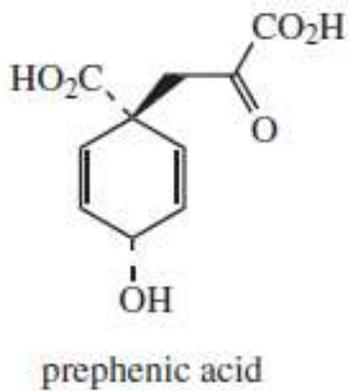
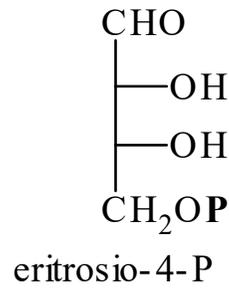
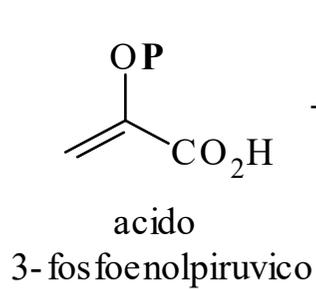
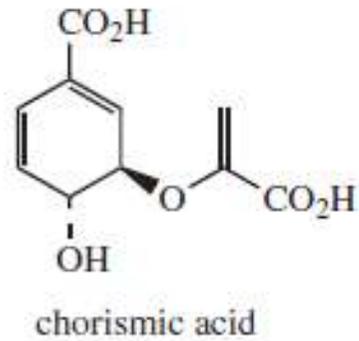
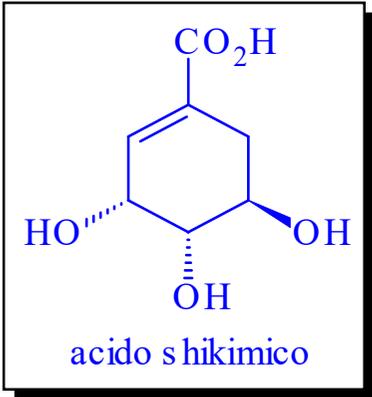


Via dello shikimato



I "mattoni" del metabolismo secondario

Acido shikimico



glicolisi

via del
pentoso fosfato

ammino acidi
aromatici

alcaloidi

- acidi benzoici
- acidi cinnamici
- lignani e lignina
- fenilpropani (oli essenziali)
- cumarine
- flavonoidi
 - flavonoli, flavanoni
- tannini
- chinoni terpenoidici
 - ubichinoni (coenzima Q)
 - tocoferoli (vitamina E)
 - fillochinoni (vitamina K₁)
 - menachinoni (vitamina K₂)

in cm
0
1
2
3

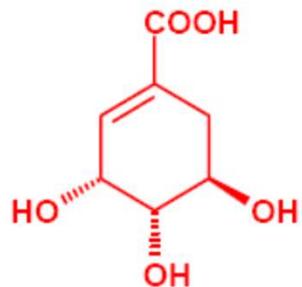


Frutti dell'illicio





Illicium
Anice stellato
Star anise



Acido shikimico



Isolamento da *Illicium*
(in giapponese *shikimi*):
Eykman, 1885
Definizione strutturale:
Freundberger, Karrer
1930

Via dello shikimato

Semi-sintesi
(dall'acido shikimico)

CCOC(=O)C1=CC(=C(C=C1)N)C(=O)N(C)C

oseltamivir
Tamiflu

*antivirale, efficace contro
l'influenza aviaria*

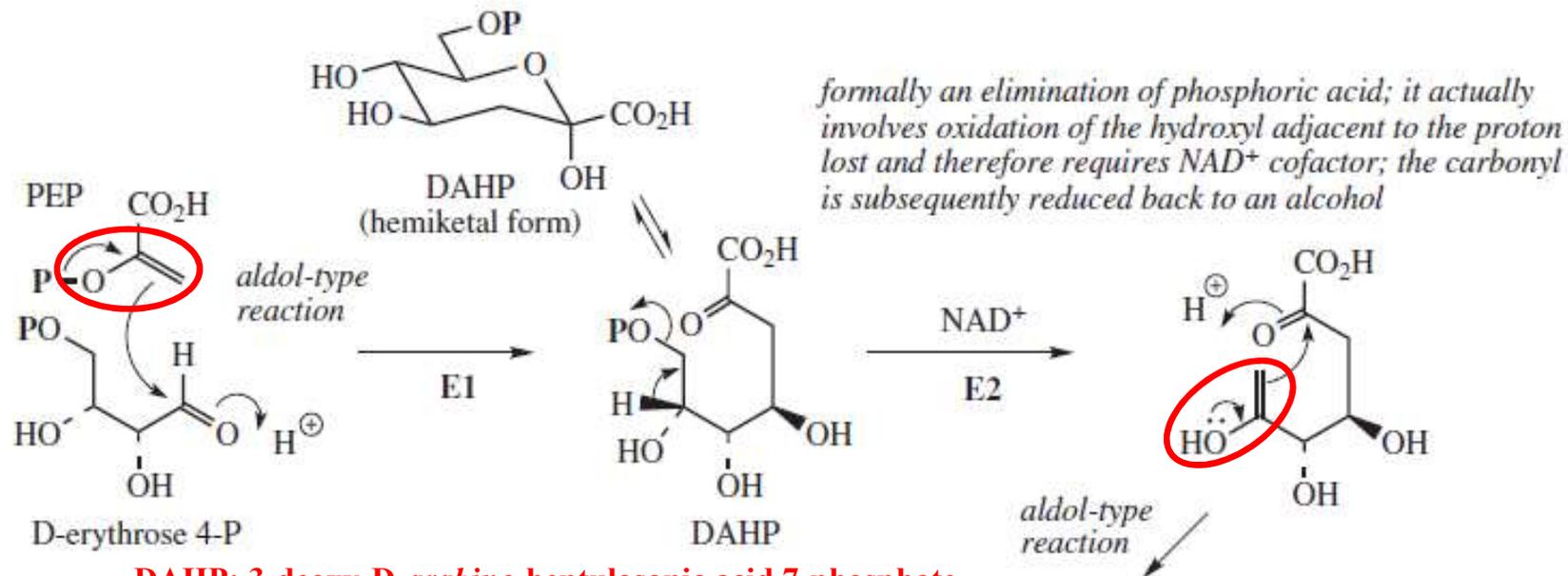
L'Illicium verum Hook. f. (fam. Magnoliaceae) è un arbusto alto 4-5 m che ricorda nell'aspetto le Magnolie; ha grandi fiori molto ornamentali e i suoi frutti formano con gli 8 follicoli una stella, da cui il nome stellato. È originario del sud della Cina, nord del Vietnam, Giappone, Filippine, Giava. Fu importato in Europa, attraverso la Russia, intorno al 1690 e perciò è anche detto anice di Siberia. La spezia è costituita dai frutti, che vengono raccolti quando sono ancora verdi e con l'essiccazione al sole diventano bruno-rossicci. Il loro involucri contiene anetolo, che conferisce al frutto uno spiccato odore di anice, da cui il largo uso come aromatizzante e correttivo; entra nella composizione di alcuni liquori (assenzio, sambuco).

stomachico, carminativo, antispasmodico, galattagogo

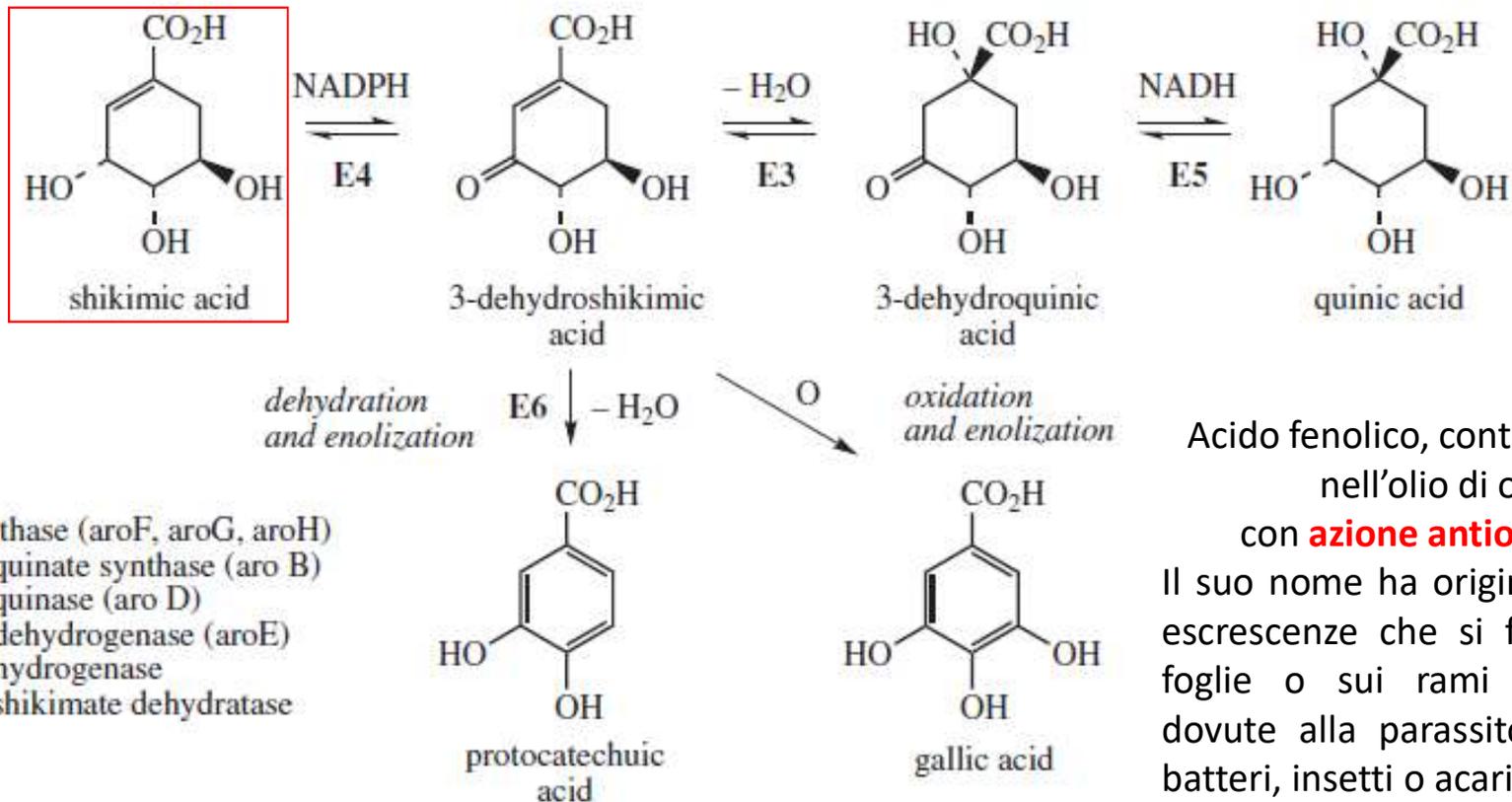
(indigestione, meteorismo, nausea, dolori di stomaco, secrezione di latte...)

Tra le proprietà, vi è quella di riuscire a combattere una gamma di diversi tipi di virus, tra cui rientra anche il virus dell'herpes, impedendo la riproduzione o replicazione virale. Data questa sua capacità, vengono prodotti farmaci specifici ai quali è aggiunto dell'acido shikimico estratto dall'anice stellato. Si ottengono in questo modo dei farmaci capaci di combattere, per fare un esempio, il virus dell'influenza.

L'olio estratto (contenente anetolo, che ha anche proprietà antinfiammatorie e antibatteriche) ha un'efficacia antibatterica contro determinati microrganismi, tra i quali rientrano le forme batteriche di Escherichia coli e Staphylococcus aureus, che tendono a colpire l'apparato digerente causando sintomi quali vomito e diarrea.



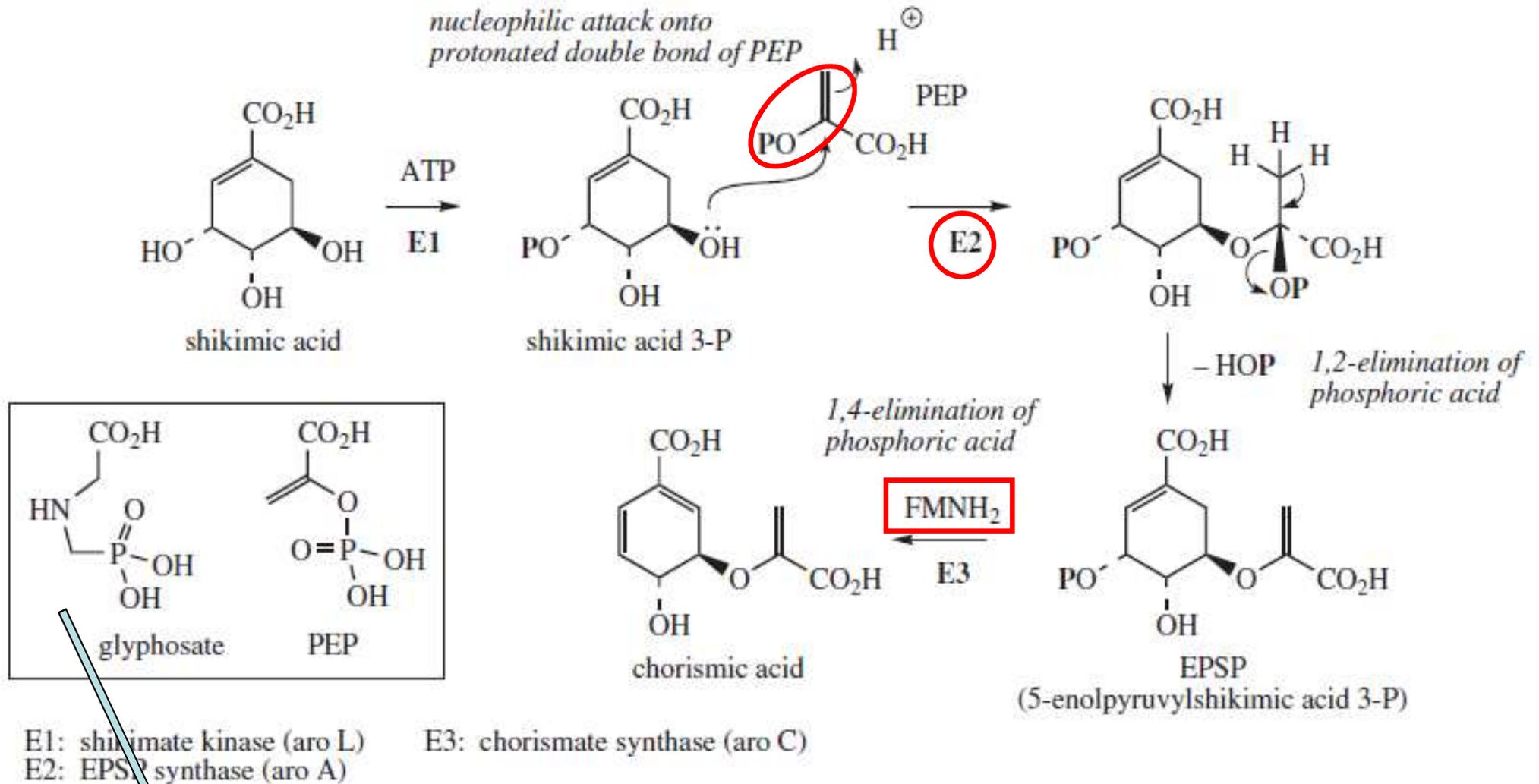
DAHP: 3-deoxy-D-arabino-heptulosonic acid 7-phosphate



