

etan (krekovanje) 38%; propan (krekovanje) 47%; teži ugljikovodici (krekovanje) 5%.

Potrošnja etilena bila je u USA razdijeljena u % na ove produkte:

Proizvod	1940	1945	1950	1956
Etanol	34	35	34	25
Etilen-oksidi + etilen-glikol	41	27	33	31
Stiren	0	15	8	11
Etilklorid	13	9	7	9
Polietilen	0	1	6	17
Ostalo	12	13	12	7
	100	100	100	100

Vidi se da se najviše razvija proizvodnja stirena i polietilena, dakle plastičnih masa.

II. *Potrošnja propilena* za kemijske svrhe u USA, u tisućama tona: 1952: 510; 1954: 545; 1955: 595; 1956: 740; 1957: 810; 1958: 870; 1965 (procjena) 1200.

Godine 1957 trošio se u USA propilen za slijedeće kemikalije: izopropanol 59%; trimer i tetramer propilena 24%; propilenoksid + derivati 5%; aliklorid + akrolein 5%; kumul 3%; ostalo 4%.

III. *Proizvodnja butadiena* u godini 1960 cijeni se u USA na ~800 kt, u Zapadnoj Evropi na 400 kt. Maksimalna proizvodnja butadiena u Njemačkoj za vrijeme Drugoga svjetskog rata bila je oko 70 kt.

IV. *Acetilen*. Cijeni se da je proizvodnja acetilena u USA u godini 1960 iznosila ~400 kt. Od toga se 85% preradilo u kemijske proizvode, a 15% se upotrijebilo za autogeno zavarivanje i rezanje, za rasvjetu i slično.

Glavne kemikalije koje su u USA proizvedene iz acetilena 1960 jesu (u tisućama tona): vinilklorid 420; trikloretilen 170; neopren 110; akrilonitril 110; vinilacetat 100; perkloretilen 100. Odatle se razabire da se u USA iz acetilena uopće ne proizvode kemikalije na bazi acetaldehida, dakle octena kiselina, butanol i slično. One se proizvode iz jeftinijeg etanola, koji se dobiva iz etilena.

God. 1952 izgubio je kalcijev karbid u USA monopol kao jedina sirovina za proizvodnju acetilena; cijeni se da 1960 gotovo jedna četvrtina kapaciteta za proizvodnju acetilena bazira na metanu kao sirovini. Ukupni proizvodni kapacitet je ~600 kt godišnje.

LIT.: I. Brihta, Kataliza u kemijskoj industriji, Zagreb 1952. — Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie, III. Auflage, München-Berlin 1953. — F. Asinger, Chemie und Technologie der Paraffin-Kohlenwasserstoffe, Berlin 1956. — Isti, Chemie und Technologie der Monoolefine, Berlin 1957. — R. F. Goldstein, The petroleum chemicals industry, New York 1958. — F. Klages, Lehrbuch der organischen Chemie, I. Band, 1. Hälfte. 2. Auflage, Berlin 1959. — A. И. Диньес и Л. А. Потоловский, Основы технологии и нефтехимического синтеза, Москва 1960. I. Va.

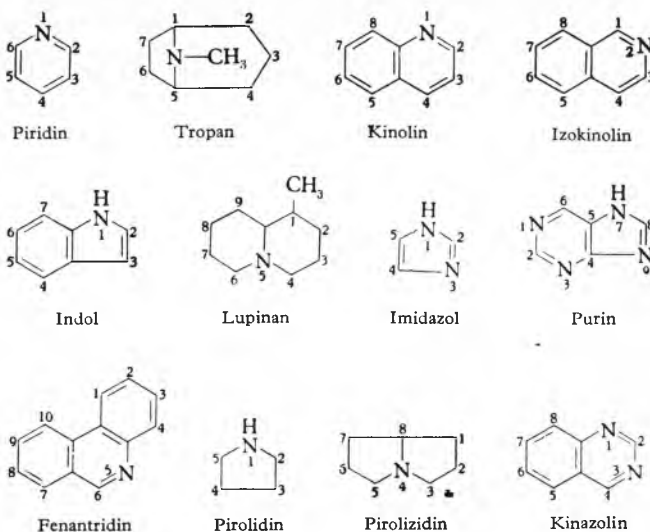
ALKALOIDI, grupa složenih organskih spojeva bazičnog karaktera koji sadrže dušik i koji se stvaraju u biljnom svijetu. Alkaloidne droge i iz njih izdvojene supstancije odlikuju se izrazitim fiziološkim djelovanjem i mnogo se primjenjuju u medicini i poljoprivredi. A. se nalaze u mnogim proizvodima koji se upotrebljavaju za ishranu ili uživanje. Nalaze se u biljkama u obliku soli biljnih kiselina, kao što su mekonska, oksalna, mliječna, jabučna, limunova i dr. Biljni alkaloidi nalaze se redovito u dikotiledonima, od kojih su neke vrste (*Papaveraceae* i *Rubiaceae*) njima, osobito bogate, a jedan mali dio nalazi se u monokotiledonima (nekim vrstama lišajeva — kolhicin, veratrin). Funkcija alkaloida u biljnom organizmu nije poznata. Pretpostavlja se da su nastali od aminokiselina, da se stvaraju u onom tkivu biljke koje je u naglom razvitku i da se deponiraju u nekim perifernim organima biljke (kori, korijenju i dr.). Sadržaj alkaloida zavisi od vrste biljke, sastava tla, klimatskih uslova pod kojima je biljka rasla, kao i od samog načina gajenja, ukoliko se radi o kulturnim biljkama. U nekim biljkama nalazi se i do dvadesetak različitih alkaloida; oni su obično kemijski srodni, a jedan od njih redovito prevladava. A. su otrovne, većinom optički aktivne supstancije, gorka ili ljuta okusa. Oni su bezbojne kristalne tvari, osim onih koji ne

sadržavaju kisik (koniin, arekolin, nikotin, spartein i dr.); ti su bezbojne tekućine karakteristična mirisa, hlapljive s vodenom parom. Čiste baze su teško topljive ili gotovo netopljive u vodi, a topljive su u nekim organskim otapalima (alkoholu, benzenu, kloroformu, eteru i dr.). S mineralnim kiselinama stvaraju soli lako topljive u vodi; zbog toga farmakopeje propisuju upotrebu alkaloida u obliku soli.

Kemija alkaloida postoji više od jednog stoljeća. Od otkrića prvog alkaloida morfina, koji je izolirao iz opijuma i opisao apotekar Sertürner (1805), alkaloidne su izučavali mnogi kemičari, te je za narednih četrdesetak godina pronađen i izdvojen velik broj aktivnih supstancija-alkaloida. Sa mnogim reagensima (sumporna, dušična, molibdenska kiselina i dr.) a. daju obojene reakcije, koje su obično veoma osjetljive, ali često nisu specifične. Značajno je za analitičko dokazivanje alkaloida stvaranje teško topljivih soli s reagensima kao što su fosfor-volframova, fosfor-molibdenska i pikrinska kiselina, Mayerov reagens (kalijum-merkuri-jodid), Wagnerov reagens (kalijum-trijodid) i dr. Za kvantitativno određivanje alkaloida postoje mnogobrojni postupci, koji se obično služe gravimetrijskim, volumetrijskim i kolorimetrijskim metodama.

Osnovna operacija za izdvajanje alkaloida iz biljke je proces ekstrakcije, koji se provodi tretiranjem izdobljene sirovine vodom u kiseloj ili alkalnoj sredini, ili u organskim otapalima. Iz dobivenog vodenog ekstrakta a. se talože alkalijama, a iz organskog otapala izvlače se razrijeđenim kiselinama. Hlapljivi a. izdvajaju se destilacijom s vodenom parom. Tako dobiveni sirovi a. pročišćavaju se prekrizacijom i pretvaraju u odgovarajuće soli. Finalni a., bilo baze ili njihove soli, treba da su sasvim čisti i da odgovaraju propisima pojedinih farmakopeja.

Podjela alkaloida. Potpuno konsekventnu klasifikaciju alkaloida nije moguće provesti. Nekad se smatralo da se pojedini a. nalaze samo u određenim familijama, rodovima ili vrstama biljaka, te su se a. klasificirali prema botaničkim grupama ili drogama u kojima se nalaze. Kad se pokazalo da se isti alkaloid može nalaziti u više biljaka koje među sobom nemaju nikakve srodnosti, i kad se bolje upoznala kemijska struktura molekula alkaloida, uvedena je klasifikacija prema njihovoj kemijskoj građi. Pretežan broj alkaloida spada u heterocikličke spojeve, pa su kao baza kemijske klasifikacije uzeti uglavnom heterociklički prsteni sadržani u tim spojevima. Heterociklički prsteni prema kojima su nazvane grupe alkaloida jesu ovi:



U toj podjeli ima izvjesne proizvoljnosti, jer neke molekule mogu sadržavati i više heterocikličkih prstena, a alkaloidi s kinolinskom jezgrom, npr., mogli bi se svrstati u grupu s piridinskom jezgrom istim pravom kojim se a. s karbolinskim trostrukim prstenom (npr. harmalin) svrstavaju u grupu s indolskom jezgrom. A. koji sadržavaju četverostruki prsten karakterističan za steroide (gonanski) skupljeni su u posebnu grupu alkaloida sa sterinskom strukturom, bez obzira na to da li sadržavaju i kakvu heterocikličku jezguru.

Konačno se u alkaloide ubrajaju i neki aromatski amini, dakle spojevi koji nisu heterociklički; oni tvore odvojenu grupu *amin-skih alkaloida*.

U okviru takve kemijske klasifikacije običavaju se zadržati i oznake alkaloidâ po biljkama u kojima se nalaze. Takva grupacija jedina je moguća, dakako, za one alkaloidne kojima struktura još nije objašnjena.

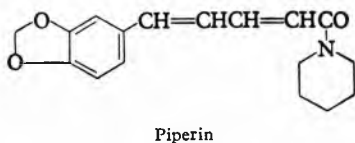
Mnogi autori ne ubrajaju purinske baze u alkaloide, a drugi opet ubrajaju u njih ne samo spojeve biljnog porijekla (kako je to učinjeno u ovom

članku) nego i srodne spojeve životinjskog porijekla, kao npr. adrenalin.

