

# *Alcaloidi*



# Alcaloidi

1805

*In Westfalia, Friedrich Sertürner, un assistente di farmacia, isolò la morfina, determinando un notevole passo avanti in chimica ed in farmacologia.*

1817

1821

*Utilizzando il metodo sviluppato da Sertürner, i farmacisti Pierre Joseph Pelletier e Joseph Benaimé Caventou isolarono diversi altri alcaloidi, tra i quali la brucina, la chinina e la caffeina.*

1818/9

*W. Meissner, farmacista, coniò per primo il termine di “**alcaloide**”, osservando che questi composti assomigliavano, nel comportamento, agli alcali.*

1910

*Winterstein e Trier fornirono una definizione di “alcaloidi” basata sulle seguenti caratteristiche che tali composti dovevano possedere:*

- (1) greater or lesser toxicity, which acts primarily on the central nervous system (CNS),*
- (2) a basic character,*
- (3) an heterocyclic nitrogen as an ingredient,*
- (4) a synthesis from amino acids or their immediate derivatives  
(in particular: ornithine, lysine, phenylalanine, tryptophan).*
- (5) a limited distribution in nature.*
- (6) an origin from the vegetal kingdom*

*Further definitions:*

- any group of complex heterocyclic nitrogen compounds which have strong physiological activity, are often toxic, and retain their own basic chemical properties.*
- nitrogen-containing compounds derived from plants and animals.*
- biogenic, nitrogen-containing and mostly N-heterocyclic compounds.*

*In this definition it is also stated that amino acids, peptides, nucleosides, amino sugars and antibiotics are not considered to be alkaloids.*



## True alkaloids

*True alkaloids derive from amino acids and share a nitrogen heterocyclic ring.*

*The primary precursors of true alkaloids are L-ornithine,*

*L-lysine, L-phenylalanine/L-tyrosine, L-tryptophan and L-histidine.*

*Generally, decarboxylated amino acids are condensed with a non-nitrogenous structural moiety.*

*All true alkaloids have a bitter taste and appear as a white crystalline substance, with the exception of nicotine which is a brown liquid.*

*True alkaloids form water-soluble salts, and may occur in plants in the free state, as salts or as N-oxides.*

*These alkaloids occur in a limited number of species.*

*True alkaloids are highly reactive substances with biological activity even in low doses.*



## *Protoalkaloids*

*Protoalkaloids are compounds in which the N atom derived from an amino acid is not part of the heterocycle.*

## *Pseudoalkaloids*

*Pseudoalkaloids are compounds the basic carbon skeleton of which is not derived from amino acids.*

*Pseudoalkaloids derive their nitrogen atoms from transaminations.*

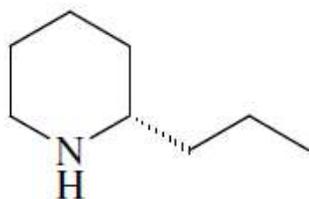


Gli alcaloidi rappresentano la classe di metaboliti secondari più varia e, in un certo senso, disomogenea, per quanto riguarda la struttura.

Sono noti più di **5000** esemplari, che vanno da strutture molto semplici come la coniina (**Alk1**) alcaloide *piperidinico* presente nella cicuta, a strutture relativamente più complesse, come ad es. l'efedrina (**Alk2**, alcaloide *fenilalaninico*), fino a strutture estremamente complesse come quella della batracotossina (**Alk3**), alcaloide *steroidico* (o *steroideo*) presente nella rana della Colombia, che esplica una formidabile azione neurotossica.

*Pseudoalkaloid*

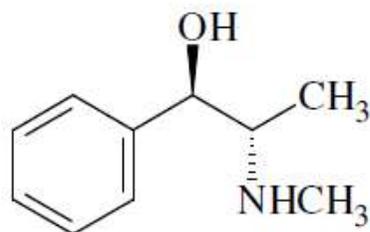
*Protoalkaloid*



**Alk1**

**Coniina**

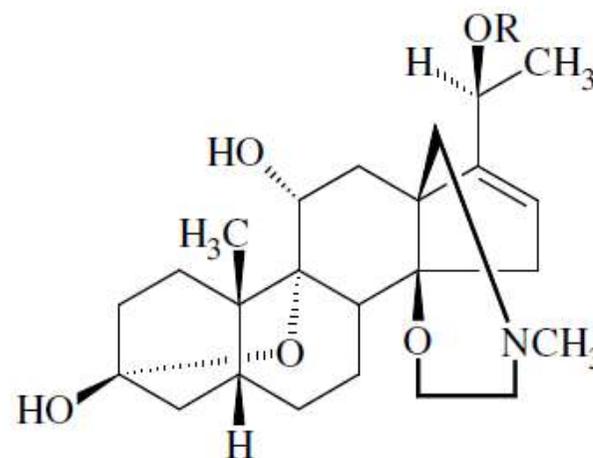
(alcaloide polichetidico)



**Alk2**

**Efedrina**

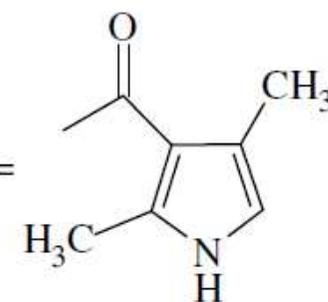
(alcaloide fenilalaninico)



**Alk3**

Batracotossina A R = H

Batracotossina R =



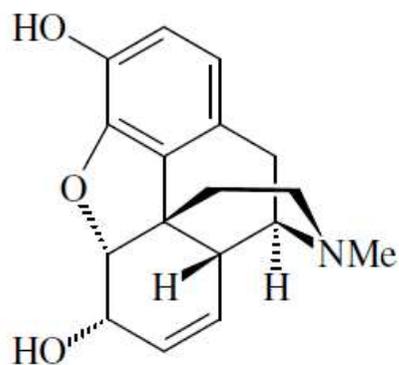
(alcaloide steroidico)



L'interesse da sempre rivolto verso questi composti è dovuto alla loro attività estremamente variegata che, fin dai tempi più remoti, ne ha decretato il loro uso come:

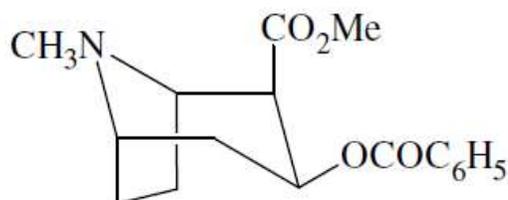
- |                                |   |
|--------------------------------|---|
| -- veleni                      | es. coniina ( <b>Alk1</b> ), batracotossina ( <b>Alk3</b> ) |
| -- stupefacenti (euforizzanti) | es: morfina ( <b>Alk4</b> ), cocaina ( <b>Alk5</b> )        |
| -- allucinogeni                | es: mescalina ( <b>Alk6</b> ), LSD* ( <b>Alk7</b> )         |
| -- farmaci                     | es: efedrina ( <b>Alk2</b> )                                |

\* L'LSD è un derivato sintetico (*N,N*-dietilammide dell'acido lisergico); quindi è un prodotto di "semisintesi"



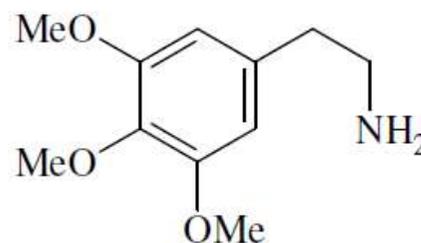
Alk4

Morfina



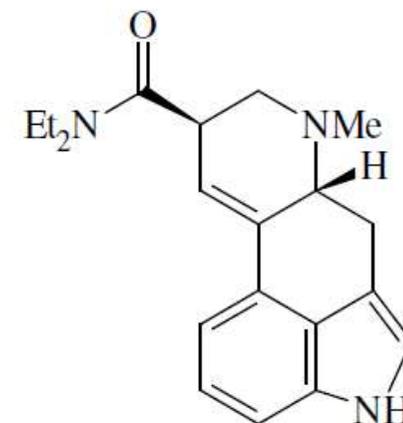
Alk5

Cocaina



Alk6

Mescalina



Alk7

LSD



SOCRATES' death in 399 BC was the result of consumption of *hemlock* (*Conium maculatum*) which contains the alkaloid *coniine*.

*The roots of the mandrake plant*, known for their sedative properties from the time of HIPPOCRATES (ca. 400 BC) and also used as a deadly poison during Elizabethan times.

*The leaves of the coca plant*, which were chewed as an aid to stamina and as part of ceremonies in South America over 5000 years ago

*Plants with hallucinogenic properties* were used in the preparation of “magic potions” by the Aztec Indians.

The compounds responsible for these physiological effects in man were isolated during the 19th and early 20th centuries and were identified as *scopolamine*, *cocaine*, and *amides of lysergic acid*, respectively.

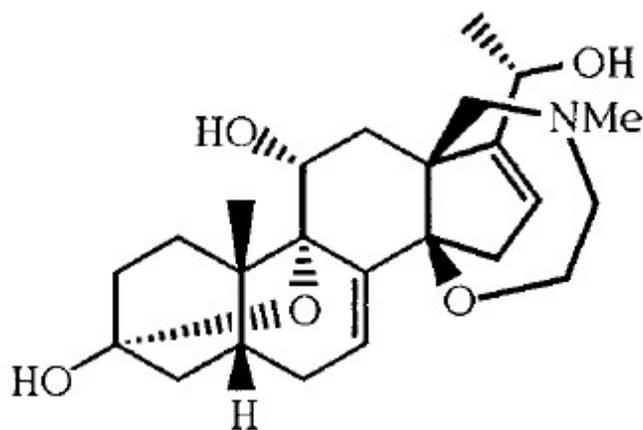
Other historical medicinal uses include:

- *extracts from the bark of Cinchona officinalis*, which have been employed as antimalarials;
- *extracts derived from the opium poppy Papaver somniferum*, which possess powerful analgesic properties. It has been reported that extracts of the milky latex material that exudes from the cut unripe seed capsule of the opium poppy were used by the early Egyptians for medicinal purposes.

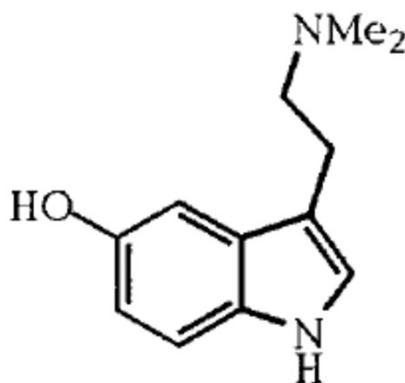


## Alcaloidi di origine animale

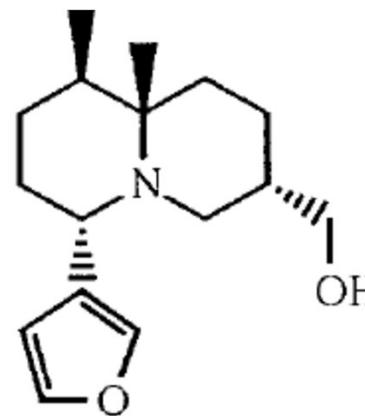
- **batrachotoxinin A** (3), a steroidal alkaloid from the Colombian arrow-poison frog (*Phyllobates aurotaenia*),
- **bufotenine** (4), a tryptamine-type alkaloid from the common European toad,
- **(-)-deoxynuphradine and (-)-castoramine** (5) from the Canadian beaver (*Castor fiber* L.),
- **muscopyridine** (6) from the scent gland of the musk deer (*Moschus moschiferus*).



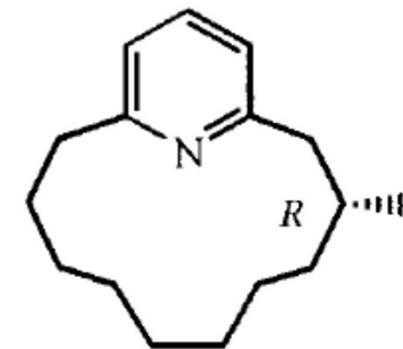
3 Batrachotoxinin A



4 Bufotenine



5 Castoramine

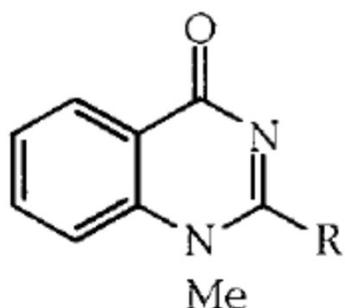


6 Muscopyridine

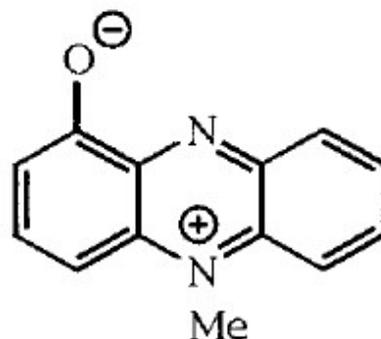


## Alcaloidi di origine animale o fungina

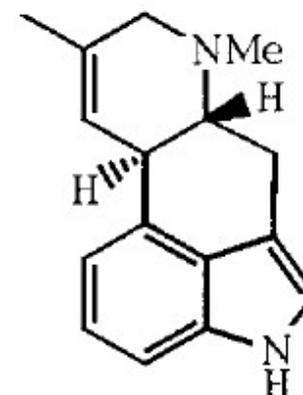
Alkaloids have also been identified from arthropod, bacterial, and fungal origins. For example, the quinazoline alkaloids, **glomerine** (7a) and **homoglomerine** (7b) discharged from the dorsal glands of the European millipede (*Glomeris marginata*), the deep-blue colored alkaloid **pyocyanine** (8), isolated from the bacterium *Pseudomonas aeruginosa*, and **agroclavine** (9), produced by the fungi *Claviceps purpurea* and *Aspergillus fumigatus*.



7a R = Me; Glomerine  
b R = Et; Homoglomerine



8 Pyocyanine



9 Agroclavine



## Perché le piante sintetizzano alcaloidi?

Early on in the 19th century, pharmacists, chemists and botanists addressed the question as to why plants synthesize alkaloids. Why is it that a single plant species produces a specific alkaloid and none of the closely related species produce the same alkaloid? The philosopher Immanuel Kant (1724–1804) had stated: “Nature never does anything superfluous and does not wastefully use resources not meant for specific purposes. . . Everything that Nature itself arranges has good reason”. The upcoming Darwinism in the middle of the 19th century may have sharpened this statement and Ernst Stahl (1888) in his famous book on “Pflanzen und Schnecken” formulated the opinion of that century on the “*raison d’être*” of secondary compounds by writing: “So the great differences in the composition of the excretes and therewith also the metabolic processes will be placed closer to our understanding, if we look at these excretes as defense compounds which were gained in the struggle with the animal kingdom. The animal world had not only major impact on the morphology of the plant but also on their chemistry”. Furthermore, the great international authority in botany Pfeffer (1897) sums up: “These, in some cases extremely poisonous metabolites, have obviously mainly ecological purposes, be it that they prevent grazing by animals or the intrusion by parasites”

The new century, the 20th, saw a complete change in paradigm with regards to this question, it was the chemists who brought about this change in thinking about the “*raison d’être*” of alkaloids. Interestingly it was started by a successful Swiss alkaloid chemist Amé Pictet, organic chemist of the University of Geneva, after whom the important Pictet-Spengler reaction was named. Between 1905 and 1907 Pictet formulated his “fecal theory” for the formation of alkaloids, which specifically suggested the disintegration of complex nitrogen-containing tissue components, as for instance protein, “nucleins” chlorophyll, etc. leads to relatively simple basic constituents. These products undergo subsequent increases in complexity by condensing with other compounds that exist side by side within the plant cell. Alkaloids are therefore excretion, waste and fecal products (Pictet, 1905; Pictet and Court, 1907). In a well documented experi-



## *Perché le piante sintetizzano alcaloidi?*

End product of the metabolism or waste products

Protective agent for the plants against attack by predators (parasites or herbivore)

Storage reservoir of nitrogen for protein synthesis

Plants stimulants and regulators in activities such as growth, metabolism and reproduction.

Detoxification agents, which render harmless certain substances, accumulation of which might cause damage to the plant.