- E1: DAHP synthase (aroF, aroG, aroH)
- E2: 3-dehydroquinase (aro B)
- E3: 3-dehydroquinase (aro D)
- E4: shikimate dehydrogenase (aroE)
- E5: quinate dehydrogenase
- E6: 3-dehydroshikimate dehydratase

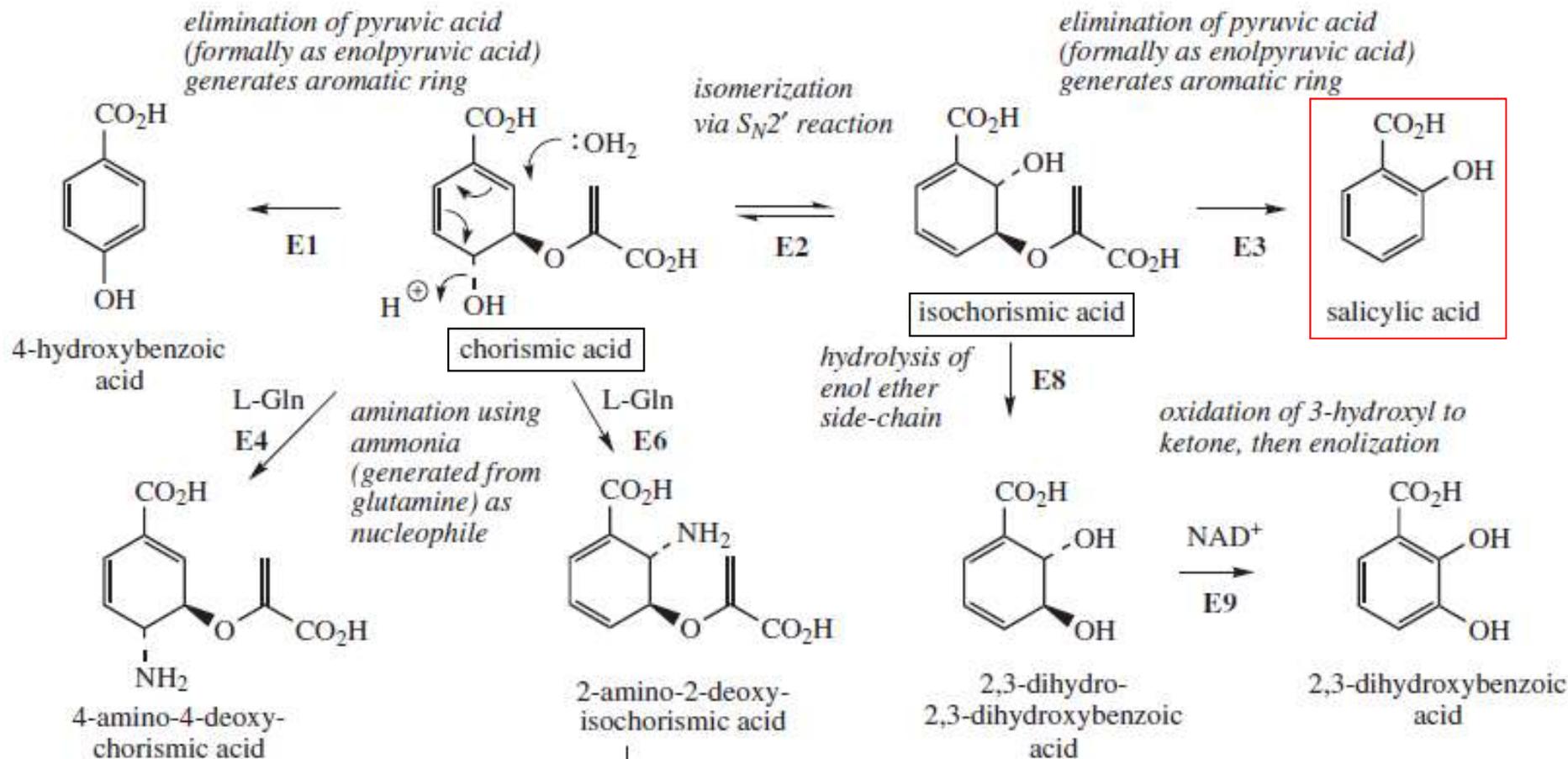
Acido fenolico, contenuto anche nell'olio di oliva, con **azione antiossidante**.

Il suo nome ha origine dalle galle, escrescenze che si formano sulle foglie o sui rami dei vegetali, dovute alla parassitosi di funghi, batteri, insetti o acari.

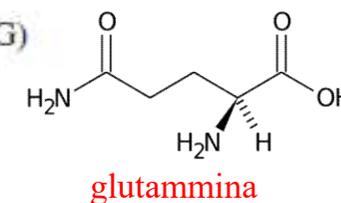


potente erbicida, in quanto antagonista del PEP nei confronti della EPSP sintasi

The transformation of EPSP to **chorismic acid** involves a 1,4-elimination of phosphoric acid, though this is not a simple concerted elimination. Despite the reaction involving no overall change in oxidation state, the enzyme requires reduced FMN, which is not consumed in the reaction, and this coenzyme is believed to participate via reverse transfer of an electron to the substrate.

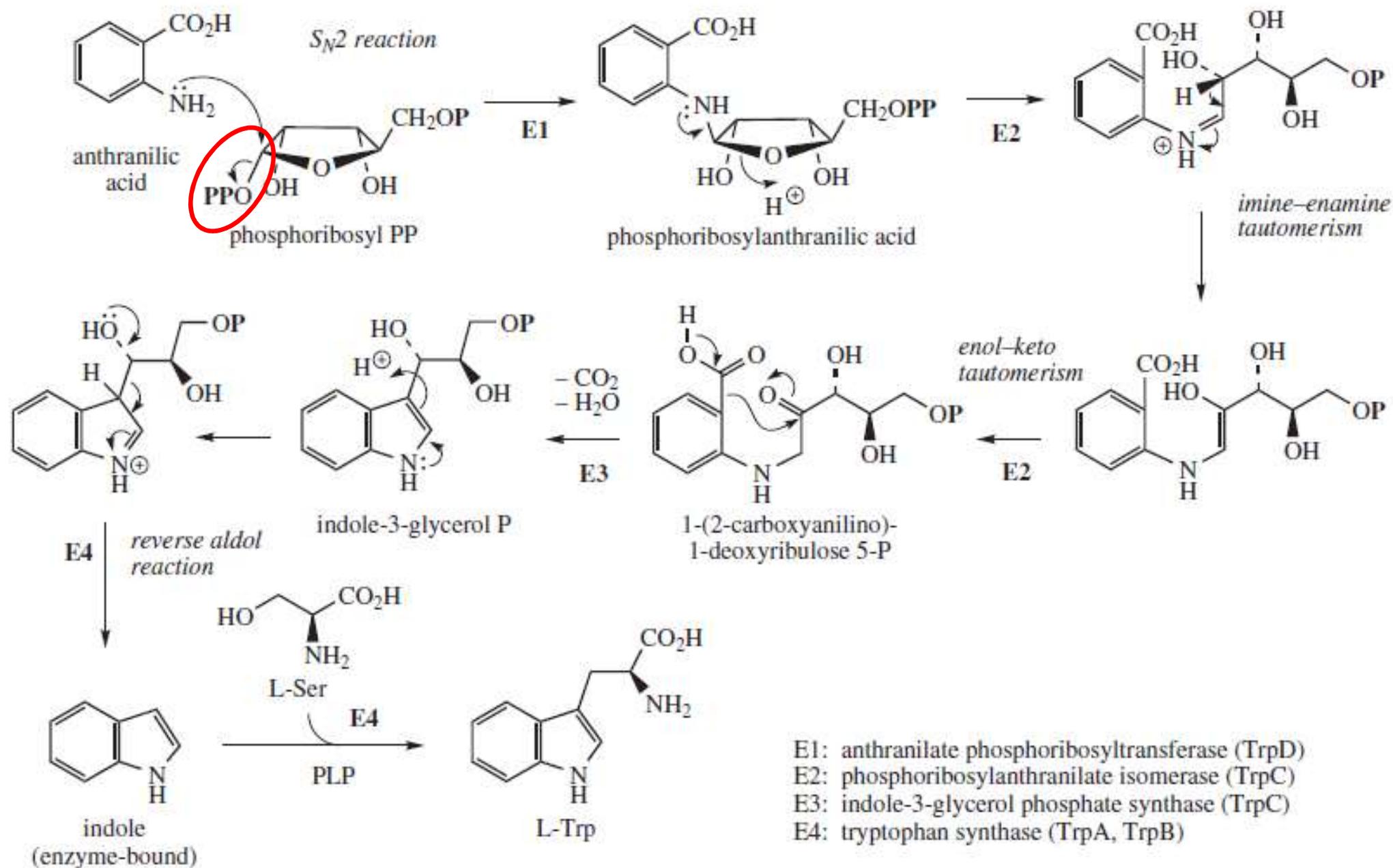


- E1: chorismate lyase
 E2: isochorismate synthase (EntC)
 E3: salicylate synthase
 E4: 4-amino-4-deoxychorismate synthase (PabA, PabB)
 PabA = glutamine amidotransferase
 E5: 4-amino-4-deoxychorismate lyase (PabC)
 E4 + E5: *p*-aminobenzoate synthase
 E6: 2-amino-2-deoxyisochorismate synthase
 E7: 2-amino-2-deoxyisochorismate lyase
 E6 + E7: anthranilate synthase (TrpE, TrpG)
 TrpG = glutamine amidotransferase
 E8: isochorismatase (EntB)
 E9: 2,3-dihydro-2,3-dihydroxybenzoate dehydrogenase (EntA)