U slijedećem navest će se najvažniji predstavnici iz glavnih grupa alkaloida.

I. ALKALOIDI S PIRIDINSKIM ILI PIPERIDINSKIM PRSTENOM

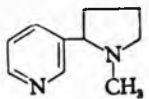
Piperin, $C_{17}H_{19}O_3N$, nalazi se u raznim vrstama bibera (*Piper nigrum*, *P. officinalis*, f. *Piperaceae*) u kojima dolazi u količini od 5...9%. Glavni proizvođači bibera su Borneo i Sumatra. Piperin kristalizira iz alkohola u monoklinskim prizmama, t. t. 130°, optički je inaktivan. Netopljiv je u vodi, topljiv u kloroformu i benzenu.



Piperin

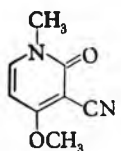
Glavni je nosilac oštrog okusa bibera. Kao lijek piperin se malo upotrebljava (uglavnom za povećanje apetita).

Nikotin, $C_{10}H_{14}N_2$, nalazi se u lišću duhana (*Nicotiana tabacum*, *N. latissima*, *N. rustica*, f. *Solanaceae*), vezan s jabučnom i limunovom kiselinom. Sadržaj nikotina varira prema vrstama duhana i kreće se od 0,3 do 8% (*N. rustica* i do 15%). Duhane je porijeklom iz Južne Amerike, odakle se proširio po cijelom svijetu. Nikotin je otkrio Vauquelin (1809), a izolirali su ga Posselt i Reimann (1828). To je bezbojna, uljasta i vrlo higroskopna tekućina, t. k. 247°, opojnog mirisa na duhan, ljuta i neprijatna okusa, $[\alpha]_D^{20} -169^\circ$, do 60° i iznad 210° miješa se s vodom u svakom omjeru. Vrlo topljiv u alkoholu, kloroformu i eteru. Stajanjem tamni pod utjecajem zraka i svjetla. Iz osušenog lišća duhana i stabljika izdvaja se nakon dodatka alkalija destilacijom s vodenom parom. Nikotin djeluje na centralni i periferni živčani sistem, sužava krvne žile i povišuje pritisak krvi. Štetno djeluje na srce, krvne žile i oči. Upotrebljava se kao sredstvo za suzbijanje insekata i parazita na biljkama, stoci i peradi.



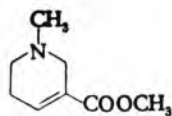
Nikotin

Ricinin, $C_8H_8N_2O_2$, dobiva se iz sjemena i stabljike biljke *Ricinus communis* (f. *Euphorbiaceae*), koja se gaji u Indiji, Americi i Egiptu, a u našoj zemlji u Banatu, Bačkoj i Makedoniji, za proizvodnju ulja za farmaceutske i industrijske svrhe.



Ricinin

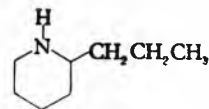
Arekolin, $C_8H_{13}NO_2$, najvažniji je alkaloid sjemenka palme *Areca Catechu*, f. *Palmae* (betel-orah), koje sadržavaju 0,1...0,5% alkaloida. Pored njega nalaze se u manjim količinama guvacin, arekaidin i arekolidin, koji su srodni arekolinu, odnosno derivati piridina. Upotrebljava se u veterinarstvu kao antihelmintik, protiv crijevnih parazita i kao sredstvo za čišćenje.



Arekolin

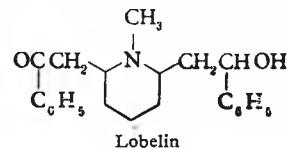
Koniin, $C_8H_{17}N$, glavni je sastojak domaće otrovne biljke kukute (*Conium maculatum* = *Cicutula maculata*, f. *Umbelliferae*); u njoj se nalazi vezan na jabučnu i kafenu kiselinu. Lišće kukute sadrži ~ 0,1%, zreli plodovi 0,45%, nedozreli plodovi do 2% koniina. Može se izdvojiti iz biljke destilacijom s vodenom parom, kao i nikotin i ostali tekući alkaloidi. Koniin je alkalna tekućina vonja po miševima, t. k. 167°, $[\alpha]_D^{19} +16$; tamni i polimerizira utjecajem svjetla i zraka. Malo topljiv u hladnoj vodi,

još manje u toploj, lako u benzenu, etilalkoholu, amilalkoholu i toplom eteru. Soli koniina teško kristaliziraju i na zraku se razmoče. Koniin je vrlo jak otrov; njime je bio otrovan Sokrat. Ladenburg je izvršio 1886 sintezu koniina, te je time prvi put sintetiziran jedan prirodni alkaloid. Kao lijek danas se ne upotrebljava. Ranije se upotrebljavao u obliku melema, raznih ulja i masti za trljanje i mazanje i kao analgetik.



Koniin

Lobelin, $C_{22}H_{27}NO_2$, nalazi se u biljci *Lobelia inflata* (f. *Lobeliaceae*) koja se gaji u Sjevernoj Americi i sadrži 0,3...0,5% kristalnih alkaloida. Njegovu strukturnu formulu utvrdio je Wieland (1929). $[\alpha]_D^{15} -43^\circ$ (u alkoholu), t. t. 130...131°. Vrlo teško je topljiv u vodi, topljiv je u vrućem alkoholu, kloroformu, benzenu i eteru. Već u vrlo malim dozama jako podražuje centar za disanje, te se stoga daje kad je taj centar paraliziran (npr. kod pneumonije, trovanja ugljenmonoksidom, sredstvima za narkozu, bojnim otrovima itd.). Lobelin je najbolji antidot (protuotrov) morfina i heroina.

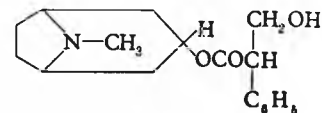


Lobelin

II. ALKALOIDI DERIVATI TROPANA

Izvjestan broj biljaka iz porodice *Solanaceae*: velebilje (*Atropa belladonna*), kužnjak (*Datura stramonium*) i bunika (*Hyoscyamus niger*), bogatih alkaloidima složenijeg sastava koji se odvođe od tropana, važna su sirovina za kemijsko-farmaceutsku industriju. Najvažniji predstavnici alkaloida iz tih biljaka, atropin, hioscijamin i skopolamin, bliski su alkaloidima koke i duhana. Oni su esteri tropa-kiseline: atropin je ester racemične (*d, l*) tropa-kiseline i aminoalkohola tropanola, hioscijamin je ester istog alkohola i *l*-tropa-kiseline, a skopolamin je ester tropa-kiseline s aminoalkoholom srodnim tropanolu, skopanolom.

Atropin, $C_{17}H_{23}NO_3$, dobiva se iz velebilja, koje raste u planinskim predjelima naše zemlje. Biljka sadrži 0,2...1% alkaloida, u listovima 0,4%, u korijenu 0,5%, u sjemenu 0,8%. Glavni alkaloidi su lijevokretni hioscijamin i racemični atropin, koji čine 99% svih u biljci prisutnih alkaloida. U samoj biljci nalazi se malo atropina, ali prilikom sušenja, prerade i ekstrakcije veći dio optički aktivnog hioscijamina prelazi u njegov racemični izomer atropin. Reakcija se pospješuje razrijeđenim alkalijama ili zagrijavanjem u kloroformnim otopinama. Atropin se može dobiti i iz biljke *Datura stramonium* i drugih solanacea. Atropin kristalizira iz etanola ili kloroforma u ortorompskim prizmama sa t. t. 118°. Dosta teško se topi u hladnoj vodi, lako u alkoholu, kloroformu i eteru. Topljiv je također u benzenu i razrijeđenim kiselinama.



Atropin i hioscijamin

Za industrijsku ekstrakciju alkaloidâ beladone, samljeveno korijenje ostavlja se da kisne u otopini natrijeva karbonata. Kaša iz koje je uklonjen višak tekućine ubacuje se zatim u ekstraktor i ekstrahira eterom uz zagrijavanje. Poslije 5 ili 6 na isti način ponovljenih ekstrakcija sirovina je iscrpna. Iz odvojenih ekstrakata uklanja se eter destilacijom. Uljasti ostatak nakon destilacije zakiseli se octenom kiselinom i ponovo zagrijava da bi se uklonili i posljednji tragovi etera. Otopina se najprije neutralizira amonijakom, a zatim se talože alkaloidi natrijevim karbonatom. Tako se dobija sirovi atropin, koji se odvoji od matičnog luga, pere, suši i prekrystalizira u eteru uz čišćenje otopine aktivnim ugljenom. Matični lugovi sadrže veću količinu hioscijamina i prerađuju se za njegovo izdvajanje. Atropin je otkrio Mein 1833, a sintezu je realizirao Willstätter 1901.

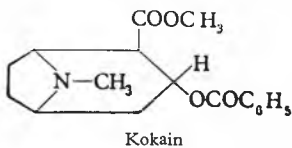
Atropin se upotrebljava u okulistici jer širi zjenicu (midrijetik). Daje se za umirenje stomaćnih bolova, umirenje kašlja i protiv neuroza. Najčešće se upotrebljava kao sulfat, koji je i anti-

dot pri trovanju morfinom, pilokarpinom i arekolinom, također otrovom gljive muhare, muskarinom.

Hioscijamin nalazi se u biljkama *Hyoscyamus niger*, *H. muticus*, *Atropa belladonna*; ima istu strukturnu formulu kao i atropin. Lako prelazi u optički inaktivnu formu, atropin. T. t. 108,5°, $[\alpha]_D^{20} - 21^\circ$ (u alkoholu). Upotrebljava se kao hipnotik i sedativ.