# Classificazione

A] Poichè la stragrande maggioranza degli alcaloidi deriva da ammino acidi, la classificazione più comune è proprio quella basata sull'a.a. di origine:

- alcaloidi derivanti dall'ornitina
- alcaloidi derivanti dalla lisina
- alcaloidi derivanti dalla fenilalanina
- alcaloidi derivanti dalla tirosina
- alcaloidi derivanti dal triptofano
- alcaloidi derivanti dall'istidina

Tuttavia esistono numerosi termini che non rientrano in questa tipologia, e che pertanto sono talora definiti come “pseudoalcaloidi”:

- alcaloidi polichetidici
- alcaloidi terpenoidici
- alcaloidi steroidei
- alcaloidi purinici
- alcaloidi derivati dall'acido nicotinico (\*)
- alcaloidi di natura diversa

(\*) Negli animali l'acido nicotinico viene sintetizzato a partire dal triptofano

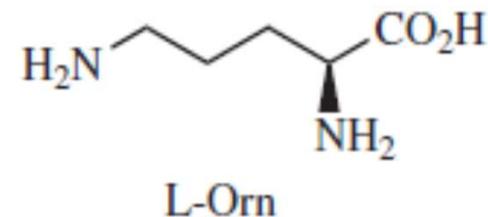


# Classificazione

## B] Classificazione chimico/strutturale:

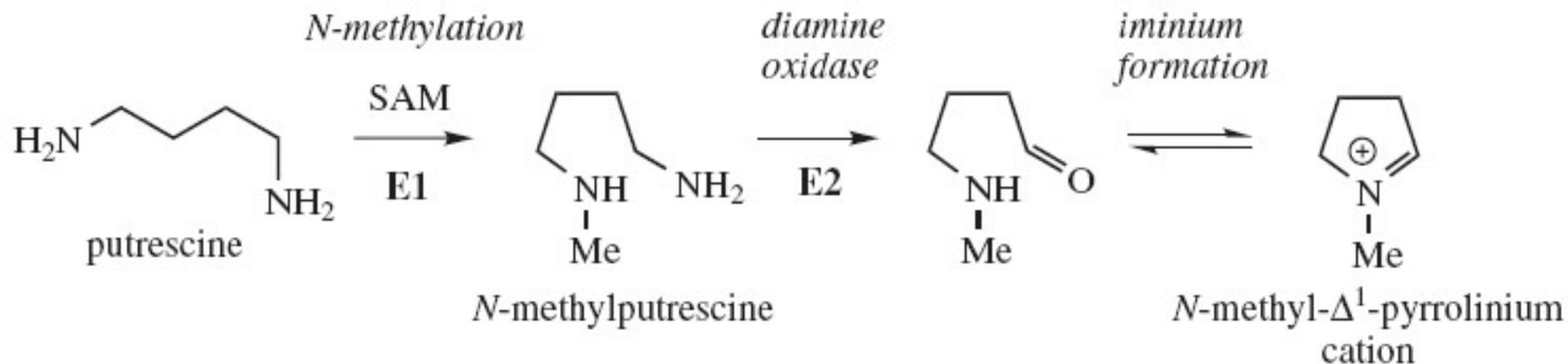
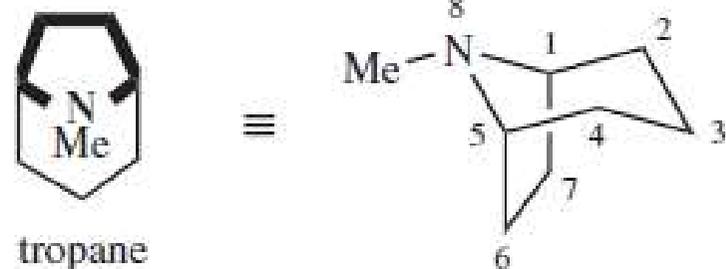
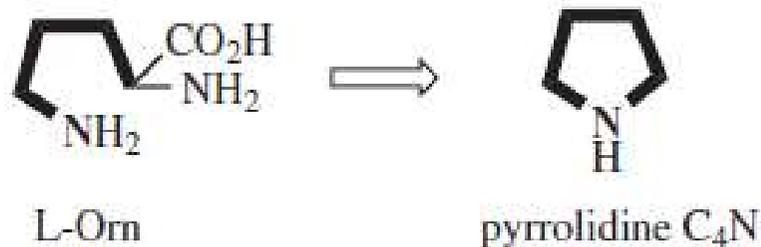
- alcaloidi alifatici
- alcaloidi aromatici (con nucleo benzenico, derivati dalla 2-feniletilammina)
- alcaloidi ad anello pirrolico o pirrolidinico
- alcaloidi anello piridinico o piperidinico
- alcaloidi ad anello indolico
- alcaloidi ad anello chinolinico
- alcaloidi ad anello isochinolinico
- alcaloidi ad anello imidazolico
- alcaloidi ad anello purinico
- alcaloidi a nucleo tropanico (condensaz. di un anello pirrolidinico con uno piperidinico)
- alcaloidi a nucleo fenantrenico
- alcaloidi a nucleo naftofenantridinico
- alcaloidi terpenoidici
- alcaloidi steroidei

# Alcaloidi derivanti dall'Ornitina

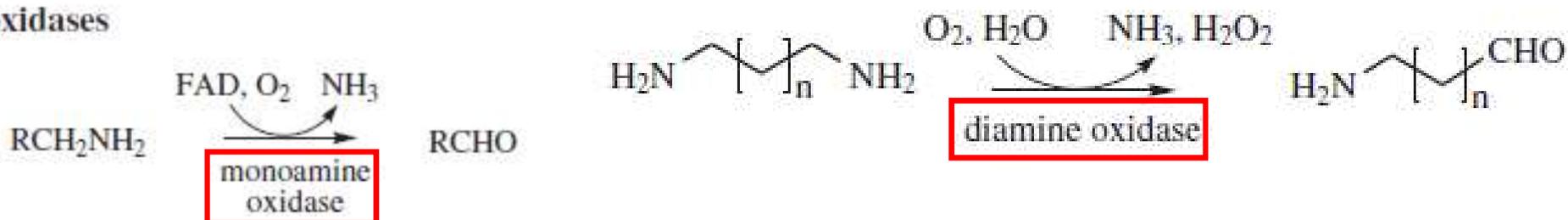


Amminoacido precursore	Sottoclasse	Nucleo eterociclico	Esempio
<b>Ornitina</b>	Pirrolidinici		Igrina Cuscoigrina
	Tropanici		Cocaina Iosciamina Scopolamina
	Pirrolizidinici		Retronecina

*Biosintesi  
degli  
alcaloidi  
tropanici*

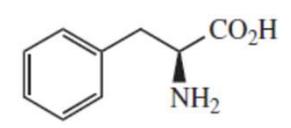


Amine oxidases

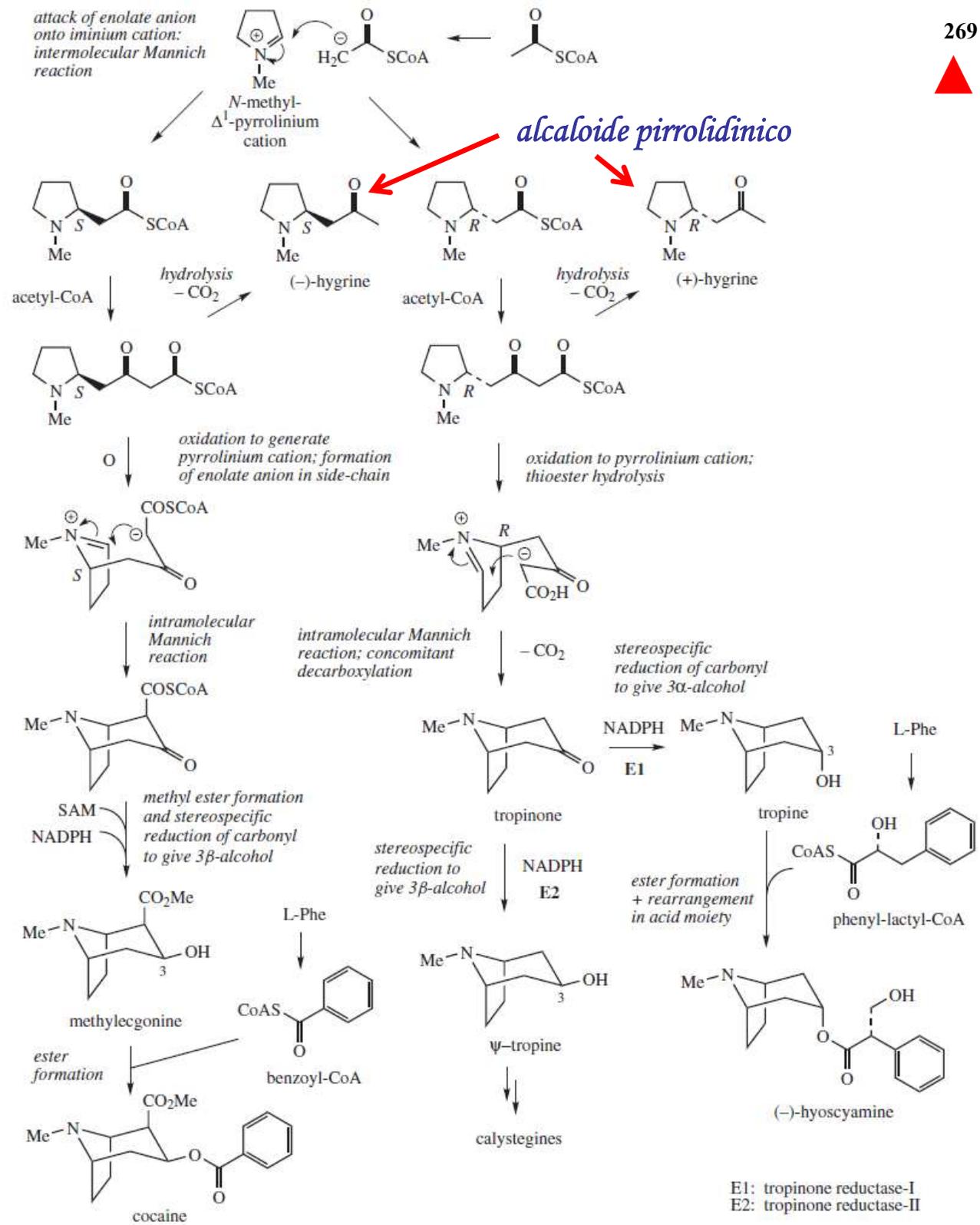
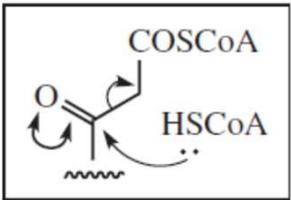




**Biosintesi degli alcaloidi tropanici**



eliminazione di NH<sub>3</sub>  
β-ossidazione degli acidi grassi





# *Erythroxylum Coca*

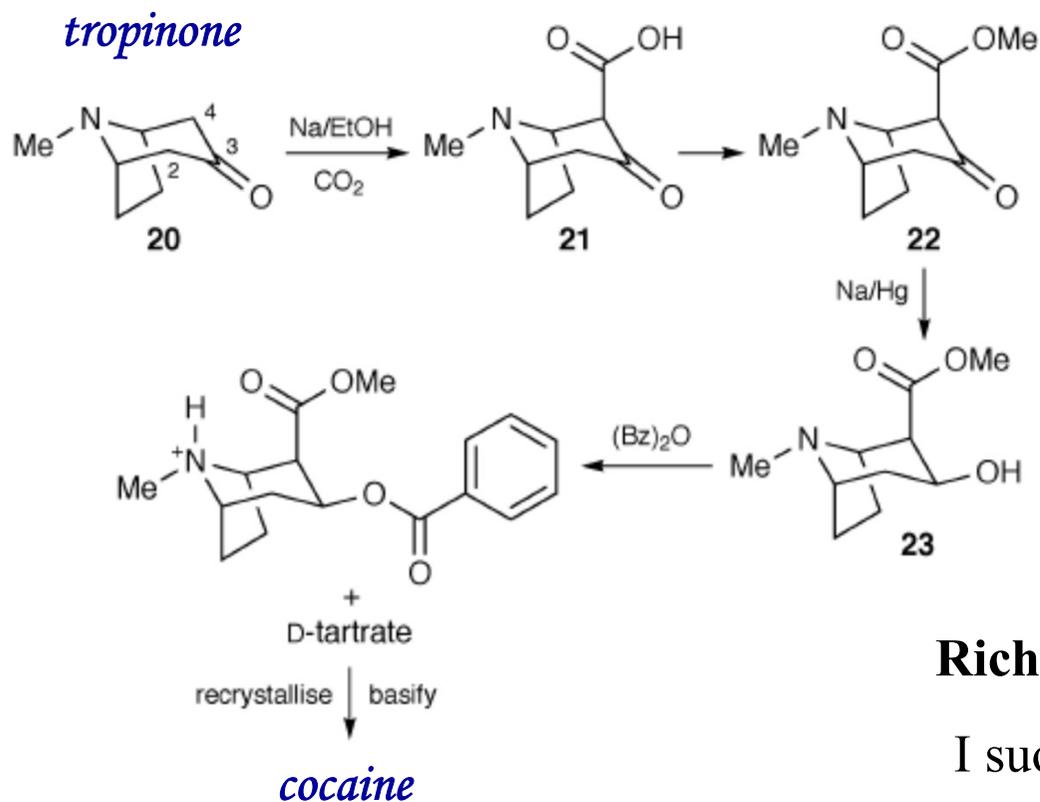
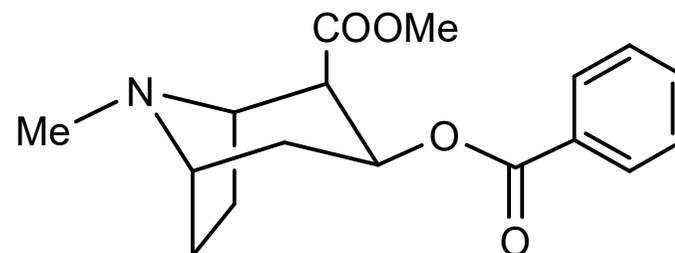
*“erythro” deriva dal greco = “rosso”*



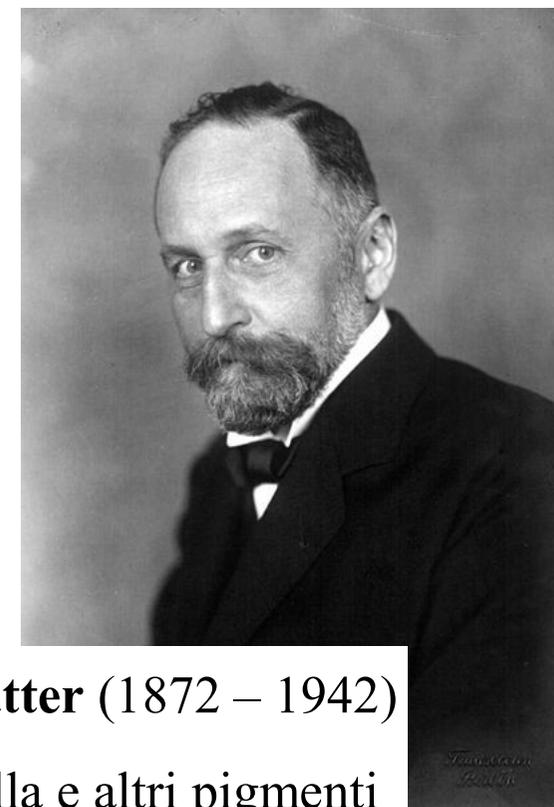


# Cocaina

## Sintesi di laboratorio



## Sintesi di Willstatter

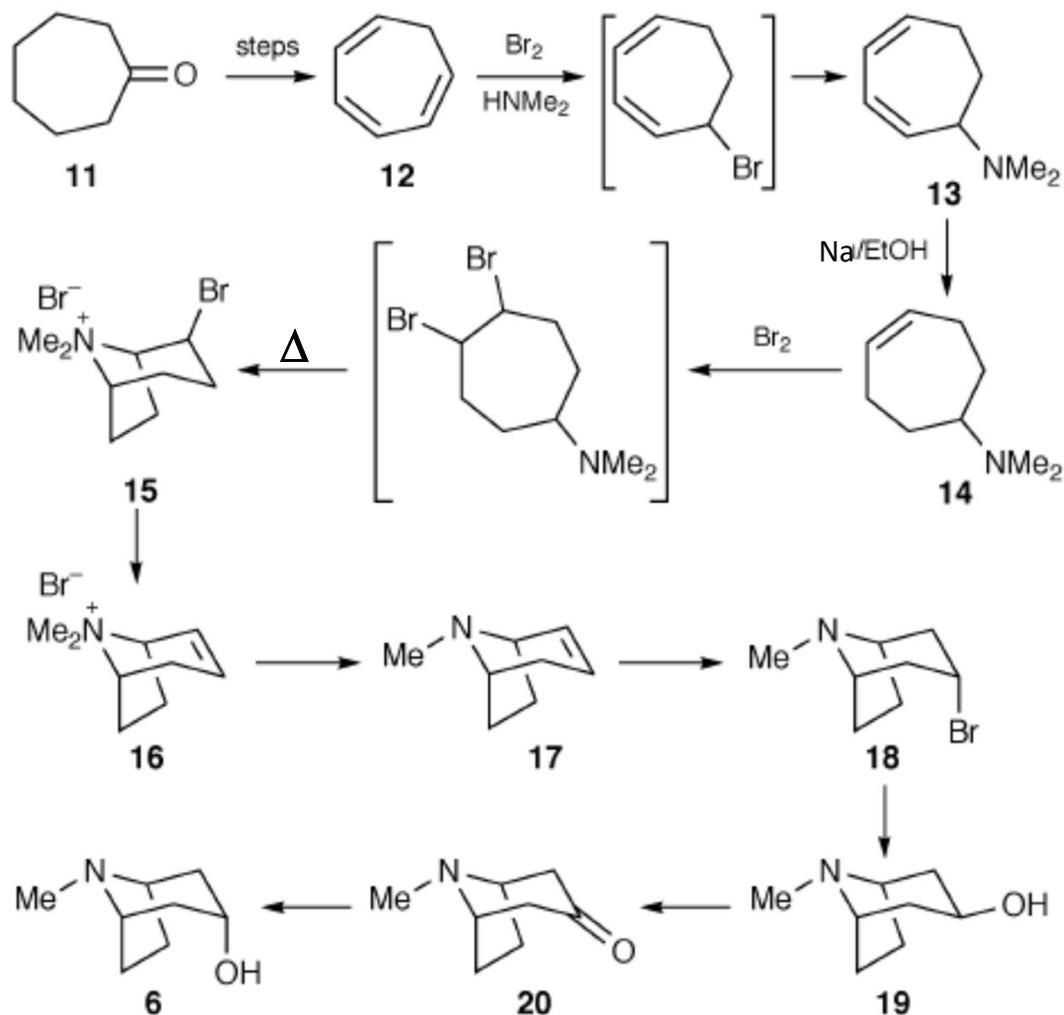


**Richard Martin Willstätter (1872 – 1942)**

I suoi studi sulla clorofilla e altri pigmenti vegetali gli valsero nel 1915 il [Premio Nobel per la Chimica](#).

