivi su u vodi



Alkaloid	Sastav	Komponente	$[\alpha]_D^{20}$ u CHCl_3
Ergometrin	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_3$	lizerginska kiselina	— 44°
Ergometrinin		+ α -aminopropanol izolizerginska kiselina	+ 414°

Ostali alkaloidi glavnice znatno su kompliciranije građeni. Oni sadržavaju različite amino-kiseline, koje su povezane s lizerginskom kiselinom u obliku trici-kličkih peptida. U njih je na lizerginsku kiselinu vezana direktno jedna α -oksi- α -amino-kiselina.

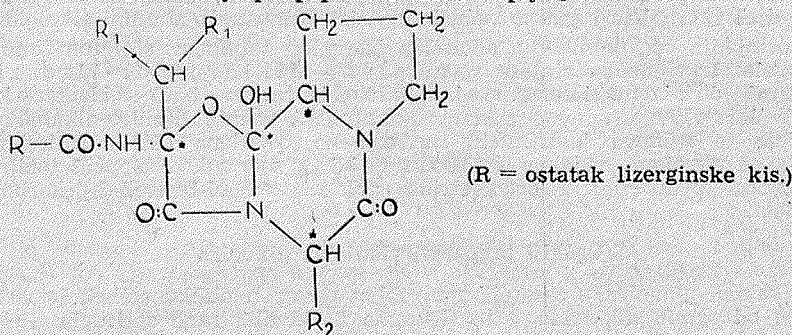
Tablica 2. — Produkti hidrolitske razgradnje alkaloida ergotaminske i ergotoksinske skupine

Alkaloid	Amino-kiseline	Keto-kiseline	Zajedničke komponente
Ergotamin (-in)	L-fenilalanin (D-)	pirogroždana kiselina	lizerginska (izolizerginska) kiselina
Ergozin (-in)	L-leucin (D-)		+
Ergokornin (-in)	L-valin (D-)	dimetil pirogroždana kiselina	D-prolin
Ergokriptin (-in)	L-leucin (D-)		+
Ergokristin (-in)	L-fenilalanin (D-)		NH_3

Konačni sastav polipeptidnog dijela tih alkaloida utvrdili su Stoll, Hofmann i Petrzilka (1950/1951).

Tablica 3. — Alkaloidi ergotaminske i ergotoksinske skupine

Sadržavaju polipeptidski vez. Netopljivi su u vodi



Alkaloid	Sastav	R ₁	R ₂	[α] _D ²⁰ u CHCl ₃
Ergotamin	C ₃₃ H ₃₅ O ₅ N ₅	H	CH ₂ .C ₆ H ₅	— 155°
Ergotaminin				+ 385°
Ergozin	C ₃₀ H ₃₇ O ₅ N ₅	H	CH ₂ .CH(CH ₃) ₂	— 179°
Ergozinin				+ 420°
Ergokornin	C ₃₁ H ₃₉ O ₅ N ₅	CH ₃	CH.(CH ₃) ₂	— 188°
Ergokorninin				+ 409°
Ergokriptin	C ₃₂ H ₄₁ O ₅ N ₅	CH ₃	CH ₂ .CH(CH ₃) ₂	— 187°
Ergokriptinin				+ 408°
Ergokristin	C ₃₅ H ₃₉ O ₅ N ₅	CH ₃	CH ₂ .C ₆ H ₅	— 183°
Ergokristinin				+ 366°

S obzirom na sastav i na međusobnu srodnost dijele se alkaloidi glavnice u 2 skupine; u one s amidskim i u one s polipeptidskim vezom. Uzmu li se pak u obzir i razlike u građi između alkaloida s polipeptidskim vezom, mogu se oni podijeliti u 3 skupine.

Što se tiče nastojanja s obzirom na promjene u molekuli ovih alkaloida kao i na pokušaje njihove sinteze postignuti su dosada znatni uspjesi.

Grijanjem prirodnih alkaloida glavnice s hidrazin-hidratom dobiven je hidrazid lizerginske kiseline, koji se može dalje pretvoriti u azid. Ovaj je dosada jedini poznati ishodni materijal za parcijalnu sintezu ergometrina, pa i metilergometrina, amida lizerginske kiseline i aminobutanola, spoja koji nije u prirodi nađen.