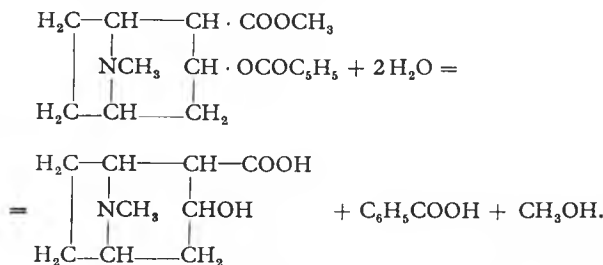
Karakteristična reakcija za alkaloidne beladone je reakcija po Vitaliju. Otopina alkaloida otparuje se na vodenoj kupelji; ostatak navlažen dušičnom kiselinom daje s koncentriranom alkoholnom otopinom kalijске lužine jaku ali prolaznu ljubičastu boju.

Kokain, $C_{17}H_{21}NO_4$, najvažniji je alkaloid lišća koke (*Erythroxylon coca* i dr., f. *Erythroxylaceae*).



Biljka raste u Južnoj Americi (Peru, Bolivija i Čile), a od izvjesnog vremena kultivira se i na Javi i drugim otocima u Indijskom oceanu. Količina svih i pojedinih alkaloida varira u granicama od 0,7 do 2,5% u raznim vrstama koke. Kokain je benzoilmetilekgonin, pri hidrolizi kiselinama ili alkalijama razlaže se na ekgonin, benzojevu kiselinu i metilalkohol.

metilekgonin, pri hidrolizi kiselinama ili alkalijama razlaže se na ekgonin, benzojevu kiselinu i metilalkohol.



Kokain je po svojoj konstituciji srodan atropinu. Kristalizira iz alkohola u monoklinskim prizmama t. t. 98°, $[\alpha]_D^{20} - 16^\circ$ (u metilalkoholu). Teško se otapa u hladnoj vodi, lako u alkoholu, eteru, kloroformu i benzolu. U zemljama gdje se gaji biljka, lišće koke često se grubim načinom ekstrahira radi dobijanja sirovog kokaina; ekstrakt se onda čisti i prerađuje za farmaceutske svrhe. Sirovi kokain ekstrahirani iz južnoameričke koke sadrži do 90% kokaina. Koka s javanskih plantaža sadrži malo kokaina i iz nje dobivena mješavina alkaloida, koji su esteri ekgonina, hidrolizira se da bi se dobio ekgonin. Iz ekgonina se polusintetski metilacijom i esterifikacijom dobiva kokain ili drugi alkaloidi koke (cinamilkokain i alfa-truksilin). Industrijska ekstrakcija alkaloida koke provodi se eterom iz usitnjenog lišća koke, navlaženog krečnim mlijekom.

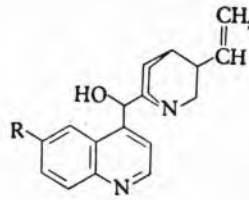
Kokain i njegove soli djeluju na periferni nervni sistem i upotrebljavaju se kao lokalni anestetici. Kokain ima narkotično djelovanje i duljom upotrebom izaziva neizlječivu naviku uzimanja, koja dovodi do potpunog rastrojstva nervnog sistema, kokainizma. Zbog tog razloga danas se za lokalnu anesteziju upotrebljavaju drugi sintetski preparati, kao novokain, eukain, pantokain, perkain i dr.

III. ALKALOIDI S KINOLINSKOM JEZGROM

Ova grupa prirodnih alkaloida susreće se u kori stabla i korenja tropskih drveća kininovaca (rodovi *Cinchona* i *Remijia*). Te biljke rastu u Južnoj Americi (Bolivija i Peru); pošto su u njima otkriveni a. započela je njihova eksploatacija radi dobivanja kinina kao sredstva protiv malarije. Holandani su počeli da kultiviraju tu biljku na Javi i drugim otocima današnje Indonezije (a ondašnje Holandske Indije), koja je i danas glavni proizvođač kinina. U kori biljke nalazi se i do 28 različitih alkaloida, od kojih su najznačajniji kinin, cinhonin, kinidin, cinhonidin i kuprein. Na upoznavanju strukture ovih alkaloida najviše su radili Königs, Skraup i Rabe.

Kinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, glavni je alkaloid ove grupe, i po količini je najviše zastupljen. Kora drveća *Cinchona ledgeriana* sadrži ~ 8% kinina, a u korama drugih kininovaca dolazi u promjen-

ljivim količinama, od 1 do 4%. U čistom stanju dolazi u obliku ortorompskih iglica, t. t. 177°, $[\alpha]_D^{15} - 169^\circ$ (u alkoholu). Malo topljiv u vodi, lako u alkoholu, benzenu i kloroformu. Stvara dvije vrste soli: neutralne, teško topljive, i kisele, lako topljive. Zagrijavanjem s glicerinom do 180° prelazi u izomernu amorfnu bazu kinidin, koja zakreće ravninu polarizirane svjetlosti nadesno. Otopine kinina u razrijeđenoj sumpornoj kiselini fluoresciraju modro. Za kinin je karakteristična taleiokinova reakcija, koja se sastoji u tome da dodavanjem klorne ili bromne vode, uz prisutnost amonijaka, otopina kinina dobiva zelenu boju. Neutralizacijom boja prelazi u plavu a dodatkom suviška kiseline u crvenu.



Kinin } R = CH₃O
 Kinidin }
 Cinchonin } R = H
 Cinchonidin }
 Kuprein: R = OH

Ekstrakcija alkaloida iz usitnjene sirovine, kore kininovca, provodi se organskim otapalima koja se ne miješaju s vodom u alkalnoj sredini. Iz organskog otapala alkaloidi prelaze pri miješanju s razrijeđenom sumpornom kiselinom u vodeni sloj kao sulfati. Otopina sulfata neutralizira se natrijevim karbonatom; nastali bazični sulfat kinina kristalizira pri hlađenju. Kristalizacijom dobiveni nečisti kinin čisti se ponovnom kristalizacijom iz vode. Matični lugovi od kristalizacije kininsulfata se odvojeno prerađuju radi izdvajanja drugih alkaloida kininovca: kinidina, cinchonidina i cinchonina. Kinin uništava eritrocitarne forme malaričnog plazmodija i zato se upotrebljava u obliku soli, sulfata i klorida, kao profilaktik protiv malarije. Djeluje također kao analgetik i antipiretik.

Cinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$, nalazi se u kori različitih vrsta drveća *Cinchona*, osobito u kori drveta *Cinchona micrantha*. Dobiva se daljom preradom matičnih lugova koji zaostaju nakon taloženja kininsulfata. Stereoizomeran je sa cinchonidinom. Cinchonin kristalizira iz alkohola u rompskim prizmama, t. t. ~ 265°, $[\alpha]_D + 229^\circ$ (u alkoholu). Teško topljiv u vodi, nešto lakše u alkoholu. Djeluje slično kininu, ali slabije.

Kinidin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, desno'retni stereoizomer kinina, prisutan je u svim vrstama kininova drveća u količinama od 0,25...3,0%. Kristalizira iz alkohola u prizmama sa t. t. 174...175°, $[\alpha]_D^{15} + 230$ (iz metilalkohola). Upotrebljava se kao lijek za neke bolesti srca.

Cinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2O$, stereoizomer cinchonina, susreće se u kori većine kininonosnih drveća, a najviše se nalazi u *Cinchona succirubra*. Kristalizira u prizmama t. t. 210°, $[\alpha]_D^{20} - 109,2^\circ$ (u alkoholu). Topljiv u alkoholu i kloroformu, vrlo malo u eteru, netopljiv u vodi. Za vrijeme rata upotrebljavao se kao zamjena za kinin, ali je otrovniji od njega.

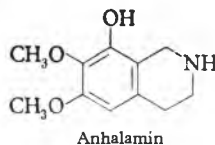
Kuprein, $C_{19}H_{22}N_2O_2$, je hidroksicinhonin, metilacijom se može prevesti u kinin. Dolazi u kori i sjemenju drveta *Remijia pedunculata*. Monoklinske prizme iz alkohola, t. t. 202°, $[\alpha]_D^{17} - 176^\circ$ (u metanolu). Malo se topi u vodi i eteru, topi se u alkoholu.

IV. ALKALOIDI S IZOKINOLINSKOM JEZGROM

U ovu grupu alkaloida idu neki od alkaloida anhalonija, alkaloidi berberisa, ipekakuanje, opijuma i kurarea.

Alkaloidi kaktusa

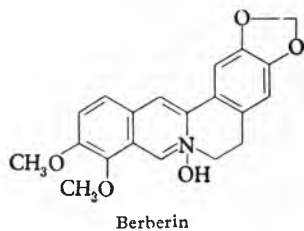
Alkaloidi iz kaktaceje *Anhalonium Lewinii Henning* (a. kaktusâ) dijelom su derivati feniletilamina (ti će biti obrađeni kasnije u grupi alkaloidnih amina) a dijelom su jednostavni izokinolinovi derivati koji se mogu sintetizirati od feniletilamina i alifatskih aldehida.



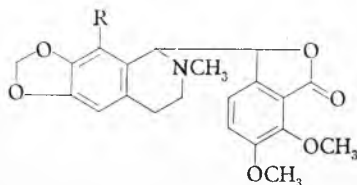
Anhalamin, $C_{11}H_{14}NO_3$, nalazi se uz meskalin u nekim vrstama kaktusâ. Dolazi u obliku kristala sa t. t. 187...188°. Netopljiv u hladnoj vodi, hladnom alkoholu i eteru; topljiv u vrućoj vodi, alkoholu, acetonu i razrijeđenim kiselinama.

Alkaloidi berberisa

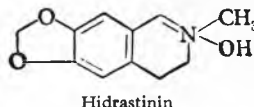
Berberin, $C_{20}H_{19}NO_5$, glavni je alkaloid ove podgrupe. Nalazi se u žutici (*Berberis vulgaris*, f. *Berberidaceae*), ljutiću srodnoj biljci *Hydrastis canadensis* (f. *Ranunculaceae*) i dr. Berberin je žuta, kristalna, optički neaktivna tvar, t. t. 145° (iz etera), sa slabom bazičnim osobinama. Fiziološki je sličan hidrastinu. Kao i ovaj, oksidacijom daje hidrastinin.