# Cocaina

## Sintesi del tropinone

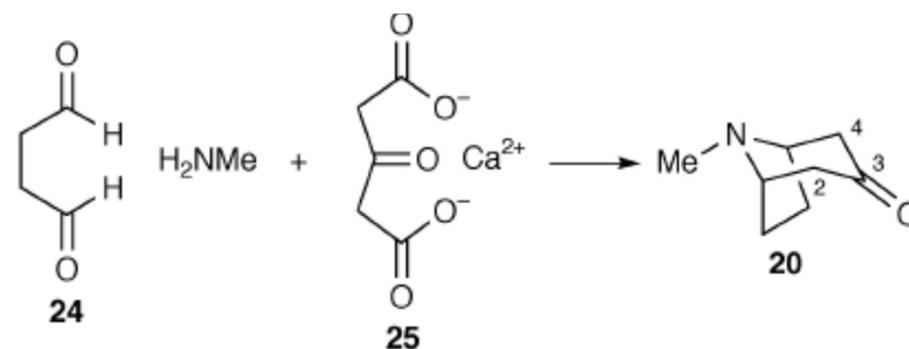


*Sintesi di Willstatter (1901)*



Sir Robert Robinson (1886–1975)

*Nobel Prize in Chemistry, 1947, "for his investigations on plant products of biological importance, especially the alkaloids".*



*Sintesi di Robinson (1917)*



# Cocaina

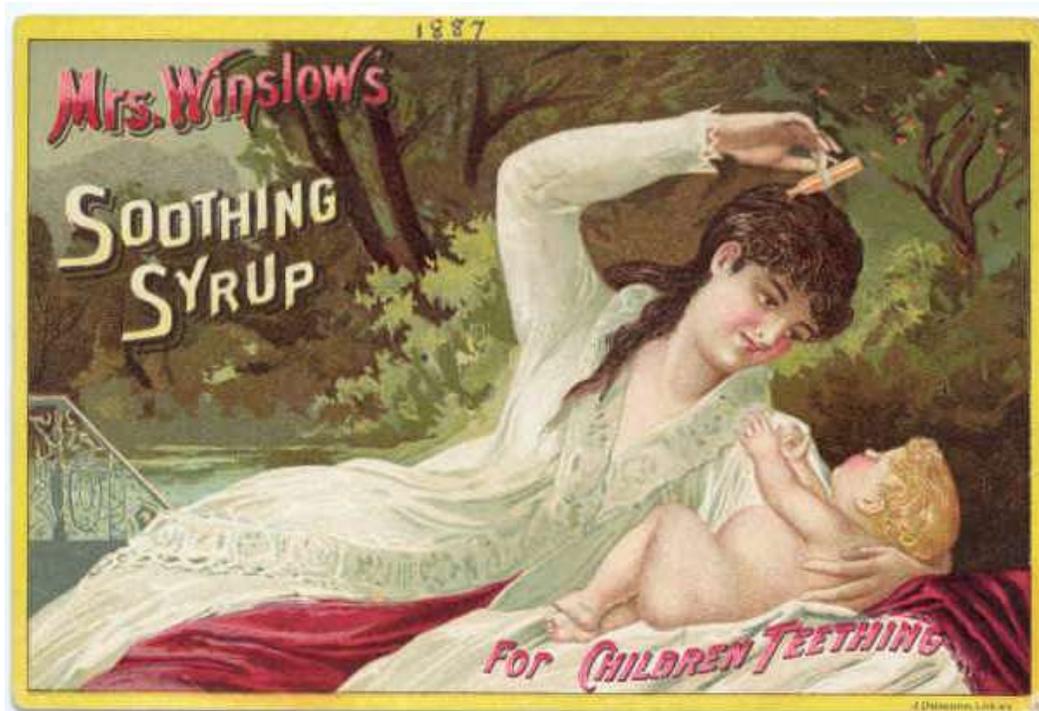
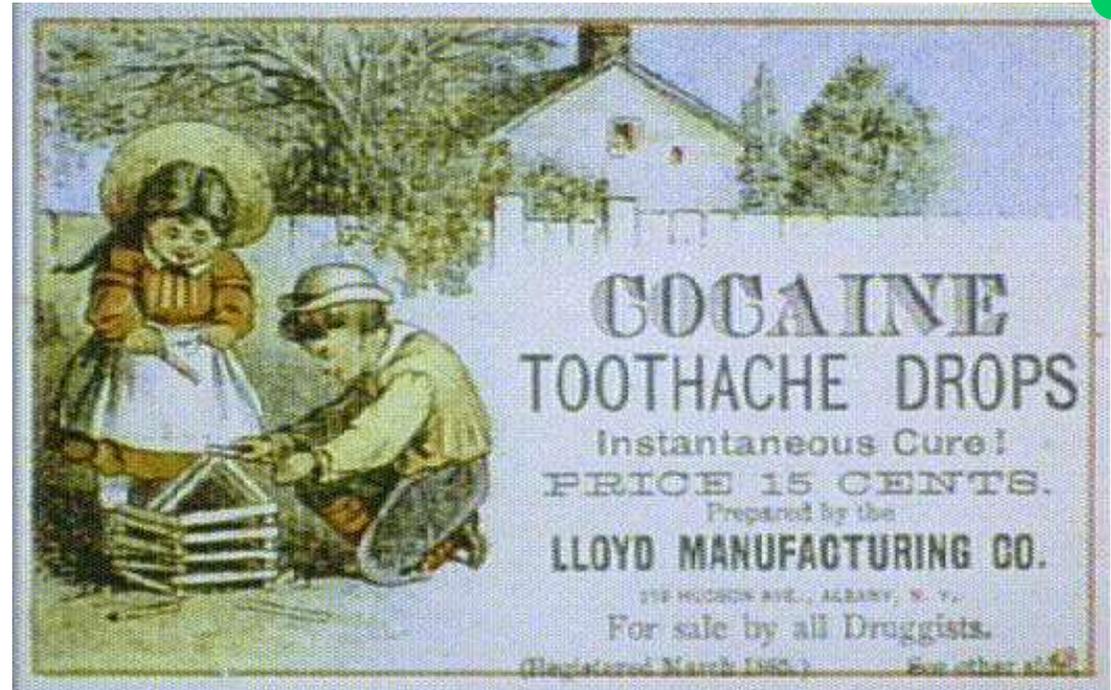
*Stupefacente che agisce sul sistema nervoso centrale*

Raro alcaloide, prodotto solo da piante del genere *Erytroxylum* (*Erytroxylum coca*, Bolivia; *Erytroxylum truxillense*, Perù).

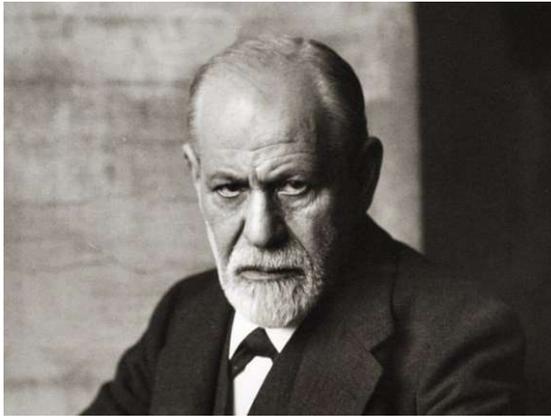
Le foglie vengono masticate dagli indigeni da tantissimi anni (sembra sia nota dal 2000 a.C.) per allontanare sensazione di fatica e fame.

- Il 25% del raccolto: lavoratori locali; 1-2% esportata per usi farmacologici; il rimanente contribuisce ad aumentare il mercato della droga nel mondo.
- Farmacologicamente: **anestetico locale** per applicazione topica, **paralizza terminazioni periferiche dei nervi sensoriali**.

*Sciropo (gocce) per il mal di denti .....*

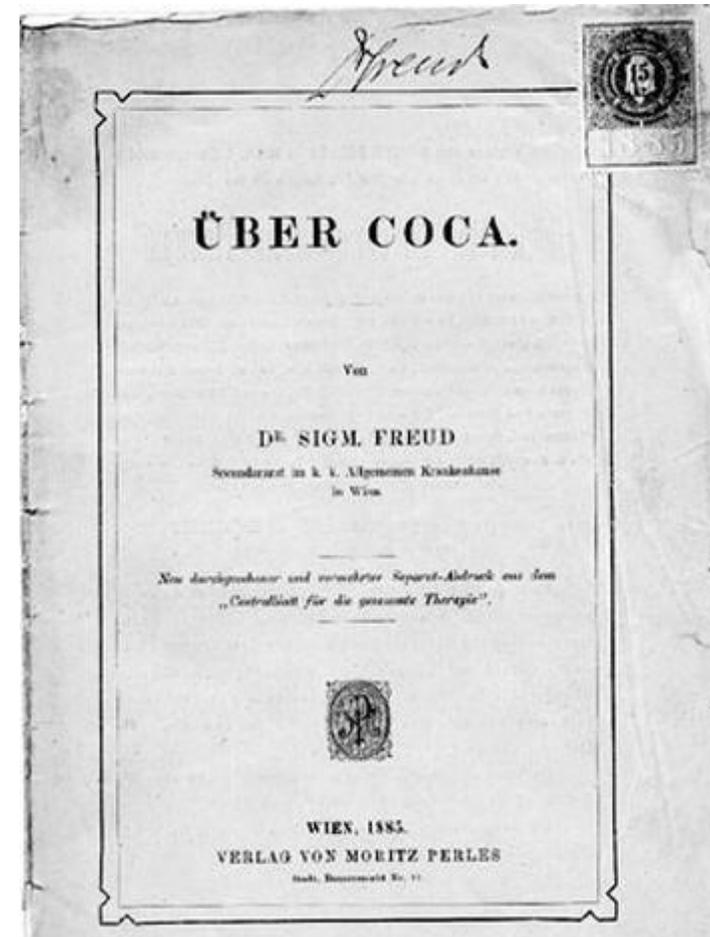


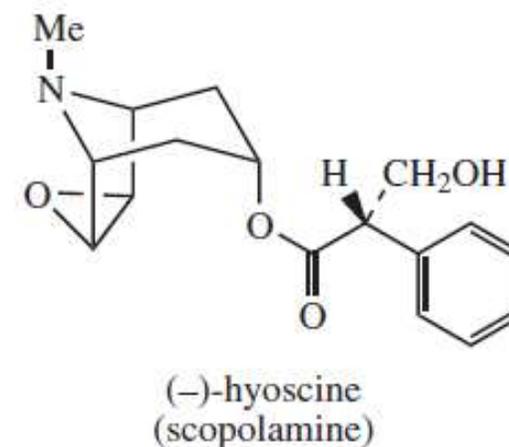
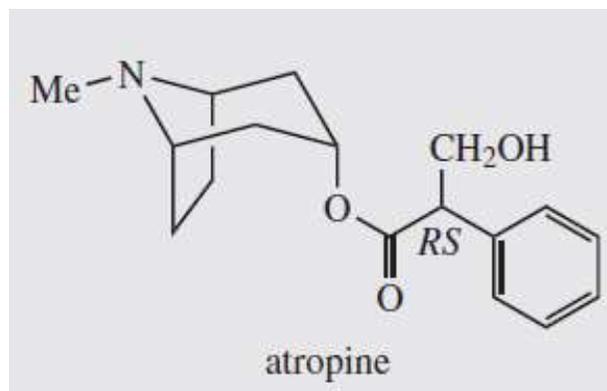
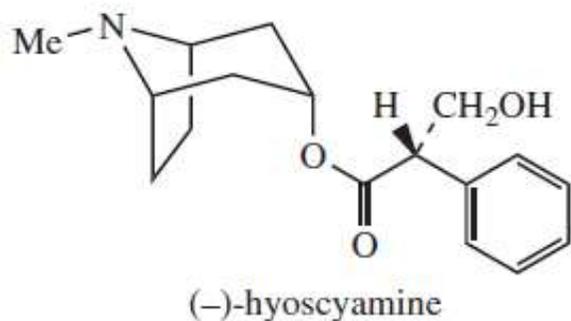
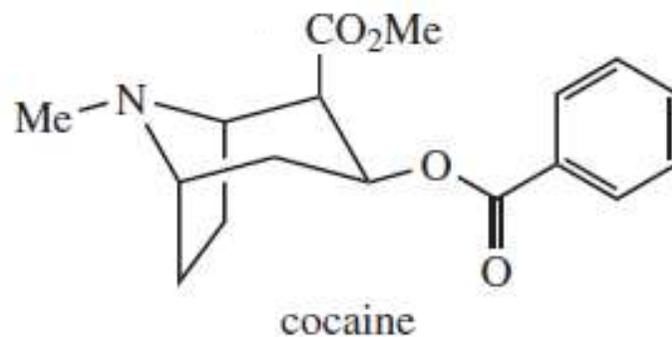
*.....cocaina*



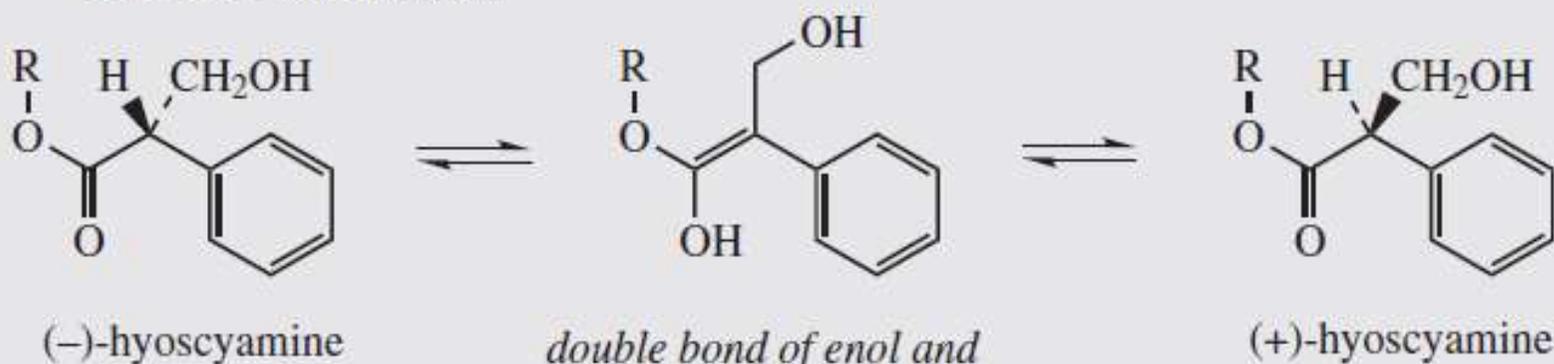
Il padre della psicoanalisi Sigmund Freud credeva che la cocaina potesse essere un metodo per curare **ansia, depressione, disturbi alimentari, ma anche la dipendenza dalla morfina**. Al tempo la sostanza stupefacente non era illegale, e si poteva comprare senza alcuna prescrizione medica. Freud decise di provarla su sé stesso nel 1894, sperimentazione che si protrasse per due anni e che suscitò non poche obiezioni.

Inizialmente utilizzò la cocaina per cercare di risolvere **la depressione e l'indigestione alimentare**, ottenendo risultati di “brillante successo”. Nel 1884 pubblicò anche un libro intitolato “Über Coca”, dove descrive gli effetti della droga spiegando “l'eccitazione meravigliosa” che si sperimenta al momento dell'ingestione, seguita da “un'euforia esilarante e di lunga durata”, così come la soppressione di fatica e fame.





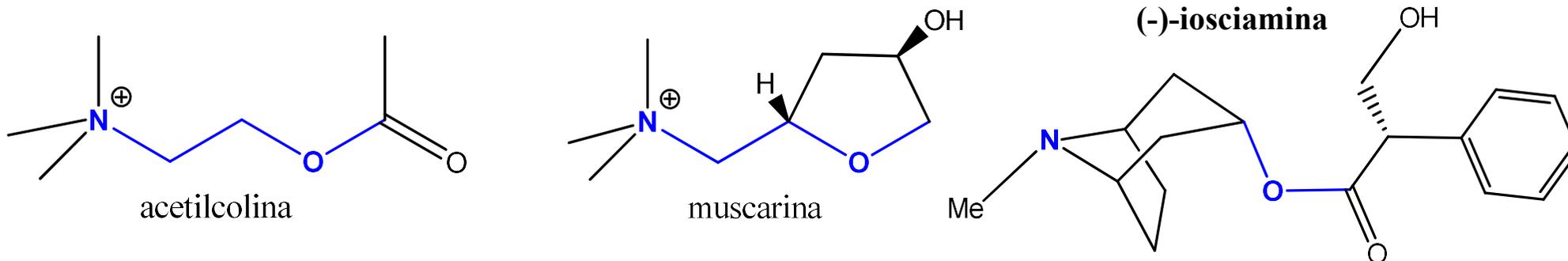
*base-catalysed or heat-initiated  
keto-enol tautomerism*



**Atropine** is a  
**racemic mixture**  
of d- and l-hyoscyamine;  
its activity is due almost  
entirely to the levo  
isomer of the drug.



Questi alcaloidi competono con l'acetilcolina per l'occupazione del recettore muscarinico (cioè avente come agonista la muscarina, da *Amanita Muscaria*) del sistema nervoso parasimpatico, impedendo quindi il passaggio degli impulsi nervosi. Sono cioè Anticolinergici.



### **Applicazioni terapeutiche:**

- azione spasmolitica sul tratto gastrointestinale,
- effetto antisecretorio (es. durante operazioni chirurgiche),
- azione midriatica, dilatazione pupilla;
- azione sedativa (scopolamina) in patologie che portano a parziale perdita di controllo dei movimenti.

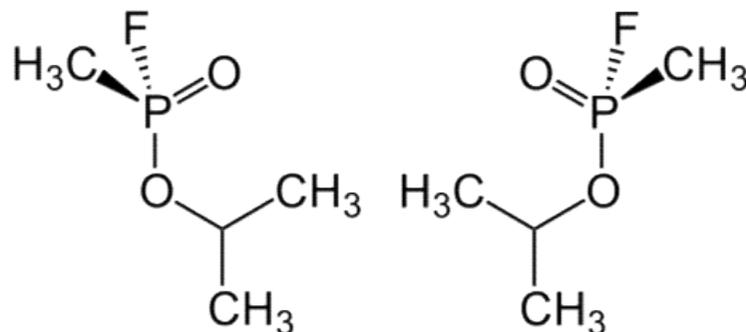
Questi alcaloidi sono rapidamente assorbiti nel flusso sanguigno anche attraverso la pelle. Sintomi: arrossamento, aumento temperatura, secchezza fauci, **pupilla dilatata, visione offuscata.**

*Insieme a minori quantità di altri alcaloidi tropanici, sono presenti in piante appartenenti alla famiglia delle Solanaceae (Atropa Belladonna, Stramonio, Giusquiamo, Duboisia, Mandragora, Scopolia).*



## L'atropina è l'antidoto principale contro il **Sarin!**

**(Novembre 2015: viene incrementato il quantitativo di atropina in dotazione alle truppe francesi, in previsione di guerra “chimica” da parte dell’ISIS)**



Il Sarin o GB è un gas nervino della famiglia degli organofosfati classificato come arma chimica di distruzione di massa. Fu ottenuto per la prima volta alla fine del 1938 da scienziati tedeschi della IG Farben durante i tentativi di sviluppare sostanze ad azione biocida.