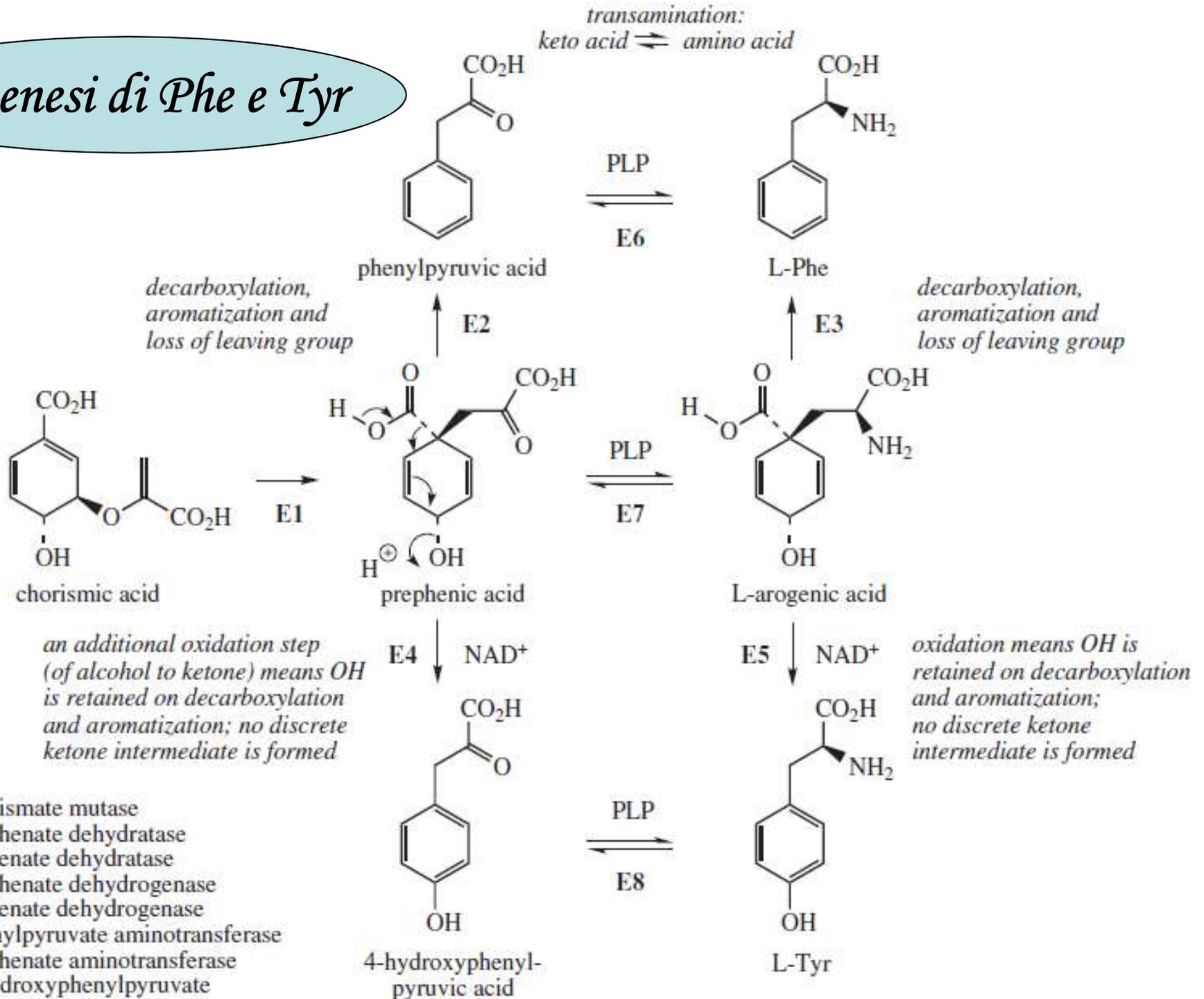


Biogenesi di Trp



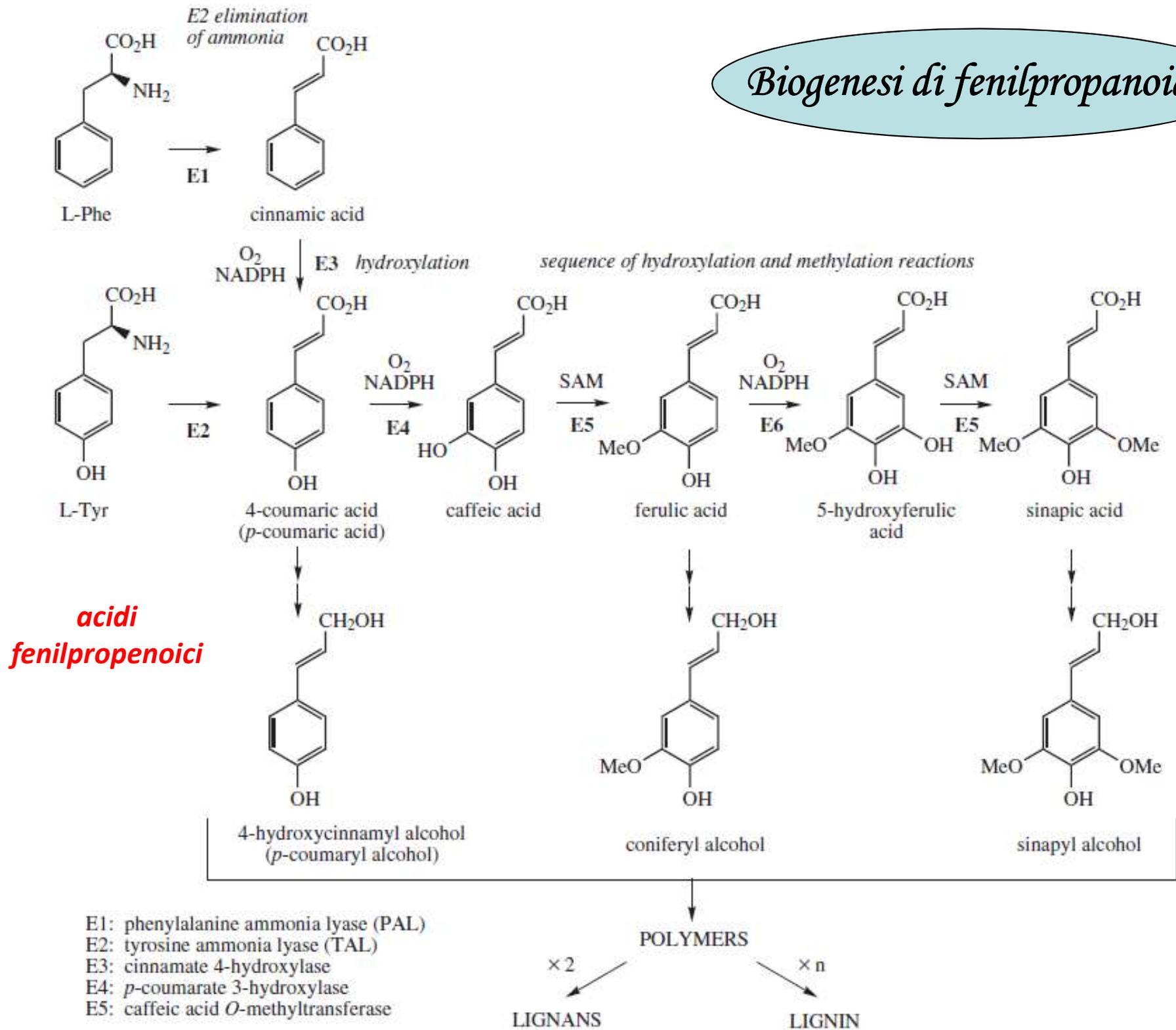


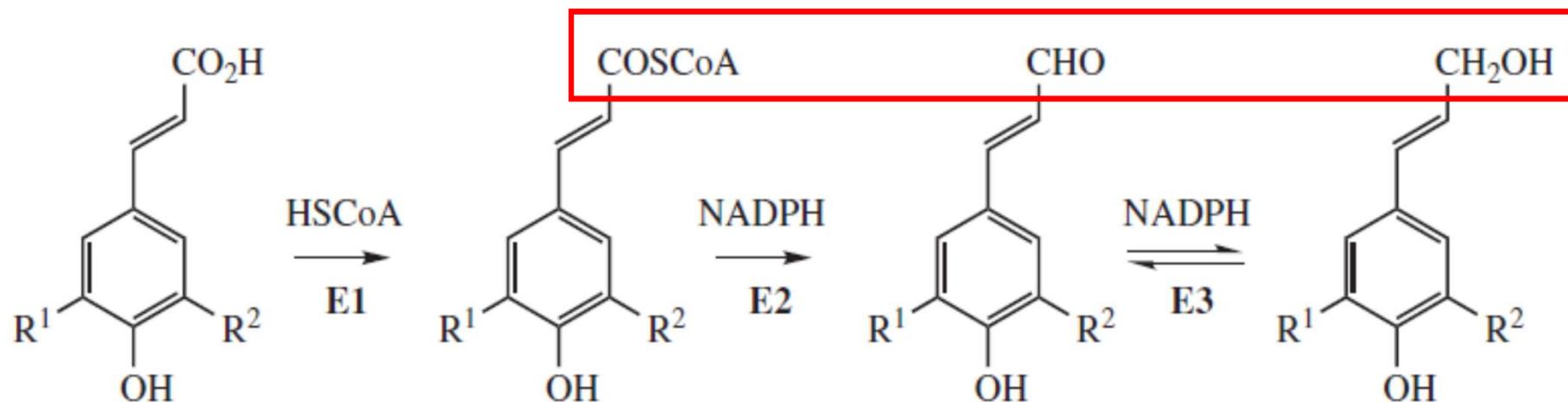
Biogenesi di Phe e Tyr



- E1: chorismate mutase
- E2: prephenate hydratase
- E3: arogenate hydratase
- E4: prephenate dehydrogenase
- E5: arogenate dehydrogenase
- E6: phenylpyruvate aminotransferase
- E7: prephenate aminotransferase
- E8: 4-hydroxyphenylpyruvate aminotransferase

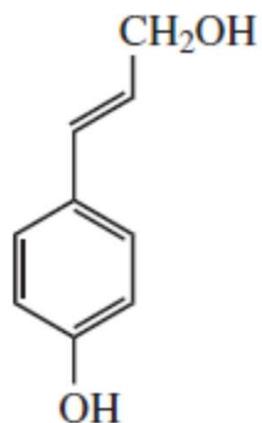
Biogenesi di fenilpropanoidi



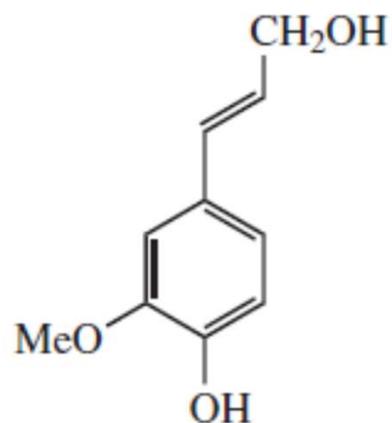


$E1$: 4-coumarate:CoA ligase
 $E2$: cinnamoyl-CoA reductase

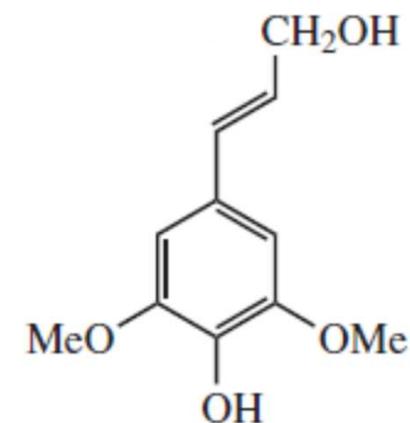
$E3$: cinnamyl alcohol dehydrogenase



4-hydroxycinnamyl alcohol
 (*p*-coumaryl alcohol)



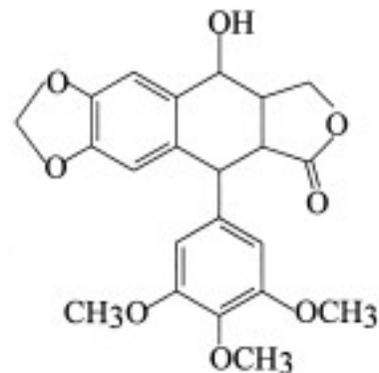
coniferyl alcohol



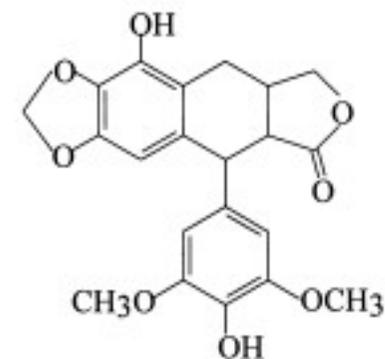
sinapyl alcohol



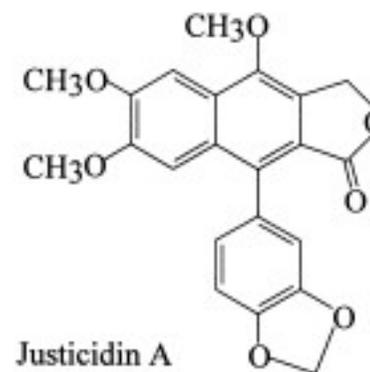
lignani



Podophyllotoxin



α-Peltatin



Justicidin A

Composizione del legno

Il durame di quercia, in media, è composto di:

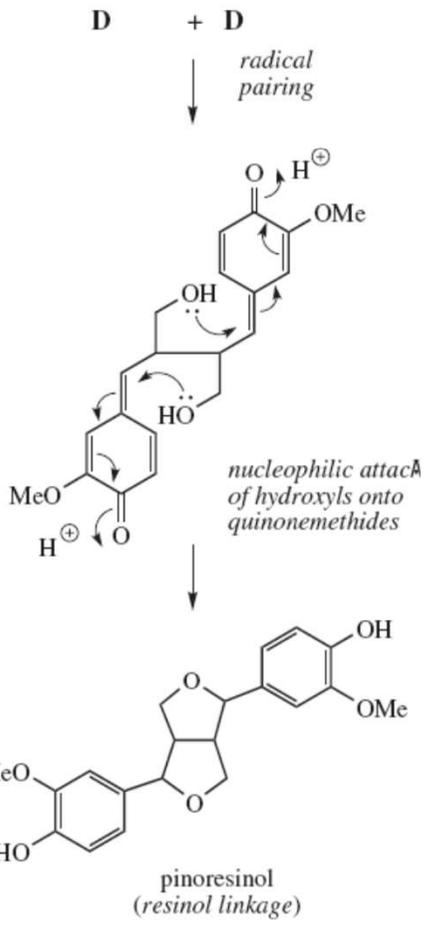
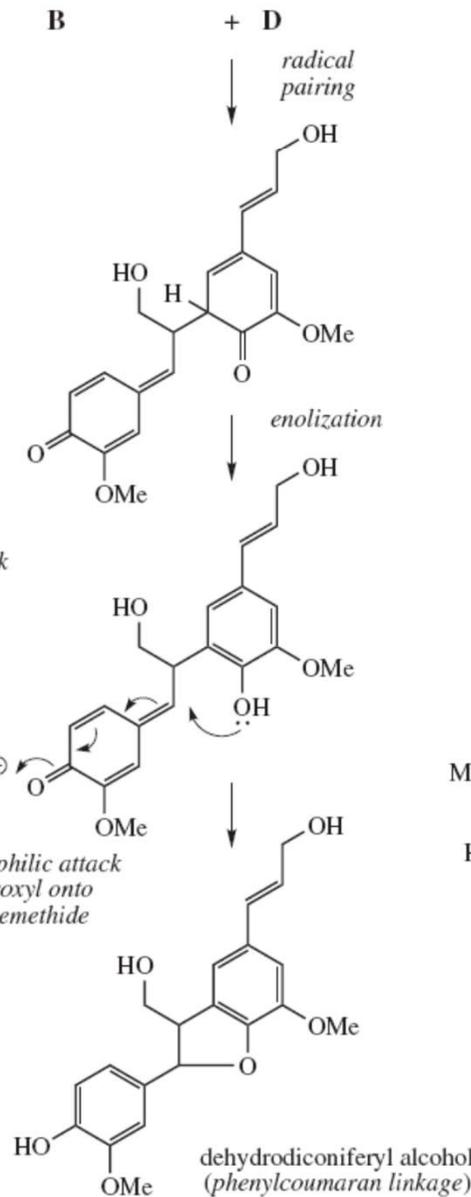
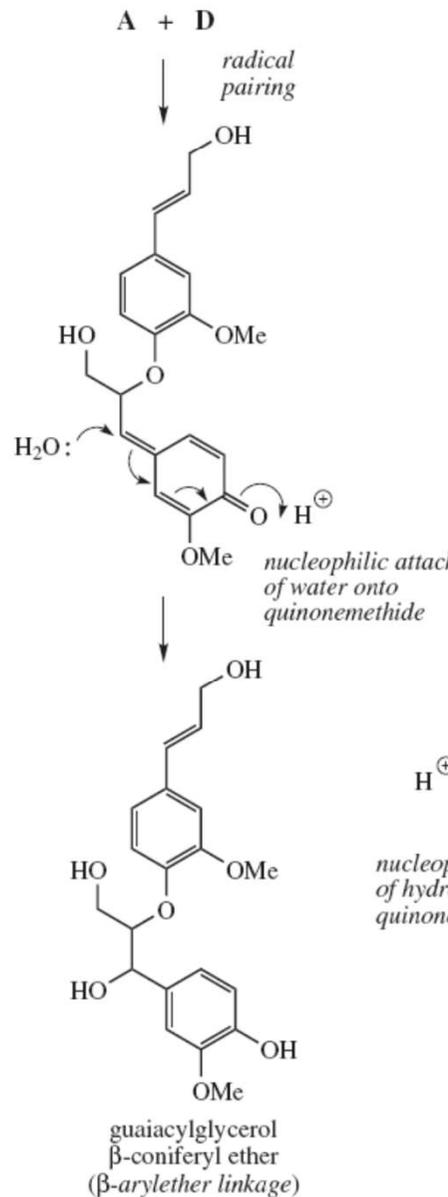
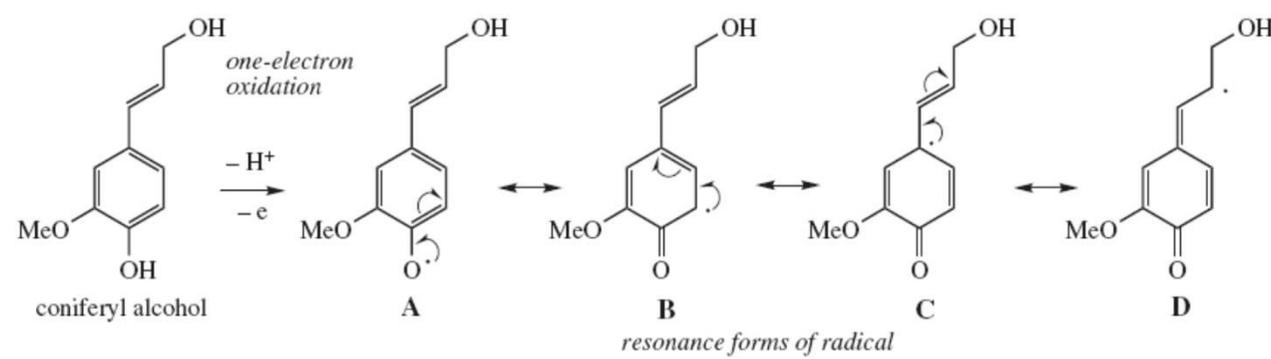
<i>cellulosa</i>	40%
<i>lignine</i>	25%
<i>emicellulosa</i>	20%
<i>tannini ellagici</i>	10%
<i>osi, lipidi, steroli, sostanze volatili e minerali</i>	5%

riferita al suo peso secco.