Hidrastin, $C_{21}H_{21}NO_6$, glavni je alkaloid sjevernoameričke biljke *Hydrastis canadensis* (1,5...4%), pored berberina (0,6...6%) i kanadina (1%). Iz alkohola kristalizira u bezbojnim rompskim prizmama, t. t. 132° , $[\alpha]_D^{17} - 68^\circ$ (u kloroformu) $[\alpha]_D^{20} - 50^\circ$ (u apsolutnom alkoholu). Netopljiv je u vodi, lako topljiv u kloroformu i benzenu, manje u alkoholu. Strukturno je sličan narkotinu, ali se ne nalazi u opijumu. Hidrastin nema narkotično djelovanje; sužava krvne žile, upotrebljavao se stoga za zaustavljanje krvarenja u ginekologiji.



Hidrastinin, $C_{11}H_{13}NO_3$, je oksidacioni produkt hidrastina. Nema nuzdjelovanja kao hidrastin; i njegov sehidroklorid preporučuje u ginekologiji kao sredstvo za zaustavljanje krvarenja.



Alkaloidi kurarea

Imenom kurare naziva se smjesa alkaloida koji se nalaze u ekstraktu iz kore raznih vrsta indijsko-malajskih i južnoameričkih drveća roda *Strychnos* (f. *Loganiaceae*). To je jedan od najdulje poznatih i najjačih otrova; upotrebljavaju ga domoroci u Južnoj Americi za trovanje strelica. Späth i King ustanovili su konstituciju dva najvažnija predstavnika ovih alkaloida: kurina i protokuridina. Ti alkaloidi sadrže dva izohinolinova ostatka povezana oksibenzil-grupama. Kurare-alkaloidi paraliziraju motorni nervni sistem i dovode do smrti zagušenjem. Uzeti kroz usta nisu otrovni.

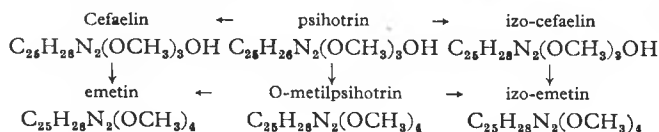
Kurin, $C_{36}H_{35}N_2O_6$, Iz metanola kristalizira u eflorescentnim kristalima, t. t. 213° (221° ... $221,5^\circ$ u vakuumu); $[\alpha]_D^{20} - 328^\circ$ (u piridinu). Topljiv u benzenu, kloroformu i piridinu. Kao lijek od sada nije upotrebljavan. Njegov *d*-izomer, *bebeerin*, nalazi se u drogi *pereira* (*Radix pereirae*), sušenom korijenu raznih biljki roda *Chondrodendron* (5...10%), koja služi kao diuretik i lijek protiv žutice.

Protokuridin, $C_{15}H_{21}NO_3$, kristalizira u prizmatskim kristalima, teško se topi u organskim otapalima, topljiv je u razrijeđenim kiselinama.

Alkaloidi ipekakuanje

Droga ipekakuanja, osušeni korijen južnoameričke biljke *Cephaelis* (*Psychotria*) *ipecacuanha*, sadrži 2...2,5% alkaloida, koji su među sobom kemijski slični i derivati su izohinolina. Emetin je i po količini i po djelovanju od njih najvažniji; pored njega se nalaze cefaelin, psihotrin, metilpsihotrin i emetamin.

Veza među alkaloidima ipekakuanje razabire se iz ove sheme:



Emetamin, $C_{29}H_{36}O_4N_2$, za razliku od emetina, ima dva tercijska N-atoma i dvije dvostruke veze.

Emetin, $C_{25}H_{29}N_2O_4$, dobiva se ekstrakcijom iz ipekakuanje i metiliranjem cefaelina; to je bijeli amorfni prašak, t. t. 74° , $[\alpha]_D^{20} - 50^\circ$ (u kloroformu). Lako je topljiv u alkoholu, eteru i kloroformu, teško u vodi. Upotrebljava se kao sredstvo za povraćanje, kao ekspektorans, za liječenje bronhalnih katara, amebne tropske dizenterije, apscesâ jetre i dr.

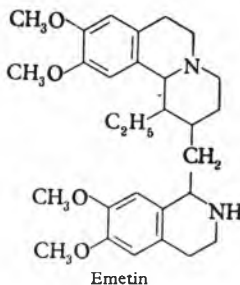
Alkaloidi opijuma

Opijum je na zraku zgusnut i osušen mliječni sok koji se dobiva zarezivanjem nezrelih čahura maka (*Papaver somniferum*). Ime mu potječe od grč. *ὀπός* opos *sok*. Ranije je nazivan raznim imenima, kao meconium, laudanum itd. Od davnih vremena poznat je kao ljekovito sredstvo. Opijumski mak vjerojatno je porijeklom iz Male Azije, odakle se proširio u Perziju, Indiju i Kinu, a kasnije na Balkan i Južnu Ameriku. U našoj zemlji mak se gaji u Makedoniji od 1835. Povoljni klimatski uslovi i sastav tla pogodovali su razvoju te kulture. Zbog većeg sadržaja na morfinu, makedonski opijum smatra se jednim od najboljih na svijetu i kao takav najviše se traži za medicinske svrhe. Od proizvođača dolazi u obliku stožastih hljepečića, omotanih makovim lišćem ili posutih sjemenjem jedne vrste štavělja (*Ramex*). Kao fabrička roba opijum dolazi u obliku paketa, težine 1,5...2 kg, koji su prethodno malaksirani za izjednačenje sadržaja.

Proizvodnja opijuma u svijetu prije Drugoga svjetskog rata iznosila je ~ 5 ... 6 kilotona. Od ove količine za medicinske svrhe upotrebljavalo se svega 250 ... 300 t. Nakon Drugog svjetskog rata potrošnja opijuma za medicinske svrhe naglo je porasla, tako da se danas troši ~ 750 t opijuma i pored toga što se morfin dobija i iz makovih čahura. »Central Opium Board« UN objavio je ove podatke o preradi opijuma i kontroliranoj proizvodnji alkaloida opijuma u 1956: prerađeno je 772 899 kg opijuma i dobiveno je 87 419 kg morfina, od koje količine je 12 837 kg morfina dobiveno iz čahura. Proizvedeno je 80 384 kg kodeina od 78 118 kg morfina, dok je ostatak dobiven izravno iz opijuma. Proizvedeno je 5489 kg etilmorfina od 6145 kg morfina. Osim za medicinske svrhe opijum se mnogo upotrebljava za uživanje, naročito u Aziji. Opijum i druge opojne droge su dragocijna sredstva suvremene terapije. Njihova nekontrolirana upotreba je opasna i dovodi do strasti za uživanjem koja upropaćuje čovječji organizam; stoga se potrošnja opijuma nastojala ograničiti samo na medicinske svrhe raznim međunarodnim konvencijama. Tako je 23. I 1912 Haškomo konvencijom sprovedena kontrola proizvodnje i raspodjele opijuma i nekih droga; konvencijom u Ženevi, 19. II 1925, ustanovljava se nacionalna i međunarodna kontrola opijuma i opojnih droga. Tu konvenciju potpisala je četrdeset i jedna zemlja, a Jugoslavija je pristupila 1929. Drugom ženevskom konvencijom od 31. XII 1931 dopunjene su ranije konvencije, ograničena je proizvodnja opojnih droga i proširen režim kontrole na opijum i opojne droge.

Sirov opijum je meka, ljepljiva smolasta masa; prvobitno sadrži i do 40% vlage, ali se ona s vremenom smanjuje. Ima gorak okus i specifičan miris. Djelomično se otapa u vodi i metanolu. U njemu ima više od 25 različitih alkaloida, koji sačinjavaju oko 25% suhog opijuma. Među alkaloidima opijuma najvažniji je morfin, te se vrijednost opijuma i ocjenjuje prema sadržaju morfina. Alkaloidi opijuma su većinom vezani na mekonsku i nešto na mliječnu i sumpornu kiselinu. Pored alkaloida u opijumu se nalaze gume, masti, smole, bjelančevine, organske kiseline, mineralne soli i voda u promjenljivim količinama.

Prerada opijuma vrši se na više načina, od kojih je najpoznatiji klasični, što ga je opisao Schwyzer, po metodi Robertson-Gregory. Po tom postupku morfin i kodein talože se kao dvosol (*Gregoryjeva sol*) otopinom kalcijeva klorida iz uparenog ekstrakta dobivenog nekoliko puta ekstrakcijom opijuma. Centrifugiranjem odvojeni kristali otapaju se u određenoj količini vode i u otopini se taloži morfinska baza razrijeđenim amonijakom, a kodein ostaje u otopini. Dobiveni sirovi morfin se kao hidroklorid prekriztalizira u vodi uz čišćenje otopine aktivnim ugljenom i onda se ponovo pretvara u bazu. Tako očišćena morfinska baza upotrebljava se za pripravu morfinskih soli i sintetskih derivata morfina. Matični lug nakon izdvajanja morfinske baze preraduje se za



identičan sa laudanozinom. Za razliku od papaverina optički je aktivan i mnogo je otrovniji. Ovo je i prvi alkaloid opijuma koji je dobiven siđtetski.

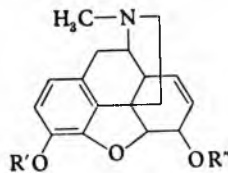
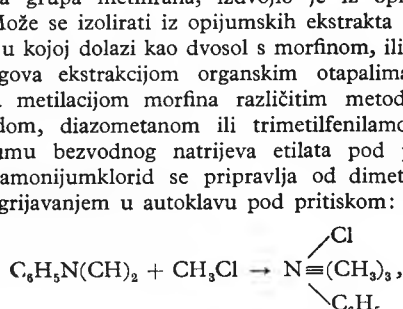
Laudanin, $C_{20}H_{25}NO_4$, djelomično demetilirani laudanozin, tvori prizme t. t. 166°, optički inaktivne.