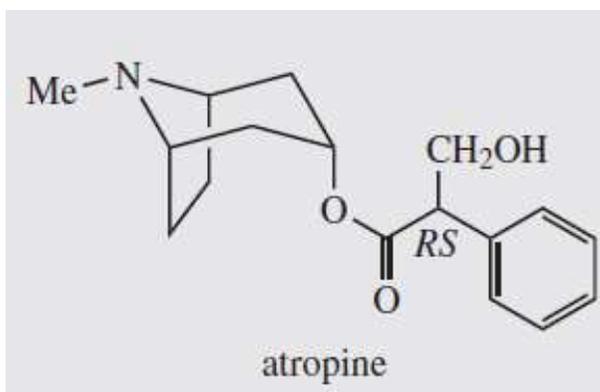
L'atropina è infatti solo un antagonista colinergico (anticolinergico): essa agisce impedendo gli effetti dannosi determinati da una eccessiva permanenza dell'acetilcolina (neurotrasmettitore) negli spazi intersinaptici. In condizioni normali l'acetilcolina viene immediatamente distrutta dall'acetilcolinesterasi, un enzima presente in corrispondenza delle sinapsi nervose; in questo modo viene garantita la corretta trasmissione dell'impulso nervoso.

È l'acetilcolinesterasi l'enzima "target" dei nervini.

# Atropa belladonna



Il principio attivo è l'**atropina**, o **d,l-iosciamina**.  
Si trova in tutte le solanacee: in dosi terapeuticamente rilevanti in *Datura Stramonium*, *Hyosciamus Niger*, *Solanum Niger*,  
**.... in dosi più basse in piante coltivate come patate e pomodori.**





*Le tre Parche,  
Bernardo Strozzi,  
inizi XVII secolo.  
Olio su tela.*

*Genova Chiavari,  
Galleria Civica di  
Palazzo Rocca.*

**Cloto**, nome che in greco antico significa "io filo", filava il filo della vita.

**Lachesi**, "destino", avvolgeva il filo sul fuso e stabiliva quanto ne spettasse a ogni uomo.

**Atropo**, "inflexibile", con lucide cesoie lo recideva, inesorabile.



**Datura Stramonium** è una pianta altamente velenosa a causa dell'elevata concentrazione di alcaloidi, presenti in tutte le parti della pianta e principalmente nei semi.

I nomi **erba del diavolo** ed **erba delle streghe** si riferiscono alle sue proprietà **narcotiche, sedative ed allucinogene**, utilizzate sia a scopo terapeutico che nei **rituali magico-spirituali dagli sciamani** di molte tribù indiane e, in passato, anche dai druidi e dalle streghe europee.



Figure 5. Tuth-Shena in awe of the god Horus, who emits rays of *Datura* from the sun disc on his head.



È stata anche definita la pianta dei ladri.

Si racconta infatti che i briganti usassero mettere semi di stramonio in liquori dal sapore gradevole.

Gli sfortunati che bevevano questa mistura si trovavano privi di volontà e disposti a raccontare verità che non sarebbero state, altrimenti, mai raccontate.

Nelle credenze popolari è la pianta che permette di riconoscere streghe e stregoni.

Per provare, basta porre sul davanzale di una finestra un vaso con un ramo di stramonio che abbia contemporaneamente un fiore e un frutto.

Quando passerà una strega, questa sarà inevitabilmente attirata dall'odore sgradevole della pianta e costretta a guardare a lungo verso la stessa, ritenendo che in quella casa possa abitare un'altra creatura del demonio.



La noce spinosa dello stramonio è stata, in passato, uno degli elementi usuali di gioco per i bambini delle campagne, utilizzata come proiettile nelle battaglie tra "bande rivali", per la capacità di rimanere attaccata agli abiti grazie alle spine, rivelandosi, per questa caratteristica, sicuro testimone del centro effettuato e del "nemico abbattuto".



Le foglie essiccate dello stramonio erano usate come tabacco per sigarette, dagli effetti particolarmente benefici per gli asmatici.







Il **Giusquiamo** contiene principi attivi simili alla belladonna, quali la scopolamina e la (-)-iosciamina.

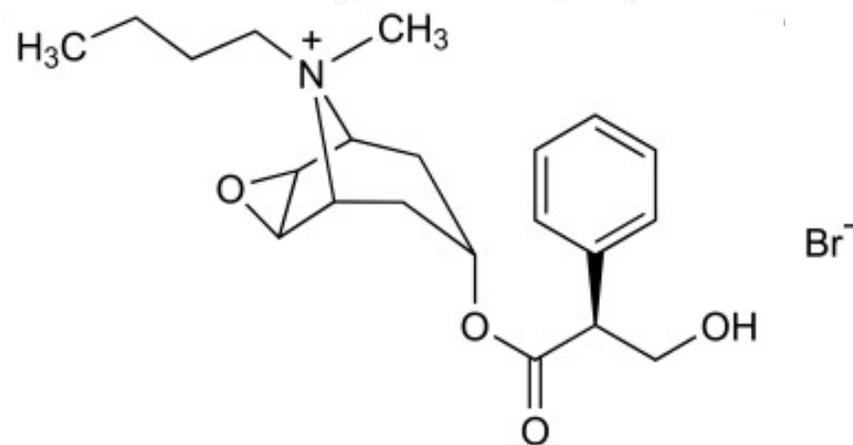


**Duboisia:** esistono tre specie, tutte australiane  
[dal nome del botanico fr. F. N. A. Dubois (1752-1824)]



The pharmaceutically important alkaloid **scopolamine** which is contained in the dried leaves is isolated and purified, and then.....

....converted in a single chemical process into a **butyl bromide**, the active ingredient of **BUSCOPAN**"





*The nicotine, scopolamine and hyoscyamine-containing leaves of *Duboisia* are the active component of the drug **pituri**, used by indigenous peoples of central Australia for its stimulant, euphoric, antispasmodic and analgesic effects. For example, **smoke from the burning leaves is inhaled at ceremonies, such as male initiation rites, including circumcision, in part because of its anaesthetic properties and ability to induce altered states of consciousness.***



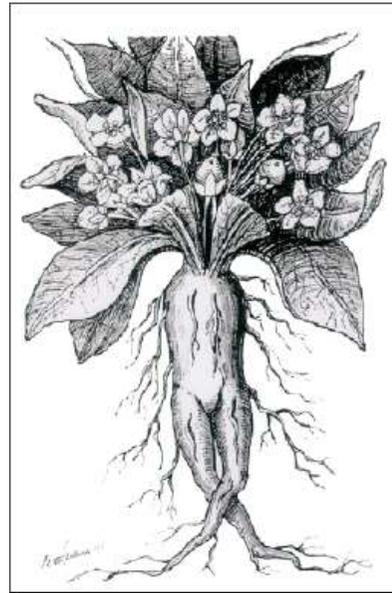
**Scopolia** è un genere comprendente 5 specie di piante della famiglia delle Solanacee, native di Europa e Asia. Il genere prende il nome da Giovanni Scopoli (1723-88), un naturalista del Tirolo.



*Scopolia carniolica* is a perennial plant, with light green leaves and pale yellow to dull red flowers. It is sometimes cultivated as a decorative plant. Scopolia's extract (which contains a form of the alkaloid scopolamine) is used in at least one commercial stomach remedy. The extract is an **anti-spasmodic** in low doses and may be used to **relax smooth muscle tissue** or prevent motion-sickness induced nausea; **in higher doses it is a poisonous narcotic having hallucinogenic and memory-inhibiting effects.**

Other alkaloids found in *Scopolia carniolica* include cuscohygrine and hyoscyamine.

**Mandragola** è il nome comune di diverse piante del genere *Mandragora* appartenenti alla famiglia delle *Solanacee*. Le loro radici sono caratterizzate da una peculiare biforcazione che ricorda la figura umana (maschile e femminile); insieme alle proprietà anestetiche della pianta, questo fatto ha probabilmente contribuito a far attribuire alla mandragola poteri sovranaturali in molte tradizioni popolari.





“Give me to drink mandragora...  
That I might sleep out this great gap of time  
My Antony is away.”  
(Shakespeare's *Antony and Cleopatra*)

The word "mandragora" is derived from two Greek words together implying "hurtful to cattle". The Arabs knew the plant as "Satan's apple." Belying its sinister etymology, in classical antiquity *mandragora officinarum* was sometimes combined with alcohol before surgery. The combination afforded stricken patients a measure of analgesia if not anaesthesia.



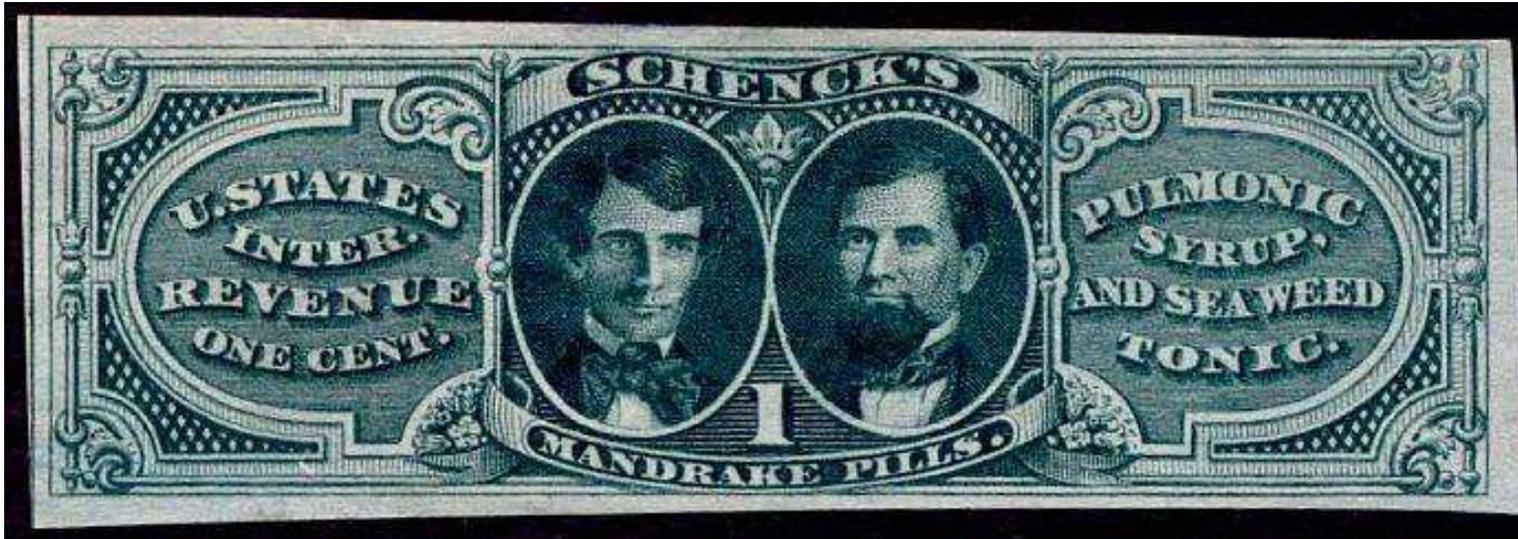


**Estrazione della  
pianta di  
mandragola**, che si  
credeva avesse radici  
di forma umana (XIV  
sec., Vienna,  
Österreichische  
Nationalbibliothek)

**P**er tutta la vita Machiavelli coltivò, accanto agli studi storici e politici, la composizione di versi e prose più leggeri e disimpegnati, attività comune allora a ogni persona colta, che in lui si connetteva al gusto fiorentino per la letteratura popolare (*T10.1, T10.10*). Accanto a varie cose di scarso rilievo, spiccano in questa produzione le due commedie, e in particolare la *Mandragola*, il capolavoro del teatro cinquecentesco.

Rappresentata probabilmente per la prima volta nel 1518 a Firenze, la *Mandragola* è una commedia in prosa, in cinque atti con un prologo, secondo i canoni della commedia latina recentemente applicati al teatro in volgare da Ariosto (*T11.5*). Ottenne subito grande successo e ancora oggi è rappresentata in teatro e in versioni cinematografiche o televisive.

L'argomento appartiene al repertorio della beffa boccaccesca: il giovane Callimaco, ritornato a Firenze da Parigi, si innamora di Lucrezia, bella e onesta moglie di un dottore in legge, Nicia, uomo sciocco e mediocre già avanti negli anni. Poiché la virtù di Lucrezia è inespugnabile, Callimaco ordisce una beffa, il cui ideatore è il parassita Ligurio, che fa leva sul desiderio maniacale di Nicia di avere un erede (*T10.26*). Il giovane innamorato, fingendosi medico, fa credere a Nicia che Lucrezia, bevendo una pozione di erba mandragola, diventerà feconda; però l'uomo che avrà avuto il primo rapporto sessuale con lei dopo la somministrazione della pozione, morirà (*T10.27*). Nicia allora, pur di ottenere il suo scopo, induce la moglie a giacere con un giovane sconosciuto, che verrà rapito durante la notte. Un frate venale e cinico, fra' Timoteo, e la madre della giovane, Sostrata, si assumono l'incarico di persuadere Lucrezia, vincendo i suoi scrupoli morali (*T10.28*). In realtà il giovane che Lucrezia si trova nel letto è Callimaco, il quale le rivela l'inganno e le chiede perdono. La commedia termina con un lieto fine (*T10.29*): Lucrezia acconsente a divenire l'amante di Callimaco, Nicia è soddisfatto della futura paternità, fra' Timoteo per le generose elargizioni che gli ha strappato e Ligurio per la riuscita della beffa; ma le regole del vivere sociale sono state sovvertite.



We finish up with a beautiful example of an engraved Proprietary Medicine issue – US #RS212.

Joseph H. Schenck introduced his Mandrake Pills in 1836 to help people ". . . keep their insides clean, as nature intended . . ." The stamp design also advertises Pulmonic Syrup (a treatment for consumption) and Sea-Weed Tonic (for dyspepsia).



**Codex  
vindobonensis  
(512 ca.)**

**Vienna,  
Nationalbibliothek**

*Scena con personificazione dell'**Inventiva** (personaggio al centro) che mostra una radice di **mandragora** a **Dioscoride** (raffigurato sulla destra), intento ad annotarne le proprietà, e ad un pittore (a sinistra) colto nell'atto di dipingerla.*

*Si tratta di una delle pagine illustrate che aprono il **Codex vindobonensis**.*



## Aconitum napellus L.



Lo **stramonio**, insieme alla **belladonna**, alla **mandragora** e all'**aconito**, sono le quattro erbe psicotrope utilizzate dalle streghe, secondo quando è risultato dagli studi farmacologici effettuati sui resoconti, per "volare al sabba".

Con tali erbe veniva infatti preparata una sorta di "pomata" che veniva spalmata sul manico della scopa e le donne, prive di biancheria intima, cavalcando la scopa e sfregando le parti intime sul manico, permettevano agli alcaloidi in essa contenuti di venire a diretto contatto con le mucose vaginali e, pertanto, di finire immediatamente in circolo, inducendo "il volo" (**immaginario!**) fino al sabba.



<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>Sottoclasse:</u>	<u>Magnoliidae</u>
<u>Ordine:</u>	<u>Ranunculales</u>
<u>Famiglia:</u>	<u>Ranunculaceae</u>
<u>Genere:</u>	<u>Aconitum</u>
<u>Specie:</u>	<i>A. napellus</i>



*E' una delle piante più tossiche della flora italiana*

Il nome del genere pare derivi dal greco "**aküvtiov**" = "dardo o giavelotto", perché la pianta era usata dai barbari per avvelenare le frecce, o da "**aküvnë**" = "pezzo di pietra", perché la pianta vive in luoghi rocciosi, o ancora da "**konè**" = "uccisione".

Plinio fa risalire il nome ad **Aconae**, luogo vicino ad Eraclea dove Ercole scese agli inferi.



## Aconitum napellus

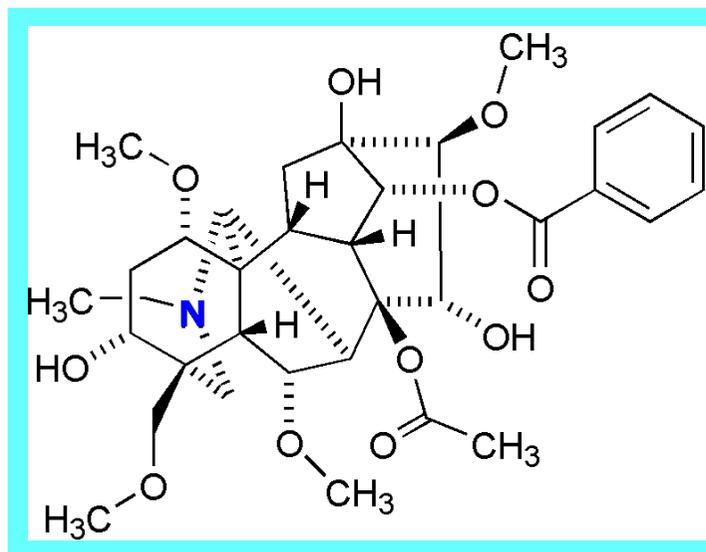
*La pianta agisce sui centri nervosi.*

*Gli effetti tossici si manifestano in modo immediato con formicolio al viso, bruciore alla bocca, vomito, diarrea, sudorazione, midriasi, abbassamento della temperatura, paralisi degli arti, perdita della conoscenza, ritmo cardiaco prima lento, poi irregolare e veloce, respirazione difficile.*

*L'evoluzione è molto rapida e la morte sopravviene in poche ore per arresto cardiorespiratorio.*

*Dosi eccessive possono dare esito mortale in pochi minuti.*

*La sua tossicità è dovuta essenzialmente alla **aconitina**, uno degli alcaloidi prodotti dal suo metabolismo secondario, estratta dalle radici, ma anche dalle foglie*



*Plinio la cita come "arsenico vegetale"*

Alcaloide diterpenoidico



Nell'**isola greca di Ceo** anticamente i vecchi malati venivano eliminati con un infuso di aconito.

Nel Cinquecento in alcune città europee (**Roma** e **Praga** tra queste) i condannati a morte facevano da cavia negli esperimenti per studiare gli effetti dell'aconitum e scoprire un antidoto.

Il principio attivo estratto dalle radici veniva impiegato in **India** per l'esecuzione di pene capitali.

Durante la **seconda guerra mondiale** ne erano in possesso spie che dovevano suicidarsi in caso di cattura.