Zamjenom α-aminopropanola s drugim homolognim i analognim aminima, dobiven je niz derivata lizerginske kiseline, od kojih su neki pokazali jako fiziološko djelovanje. Na pr. dietilamid D-lizerginske kiseline pokazuje pri pokusu na životinjama djelovanje slično onom ergometrina. Osim toga ovaj spoj posjeduje veoma zanimljiva farmakodinamska svojstva: on djeluje neobično jako na psihi i izaziva već u znatno manjim dozama djelovanje slično onome meskalina tako, da se na tom području smatra jednim od najdjelotvornijih sredstava, koja su dosada otkrivena.

Katalitičkim hidriranjem alkaloida glavnice dobiveni su dihidroderivati. Osobitu su pažnju među njima pobudili produkti hidriranja ergotamina i alkaloida

ergotoksinske skupine (Stoll i suradn.). Tako su hidrirani produkti ergotoksinske skupine pokazali između ostalog na pr. pri pokusu na miševina znatno jače adrenolitsko djelovanje, kao i znatno veću terapijsku širinu nego genuini alkaloidi.

Nastojanja na dobivanju alkaloida glavnice totalnom sintezom znatno su napredovala. Izvršene su sinteze racemične dihidro-nor-lizerginske i racem. dihidrolizerginske kiseline, pa i D-dihidrolizerginske kiseline, glavne sastavine terapijski važnih dihidro-alkaloida glavnice, čime je njihova konstitucija nedvojbeno utvrđena (Stoll, Rutschmann i Schlientz). I napokon, nedavno su Kornfeld i suradn. saopćili totalnu sintezu lizerginske kiseline i ergometrina, polazeći od N-benzoil-3- β -karboksietilhidroindola.

Važniji preparati alkaloida glavnice

Alkaloidi glavnice u terapiji upotrebljavaju se u obliku soli, koje su mnogo stabilnije od samih alkaloida, i to ili same ili kombinirane s drugim ljekovitim tvarima.

Osim ergotaminova tartarata i ergometrinova maleata predložena je i kombinacija ergotamina i ergometrina u obliku tartarata (Neo-Gynergen), kojom se spaja brzo no kratkotrajno djelovanje ergometrina s dugotrajnim utjecajem ergotamina. Ergometrin ne posjeduje, za razliku od ergotamina, simpatolitsko djelovanje i ne izaziva gangrenu. Međutim na vegetativne neuroze utječe samo ergotamin.

U posljednje vrijeme nalazimo u farmakopejama kao oficinalne preparate ergotaminov tartarat i ergometrinov maleat, a u najnovijim izdanjima i njihove injekcije i tablete (na pr. u Ph. Suec., Ph. Dann., Ph. I., B. P., U. S. P.).

Kao najvažnije karakteristike za prosuđivanje vrijednosti i čistoće ovih preparata služe talište i optička skretanja, a osim toga ispitivanje na nuzalkaloide i na anorganske primjese.

Metilergometrin posjeduje između alkaloida glavnice najjače kontraktivno djelovanje na uterus. Jačeg je djelovanja od ergotamina, a duljeg od ergometrina. Upotrebljava se u obliku maleata (Methergin) kad je potrebno brzo i snažno djelovanje kontrakcije uterusa (na pr. pri postpartalnim i ginekološkim krvarenjima, a u malim dozama peroralno pri porodu kao sredstvo, koje brzo djeluje (Partergin).

Dihidroergotaminom u obliku metansulfonata, simpatikolitikom jakog djelovanja, koji za razliku od ergotamina ne posjeduje kontraktivno djelovanje na uterus, postignut je između ostalog znatan uspjeh pri liječenju migrene.

Veliku praktičku važnost postigli su dihidro-derivati ergotoksinske skupine zbog toga, što ne djeluju kontraktivno na uterus, a posjeduju, uz znatno smanjeni toksicitet, osobito pojačano simpatikolitsko djelovanje. Ovi preparati, za razliku od ergotamina, uvelike smanjuju krvni tlak. Među najvrednije lijekove od hipertonijske, ubraja se smjesa dihidro-derivata ergokristina, ergokriptina i ergokornina u obliku metansulfonata (Hydergin).

Od kombinacijskih preparata danas je najpoznatija kombinacija ergotamina, fenobarbitona i nativnih alkaloida velebilja (Bellergal), uvedena u terapiju 1924. kao klasični vegetativni sedativ, opće priznati tipski preparat za liječenje smetnja vegetativnog živčanog sistema. Sličnog je djelovanja i kombinacija dihidroergokristina, benzilpseudotropina i prominala (Emedian).