Morfin, $C_{17}H_{19}NO_3$, najduže je poznata i najvažnija biljna baza. Izolirao ga je iz opijuma apotekar Sertürner 1805, a ime je dobio po grčkom bogu sna Morfeju. Sertürner je ustanovio njegova alkalna svojstva i nazvao ga »biljna alkalija«, te su po tome alkaloidi i dobili ime. Strukturnu formulu postavili su Robinson i Gulland. Gates i Tschudi uspjeli su ostvariti sintezu morfina (1951), ali se ona, zbog velikog broja složenih operacija, nije mogla primijeniti u industrijskoj proizvodnji. Morfin je tercijarni amin, koji sadrži sekundarnu alkoholnu hidroksilnu grupu, jednu fenolnu OH-grupu i eterski vezan kisik. Bazni karakter morfina potječe od aminogrupe, koja se neposredno spaja s kiselinama stvarajući soli. Morfin se otapa u alkalnim lužinama stvarajući topljive fenolate, za razliku od kodeina, u kojemu je fenolna hidroksilna grupa metilirana. Morfin-baza kristalizira u bezbojnim rompskim prizmama s jednom molekulom vode, t. t. 254° (uz raspad), $[\alpha]_D^{25} -132^\circ$ (bezvodna baza u metanolu). 1 g morfina otapa se u ~ 5000 ml hladne vode, 210 ml hladnog, a 30 ml vrućeg alkohola, 7600 ml etera, 1220 ml kloroforma i 10 ml kipućeg metanola. (Podaci različitih autora o topljivosti donekle se razlikuju.) Lako se otapa u fenolu i krezolu. Morfin djeluje kao reduktivno sredstvo, u alkalnim otopinama lako se oksidira kisikom iz uzduha stvarajući oksimorfin. Pri zagrijavanju sa solnom ili sumpornom kiselinom izdvaja jednu molekulu vode i prelazi u apomorfin.

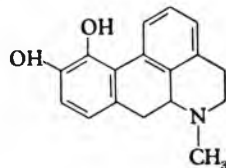
Morfin se u obliku soli s kiselinama upotrebljava u medicini kao nezamjenljivo sredstvo za ublaživanje bolova. Djeluje kao narkotik, analgetik i sedativ. Stvara osjećaj blaženstva (euforiju) i halucinacije. Organizam se lako privikava na uzimanje većih doza tog otrova, što dovodi do navike, morfinizma. Mnogo se troši i zloupotrebljava za uživanje, naročito na Istoku, gdje je rašireno pušenje opijuma u posebnim pušionicama. Na Zapadu se ova zloupotreba vrši uzimanjem injekcija. Potrošnja morfina i njegovih soli regulirana je zakonom o opojnim drogama. Morfin djeluje otrovno na čovjeka kad doza iznosi preko 0,03 g, smrtna je doza za čovjeka 0,1...0,2 g, ali morfinisti mogu da prime i 1...2 g. Pri trovanju morfinom dolazi do paralize respiratornih organa, arterijska krv postaje venozna, nastaje cijanoza. Kao protuotrov uzimaju se: kamfor, kofein, lobelin i atropin.

Apomorfin, $C_{17}H_{17}NO_2$, dobiva se iz morfina zagrijavanjem s različitim kiselinama ili s reagentima koji oduzimaju vodu. Iz strukturne formule apomorfina vidi se da on sadrži fenantrenski i izokinolinski prsten drukčije raspoređene nego u morfinu. Sintezu apomorfina proveo je Pschorr. Apomorfin je vrlo jako sredstvo za povraćanje.

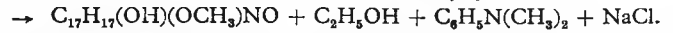
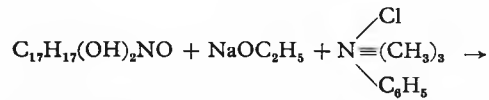
Kodein, $C_{18}H_{21}NO_3$, metileter morfina, tj. morfin kojemu je fenolna grupa metilirana, izdvojio je iz opijuma Robiquet (1883). Može se izolirati iz opijumskih ekstrakta preko Gregoryjeve soli, u kojoj dolazi kao dvosol s morfinom, ili iz krajnjih matičnih lugova ekstrakcijom organskim otapalima. Sintetski se pripravlja metilacijom morfina različitim metodama, kao npr. metiljodidom, diazometanom ili trimetilfenilamonijumkloridom, u medijumu bezvodnog natrijeva etilata pod pritiskom. Trimetilfenilamonijumklorid se pripravlja od dimetilnilina i klorometila zagrijavanjem u autoklavu pod pritiskom:



Morfin: $R' = R'' = H$
 Kodein $\begin{cases} R' = CH_3 \\ R'' = H \end{cases}$
 Tebain: $R' = R'' = CH_3$
 Etilmorfin $\begin{cases} R' = C_2H_5 \\ R'' = H \end{cases}$
 Heroin: $R' = R'' = CH_2CO$



Apomorphin



Kodein kristalizira iz vode ili alkohola kao monohidrat u rompskim prizmama ili oktaedrima, t. t. 154...156° (nakon sušenja na 80°), $[\alpha]_D^{15} -138^\circ$ (u alkoholu). Slabo se topi u vodi, topljiv je u alkoholu, eteru, kloroformu, benzenu, metanolu i razrijeđenim kiselinama. Oksidacijom prelazi u keton kodeinon.

Kodein je odlično sredstvo protiv kašlja, djeluje umirujuć, ublažava bolove, ali ne posjeduje tako jako narkotično djelovanje kao morfin.

Tebain, paramorfin, $C_{19}H_{21}NO_3$, otkrili su Pelletier i Thiboumery (1835), a strukturnu formulu dao je Schöpf. Kristalizira iz alkohola sa t. t. 193°, $[\alpha]_D^{15} -219^\circ$ (u alkoholu). Teško se topi u vodi, slabo u eteru, lako u kloroformu, alkoholu i benzenu. Predstavlja nusprodukt pri dobivanju opijuma, nema narkotično djelovanje, a zbog otrovnosti nema terapijske vrijednosti.

Iz morfina, kodeina i tebaina dobivaju se razni polusintetski produkti, koji su važni lijekovi (npr. *Dicodid*, *Paracodin* itd.).

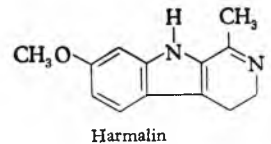
Etilmorfin, $C_{19}H_{23}NO_3$, derivat je morfina koji se poslije kodeina najviše proizvodi. Etilmorfin sadrži grupu $-OC_2H_5$ umjesto fenolne grupe morfina. Upotrebljava se kao hidroklorid (*dionin*), koji je bijel, kristalan, slabo gorak prašak, t. t. 125° (polagano grijan 170°). Lako se otapa u vodi i alkoholu. Sinteza etilmorfina provodi se slično kao i kodeina, s time što se morfin, otopljen u natrijskom etilatu, etilira dietilsulfatom. Upotrebljava se kao i kodein, narkotički djeluje nešto jače od kodeina a slabije od morfina. Baza se upotrebljava protiv bolova i u okulistici.

Heroin, diacetilmorfin, $C_{21}H_{23}NO_5$, nastaje kad se morfin acetilira anhidridom octene kiseline, pri čemu se obje hidroksilne grupe esterificiraju. Heroin nema fenolna svojstva, može se lako osapuniti i preći u morfin. Lako se otapa u kloroformu, teško u eteru i vodi. Heroin je najjači narkotik; njegova proizvodnja i upotreba su zabranjene.

V. ALKALOIDI S INDOLSKOM JEZGROM

U ovu grupu ubrajaju se alkaloidi koji u molekuli sadrže jednu indolsku jezgru. Jedni od njih, kao grupa alkaloida koji su otkriveni 1841 u zrnešu (*Peganum Harmala*, f. *Zygophyllaceae*), a nalaze se i u južnoameričkoj lijani *Banisteria Caapi*, sadrže indolsku jezgru kondenziranu s piridinskom. Najvažniji su alkaloidi ove grupe harmalin, harmin i harmalol. Tih alkaloida ima u sjemenkama i korijenju zrneša 2,3...3%, od koje količine više od polovice otpada na harmalin. Na proučavanju i sintezi tih alkaloida radili su Perkin, Robinson i Späth.

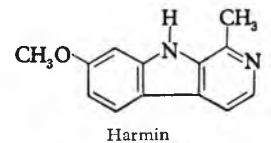
Harmalin, $C_{18}H_{14}N_2O$, nalazi se u sjemenju zrneša. Kristalizira u bezbojnim ili slabo žutim prizmama, t. t. 249...250° (uz raspad), optički inaktivan. Slabo topljiv u hladnoj vodi, alkoholu i eteru, lako u vrućoj vodi i razrijeđenim kiselinama. Harmalin se zagrijavanjem uz prisutnost paladijeva praška dehidrogenira u harmin. Upotrebljava se za liječenje parkinsonizma i protiv glista.



Harmalin

Harmin, $C_{18}H_{12}N_2O$, kristalizira iz metilnog alkohola u bezbojnim rompskim prizmama, t. t. 261° (uz raspad), optički inaktivan. Slabo je topljiv u vodi, alkoholu, kloroformu i eteru.

Indolovu jezgru kondenziranu s hidrogeniranom kinolinovom jezgrom sadrže alkaloidi koji se nalaze u raznoj glavnici (*Secale cornutum* ili *Sclerotium clavus*), koja nastaje kao trajan micelij gljivice *Claviceps purpurea* (f. *Hypocreaceae*), parazita na raži. Iz gljivice su izdvojeni neki alkaloidi s posebnim fiziološkim djelovanjem, od kojih su važniji ergotoksin, ergometrin i ergotamin. Djelovanjem metilalkoholne kaljske lužine ovi se alkaloidi raspadaju na amid lizerginske kiseline, ergin. Oni su vrlo labilni



Harmin

spojevi: pod utjecajem topline, svjetla, kemijskih agensa i kisika iz zraka lako se raspadaju u proizvode slabijeg fiziološkog djelovanja.