Con il succo delle radici si avvelenavano anche le esche per **volpi e lupi** – da qui il nome comune di **Strozzalupo**

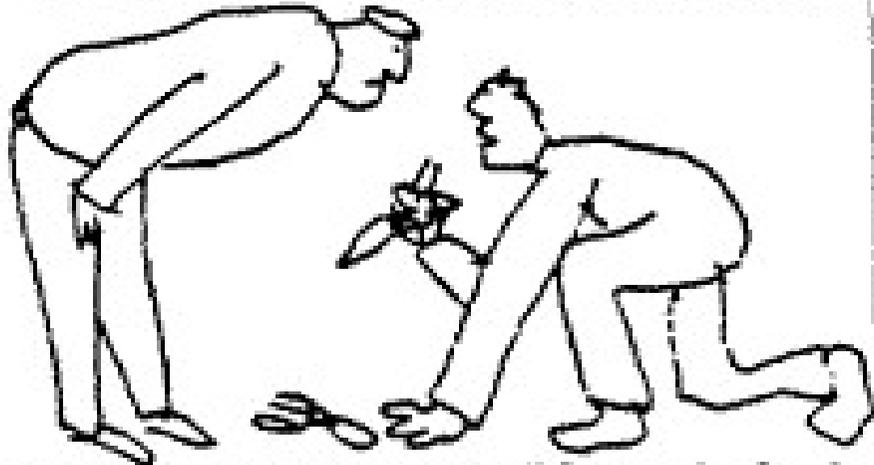
D'altra parte, fortunatamente l'avvelenamento del bestiame è rarissimo, dal momento che la pianta viene dallo stesso accuratamente evitata.



Nella mitologia dei **popoli nordici** ed anche di quelli **mediterranei** le piante di questo genere simboleggiavano tristemente vendetta e maleficio.

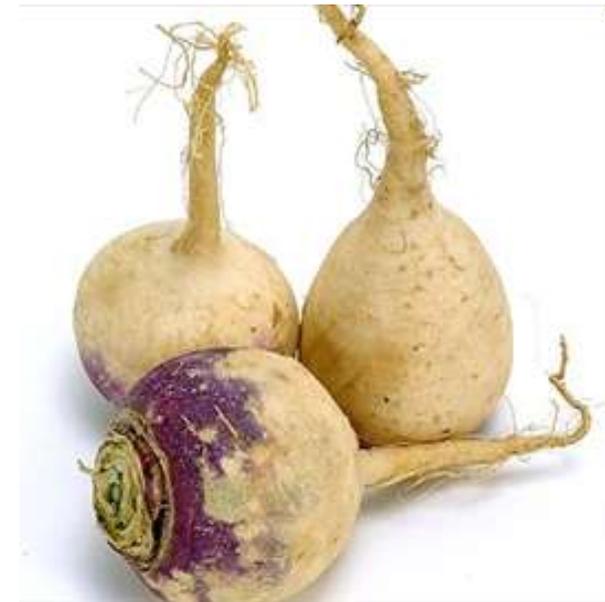
## Somiglianze pericolose

### DEADLY RESEMBLANCES



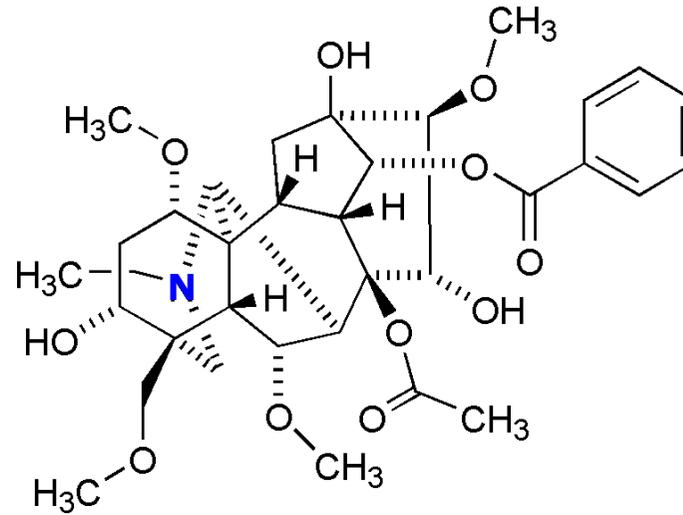
SOME POISONOUS PLANTS ARE ACCIDENTALLY EATEN BECAUSE OF THEIR RESEMBLANCE TO EDIBLE PLANTS. THE ROOT OF ACONITE LOOKS LIKE A SMALL TURNIP. LESSER HEMLOCK LIKE PARSLEY, WHITE HELLEBORE LIKE ASPARAGUS & NARCISSUS BULBS LIKE GARLIC.

Il nome della specie (“*Napellus*”) deriva dal latino per rapa (“*napo*”) proprio in riferimento alla particolare forma del rizoma



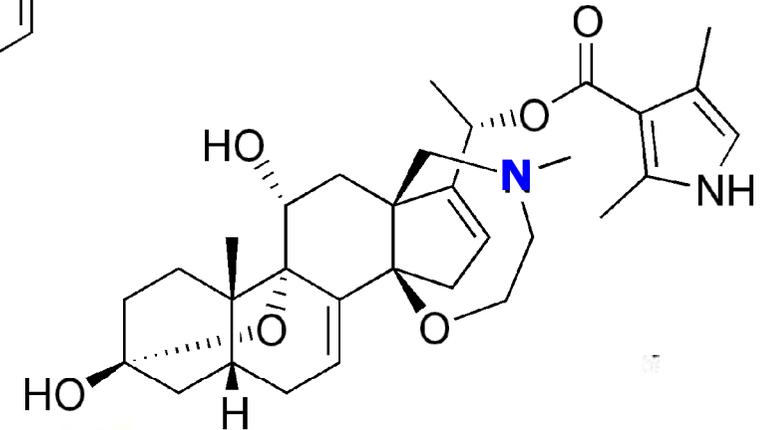
## Gli antichi **Galli** e **Germani**

avvelenavano la punta di frecce e lance prima del combattimento intingendole nel succo delle radici dell'aconito.



**aconitina**

## **Batracotossina (BTX)**



Denominate "**rane-freccia**" poiché sono usate dai nativi della regione del Choco in Colombia per avvelenare i dardi delle loro cerbottane che utilizzano per cacciare uccelli e mammiferi (semplicemente strofinando il metallo sulla pelle dell'animale!). A questa famiglia appartengono 170 specie circa e i colori variano molto, da quelli meno sgargianti come il marroncino a quelli vivacissimi caratteristici dei luoghi tropicali.

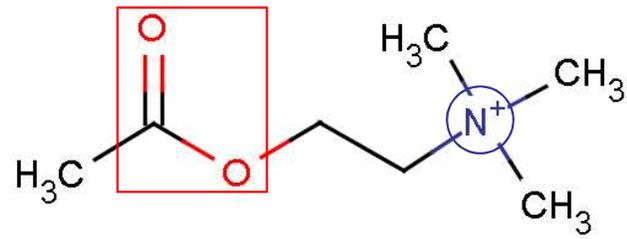
**Dendrobates**

**Phylllobates**

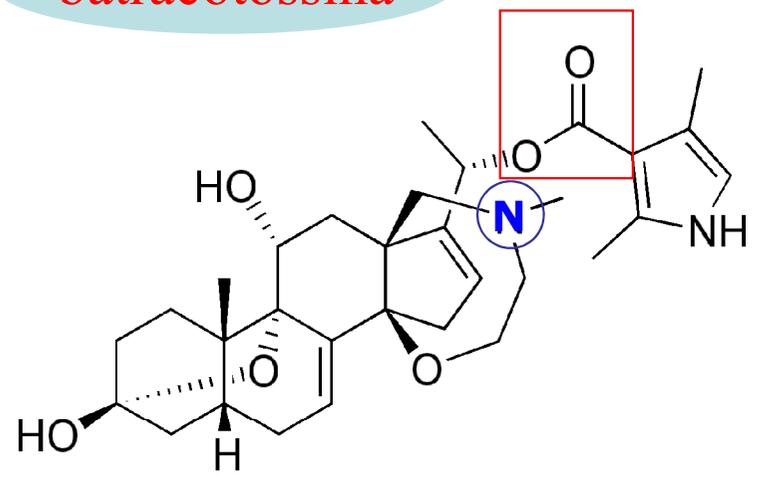




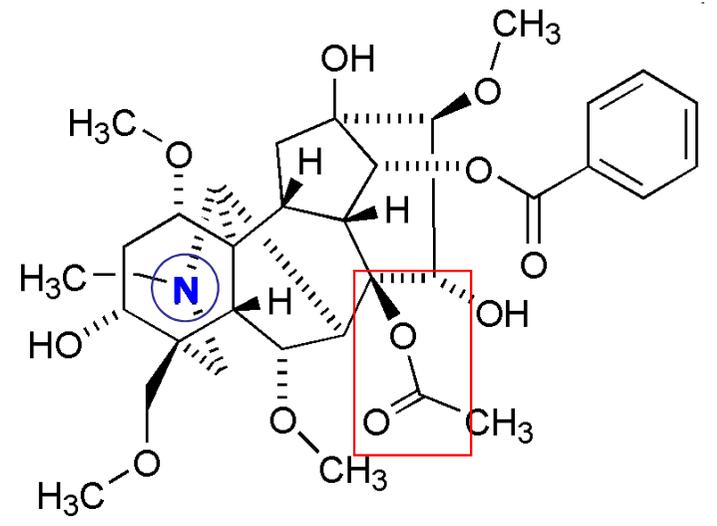
acetilcolina



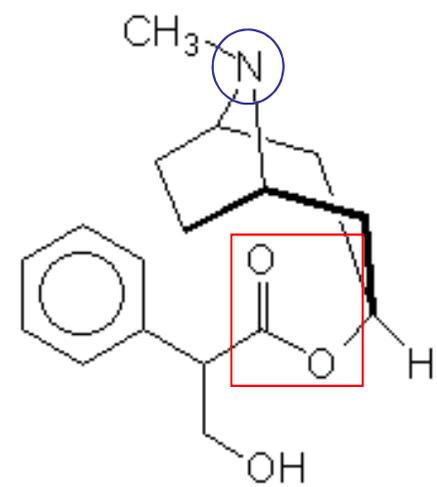
batracotossina



aconitina



atropina



*Però.....*

*fitoterapia*

proprietà *antinevralgiche, sedative, analgesiche*; in Cina (ove figura in 4 preparazioni della farmacopea ufficiale) è tuttora ritenuta dotata di efficace attività *anticongestionale* e *antitussiva* (dopo cottura delle radici per 6-8 ore, cosicché, mediante processi idrolitici, si determina diminuzione della tossicità)

*omeopatia*

indicata contro gli *attacchi di ansia o di panico* (dovuti, per esempio alla paura della morte), *gli stati di shock, il mal di gola, il mal d'orecchio*

*Nel '500 era conosciuta per le sue presunte capacità contro la puntura di scorpioni ("Herbal or General History of Planets" - Londra 1597)*



*Gabriele D'Annunzio (1863 – 1938)*

*Undulna (vv.125-128)*

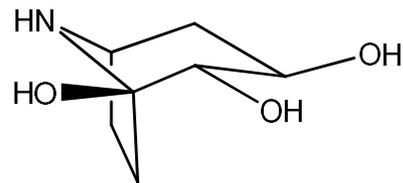
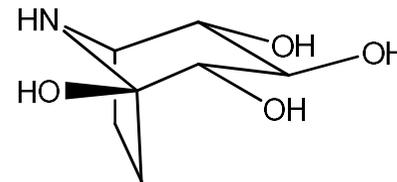
*«Azzurre son l'ombre sul mare  
come sparti fiori d'**acònito**.*

*Il lor tremolio fa tremare  
l'Infinito al mio sguardo attonito»*

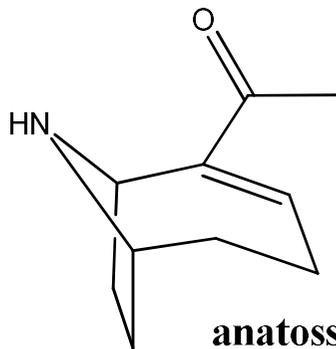


## Altri derivati tropanici (antagonisti dei recettori nicotinici dell'acetilcolina):

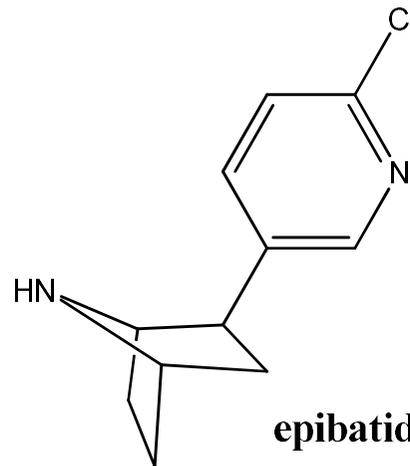
- Le **Calistegine** sono un gruppo di derivati polioidrossinortropanici idrosolubili, isolati la prima volta in *Calystegia sepium* (Convolvulacee), ma scoperti di recente anche in varie Solanacee. Potenziali farmaci anti-HIV.

calistegina A<sub>3</sub>calistegina B<sub>2</sub>

- **Anatossina-a** è un alcaloide tossico (neurotossina) prodotto da alcuni cianobatteri che proliferano in laghi e bacini durante i periodi caldi.



anatossina-a



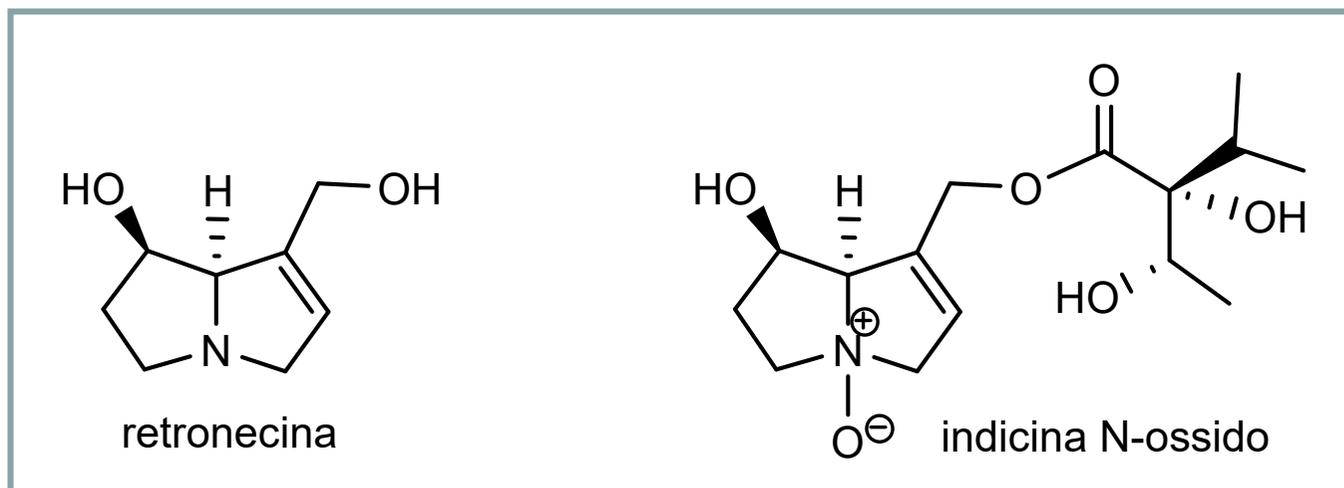
epibatidina



- La **Epibatidina** è un alcaloide a struttura nortropanica isolato dal veleno della rana equadoriana *Epipedobates tricolor*. Ha una potente attività analgesica (200-500>morfina).

## Alcaloidi pirrolizidini

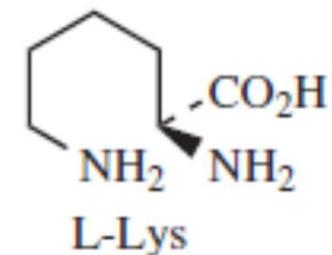
Caratteristici di alcuni generi di Boraginaceae, Compositae e Leguminosae. Spesso i gruppi OH sono esterificati con acidi necici. Ad es. **retronecina**;

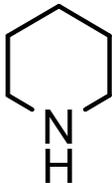
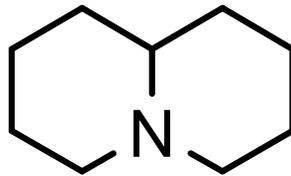
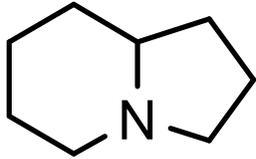


Molti sono epatotossici e hanno provocato casi di avvelenamento del bestiame; la indicina N-ossido prodotta da *Heliotropium indicum* (Boraginaceae) ha evidenziato attività antileucemica, ma troppo epatotossica per avere impiego terapeutico.