Le macromolecole polisaccaridiche (cellulosa, emicellulosa) e polifenoliche (lignine) costituiscono l'85% del legno.

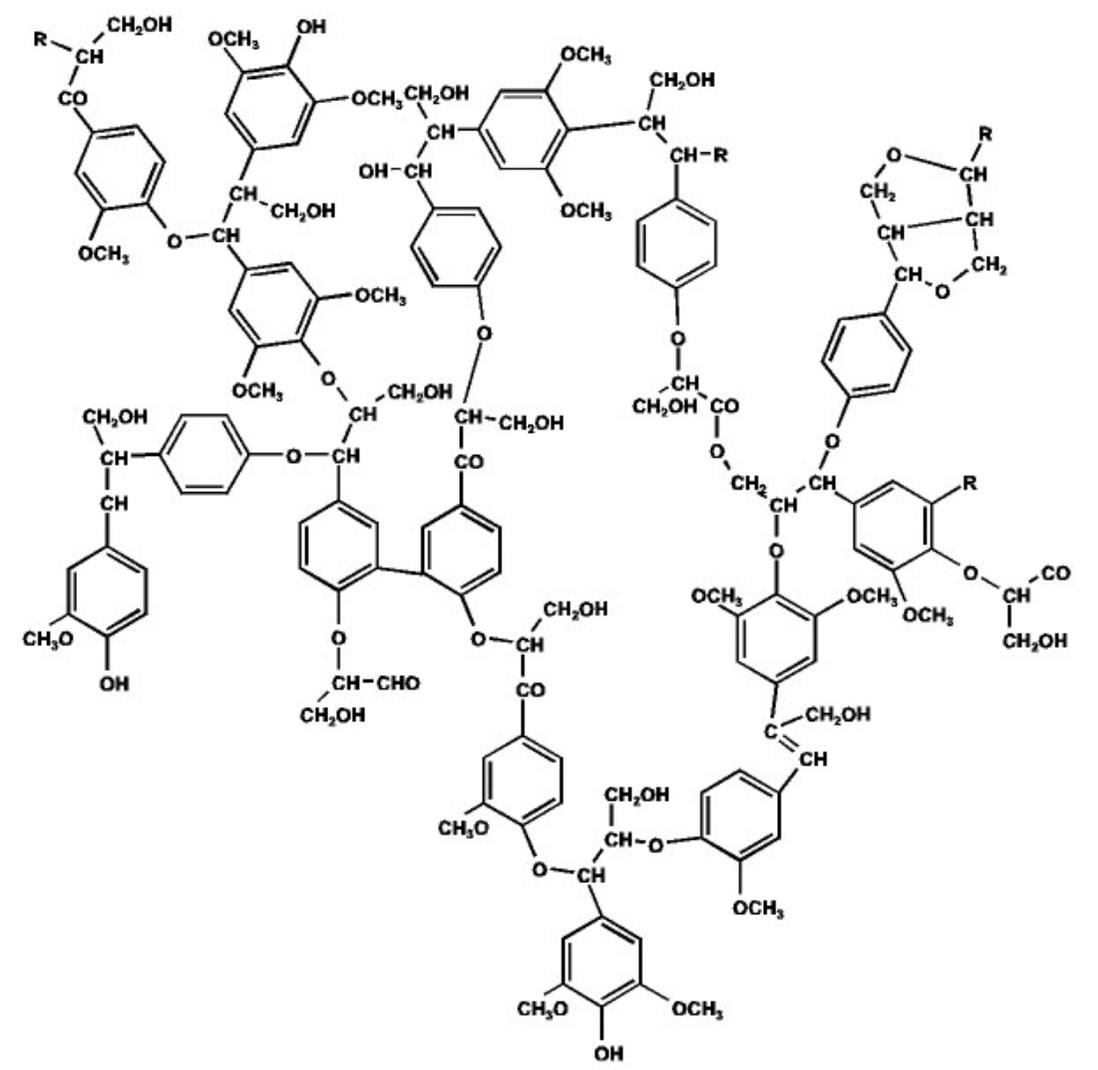
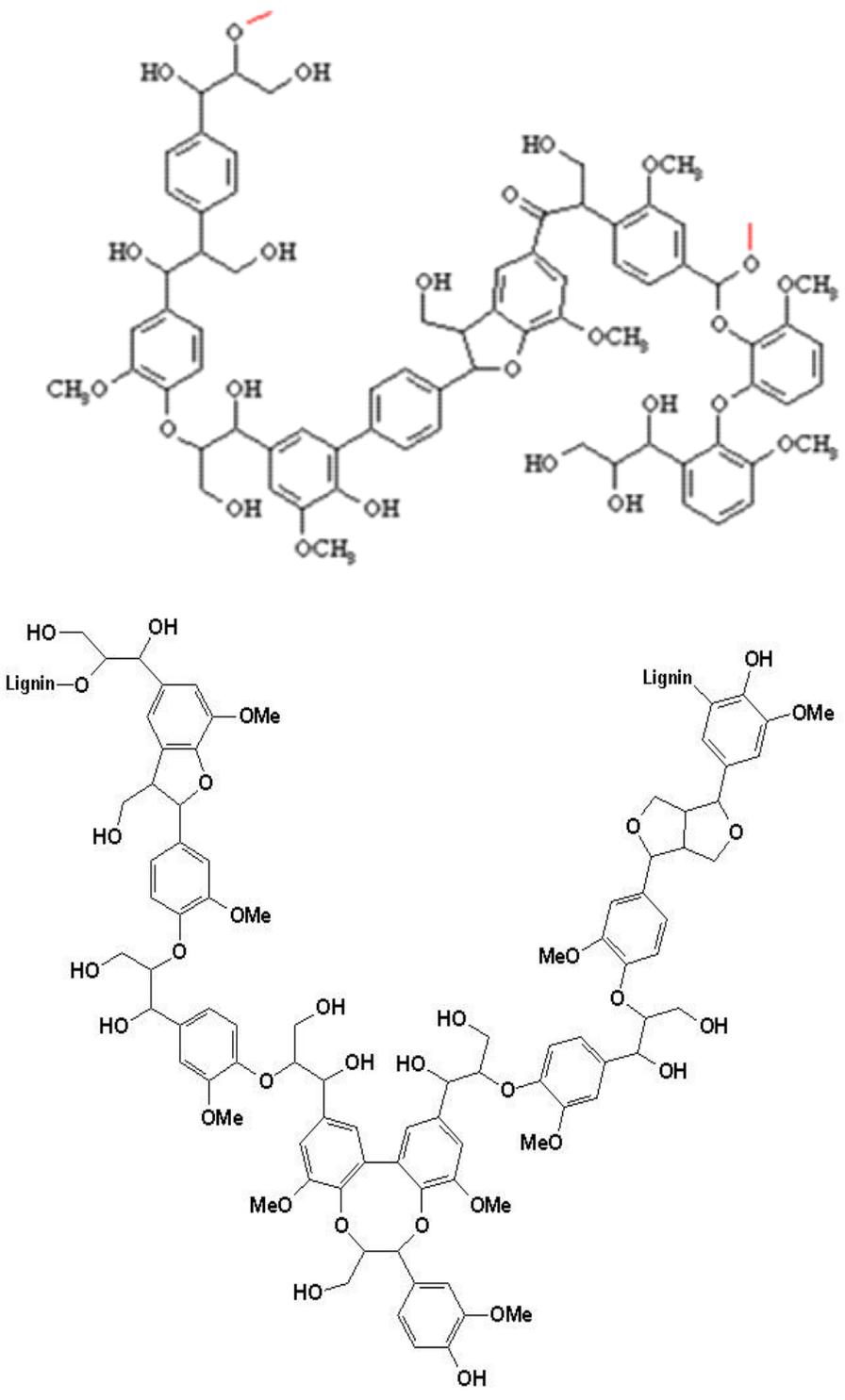