Ergotamin, $C_{22}H_{33}N_5O_6$, izolirao je Stoll (1918). Kristalizira iz benzena u produženim prizmama, t. t. 212...214° (uz raspad), $[\alpha]_D^{20} -160^\circ$ (u kloroformu). Dosta slabo topljiv u alkoholu i acetonu, netopljiv u vodi, lako topljiv u kloroformu i piridinu. Kontrahira glatku muskulaturu (matericu, probavni kanal, krvne žile) i koči funkciju simpatikusa, pa se upotrebljava u porodiljstvu, za liječenje Basedowljeve bolesti, za umirenje živaca i dr.

Ergometrin, $C_{18}H_{23}N_3O_2$, najjednostavniji alkaloid glavnice, sintetski je pripravo Stoll iz *d*-lizerginske kiseline i 2-aminopropanola-1. Kristalizira iz benzena u iglicama, a iz metiletilketona u prizmama, sa t. t. 162°, $[\alpha]_D^{20} -16^\circ$ (u piridinu). Lako topljiv u alkoholu, acetonu i etilacetatu. U vodi je mnogo lakše topljiv od drugih njemu sličnih alkaloida ove grupe. U novije vrijeme ovaj alkaloid dolazi pod raznim imenima, kao ergonovin, ergobazin, ergotocin i dr. I on se upotrebljava u porodiljstvu.

Ergotoksin, $C_{28}H_{39}N_5O_8$, (ergokornin) i ψ -**ergotinin** (ergokorninin) dva su izomerna alkaloida glavnice. Ergotoksin kristalizira iz benzena u rompskim kristalima sa dvije molekule otapala, t. t. 190° (uz raspad), $[\alpha]_D^{20} -198^\circ$ (u kloroformu). Vrlo lako se otapa u metilnom i etilnom alkoholu, acetonu, kloroformu, netopljiv je u vodi. On je veoma aktivan, ali se u drogi nalazi u malim količinama. ψ -Ergotinin kristalizira iz alkohola u finim iglicama, t. t. 239° (uz raspad), $[\alpha]_D^{19} +513^\circ$ (u kloroformu).

Ovi alkaloidi upotrebljavani su ranije u obliku raznih ekstrakta; u novije se vrijeme upotrebljavaju u medicinske svrhe čisti alkaloidi.

Johimbina, $C_{21}H_{27}N_3O_3$, glavni alkaloid zapadnoafričkog drveta *Corynanthe yohimbe* (f. *Rubiaceae*) ubraja se također u alkaloida s indolskom jezgrom. Kristalizira iz razrijeđenog alkohola u ortorompskim iglicama. T. t. 235...237°, $[\alpha]_D^{22} +108^\circ$ (u piridinu). Nalazi se i u kori drveta kebračo (*quebracho*), te se nekad naziva *kebračin* (kvebrahin). Lako topljiv u alkoholu i kloroformu, manje u eteru, netopljiv u vodi. Johimbina je afrodisijak, a upotrebljava se i kao lokalni anestetik i midrijatik.

Indolsku jezgru kondenziranu s izokinolinskom i drugim heterocikličkim jezgrama sadržavaju alkaloidi koji se nalaze u orasima biljke *Strychnos nux vomica* i drugim vrstama roda *Strychnos* (f. *Loganiaceae*) koje rastu u tropskim predjelima. U ovim biljkama nalazi se 2...3% alkaloida, od koje količine preko polovine otpada na strihnin, ostatak je uglavnom brucin. Ovi alkaloidi se lako dobivaju i zato su jeftini. Ispitivali su ih poglavito Leuchs i Robinson. Uzeti u većim količinama izazivaju kočenje mišića, ali i pored toga se strihnin upotrebljava kao oficinalno sredstvo za uzbuđivanje nervnog sistema, kao tonikum i sredstvo za pospešenje probave. Upotrebljavaju se za trovanje glodara i grabežljivih životinja. Služe za razdvajanje racemičnih spojeva u optički aktivne forme.

Strihnin, $C_{21}H_{27}N_3O_3$, jedna je od najgorčih prirodnih supstancija. Vrlo je stabilan alkaloid, dobro se čuva i može se dokazati u lešinama nakon trovanja. Kristalizira u ortorompskim prizmama iz alkohola, t. t. 268...290° (zavisno o brzini grijanja), $[\alpha]_D^{20}$

-104° (u apsolutnom alkoholu). Teško se otapa u vodi i eteru, lakše u alkoholu i benzenu, a lako u kloroformu. Karakteristična je reakcija za strihnin da sa sumpornom kiselinom u prisutnosti kalijeva dikromata daje intenzivno modro obojenje.

Bručin, $C_{23}N_26N_2O_4$, dimetoksistrihnin, kristalizira sa 4 molekule vode u monoklinskim prizmama, t. t. 105°, bezvodan t. t. 178°, $[\alpha]_D -127^\circ$ (u kloroformu). Teško se topi u hladnoj, lakše u kipućoj vodi, dobro se topi u alkoholu i kloroformu. Bručin je manje otrovan od strihnina. Iako mu je po djelovanju sličan, nije se mogao uvesti u medicinsku upotrebu. Upotrebljava se u analitičkoj kemiji za dokazivanje tragova dušične i dušika-se kiseline.

VI. ALKALOIDI S LUPINANSKOM JEZGROM

Lupinin, $C_{10}H_{19}NO$, nalazi se u sjemenu zeljastih biljaka roda *Lupinus* (lupina, vučjaka, divlja kava) f. *Papilionaceae*, lepirnjače ili mahunarke, te se ove stoga ne mogu bez posebne pripreme upotrijebiti kao stočna hrana. Lupinin je jaka baza, kristalizira u ortorompskim prizmama iz acetonu, t. t. 69°, $[\alpha]_D^{26} -25,9^\circ$. Otapa se u vodi, kloroformu i eteru.

Sparteina, lupinidin, $C_{18}H_{28}N_2$, nalazi se u biljkama f. *Papilionaceae*: *Lupinus luteus*, *L. niger* i *Spartium scoparium* (*Sarothamnus scoparius*, žuta metla). Sparteina je bezbojna, viskozna uljasta tekućina, t. k. 173° (8 mm Hg), $[\alpha]_D^{21} -16,4^\circ$ (u apsolutnom alkoholu), hlapljiva s vodenom parom. Miriše na piridin i ima izrazito alkalnu reakciju. Lako se otapa u alkoholu, kloroformu i eteru. Ima slično djelovanje kao koniin i nikotin, ali je mnogo manje otrovan. Zbog toničkog djelovanja na srce upotrebljava se protiv srčanih aritmija, iako nije po djelovanju ni izdaleka ravan kardioaktivnim glikozidima. Daje se i morfiomanima.

VII. ALKALOIDNI AMINI

Od velikog broja jednostavnih aminokiselina i aromatskih ili arilalifatskih amina koji se pored alkaloida susreću u pojedinim biljkama i imaju fiziološko djelovanje, samo neki se ubrajaju u biljne alkaloida, dok se ostali, kao npr. arginin, holin, betain i drugi spojevi ovog tipa, smatraju posebnom vrstom jednostavnih, osnovnih sastojaka biljaka. Alkaloidi ove grupe mogu se podijeliti na derivate antranilne kiseline, benzilamina i feniletilamina.

1. Derivati antranilne kiseline

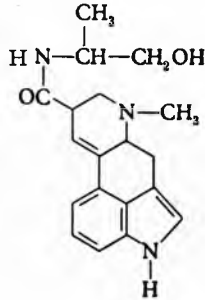
Damascenina, $C_{16}H_{19}NO_3$, najvažniji predstavnik ove podgrupe, nalazi se u biljkama *Nigella damascena* i *N. arvensis* (mačkov brk, čupava Kata, f. *Ranunculaceae*). Kristalizira iz apsolutnog alkohola u prizmama, t. t. 27...29°, t. k. 270° (750 mm Hg). Hlapljiv je s vodenom parom, netopljiv u vodi, lako topljiv u alkoholu, eteru i kloroformu. Ima narkotično djelovanje.

2. Derivati benzilamina

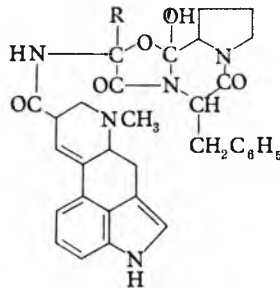
Kapsaicin, $C_{18}H_{27}NO_3$, jedan je od važnijih predstavnika ove grupe alkaloida. Nalazi se u plodovima različitih vrsta paprike (*Capsicum*). Najviše kapsaicina sadrže ljute paprike (0,1...0,2%), čija ljutina i po-tječe od njega (ljuti okus kapsaicina može se osjetiti i kad je razrijeđenje 1 : 100 000). Kapsaicin kristalizira u monoklinskim prizmama, t. t. 65°. Netopljiv je u vodi, lako topljiv u alkoholu, eteru, benzenu i kloroformu. Upotrebljava se u preparatima protiv neuralgije i reumatičnih bolova.

3. Derivati feniletilamina

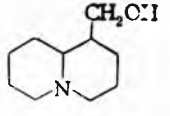
Tiramin $p-C_6H_4$ $\begin{cases} CH_2CH_2NH_2 \\ OH \end{cases}$, *p*-oksifeniletilamin, nalazi



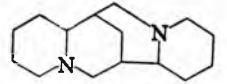
Ergometrin



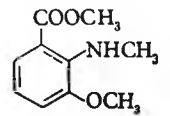
Ergotamin: R = CH₃,
Ergotoksin }
Ergotinin } R = CH(CH₃)₂:



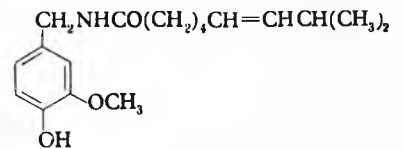
Lupinin



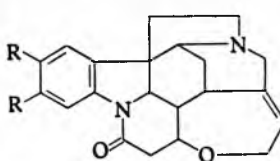
Sparteina



Damascenina



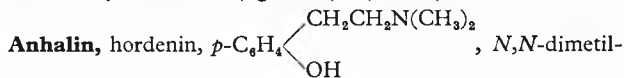
Kapsaicin



Strihnin: R = H
Bručin: R = CH₃O

se u glavnici (*Secale cornutum*) od 0,1 do 1%, a također u trulog bijelančevini, gdje se stvara pri bakteriološkom raspadu dekarbo-siliranjem tirozina.