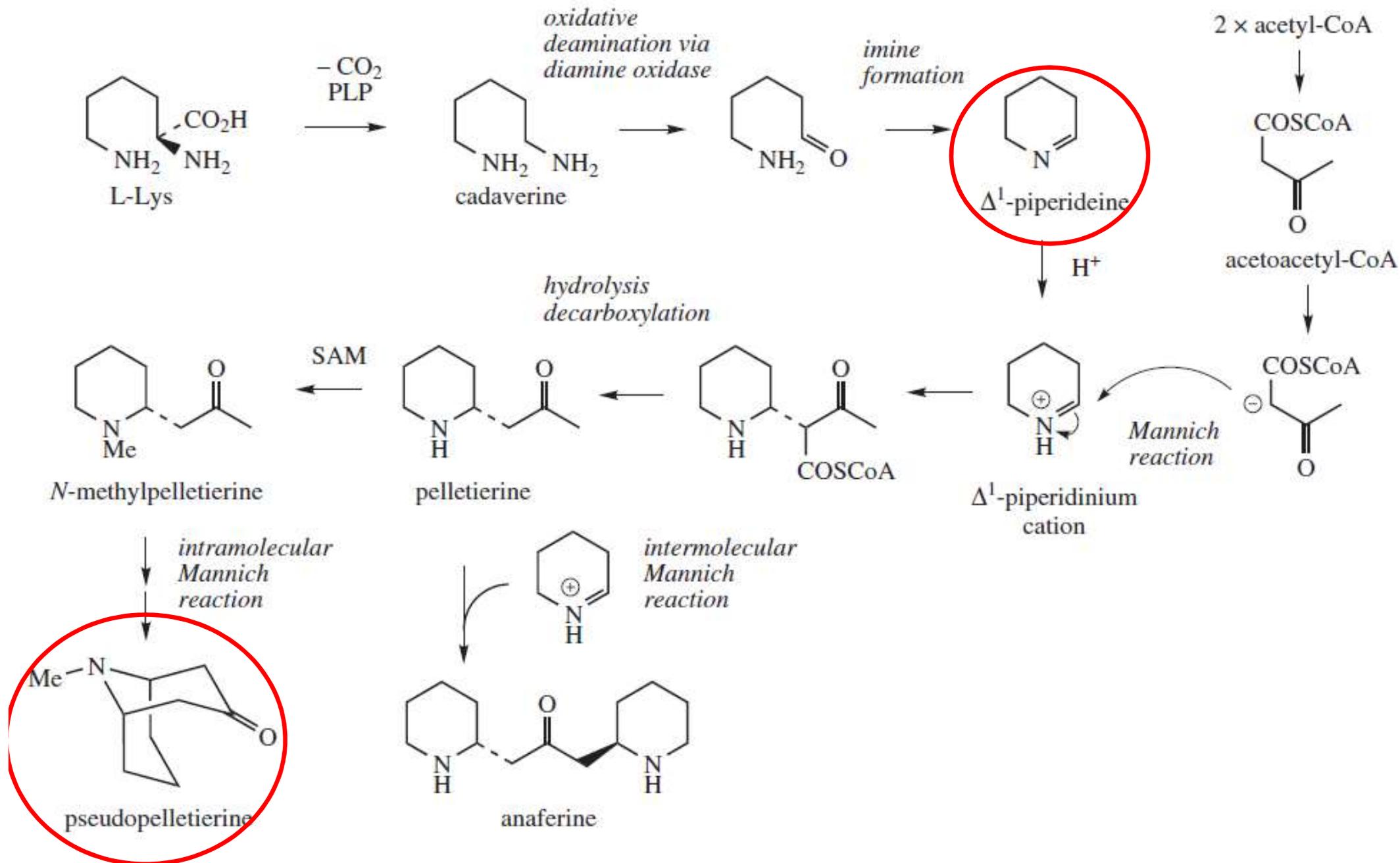


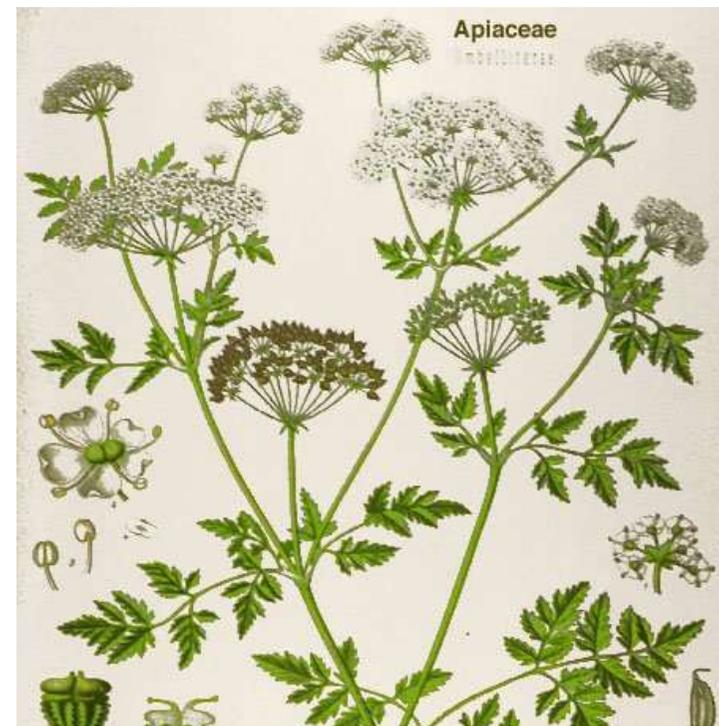
# Alcaloidi derivanti dalla Lisina



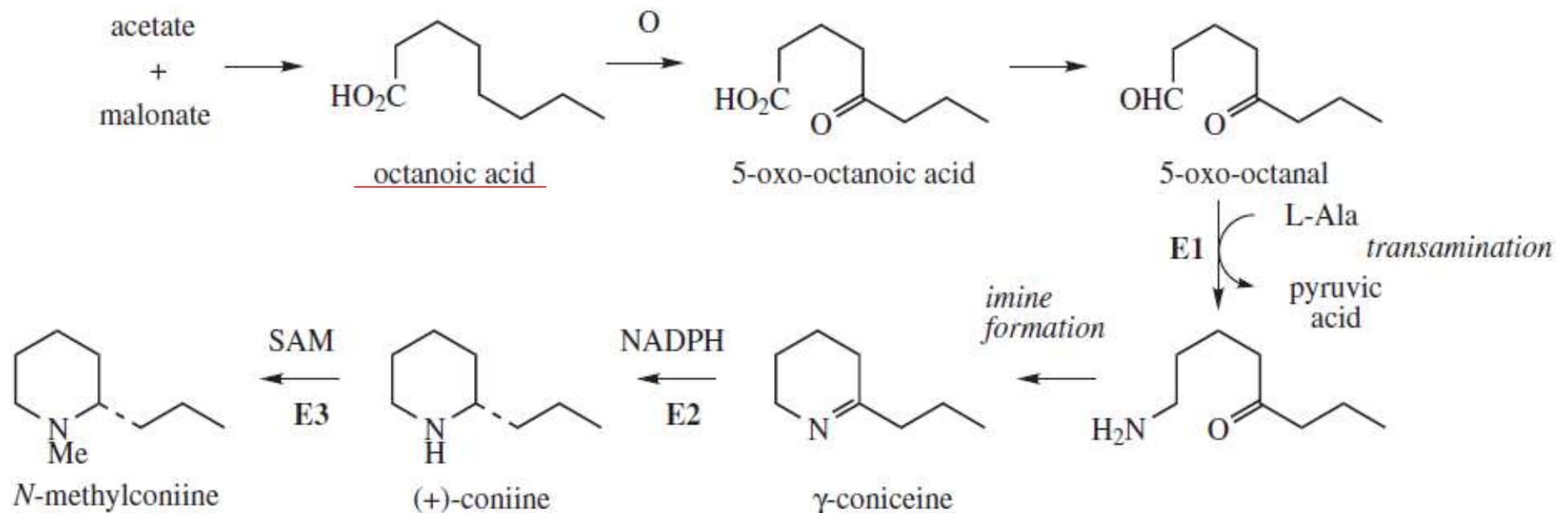
Amminoacido precursore	Sottoclasse	Nucleo eterociclico	Esempio
<b>Lisina</b>	Piperidinici		pelletierina piperina
	Chinolizidinici		lupinina sparteina citisina
	Indolizidinici		castanospermina

## Costruzione del nucleo piperidinico





La **coniina**, semplice alcaloide presente nella cicuta (*Conium maculatum*, Umbelliferae), deriva sorprendentemente dall'acetato, via acido ottanoico, 5-ossoottanale, transamminazione, formazione della base di Schiff e riduzione con NADPH.

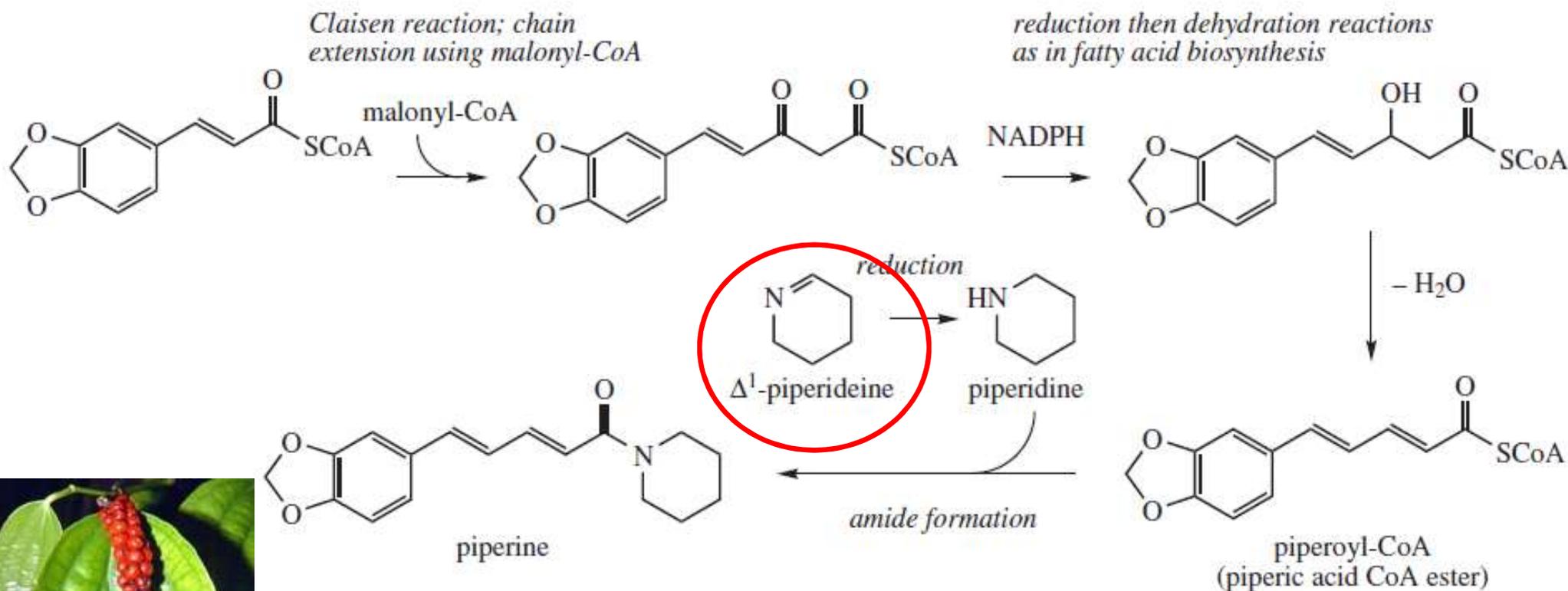


E1: L-alanine:5-keto-octanal aminotransferase  
E2: γ-coniceine reductase

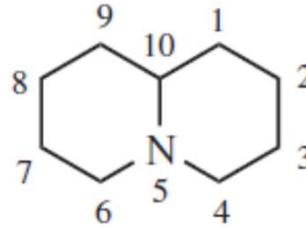
E3: coniine N-methyltransferase



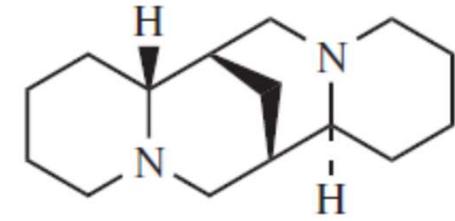
*Il sapore piccante dei semi di pepe nero (*Piper Nigrum*, *Piperaceae*) è dovuto alla **piperina***



*Alcaloidi  
chinolizidinici*



quinolizidine



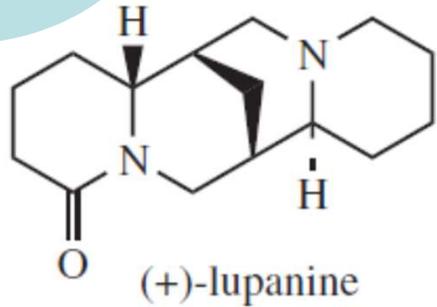
(-)-sparteine



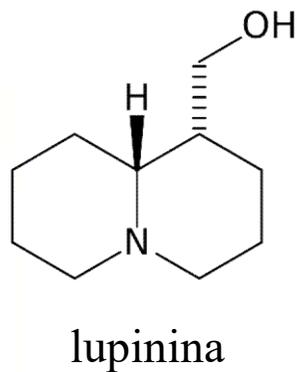
La Ginestra (*Cytisus scoparius*)  
contiene come principale alcaloide  
la **sparteina**.



## Alcaloidi chinolizidinici



Gli alcaloidi chinolizidinici sono stati trovati soprattutto in piante appartenenti alla famiglia delle Leguminosae: scoraggiano o respingono gli animali erbivori, per i quali risultano tossici, attraverso una varietà di meccanismi. Alcune piante (*Laburnum*, *Cytisus*, *Lupinus*) ne contengono in quantità rilevanti e risultano potenzialmente tossiche anche per l'uomo.



*Lupinus Luteus* (lupino giallo), contiene la lupinina e la lupanina.

## E i “lupini dolci”?

Il miglioramento genetico del lupino è iniziato diversi decenni fa con l’obiettivo di abbassare il contenuto di alcaloidi dei semi. Varietà “dolci” sono oggi disponibili sia di lupino bianco (*lupinus albus*) sia di lupino azzurro (o lupino blu: *lupinus angustifolius*).

A partire dalla fine del 1920, in Germania, la ricerca agronomica è riuscita a mettere a punto varietà più “dolci” (a basso contenuto di alcaloidi, che vengono appunto definite “lupini dolci”). Avvalendosi di un metodo di analisi chimica rapida che gli ha consentito di analizzare in breve tempo vaste popolazioni di piante, lo scienziato Reinhold von Sengbusch ha potuto determinare il contenuto di alcaloidi di un elevato numero di esemplari. Su un campione di 1,5 milioni di individui è riuscito a selezionare 3 piante di lupini gialli e 2 piante di lupini blu praticamente prive di queste sostanze amare, creando così il presupposto per la selezione dei cosiddetti “lupini dolci”. **Insieme a quelli di soia, i semi del lupino dolce sono i semi a più elevato contenuto proteico e di sostanze grasse (e tuttavia il lupino ha un contenuto in grassi decisamente minore).**

Oggi, con i lupini si producono creme da spalmare sul pane, formaggi di lupini dolci, farine, surrogati di salumi, snack, contorni di verdura e caffè. I lupini dolci possono essere anche cotti, salati e mangiati come snack.



*Recenti studi dimostrano che una frazione proteica del lupino possiede rilevanti proprietà ipocolesterolemizzanti ed ipoglicemizzanti.*





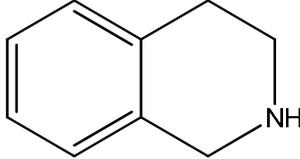
**Lupino bianco (Lupinus albus L.) e Lupino blu (Lupinus angustifolius L.)**

**Aconitum napellus L.**

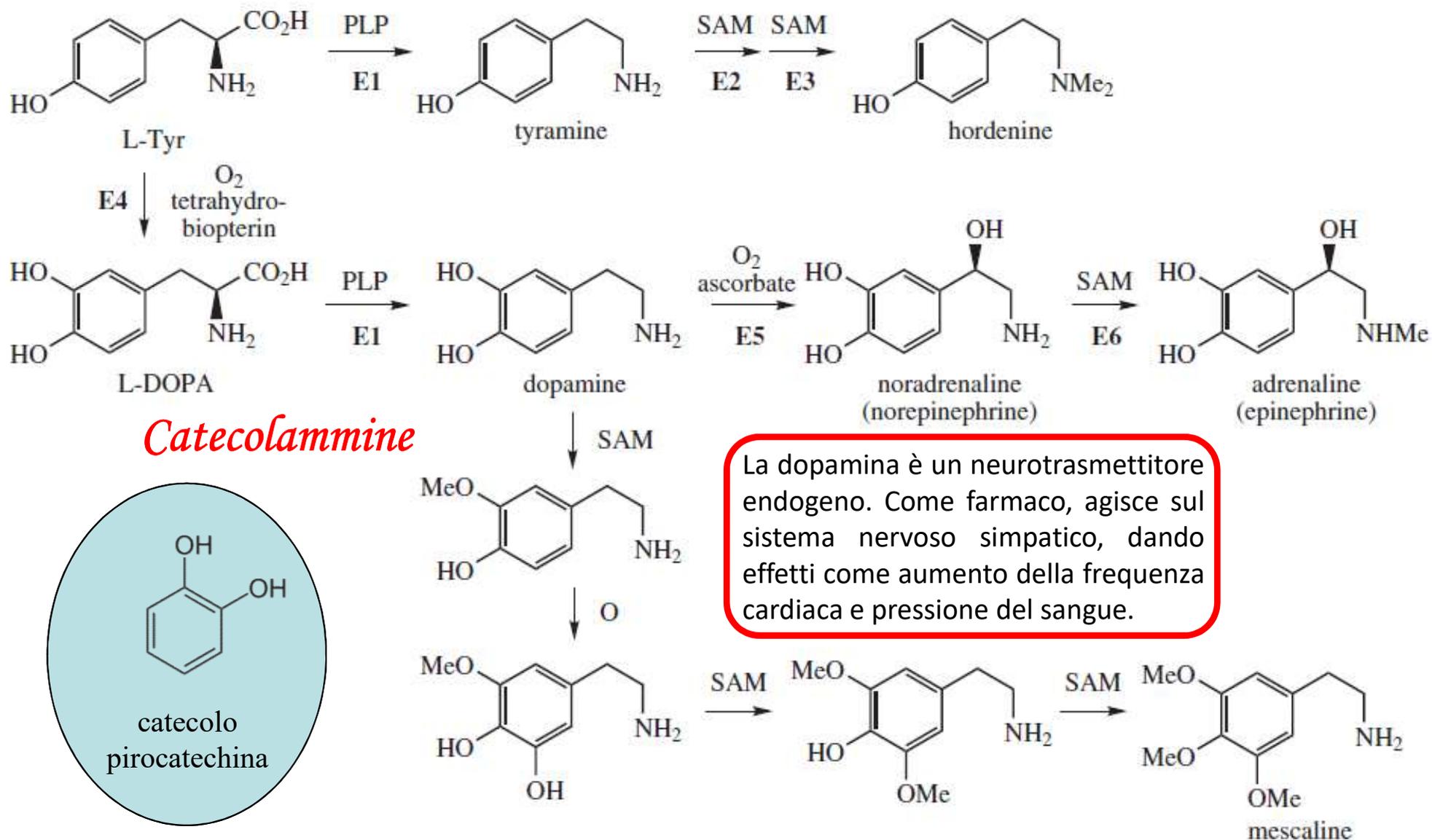




## Alcaloidi derivanti dalla Tirosina

Amminoacido precursore	Sottoclasse	Nucleo eterociclico	Esempio
<b>Tirosina</b>	Feniletilamminici		Tiramina, ordenina Dopamina, adrenalina
	Tetraidroisochinolinici e benziltetraidroisochinolinici semplici		Locoferina, salsolinolo  Reticulina, papaverina
	Benziltetraidrochinolinici modificati		Tebaina, codeina, morfina
	fenetilisochinolinici		Autumnalina, colchicina
	Tetraidroisochinolinici terpenoidici		Cefelina, emetina