Od drugih preparata spominjem još kombinaciju dihidro-ergotamin-metansulfonata s natrijevim solima barbitona, fenobarbitona, alilizobutil-barbiturne kiseline i skopolaminovim hidrokloridom u malim dozama (Plexonal), kao sredstva za uspavljivanje, i onu ergotamina s kofeinom (Cafergot), koja je predložena za liječenje migrene i glavobolje sličnih migreni.

Kako je iz ovog kratkog prikaza vidljivo, kemija alkaloida glavnice naglo se razvila tek nakon izolacije ergotamina. Bilo je to gotovo 3 i po stoljeća kako je glavnica predložena kao lijek, a više od 4 decenija poslije »Ergotina«. Izola-

cijom ergotamina završena je dakle dugotrajna i uporna borba oko upoznavanja konstitucije alkaloida glavnice i njihova dobivanja u čistu obliku. Njome je bio utrt put i sjajnim uspjesima postignutima na području kemije i terapije alkaloida glavnice u proteklih 35 godina.

Überblick über die Entwicklung der Chemie und Therapie der Mutterkornalkaloide nach der Isolierung von Ergotamin

Von **D. Barković**

Zusammenfassung

Es wird ein Überblick über Entwicklung der Mutterkornalkaloide nach der Isolierung von Ergotamin, sowie über die wichtigsten pharmazeutischen Präparaten, die Mutterkorn-Reinalkaloide in Form ihrer Salze enthalten, gegeben.

Iz novije literature:

A. Stoll, *Helv. Chim. Acta*, **28**, 1283 (1945); — L. Fuchs, *Sci. Pharm.* **16**, 91 (1943), **17**, 66 (1949), **21**, 20 (1953); — A. Stoll, Th. Petrzilka i B. Becker, *Helv. Chim. Acta* **33**, 57 (1950); — A. Stoll i J. Rutschmann, *ibid.* 67 (1950); — A. Stoll, J. Rutschmann i N. Schlientz *ibid.* 375 (1950); — H. Guggisberg, *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **1**, 157; — A. Stoll, Die spezifische Wirkstoffe des Mutterkorns, Ed. Cantor, Aulendorf i. Württ. (1951); — A. Stoll, Hofmann i Th. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta* **34**, 1544 (1951); — R. Hotovy i E. Roesch, *Arzneim.-Forsch.* **2**, 358 (1952); — W. Küssner, *E. Merck's Jahresbericht* **65**, 14 (1951); — A. Stoll i Th. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta* **36**, 1137 (1953); — Triangel, **1**, 121 (1953); — Kornfeld, Fornafeld, Kline, Mann, Jones i Woodward, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 5256 (1954).

dr. Ferdo Petrovčić:

Kontrastna sredstva u medicinskoj rentgenologiji

(Iz Zavoda za rentgenologiju Opće bolnice »Dr. Mladen Stojanović«, Zagreb, predstojnik prof. dr. S. Kadrnka)

(Primljeno 20. V. 1955.)

Kontrastne metode se svakodnevno upotrebljavaju u rentgenskoj dijagnostici, a ipak se o kontrastnim sredstvima vrlo malo govori i piše. Liječnik i farmaceut se teško snalaze u velikom broju različitih preparata i u množini imena, pod kojima se nalaze u prometu kemijski istovetni preparati. Farmakopeje ne registriraju većinu kontrastnih sredstava, a neka su registrirana pod više različitih imena.

U opširnom popisu preparata, kao što je »Gehes Codex«, nalazi se u izdanju za g. 1953. samo sedam imena kontrastnih sredstava. Medicinski i farmakološki udžbenici ne obrađuju kontrastna sredstva. Jedva da se prigodice spominje poneki kemijski spoj, koji se može upotrebiti u tu svrhu.

Kako se upotreba kontrastnih metoda u zadnje vrijeme osobito proširila, to se stjecanjem novih iskustava brzo mijenjaju upotrebljavani kemijski spojevi, jer nas različne nezgode u toku kontrastnih metoda, koje nezgode uzrokuju pojedina sredstva, sile na upotrebu novih i savršenijih. Farmaceutska industrija stavlja u promet sve novije i bolje preparate pod različitim imenima, čime se otežava orijentacija.

Ovaj je popis sastavljen da bi se olakšala orijentacija liječnicima i apotekarima pri odabiranju kontrastnih sredstava.