Tiramin je kristalna tvar, t. t. 164...165°. Dosta teško je topljiv u vodi, lako u kipućem alkoholu. Tiramin sužava periferne krvne žile i zbog toga se primjenjivao u medicini slično kao adrenalin, ali ima od njega slabije djelovanje.



tiramin, nalazi se u ječmenoj klici, u nekim vrstama kaktusa (*Anhalonium*) i drugim biljkama. Kristalizira iz alkohola ili benzena u ortorompskim prizmama. Lako topljiv u alkoholu, eteru i kloroformu, slabije u vodi, t. t. 118°. Razmjerno je neutrovan. Davao se protiv proljeva i grize i kao tonikum za srce.

Efedrin, $\text{C}_8\text{H}_9\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$, nalazi se u kineskoj drogi *ma-huang* (*efedri*), iz biljke *Ephedra vulgaris* (*E. distachya*, metlina, somina, gulibradina, f. *Gnetaceae*) (~ 1%), koja se iskorišćuje u velikim količinama za ekstrakciju alkaloida. Efedra pored efedrina sadrži i nekoliko njemu srodnih alkaloida, kao što su (+)-metilefedrin, (+)-pseudefedrin i (+)-metil-pseudefedrin. Efedrin je otkrio Nogaj (1887). Od mnogobrojnih do sada ostvarenih sinteza efedrina, sinteza koju su istovremeno publicirali R. H. F. Manske i A. Skita daje produkt koji je slobodan od pseudefedrina: fenilmetildiketoni i metilamin daju ketimin, koji se hidriranjem pretvara u (+)-efedrin.

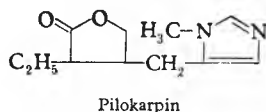
Efedrin je higroskopna kristalna tvar, t. t. 38°. Topljiv je u vodi, alkoholu i kloroformu. U alkoholnoj otopini zaokreće ravninu polariziranog svjetla nalijevo, $[\alpha]_D^{20} - 6,3^\circ$, u vodenoj otopini zaokreće je nadesno, $[\alpha]_D^{20} + 11,2^\circ$. Zbog simpatomimetskog i vazokonstriktornog djelovanja efedrin se široko primjenjuje u medicini. Upotrebljava se protiv alergičnih smetnji, bronhalne astme i za povećanje krvnog pritiska, nadalje kao midrijatik i lokalno protiv hunjavice. Sintetski produkt je poznat pod imenom efe-tonin, to je racemični efedrin.

Meskalin, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, (β -3,4,5-trimetoksifeniletilamin), nalazi se u nekim vrstama kaktusa koje rastu u Meksiku (*Anhalonium* i *Lophophora*), pored drugih alkaloida (npr. hordenina, anhalonina). Meskalin je bezbojna uljasta tekućina s jakim baznim osobinama, t. k. 180° (12 mm Hg) odnosno kristalna tvar t. t. 36°. Stoji na zraku stvara sa CO_2 kristalni karbonat. Topljiv je u alkoholu, kloroformu i benzenu, slabo topljiv u vodi, netopljiv u eteru. Späth mu je objasnio konstituciju i proveo sintezu. Ima narkotično djelovanje, s pojavama vizija u boji. Upotrebljava se eksperimentalno u psihijatriji. Stanovnici Meksika upotrebljavaju biljku za žvakanje i priprevu napitaka.



VIII. ALKALOIDI S IMIDAZOLSKOM JEZGROM

Pilokarpin, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. U drogi jaborandi, dobivenoj od lišća afričkih i južnoameričkih biljki roda *Pilocarpus* (f. *Rutaceae*), naročito vrst *P. jaborandi* i *P. microphyllus*, nalazi se grupa alkaloida od kojih je najvažniji pilokarpin. Pilokarpina ima u jaborandiju do 1%, pored njega nalazi se i izopilokarpin, koji je njegov stereoisomer. Prilikom zagrijavanja, sam za sebe ili s alkoholnom alkalnom lužinom, prelazi u izopilokarpin. Strukturnu formulu dokazao je preko sinteze Preobraženski. Alkaloid je bezbojna tekućina, t. k. 260° (15 mm Hg), a može se dobiti i u kristalnoj formi, t. t. 34°. Topljiv je u alkoholu i kloroformu. Hidroklorid (t. t. 200°) upotrebljava se kao diaforetik. Izaziva jako lučenje pljuvačke, znojenje i povećanje sekrecije ostalih žlijezda. Sužava zjenicu oka, suprotno atropinu.

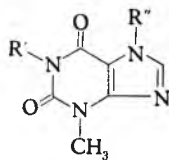


IX. PURINSKE BAZE

Purinska jezgra je osnovni skelet velikog broja prirodnih derivata purina, u koje se ubrajaju i neki biljni alkaloidi, nazvani purinske baze. Ovi se alkaloidi nalaze u lišću ili sjemenu biljaka

(čaj, kava, kakao, kola i dr.) raznih botaničkih porodica koje među sobom nemaju nikakve srodnosti. Te su vrlo važne droge odavno u upotrebi za uživanje ili kao sirovina za ekstrakciju alkaloida kafeina, teobromina i teofilina, važnih u terapiji.

Kafein, kofein, tein, guaranin, $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$, 1,3,7-trimetilksantin (ksantin je 2,6-dioksimpurin), najrasprostranjeniji je alkaloid ove grupe. Dolazi u sjemenu kave, *Coffea arabica*, do 1,5%, u listovima čaja, *Thea chinensis* (f. *Theaceae* = *Camelliaceae*), do 5%. Također se nalazi u mateu ili paragvajskom čaju (herba maté, lišće zimzelenog grma *Ilex paraguariensis*, f. *Aquifoliaceae*), 0,3...1,5%, guarani (sjemenkama brazilske povijuše *Paullinia sorbilis*) do 6,5% i kola-orasima (plodovima afričkog drveta *Cola acuminata*, f. *Sterculiaceae*), oko 1,5%.



Kafein: $R' = R'' = \text{CH}_3$
 Teobromin $\begin{cases} R' = \text{H} \\ R'' = \text{CH}_3 \end{cases}$
 Teofilin $\begin{cases} R' = \text{CH}_3 \\ R'' = \text{H} \end{cases}$

Kafein je kristalna tvar bez boje i mirisa, gorka okusa. Sublimira na 178°. Sublimacijom dobivene heksagonalne prizme tale se na 238°. Topljiv je u vodi, acetonu, benzenu i alkoholu, slabo topljiv u eteru. Daje mureksidnu reakciju, kao i ostali purinski derivati: sublimacijom dobiveni kristali, nalkvašeni klorom ili bromnom vodom, daju narandžastu boju, koja s amonijakom prelazi u purpurnocrvenu.

Za izdvajanje kafeina iskorišćuju se nusprodukti industrija koje upotrebljavaju kao sirovinu čaj i kavu. Ekstrakcija se osniva na svojstvu kafeina da se lako otapa u vrućoj vodi ili benzenu, u kojim se otapalima teobromin ne topi. Tako se npr. iskorišćuju produkti koji ostaju od pripreve kave bez kafeina. Obično se dobija iz čajne prašine u kojoj je prisutan u količini od 1,5...3,5%. Pripravljaju se industrijski najčešće polazeći od mokračne kiseline dobivene iz izmetina peradi. Kafein uzbuđuje centralni nervni sistem, pojačava rad srca i ima diuretičko djelovanje.

Teobromin, 3,7-dimetilksantin, $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$, glavni je alkaloid kakaova zrna, ploda tropskog drveta *Theobroma cacao* (f. *Sterculiaceae*) (1,5...3%). Nalazi se u malim količinama u kola-orasima i čaju. Čisti teobromin kristalizira iz vode u monoklinskim iglicama, t. t. 357°, sublimira na 290...295°. Kristalni produkt je malo topljiv u vodi i običnim organskim otapalima. S kiselinama stvara soli koje se raspadaju s vodom, a s bazama spojeve koji su stabilniji. Teobromin se ekstrahira iz zrna kaka, sirovine u industriji čokolade, kaka i kakaova maslaca. Zrna se prethodno isprže i odvoje od ljuske. Dobiva se iz pogača nemasnog kaka, koje zaostaju nakon cijedenja maslaca, ili češće iz odvojenih ljuski, prikladnom metodom ekstrakcije. U svrhu dobivanja teobromina, ljuske zrna kaka, samljevene u prah, ekstrahiraju se krečnom otopinom. Ekstrakti se čiste taloženjem nečistoća i filtracijom. Iz koncentriranih ekstrakta izdvaja se sirovi teobromin taloženjem solnom kiselinom i čisti se prekrystalizacijom. Upotrebljava se kao diuretik, u obliku soli organskih kiselina (npr. *Diuretin*, koji je dvosol natrijeva i teobrominova salicilata). Teobromin je otkrio (1842) Voskresenski. Struktura mu je određena analitički i potvrđena sintezom.

Teofilin, 1,3-dimetilksantin, $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$, dolazi u malim količinama u čaju, izomern je s teobrominom. Dobiva se sintezom iz dimetilkarbamida i etilcijanoacetata. Kristalizira sa jednom molekulom vode u tankim monoklinskim pločicama, t. t. 270...274°. Dosta teško je topljiv u vodi, kloroformu i alkoholu, topljiv je u toploj vodi, alkalnim hidrosidima, također u razrijeđenoj solnoj ili dušičnoj kiselini. Upotrebljava se kao diuretik i protiv bronhalne astme. Aminofilin, teofilinetilendiamin, daje se intravenozno pri napadajima astme, angine pektoris i apopleksije.

X. ALKALOIDI SA STERINSKOM STRUKTUROM

Ti alkaloidi redukcijom daju Dielsov ugljikovodik, 17-metilgonan, osnovni ugljikovodik sterina.

Solanin, $\text{C}_{45}\text{H}_{75}\text{NO}$, kristalizira iz alkohola u iglicama, dolazi u nekim vrstama roda *Solanum* (f. *Solanaceae*), osobito u klicama krumpira (*S. tuberosum*) i rajčice (*S. lycopersicum*). Solanin je trisaharidni glukozid: zagrijavanjem s kiselinama raspada se na aglucan solanidin, dekstrozu, galaktozu i ramnozu.