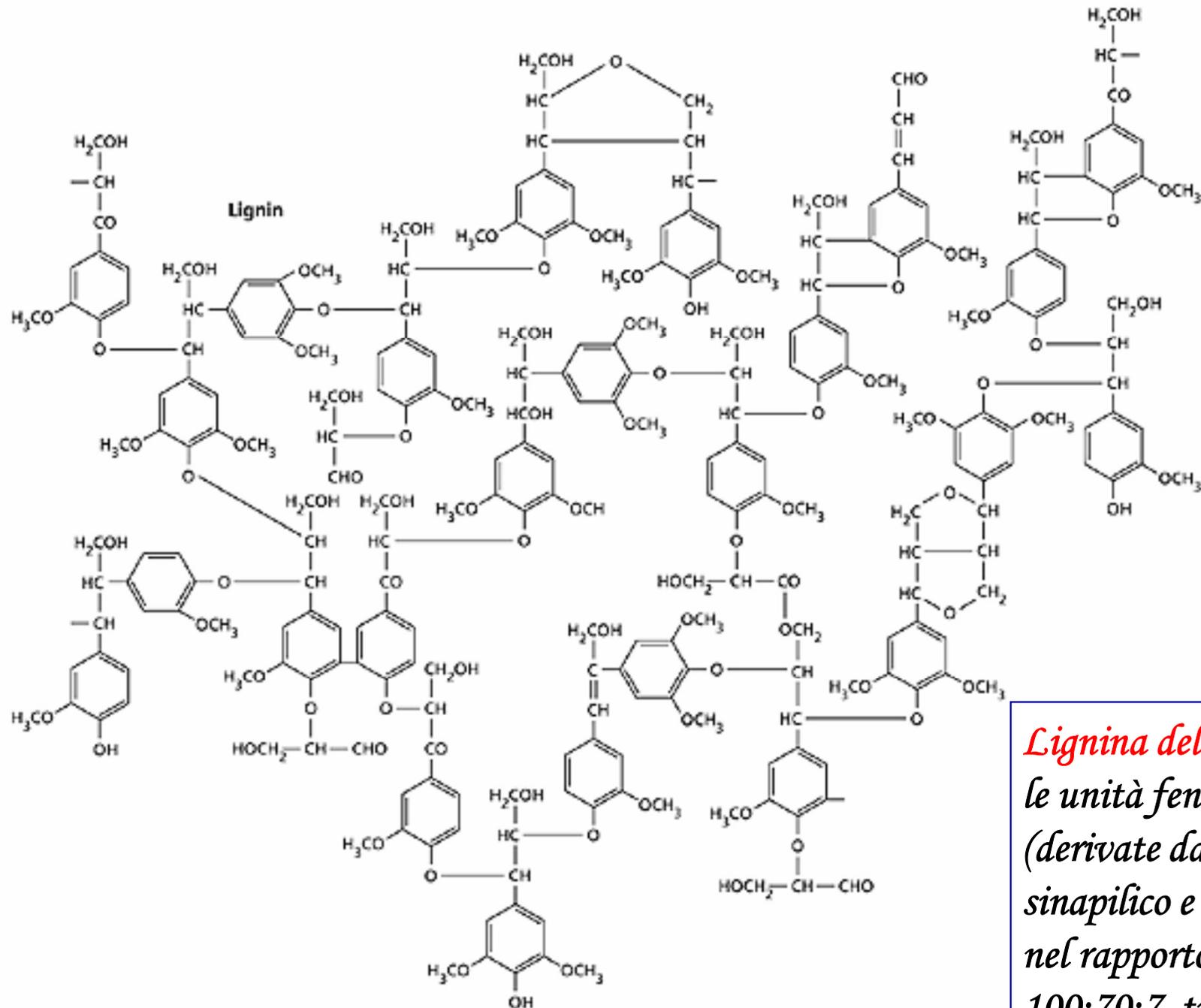
Lignani





lignine

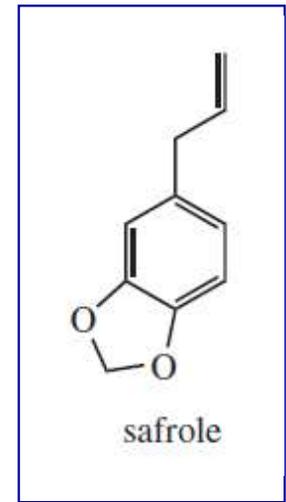
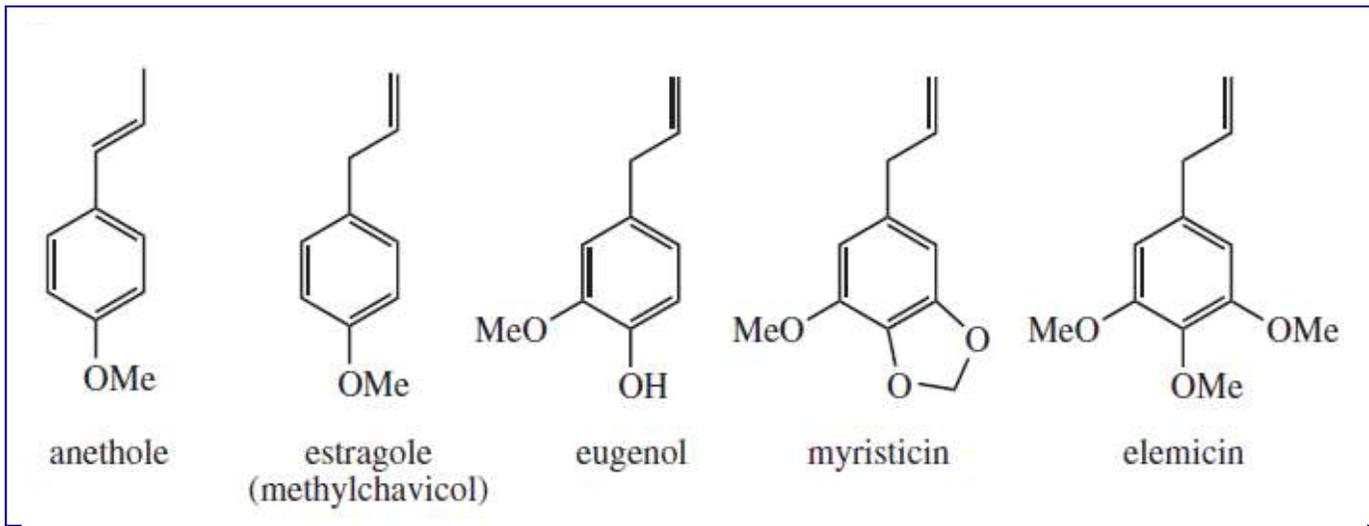
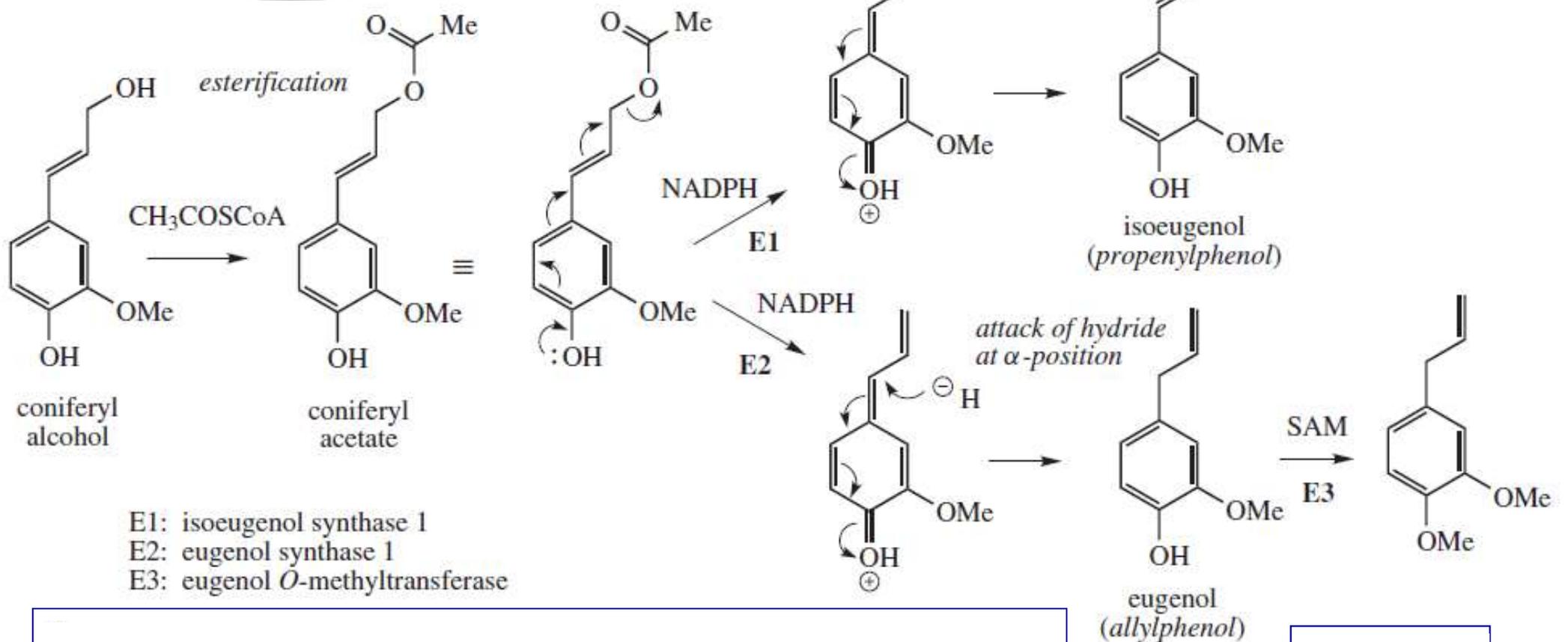




Lignina del Fagus sylvatica:
 le unità fenilpropanoidiche
 (derivate da alcol coniferilico,
 sinapilico e para-cumarilico) sono
 nel rapporto approssimativo
 100:70:7, tipico della lignina
 delle angiosperme.



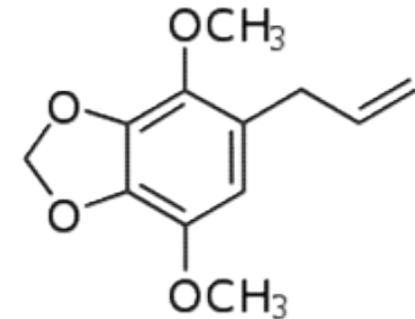
Dagli *acidi fenilpropenoici*
ai *fenilpropeni*



Il *prezzemolo* e l'*apiolo*



cicuta



Apiolo

Proprietà antianemiche, antiscorbutiche, depurative, diuretiche, sedative, stimolanti, toniche, ecc.

Proprietà **emmenagoghe** ed **ossitociche**: nel Medioevo veniva usato come abortivo

- EMMENAGOGO: stimola l'afflusso di sangue all'utero (e quindi favorisce le mestruazioni)
- OSSITOCICO: aumenta la contrattilità dell'utero ipotonico (e proprio in conseguenza dell'aumento della mobilità uterina può essere abortivo)



L'apiolo è una sostanza che si trova nell'olio di prezzemolo, il quale era, ed è, il vegetale più conosciuto a livello popolare per le notevoli capacità abortive e afrodisiache. In Germania si poteva sentire il seguente proverbio: "*il prezzemolo aiuta l'uomo a montare a cavallo [perchè afrodisiaco] e la donna ad andare sottoterra [perchè abortivo]*". A Brema si poteva sentire cantare la seguente filastrocca:

*[Prezzemolo, prezzemolo, buono per la pappa
cresce nell'orto di mamma
Annina sarà presto una sposina.
Meglio non aspettare molto
se vuole andare in chiesa
senza una spina nella pancina]*

Schaunard

Un inglese... un signor... lord o milord
che sia, voleva un musicista...

E mi presento. M'accetta, gli domando...

A quando le lezioni?

Risponde: "Incominciam...

Guardare!" (e un pappagallo m'addita al primo piano).

Poi soggiunge: "Voi suonare finché quello morire!".

E fu così:

Suonai tre lunghi dí...

Allora usai l'incanto

di mia presenza bella...

Affascinai l'ancella...



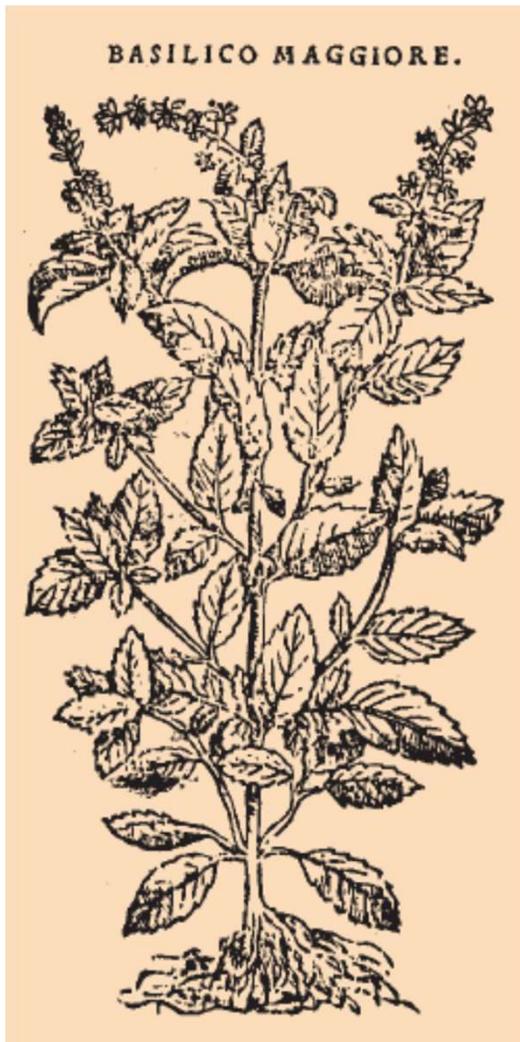
Gli propinai prezzemolo!...

Lorito allargò l'ali,

Lorito il becco aprí,

un poco di prezzemolo...

da Socrate morí!

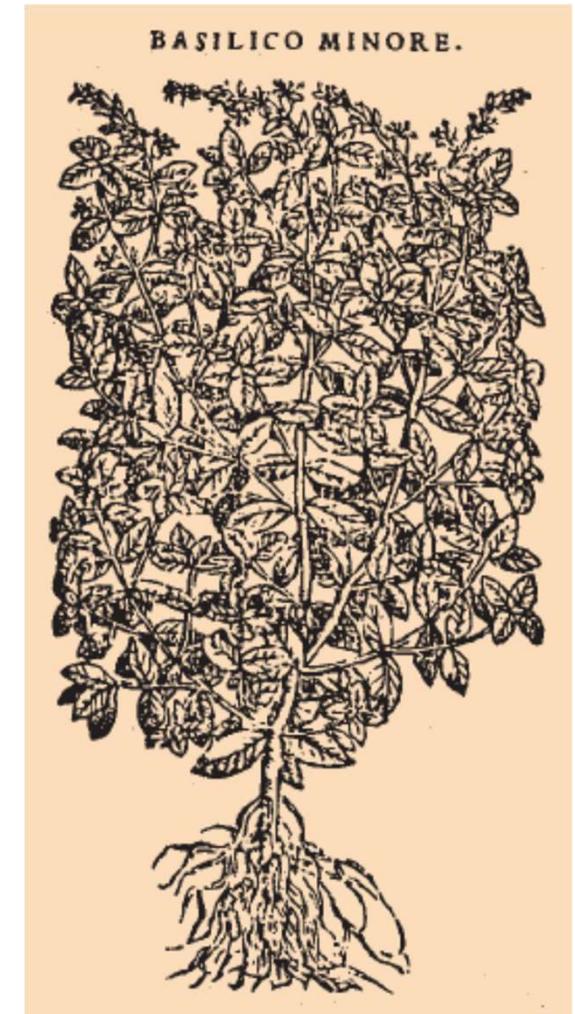
*erba reale**Il basilico e il metileugenolo*

<u>Regno:</u>	<u>Plantae</u>
<u>Sottoregno:</u>	<u>Tracheobionta</u>
<u>Superdivisione:</u>	<u>Spermatophyta</u>
<u>Divisione:</u>	<u>Magnoliophyta</u>
<u>Classe:</u>	<u>Magnoliopsida</u>
<u>Ordine:</u>	<u>Lamiales</u>
<u>Famiglia:</u>	<u>Lamiaceae</u>
<u>Genere:</u>	<u>Ocimum</u>
<u>Specie:</u>	<u>O. basilicum</u>

Basilico: dal latino *bařilicu(m)*, greco *basilikon*: “regale, pertinente al re”

Ocimo: dal greco *okimon*: “profumo, olezzo”

In altre parole:
un'erba profumata degna del re





*«Il basilico apre il cuore
e dona energia
per l'amore e la passione»
(Saggezza ayurvedica)*

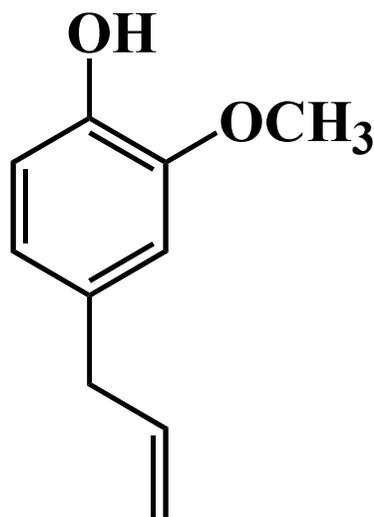
Da “La Cucitrice” (Pascoli, 1855 - 1912)

*Torna via dalla maestra
la covata e passa lenta:
c'è del biondo alla finestra
tra un basilico e una menta:
è Maria che cuce e cuce.*

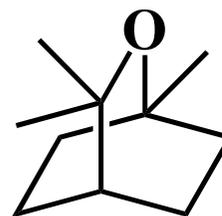
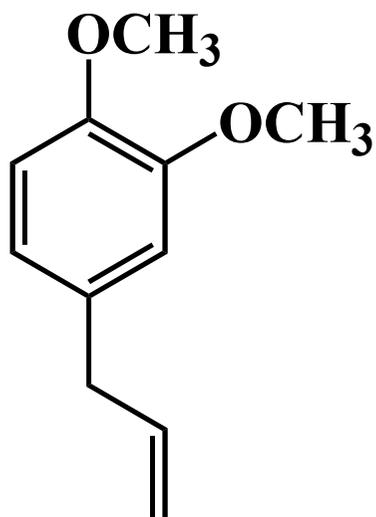


La nascita del pesto in Liguria risale al primo trentennio dell'Ottocento; oggi è la salsa più nota al mondo e..... inimitabile, perchè sono le particolari condizioni del terreno, il clima ligure e le condizioni di luce (diretta e riflessa) a determinare le caratteristiche aromatiche del basilico.