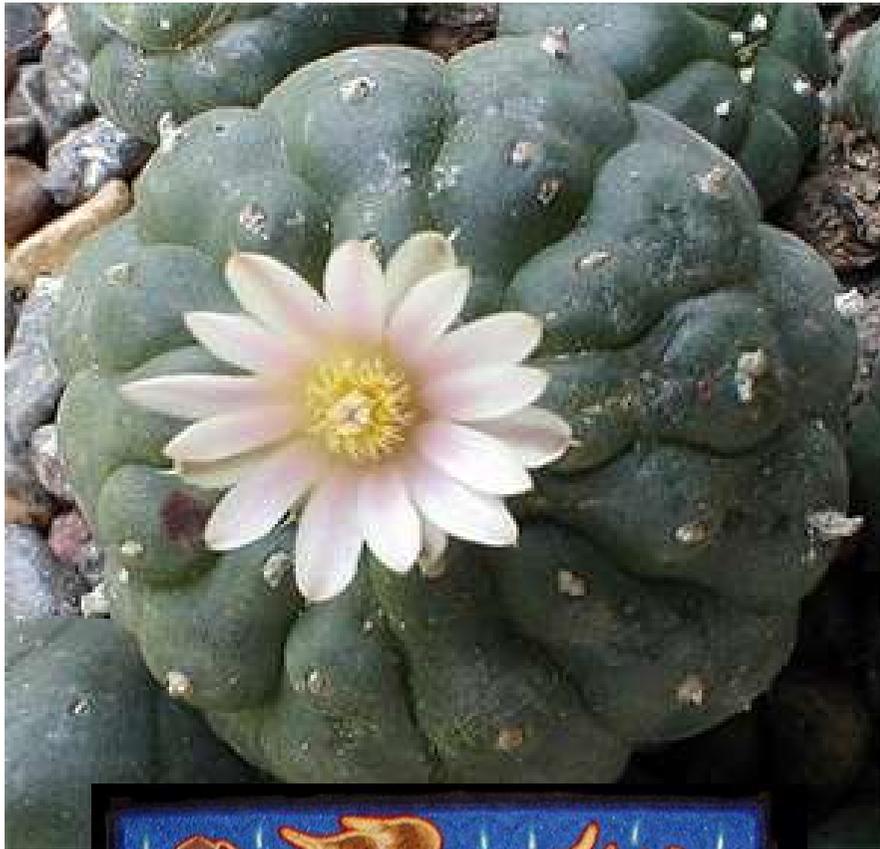
# Feniletilammine



E1: aromatic L-amino acid decarboxylase  
(tyrosine decarboxylase; DOPA decarboxylase)  
E2: tyramine *N*-methyltransferase  
E3: *N*-methyltyramine *N*-methyltransferase

E4: tyrosine hydroxylase  
E5: dopamine  $\beta$ -monooxygenase  
E6: phenylethanolamine *N*-methyltransferase

**allucinogeno**



Peyote (pane degli dei)

mescal

*Lophophora williamsii*



- Le catecolammine **dopamina, noradrenalina, adrenalina** sono **prodotte dalle ghiandole surrenali** e dal tessuto nervoso; nei mammiferi sono importanti neurotrasmettitori. Esplicano la loro azione interagendo con diversi recettori (**recettori adrenergici**):
  - Di tipo  $\alpha$ : eccitatori, producono contrazione muscolo liscio vasale, uterino e intestinale
  - Di tipo  $\beta$ : inibitori muscolo liscio e stimolatori di quello cardiaco

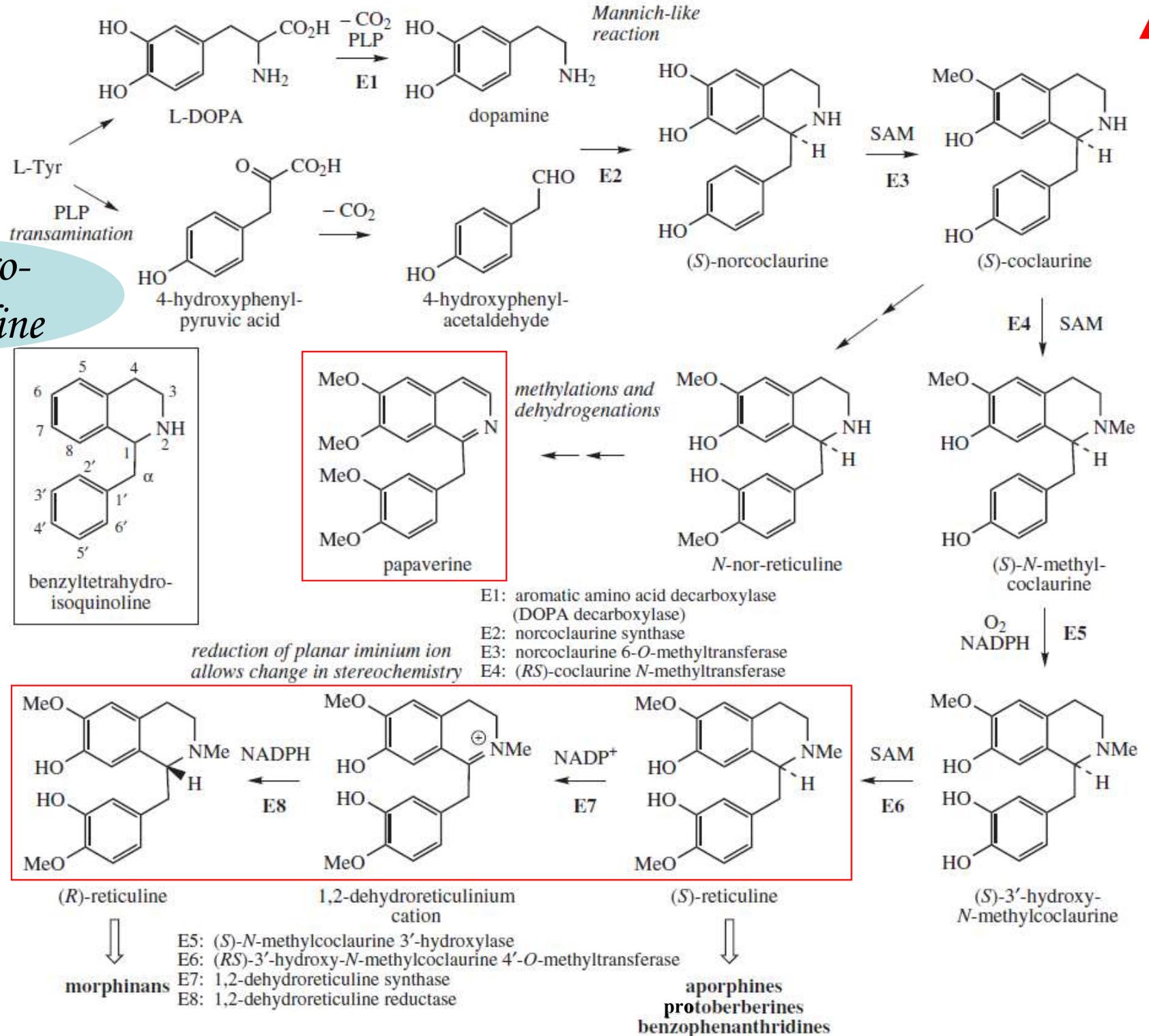
La dopamina interagisce con entrambi, ma ha anche recettori propri in diversi organi. Nel morbo di Parkinson si ha deficienza di dopamina dovuta a degenerazione nervosa, che influenza il bilancio fra neurotrasmettitori eccitatori e inibitori. Il Parkinson viene curato con L-DOPA. **Iniezioni di dopamina sono utili per la stimolazione cardiaca.**

La noradrenalina è un neurotrasmettitore con effetto vasocostrittore periferico; agisce sui recettori alfa; usato per aumentare la pressione in casi di ipotensione acuta.

La adrenalina (**ormone fight or flight**) è rilasciata quando si verifica una situazione di emergenza, stimola il catabolismo del glicogeno nel muscolo, aumenta la respirazione e la produzione di energia. Interagisce sia con recettori alfa che beta. Viene iniettata in caso di arresto cardiaco ed emergenze allergiche, come broncospasmi o reazioni alle punture di insetti.



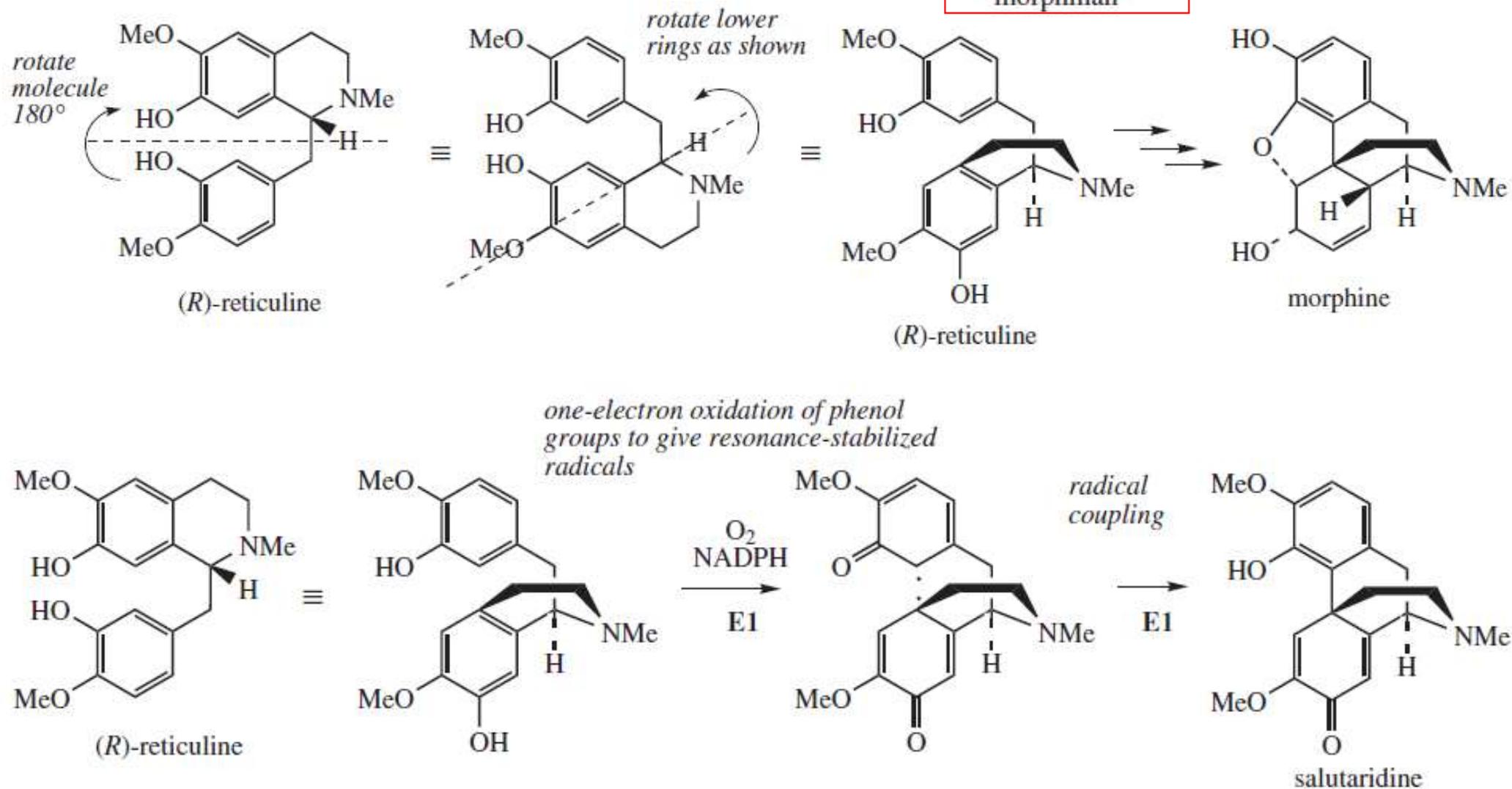
**Tetraidro-  
isochinoline**

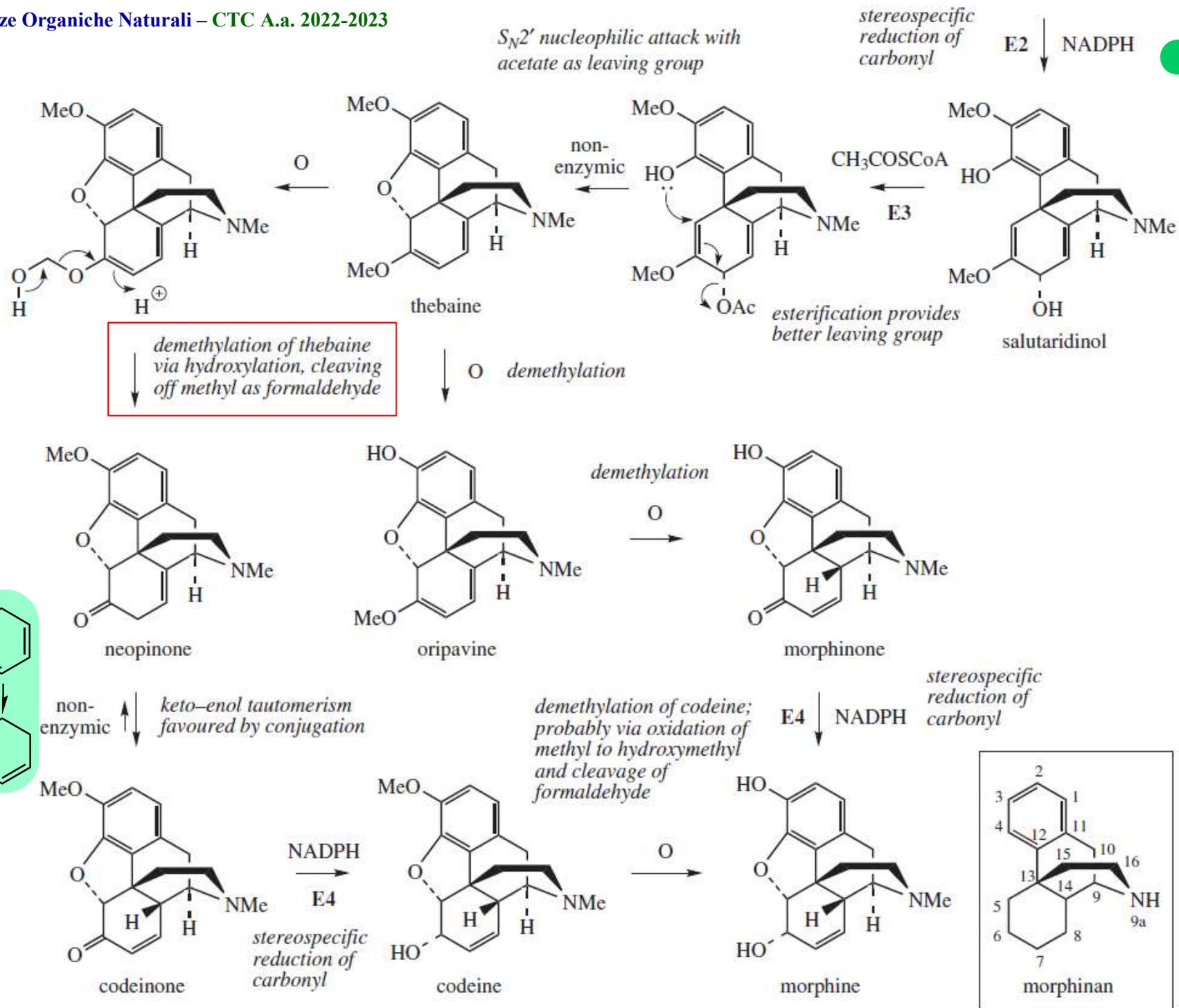
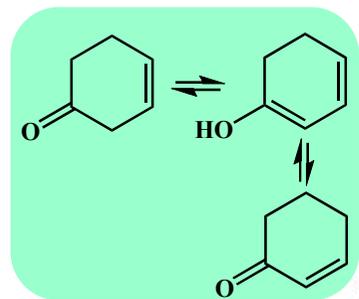


*Papaverina:*  
 analgesico,  
 ipnotico,  
 usato per la  
 cura  
 dell'impotenza  
 maschile