Solanin kristalizira s vodom u tankim iglicama, t. t. 244°, $[\alpha]_D - 60^\circ$ (u piridinu), lako je topljiv u topлом alkoholu, ne-

topljiv u vodi, eteru i kloroformu. Posjeduje hemolitičko djelovanje slično saponinima i nadražuje sluzokožu. Uživanje proklijalog krumpira može uzrokovati otrovanje solaninom.

Veratrin, bijeli amorfni prah, t. t. oko 150°, smjesa alkaloida izdvojenih iz sjemena srednoameričke biljke *Schoenocaulon officinale* (*Sabadilla officinarum*, *Veratrum schandilla*, f. *Calchicaceae* = *Liliaceae*), i sastoji se uglavnom od *cevadina* C₃₂H₄₉NO₉ i *veratridina* C₃₀H₅₁NO₁₁, s malom količinom *cevena*, C₂₄H₄₃O₉N.

Prema Pliniju služio je veratrin (iz biljke *Veratrum album* = *Helleborus albus*) u starom vijeku kao otrov na strelicama. Iza ziva kljenut perifernih motornih i senzornih živaca, te se upotrebljavao u mastima protiv neuralgija lica, u obliku pilula, tinktura i intravenoznih injekcija za sniženje pritiska krvi i anesteziju.

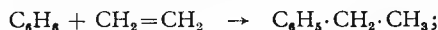
Solanidin, C₂₇H₄₃NO, kristalizira iz alkohola u iglicama, t. t. 219°, [α]_D²¹ -28,5° (u alkoholu).

Pored gore navedenih najvažnijih alkaloida i grupa alkaloida, postoji i velik broj alkaloida kojima konstitucija još nije potpuno razjašnjena.

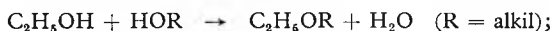
LIT.: R. Wolffenstein, Die Pflanzenalkaloide, Berlin 1922. — J. Schwyzer, Fabrikation der Alkaloide, Berlin 1927. — E. Winterstein i G. Trier, Die Alkaloide, Berlin 1931. — R. Seka, Alkaloide u G. Klein, Handbuch der Pflanzenanalyse, Vol. IV, Wien 1933. — A. Henry, The plant alkaloids, London 1949. — L. F. Small, Alkaloids u Gilman's Organic chemistry, Vol. II, New York 1950, str. 1166—1258. — F. E. Hamerslag, The technology and chemistry of alkaloids, Toronto-New York 1950. — R. H. F. Manske i H. L. Holmes, The alkaloids, chemistry and physiology, Vol. 1—6, New York 1950—1955. — G. Woker, Die Chemie der natürlichen Alkaloide, Stuttgart 1953. — A. П. Орехов, Химия алкалоидов, Москва 1955. — P. Lebeau i M. M. Janot, Traité de pharmacie chimique, Vol. IV, Paris 1956, str. 2686—3388, ruski prijevod: Химия растительных алкалоидов, Москва 1956. — K. W. Bentley, The alkaloids, New York 1957. — H.-G. Boit, Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960, Berlin 1961. — D. Ginsburg, The opium alkaloids, New York 1962. K. H. T. i T. Du.

ALKILACIJA (alkiliranje), proces u organsko-kemijskoj sintezi kojim se uvodi alkilna grupa u molekulu organskog spoja. U širem smislu pod alkilaciju spada i sinteza metalo-alkilnih odnosno elemento-alkilnih spojeva. Spojevi proizvedeni alkilacijom imaju veliko značenje u raznim granama industrije (npr. pri proizvodnji sintetskih goriva, plastičnih masa, sredstava za pranje, sintetskih bojila, medikamenata itd.). Neki od njih proizvode se u vrlo velikim količinama u gigantskim pogonima velike organske kemijske industrije.

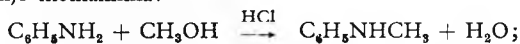
Glavne su vrste alkiliranja: a) uvođenje alkilne grupe u molekulu alifatskog ili aromatskog ugljikovodika, pri čemu namjesto veze C—H nastaje veza C—alkil; kao primjer može poslužiti sinteza etilbenzena iz benzena i etilena:



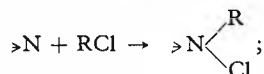
b) uvođenje alkilne grupe u hidroksilnu grupu alkohola ili fenola; u tom slučaju nastaje namjesto veze O—H veza O—alkil, npr. dobivanje etera:



c) uvođenje alkilne grupe u amonijak, amino-grupu ili amidogrupu, tako da namjesto veze N—H nastaje veza N—alkil, npr. dobivanje metilanilina:



d) adicija alkilhalida odnosno alkilestera na tercijarni dušikov atom:



e) adicija alkila na metale ili na druge elemente osim ugljika, pri čemu nastaju metalo-alkilni, odnosno elemento-alkilni spojevi, kao npr. tetraetil-olovo Pb(C₂H₅)₄, alkilsilicijevi spojevi i spojevi u kojima su aluminij, živa i drugi elementi vezani na organske grupe.

Sredstva za alkiliranje. Olefini. Za alkiliranje ugljikovodika najviše se upotrebljavaju etilen, propilen, butilen, dodecilen itd. Niži olefini dobivaju se krekovanjem nafte odnosno dehidrogeniranjem etana, propana i butana, dok se viši olefini dobivaju polimerizacijom nižih. Tako npr. dodecilen C₁₂H₂₄ nastaje dirigranom polimerizacijom propilena, on je tetramer propilena. Što je veća molekularna težina olefina i što je razgranatiji lanac, to veća je njihova reaktivnost.

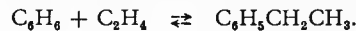
Alkoholi. Upotrebljavaju se metanol, etanol, izopropanol itd.

Alkilhalidi. U industriji se radi ekonomičnosti upotrebljavaju najviše kloridi, dok se laboratorijska praksa služi mnogo bromidima i jodidima. Tercijarni su alkilhalidi i ovdje najreaktivniji.

Osim nabrajenih najvažnijih sredstava za alkiliranje upotrebljavaju se još alkilsulfati, aralkilhalidi, alkilkvaternarni amonijevi spojevi i drugi.

Termodinamika, katalizatori i mehanizmi alkiliranja.

Termodinamički odnosi. Kao primjer prikazat ćemo termodinamičke odnose pri nastajanju etilbenzena iz benzena i etilena:



Ta je reakcija egzotermna, $\Delta H^\circ_{298} = -25\,560$ cal/mol za plinsku fazu. Promjena slobodne energije za reakciju u plinskoj fazi na 25° danj je izrazom

$$\Delta G^\circ_{298} = -25\,560 + 32,3 T.$$

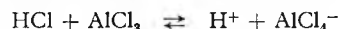
Odatle se razabire da je alkilacija favorizirana na niskim temperaturama, a na višim prevladava tendencija disocijacije alkilbenzena u olefin i benzen. Slični odnosi vladaju i za više alkilbenzene, samo što su oni na višim temperaturama manje stabilni od etilbenzena.

Katalizatori. Najveći se dio alkilacija provodi katalitički. Upotrebljavaju se katalizatori tipa Friedel-Craftsa (AlCl₃, BF₃ i sl.) ili protonske kiseline, kao npr. sumporna, fosforna, fluorovodična i sl. Specijalne se metode upotrebljavaju pri sintezi metaloorgan- skih spojeva.

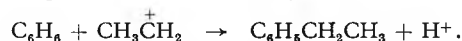
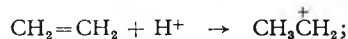
Ulogu bezvodnog aluminijeva klorida kao katalizatora za alkilaciju aromata otkrili su Friedel i Crafts 1877. Kasnije su proučeni još mnogi drugi slični katalizatori; aktivnost njihova djelovanja opada ovim redom: AlBr₃ > AlCl₃ > FeCl₃ > ZrCl₄ > TaCl₅ > BF₃ itd.

Od kiselina se za alkiliranja, zbog jeftinoće, najviše upotrebljava sumporna, iako joj je nedostatak da može izazvati nepoželjne sekundarne reakcije. Da bi se to izbjeglo, upotrebljavaju se također fosforna i fluorovodična kiselina.

Mehanizam alkiliranja. Ovdje ćemo se samo ukratko osvrnuti na to opširno i mnogo obrađivano područje i kao primjer će se prikazati alkilacija benzena olefinima. Kao katalizator upotrebljava se aluminijev klorid za etilen, sumporna ili fosforna kiselina za propilen. Katalizator je u oba slučaja proton (vodikov ion); njega kiseline daju direktno, a bezvodni aluminijev klorid samo u prisutnosti male količine klorovodika, koji se u ovom slučaju naziva ko-katalizator. Zbog tendencije stvaranja elektronskog okteta oko atoma aluminija (koji u AlCl₃ ima oko sebe samo šest elektrona) dolazi do reakcije



i pri tom se stvara proton (H⁺). Ovaj onda izaziva ionsku reakciju, koja se za sintezu etilbenzena može prikazati ukratko ovako:



Oslobodeni proton nastavlja reakcioni lanac, koji se odvija, dakle, preko ugljikovih (karbonijevih) iona. Male količine vode također iz bezvodnog aluminijeva klorida oslobađaju tragove klorovodika, tako da reakcija može započeti preko protona.

Moderna elektronska teorija svela je katalitičko djelovanje kako spomenutih klasičnih katalizatora za alkiliranje (AlCl₃ itd.) tako i kiselina, na isti zajednički činilac, tj. na katalitičko djelovanje protona. Tvari koje, kao AlCl₃, djeluju kao kiseline, ali ne vlastitim protonima, već onima koje stvaraju u prisutnosti vodikovih spojeva, nazivaju se često i aprotionskim kiselinama (Lewisovim kiselinama).

Alkiliranju aromata s pomoću alkilhalogenida pretpostavlja se da je sličan reakcioni mehanizam kao i alkiliranju s pomoću olefina, npr. (ako je R = alkil):