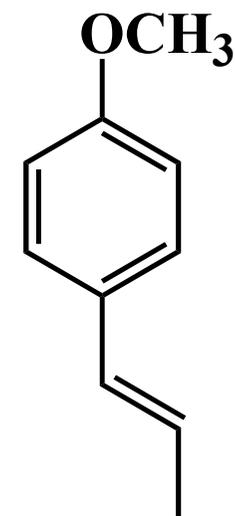
L'aroma del basilico Gigante Genovese è determinato dalla presenza di due molecole:



eugenolo

eucaliptolo
(cineolo)

metileugenolo

estragolo
(metilcavicolo)



Methyleugenol in Ocimum basilicum L. cv. Genovese Gigante

M Miele, R Dondero, G Ciarallo, M Mazzei

J. Agric. Food Chem., 2001

Il metileugenolo favorisce l'insorgenza di tumori nei topi

Scienza in cucina - Dario Bressanini

<http://bressanini-lescienze.blogautore.espresso.repubblica.it>

..... non bastano dei test sulle cavie ma servono degli approfonditi studi epidemiologici, su un campione significativo di persone.

Per quel che riguarda il pesto possiamo stare tranquilli: uno studio del 2002 relativo alla tossicità del metileugenolo nei cibi osservava che le dosi a cui la sostanza è cancerogena nei topi è comunque 100-1000 volte superiore alla dose tipicamente assunta dagli esseri umani e quindi “non pone rischi di cancro significativi”, anche perché la cancerogenicità nei topi era collegata a danni subiti dal fegato causati da dosi così massicce. Danni che non sono presenti in dosi molto più basse. Un articolo più recente, del 2006, sempre sul metileugenolo nei cibi è rassicurante. Traduco “La dose più bassa somministrata ai ratti era di 37.000 microgrammi per kg corporeo per giorno.” Se anche uno mangiasse pesto due volte al giorno sarebbe esposto ad una dose 150 volte più bassa. E concludono, rassicurando, che “non vi sono effetti conosciuti che risultano dall'esposizione al metileugenolo nella dieta”.

Dal trifoglio ammuffito a diluente del sangue

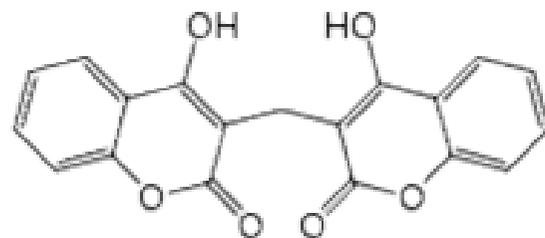
Nel 1933 un contadino, scontento, consegnò una balla di trifoglio ammuffito, un secchio di sangue non raggrumito ed una mucca morta al laboratorio del Dr. Carl Link dell'Università del Wisconsin. Sei anni più tardi e dopo molte altre balle di trifoglio ammuffito, Link e i suoi collaboratori isolarono l'anticoagulante dicumarolo, una sostanza che ritarda o impedisce la coagulazione del sangue. Quando alle mucche viene dato il trifoglio ammuffito, esse ingeriscono dicumarolo, la coagulazione del sangue è inibita e sanguinano a morte a seguito di piccoli tagli o graffi. Il dicumarolo esercita la sua azione anticoagulante interferendo con l'attività della vitamina K (Sezione 25.6D). Dopo alcuni anni dalla sua scoperta, il dicumarolo venne largamente utilizzato per curare vittime di attacchi cardiaci e pazienti a rischio di sviluppo di coaguli di sangue.

Il dicumarolo è un derivato della cumarina, un lattone che conferisce al trifoglio dolce un odore piacevole. La cumarina, che non interferisce con la coagulazione del sangue, viene trasformato in dicumarolo quando il trifoglio odoroso ammuffisce. Nella ricerca di anticoagulanti ancora più potenti, Link sviluppò la "warfarin" (nome derivato dalla Wisconsin Alumni Research Foundation), ora usa-

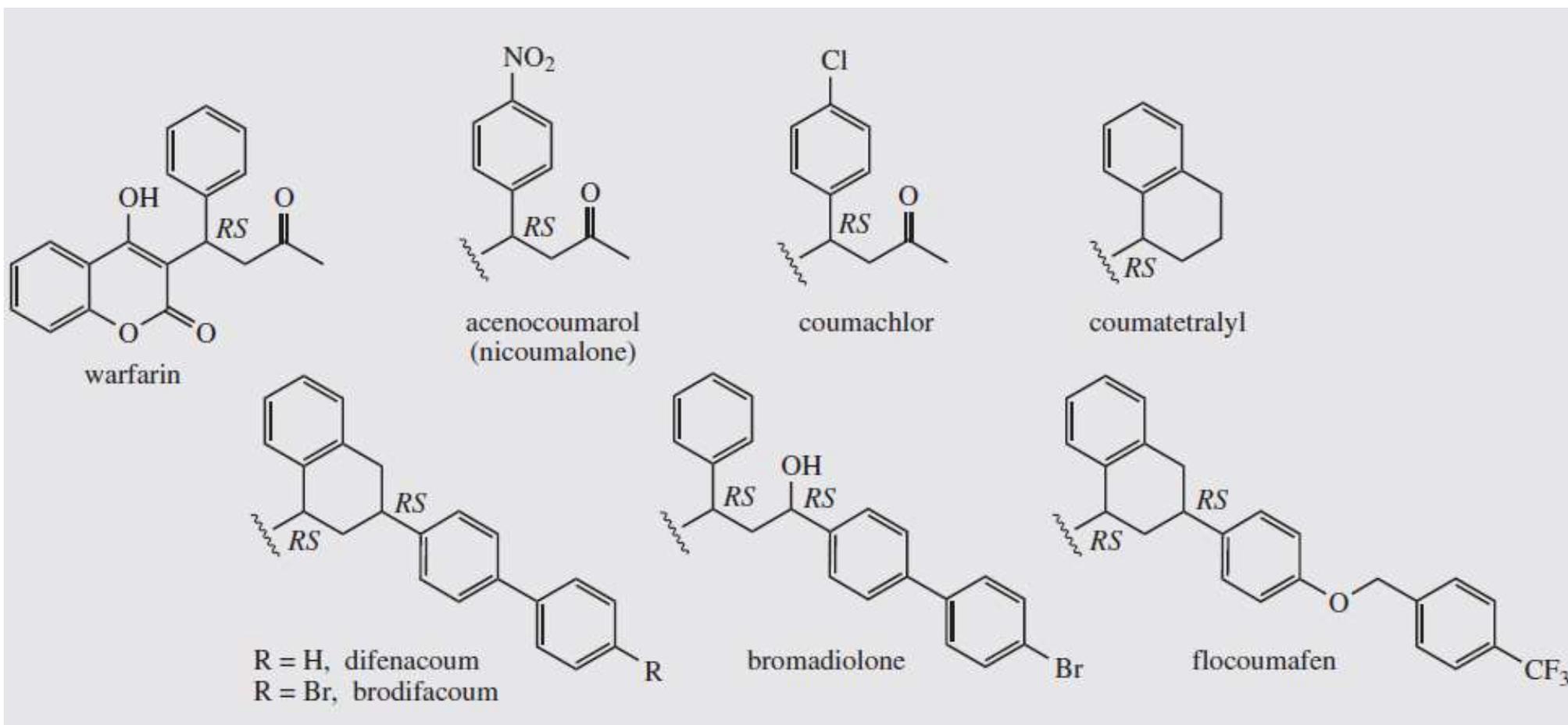


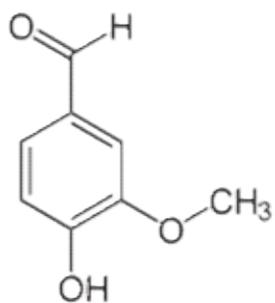
Il dicumarolo, un potente anticoagulante, fu isolato per la prima volta dalla muffa del trifoglio. (Grant Heilman/Grant Heilman Photography, Inc.)

ta come veleno per i topi. Quando i topi la ingeriscono, il loro sangue non coagula ed essi sanguinano a morte. La "warfarin" è anche usata come anticoagulante sanguigno negli esseri umani. Nel 1989 sono state prescritte più di 2700 libbre di questo "veleno per i topi" negli esseri umani. La sintesi della "warfarin" è descritta nel Problema 19.53. (Vedi anche *The Merck Index*, 12th ed., #10174).



dicumarolo

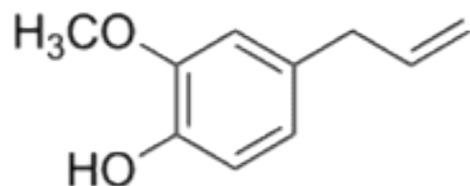




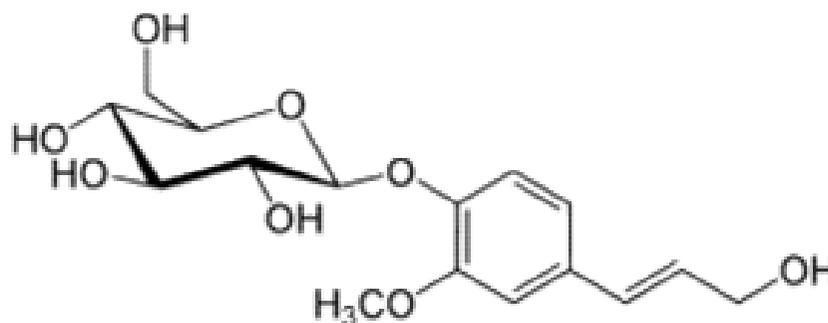
La vaniglia era coltivata nell'America Centrale già in epoca precolombiana; gli europei la scoprirono solo nei primi decenni del '500, con la conquista del Messico da parte di Hernàn Cortés, quando videro che gli aztechi la usavano come un aroma per il cioccolato.



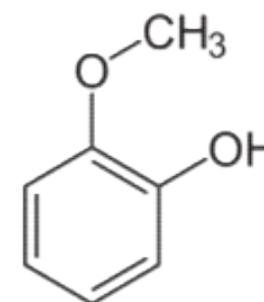
Tuttavia fu solo nel 1858 che Nicolas-Theodore Gobley identificò la vanillina come sostanza a sé, mentre nel 1874 i chimici tedeschi Ferdinand Tiemann e Wilhelm Haarmann ne ottennero la prima sintesi di laboratorio producendola a partire dalla coniferina, presto sostituita, come materiale di partenza, dal più economico eugenolo (ossidazione con KMnO_4) e poi dal guaiacolo (trattamento con formaldeide).



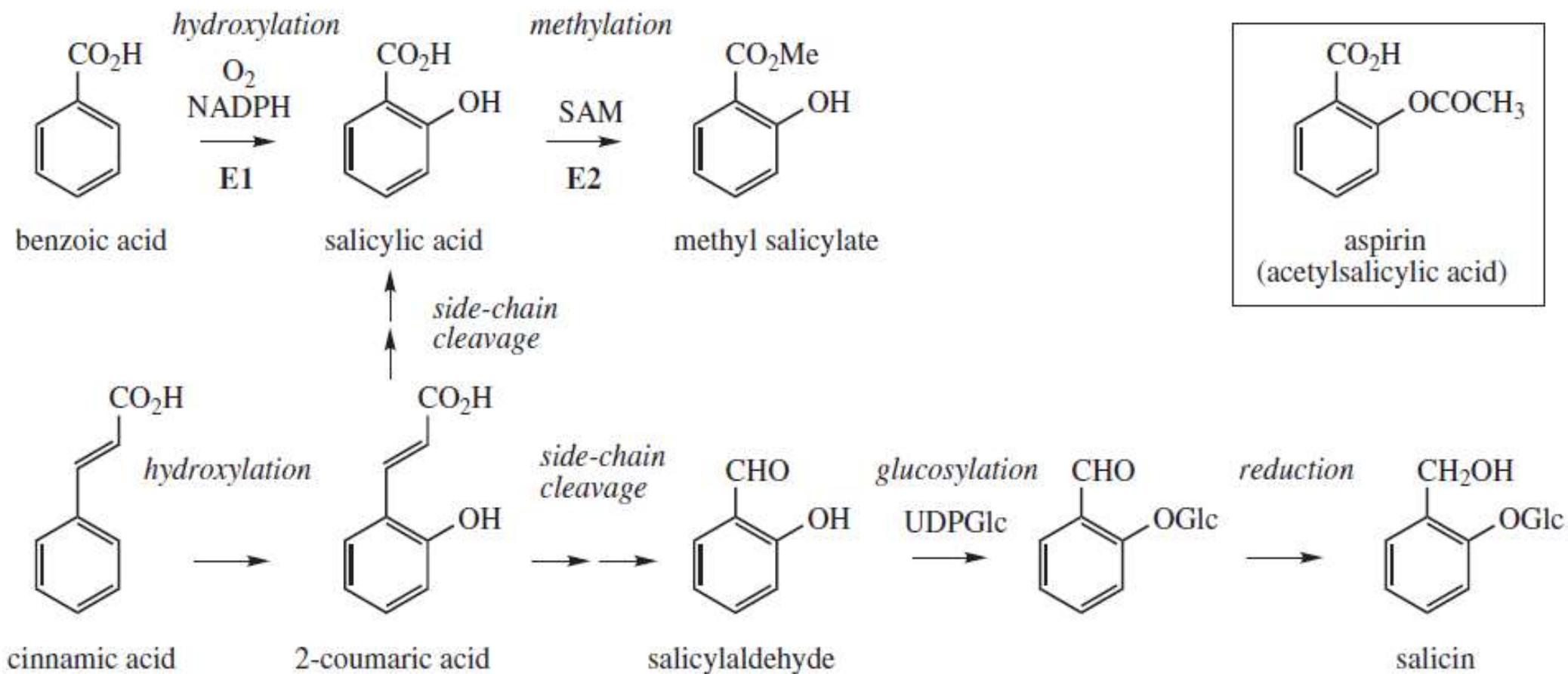
eugenolo



coniferina

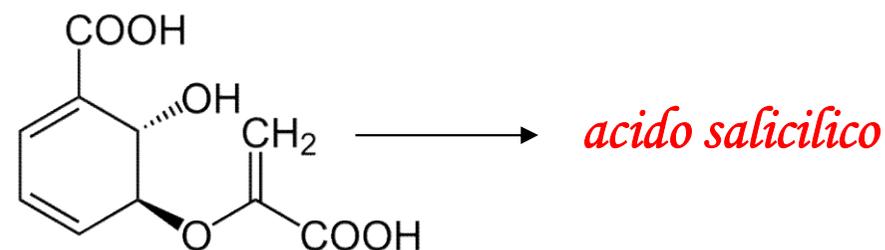


guaiacolo

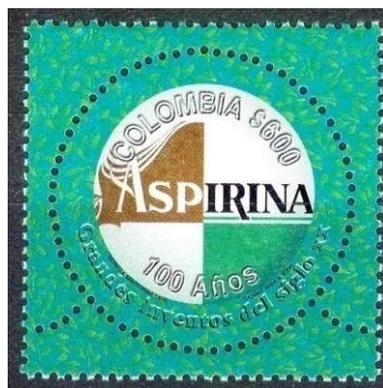


E1: benzoic acid 2-hydroxylase

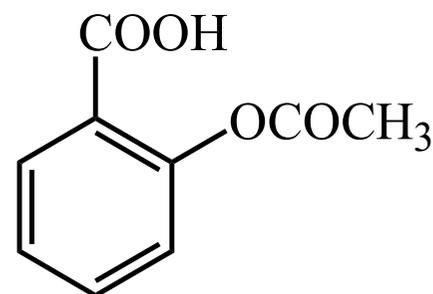
E2: salicylic acid carboxyl methyltransferase



Acido acetilsalicilico – ASA - Aspirina

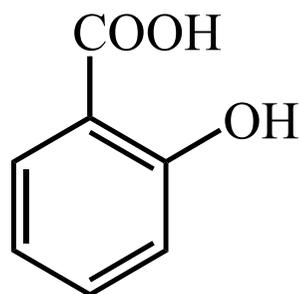


Colombia, 1999



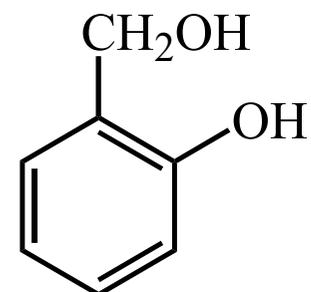
*Felix Hoffmann
(Bayer)*

*1999: Centenario della
1ª commercializzazione*



*L'attività della spirea è
dovuta ai derivati
salicilici ed ai flavonoidi*

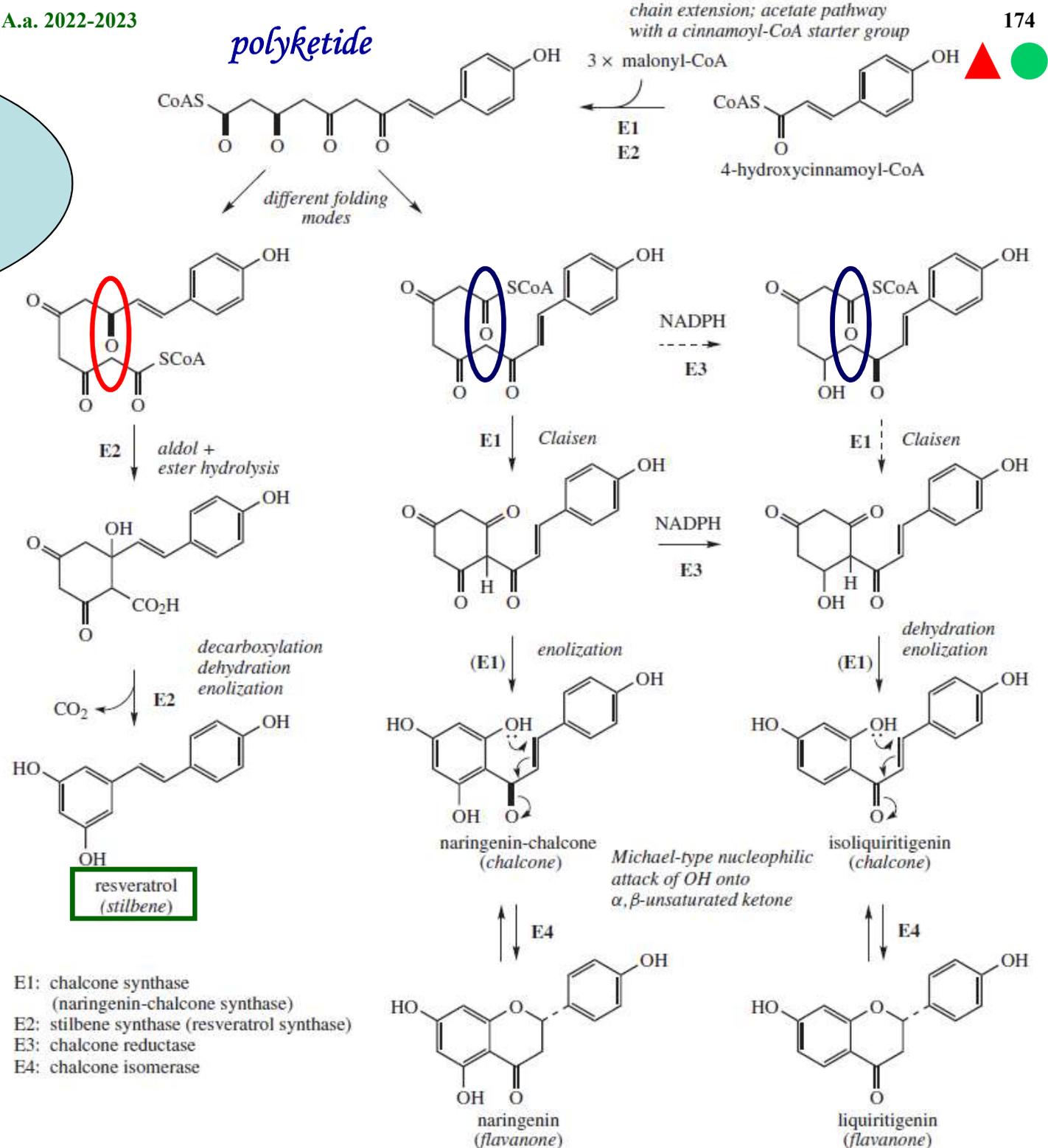
*1997: Centenario della
sintesi*



Uruguay, 1997

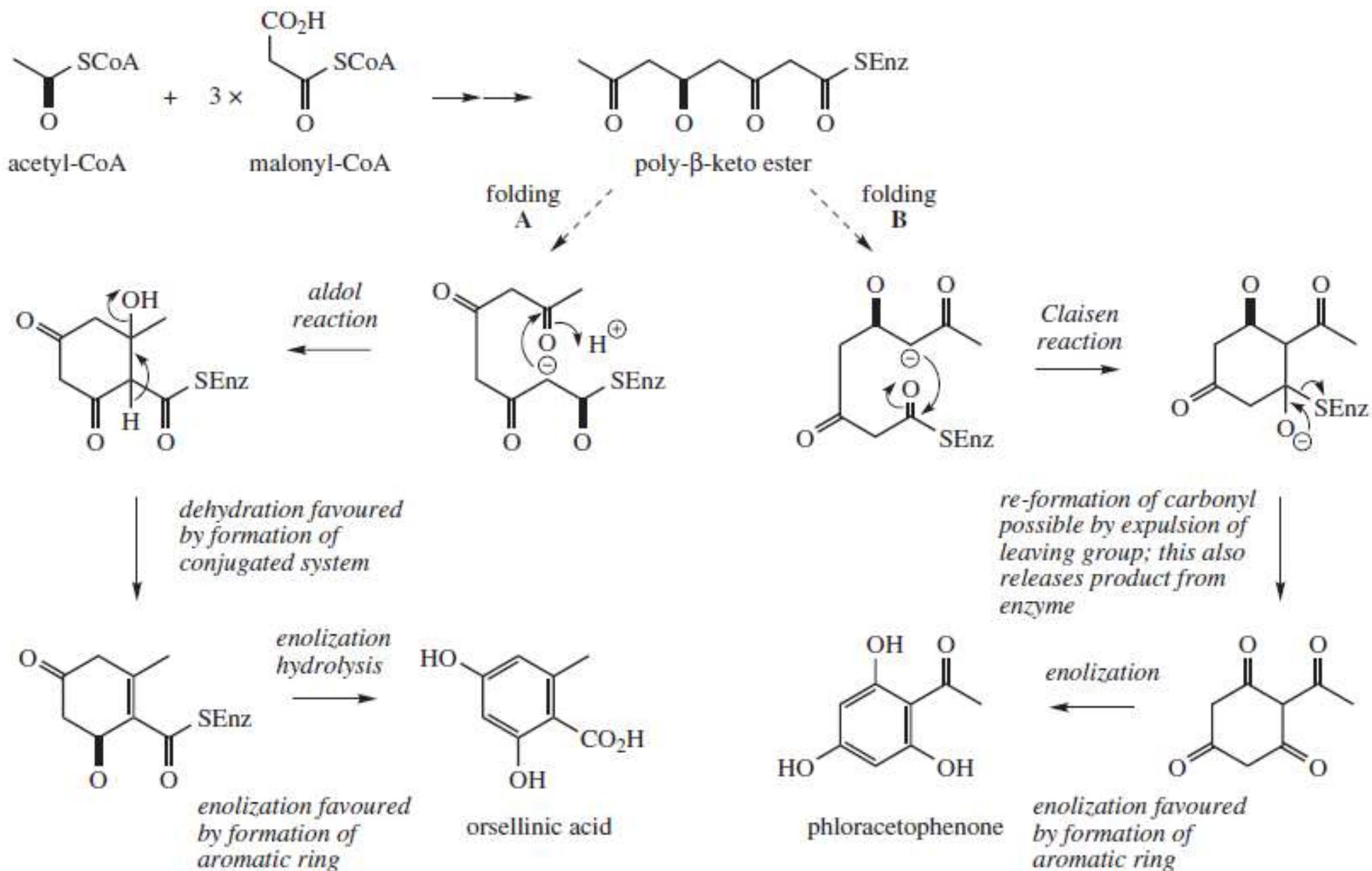


Dagli acidi cinnamici
agli stilbeni
ed ai flavonoidi



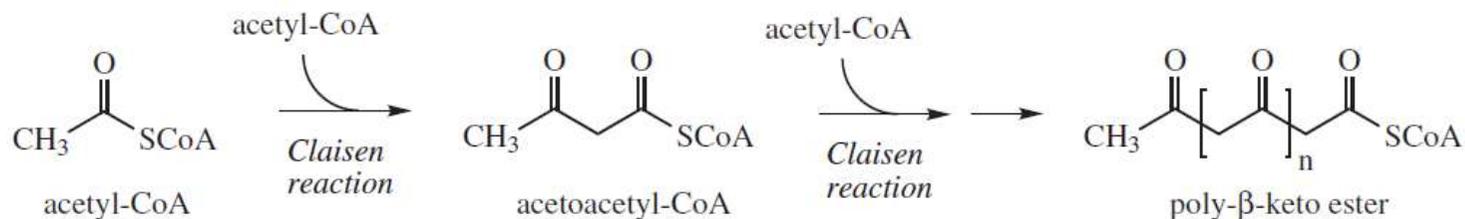


Polyketides synthesis – The acetate pathway

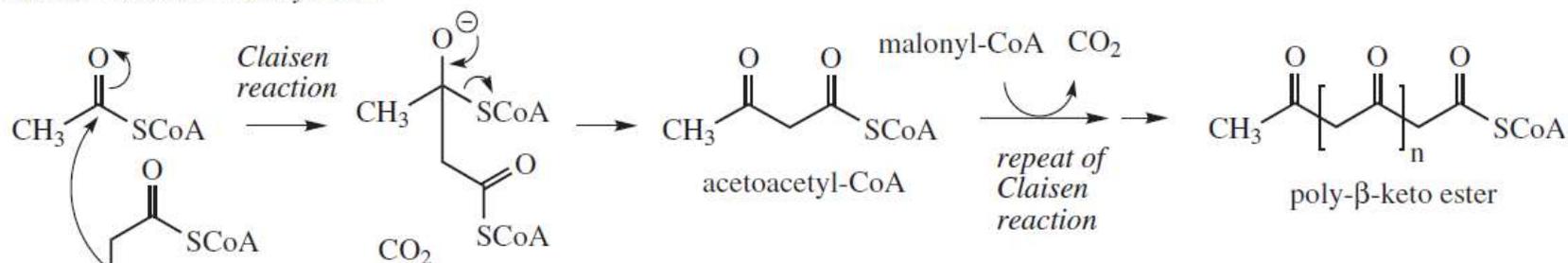




Claisen reaction: acetyl-CoA

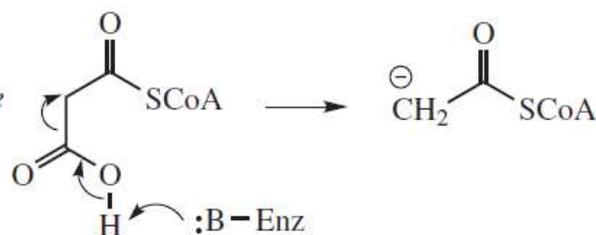


Claisen reaction: malonyl-CoA



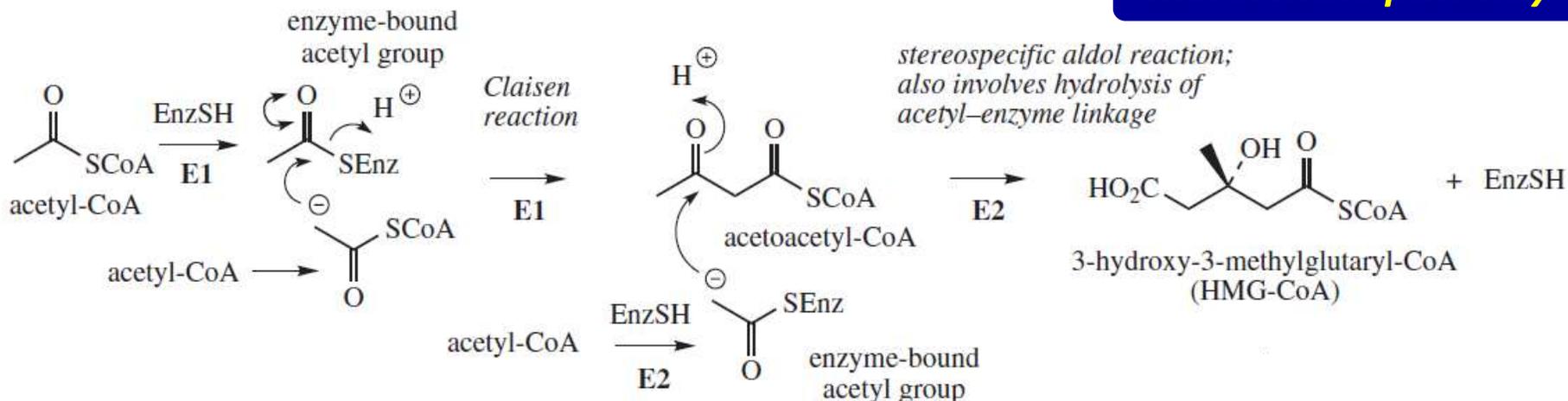
nucleophilic attack
on carbonyl with
simultaneous loss of CO_2

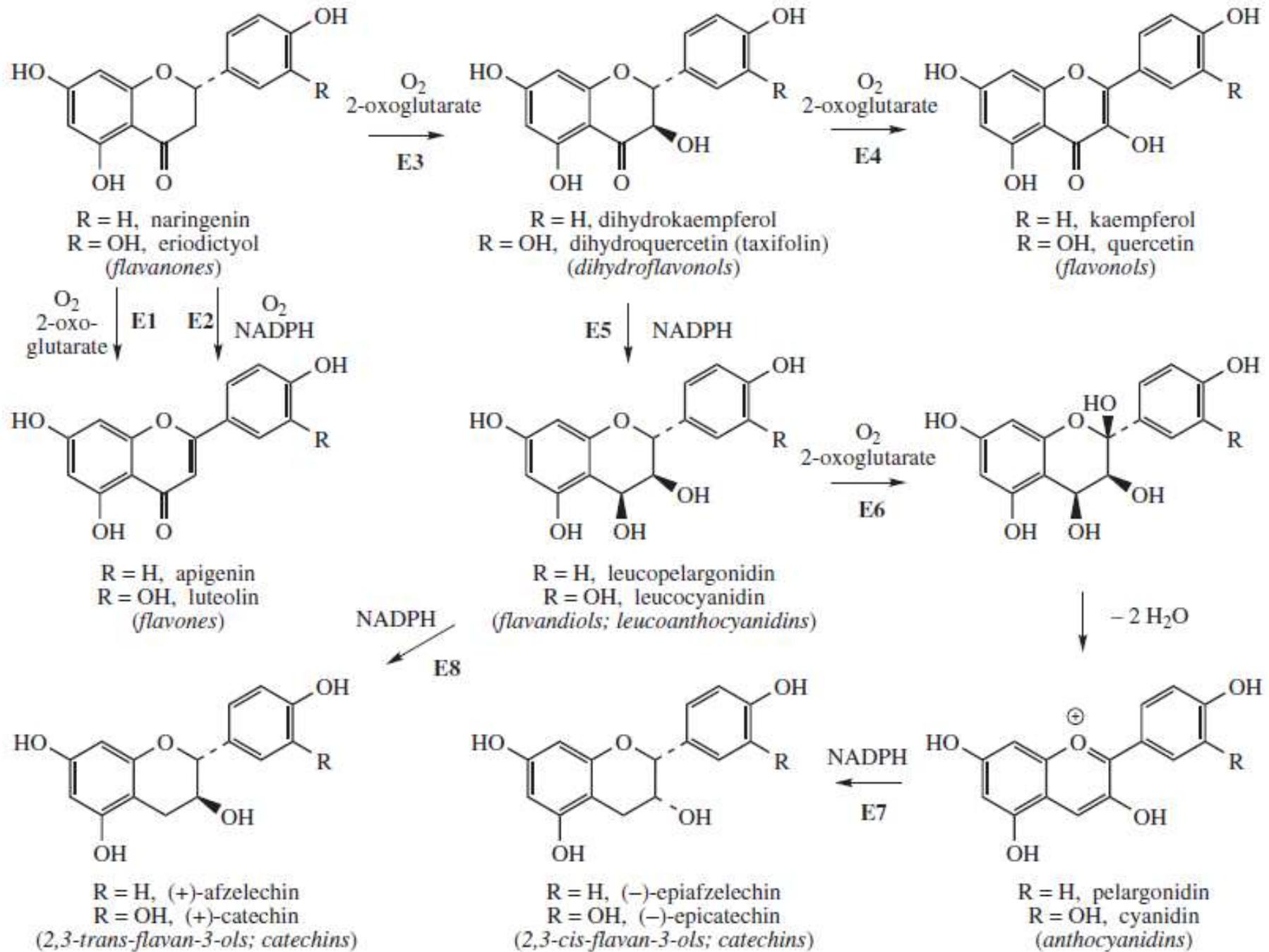
alternatively, enzyme
generates transient
enolate anion



Acetate pathway

Mevalonate pathway



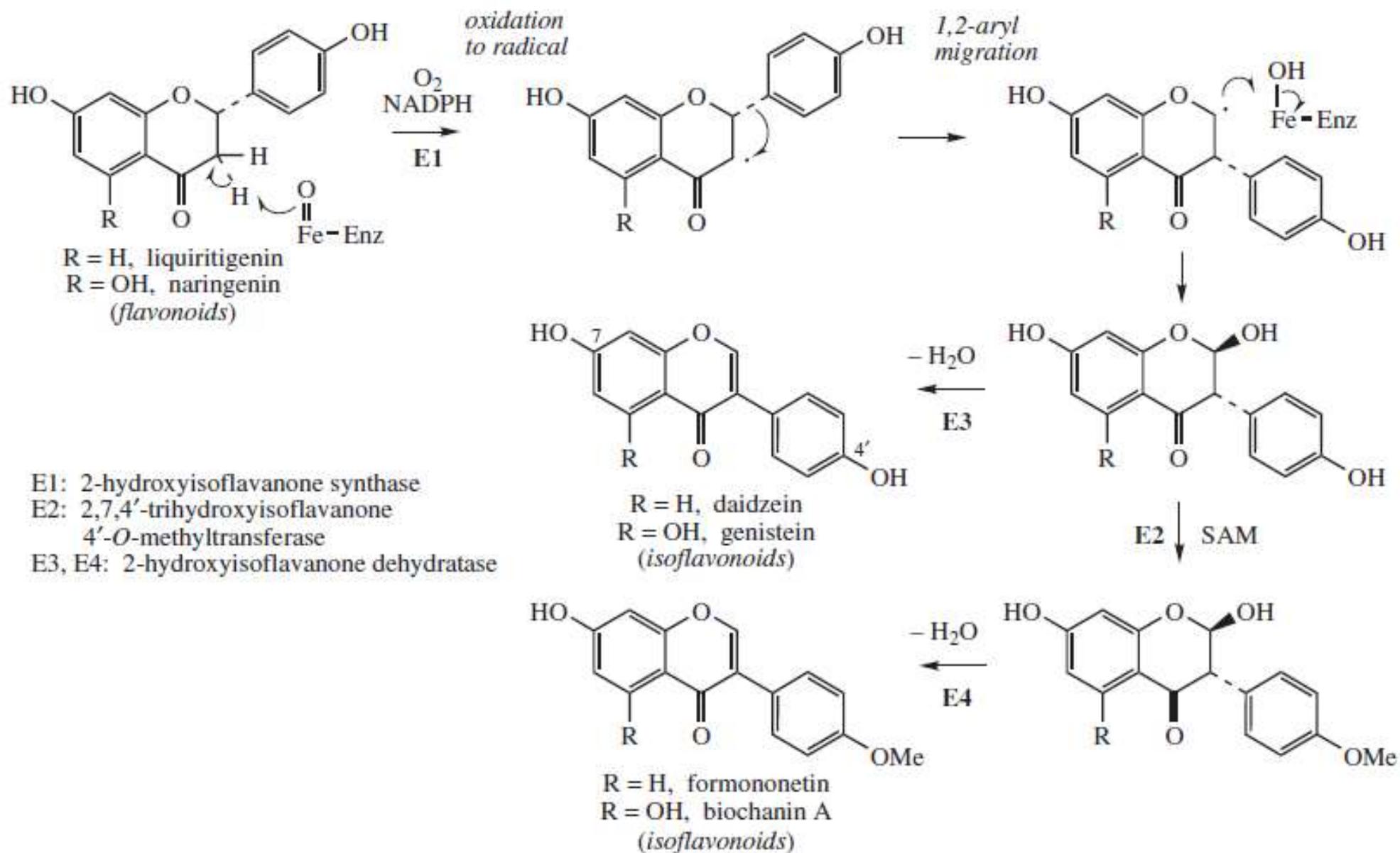


E1: flavone synthase I
 E2: flavone synthase II
 E3: flavanone 3-hydroxylase
 E4: flavonol synthase

E5: dihydroflavanol 4-reductase
 E6: anthocyanidin synthase (leucoanthocyanidin dioxygenase)
 E7: anthocyanidin reductase
 E8: leucoanthocyanidin reductase

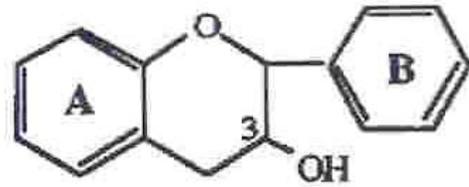


Isoflavonoidi





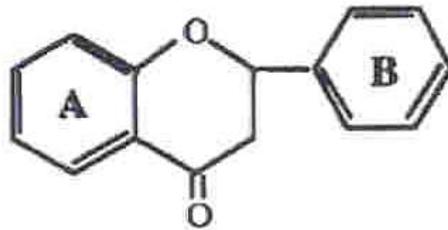
Flavonoidi
Bioflavonoidi
Vitamina P



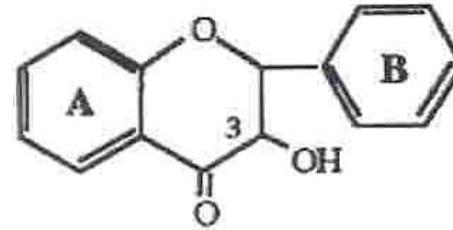
flavanolo (flavan-3-olo)



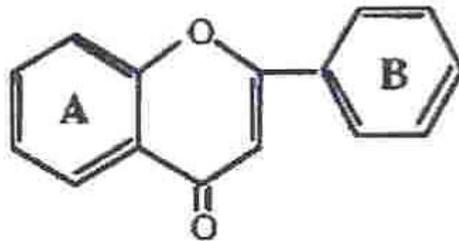
flavandiolo (flavan-3,4-diolo)



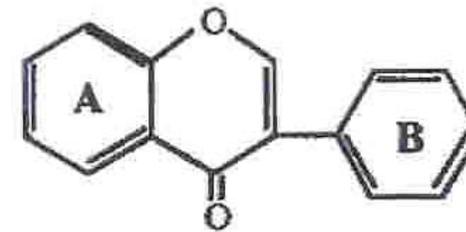
flavanone



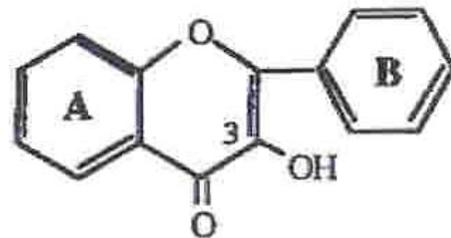
flavanonolo (flavanone-3-olo)



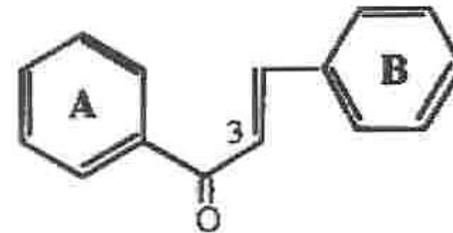
flavone



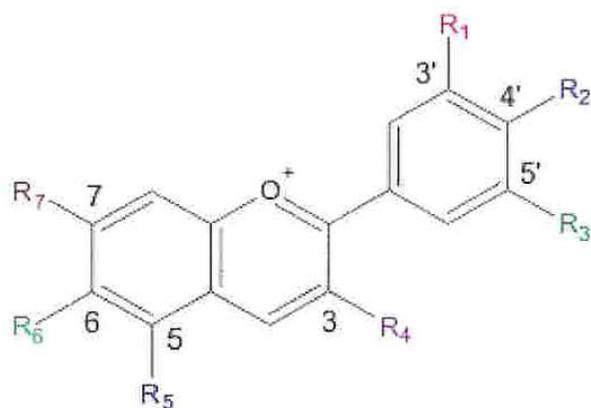
isoflavone



flavonolo (flavone-3-olo)



calcone (anello aperto)



catione flavilio

Antocianine

(glicosidi)

Antocianidine

(agliconi)

Antocianidina	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
Aurantidinina	-H	-OH	-H	-OH	-OH	-OH	-OH
6-Idrossicianidina	-OH	-OH	-H	-OH	-OH	-OH	-OH
Cianidina	-OH	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OH
6-Idrossidelfinidina	-OH	-OH	-OH	-OH	-OH	-OH	-OH
Delfinidina	-OH	-OH	-OH	-OH	-OH	-H	-OH
Europinidina	-OCH ₃	-OH	-OH	-OH	-OCH ₃	-H	-OH
Tricetinidina	-OH	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-OH
Luteolinidina	-OH	-OH	-H	-H	-OH	-H	-OH
Apigeninidina	-H	-OH	-H	-H	-OH	-H	-OH
Pelargonidina	-H	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OH
Malvidina	-OCH ₃	-OH	-OCH ₃	-OH	-OH	-H	-OH
Peonidina	-OCH ₃	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OH
Petunidina	-OH	-OH	-OCH ₃	-OH	-OH	-H	-OH
Rosinidina	-OCH ₃	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OCH ₃



Flavonoidi e antocianine



I colori del benessere

Blu

(antocianine,
carotenoidi,
vitamina C,
potassio
e magnesio)

melanzane,
radicchio,
fichi, frutti di
bosco (lamponi,
mirtilli, more,
ribes), prugne,
uva nera



Viola

Verde

(clorofilla,
carotenoidi,
magnesio, vitamina
C, acido folico
e luteina)

asparagi, agretti,
basilico, bieta,
broccoli, cavoli,
cardioli, cetrioli,
cicoria, lattuga,
rucola, prezzemolo,
spinaci, zucchine,
uva bianca, kiwi



Bianco

(polifenoli,
flavonoidi,
composti solforati
nella cipolla e
nell'aglio, potassio,
vitamina C, selenio
nei funghi)

aglio, cavolfiore,
cipolla, finocchio,
funghi, mele,
pere, porri,
sedano



Giallo

Arancio

(flavonoidi,
carotenoidi,
vitamina C)

arance, limoni,
mandarini,
pompelmi,
melone, liti,
albicocche,
pesche, nespole,
carote,
peperoni, zucca,
mais



Rosso

(licopene e
antocianine)

pomodori, rape,
ravanelli,
peperoni,
barbabietole,
anguria,
arance rosse,
ciliegie, fragole.



Flavones: An important scaffold for medicinal chemistry

M. Singh et al. / European Journal of Medicinal Chemistry 84 (2014) 206–239