*Benziltetraidroisochinoline modificate:  
dalla R-reticulina ai morfinani*



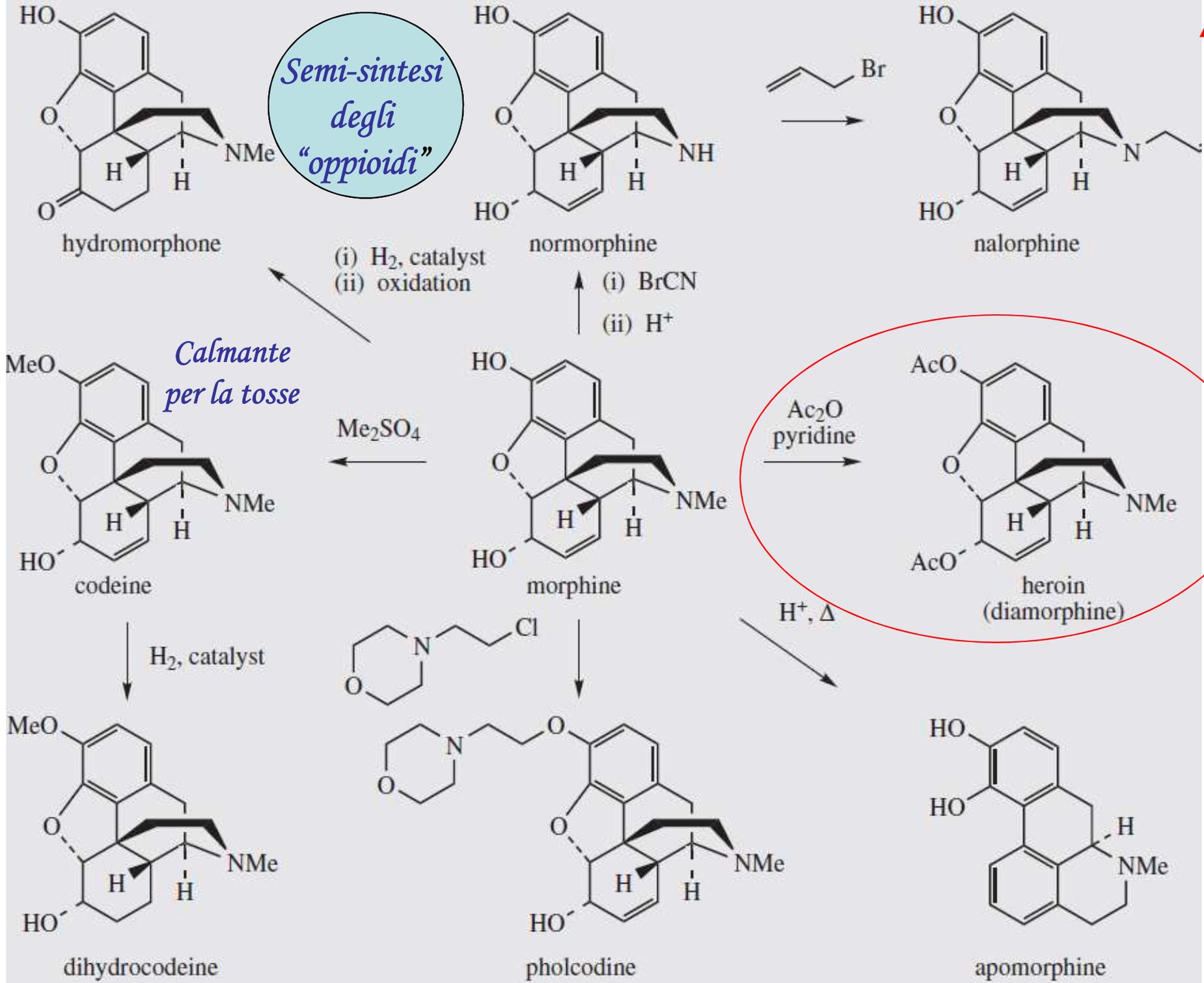


E1: salutaridine synthase  
E2: salutaridine:NADPH 7-oxidoreductase

E3: salutaridinol 7-O-acetyltransferase  
E4: codeinone reductase



*Semi-sintesi degli "oppioidi"*





La **Morfina** è un potente analgesico-narcotico. Induce anche uno stato di euforia e indifferenza mentale, insieme tuttavia a nausea, vomito, stipsi, tolleranza e dipendenza mentale e fisica. **Somministrata ai malati terminali.**

La **Codeina**, somministrata per via orale, ha proprietà analgesiche e antitussive, perché esercita una depressione sul centro della tosse. Si può ottenere dalla morfina per semi-sintesi.

La **Tebaina** è quasi priva di attività analgesica ma può essere usata come antagonista della morfina. E' un intermedio per la semisintesi di altri farmaci.

L'**Eroina** fu sintetizzata inizialmente dalla morfina allo scopo di ottimizzare le proprietà antitussive della morfina: lo scopo fu raggiunto, insieme ad una serie di spiacevoli caratteristiche fra cui la **forte dipendenza psicologica**. L'euforia indotta dalla iniezione di eroina è una delle principali cause dell'uso e abuso di questa sostanza come stupefacente, che ha creato uno dei più grossi problemi di droga nel mondo.

# Sciropo per la tosse.....



THE NEW YORK MEDICAL JOURNAL 39

**BAYER PHARMACEUTICAL PRODUCTS.**

**ASPIRIN**  
The substitute for the salicylates

**PROTARGOL**  
The anti-gonorrhoeal

**PIPERAZINE**  
The anesthetic

**EUROPHEN**  
The stomachic

**ARISTOL**  
The anesthetic and analgesic

**QUINALGEN**  
The anti-malarial

**GUAIACOL CARB.**  
The antisyphilitic

**HEROIN-HYDROCHL.**  
The sedative for coughs

**LYCETOL**  
The uric acid solvent

**HEROIN**  
The sedative for coughs

**SOMATOSE**  
The most suitable solvent

**FERRO-SOMATOSE**  
The iron-salt solvent

**SULFONAL**  
The calcium solvent

**PHENACETIN**  
The analgesic

**HEMICRANIN**  
The specific for febrile

**IODOTHYRINE**  
The thyroid solvent

**SYCOSE**  
The substitute for castor oil

**SALOPHEN**  
The antirheumatic and antineuralgic

**TRIONAL**  
The solvent for iodine

**HEROIN**  
The sedative for coughs

**Send for samples and Literature to**

**FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD CO.**

**40 STONE STREET, NEW YORK.**

.....*eroina*



*Papaver bracteatum*: può produrre fino al 3% di tebaina, ma non produce morfina, e solo poca codeina.

Dalla tebaina, la codeina può essere ottenuta in laboratorio con resa del 75% in soli due passaggi (idrolisi dell'enol etere con HBr e riduzione con NaBH<sub>4</sub>).

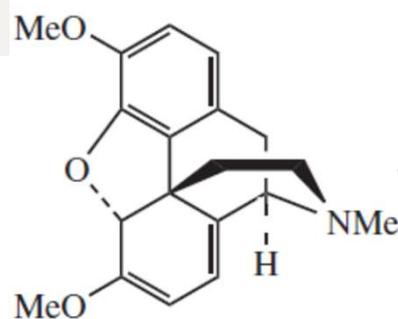
### *Papaver somniferum*

Morfina: 4-21%

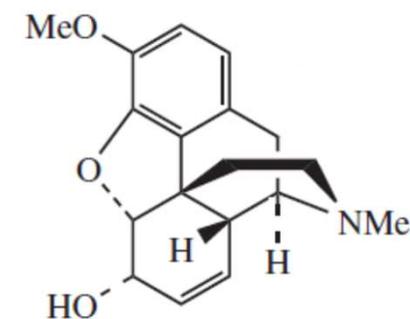
Codeina: 1-25%

Tebaina: 0,2-2%.

Papaverina: 0,5-2,5%



thebaine



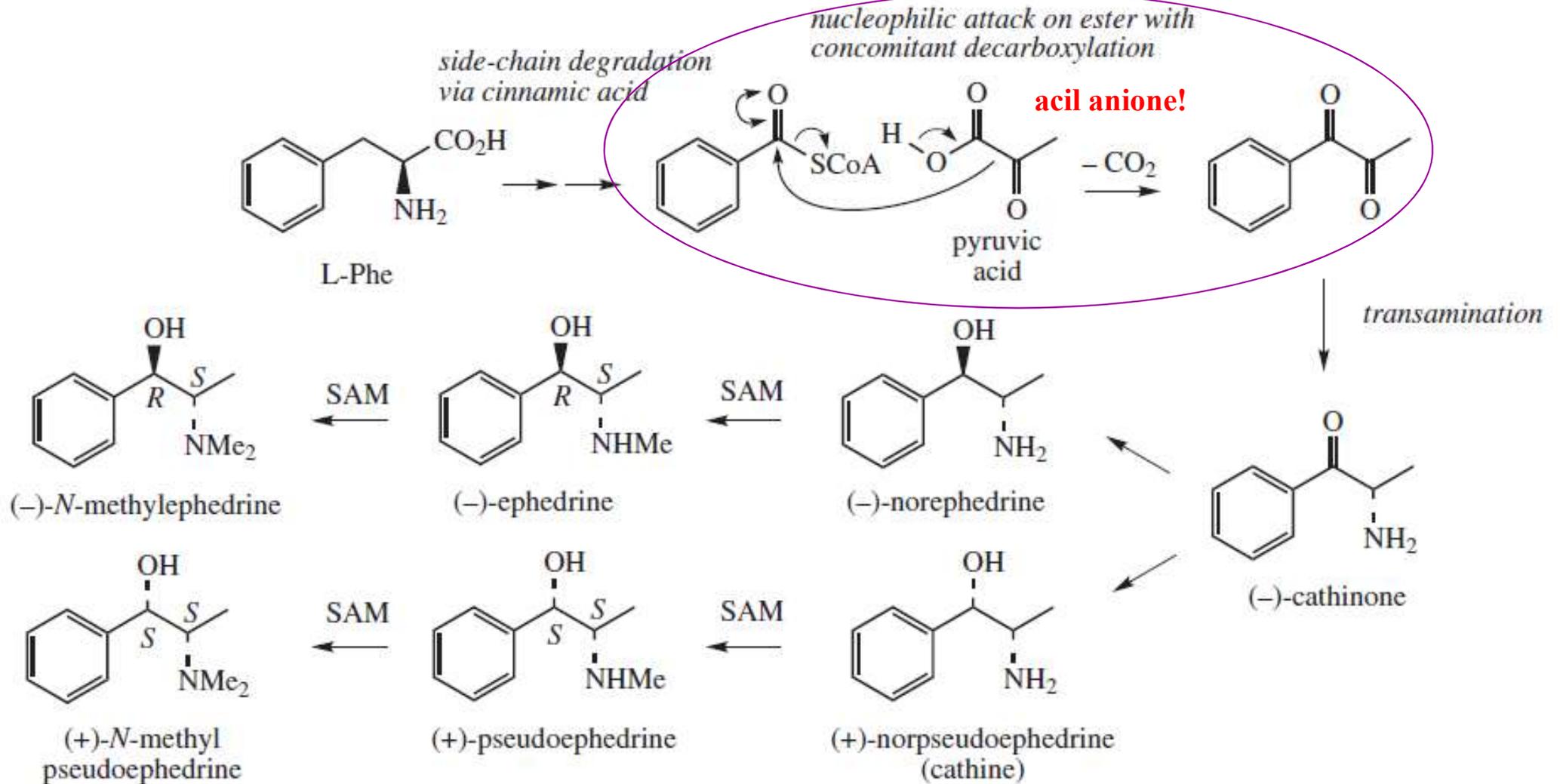
codeine

Altre specie di *Papaver*, invece, non possiedono l'enzima che riduce la salutaridina in salutaridinolo e quindi non producono morfina.

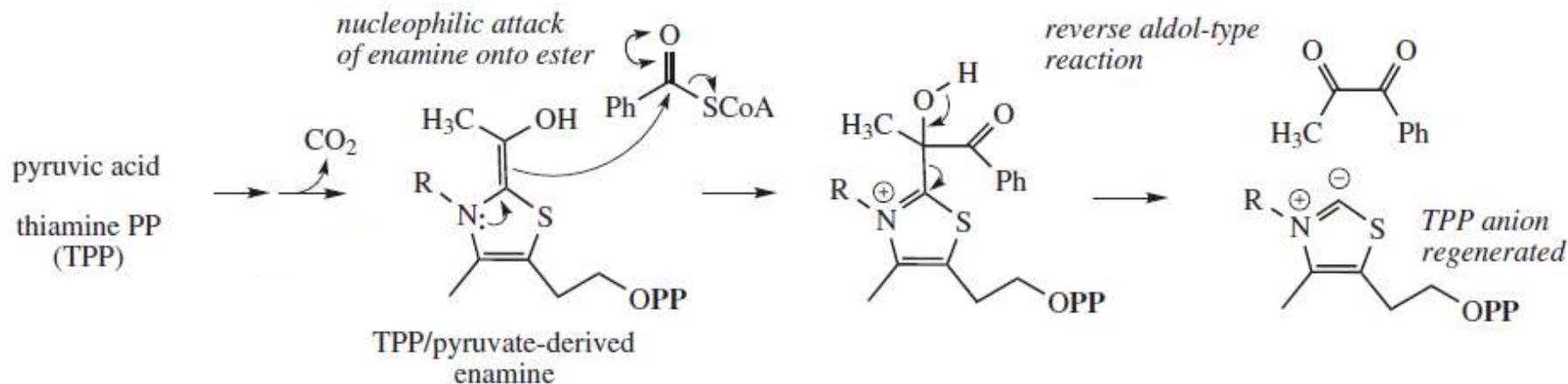




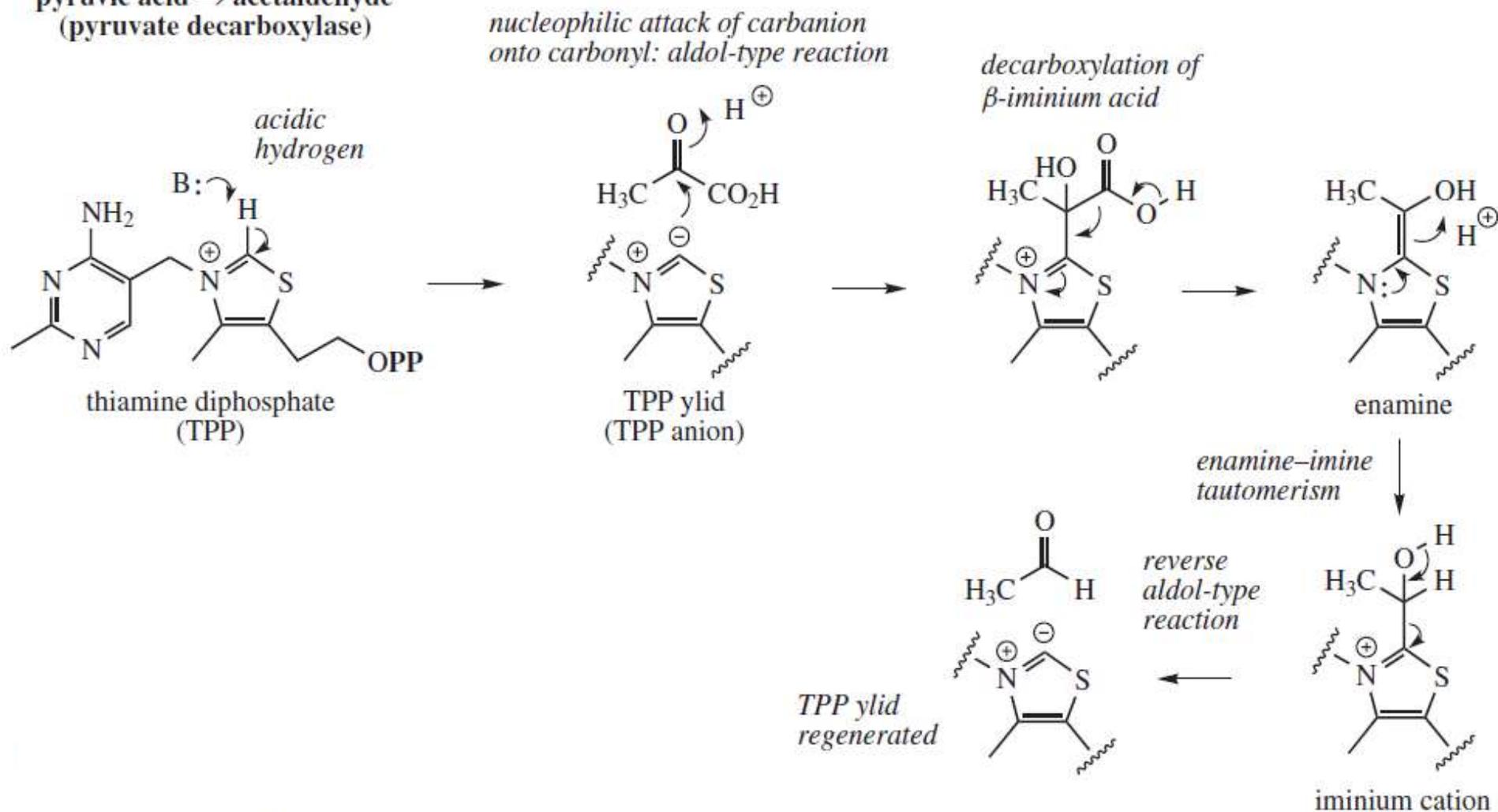
# Alcaloidi derivanti dalla Fenilalanina



L'efedrina è contenuta in molti prodotti ad "azione dimagrante". Una delle caratteristiche più interessanti di questa sostanza, simile ma più potente di quella esercitata dalla caffeina, riguarda la capacità di accelerare il metabolismo stimolando la secrezione di catecolamine. Questo effetto, associato al potere inibente sull'appetito, non è quantificabile e varia da soggetto a soggetto.



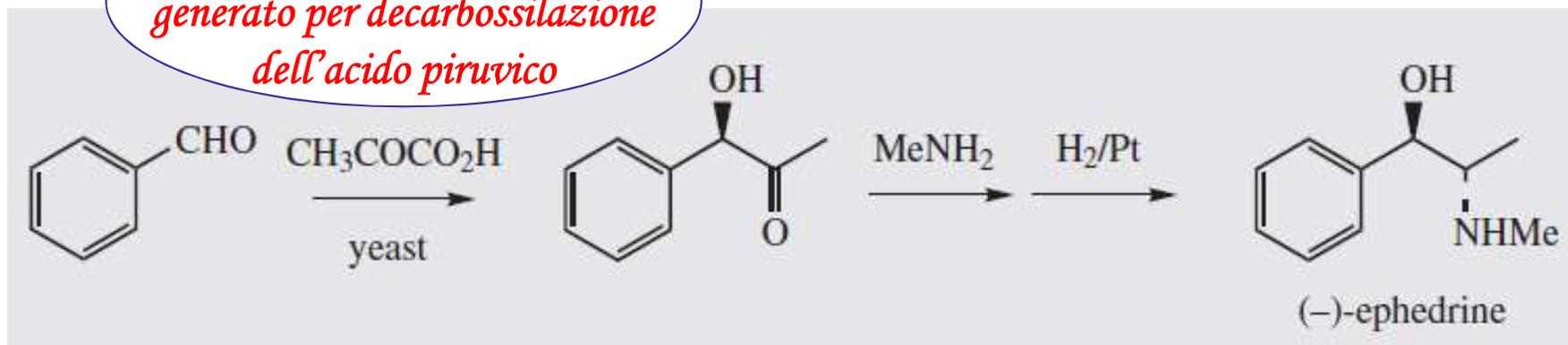
pyruvic acid  $\rightarrow$  acetaldehyde  
(pyruvate decarboxylase)





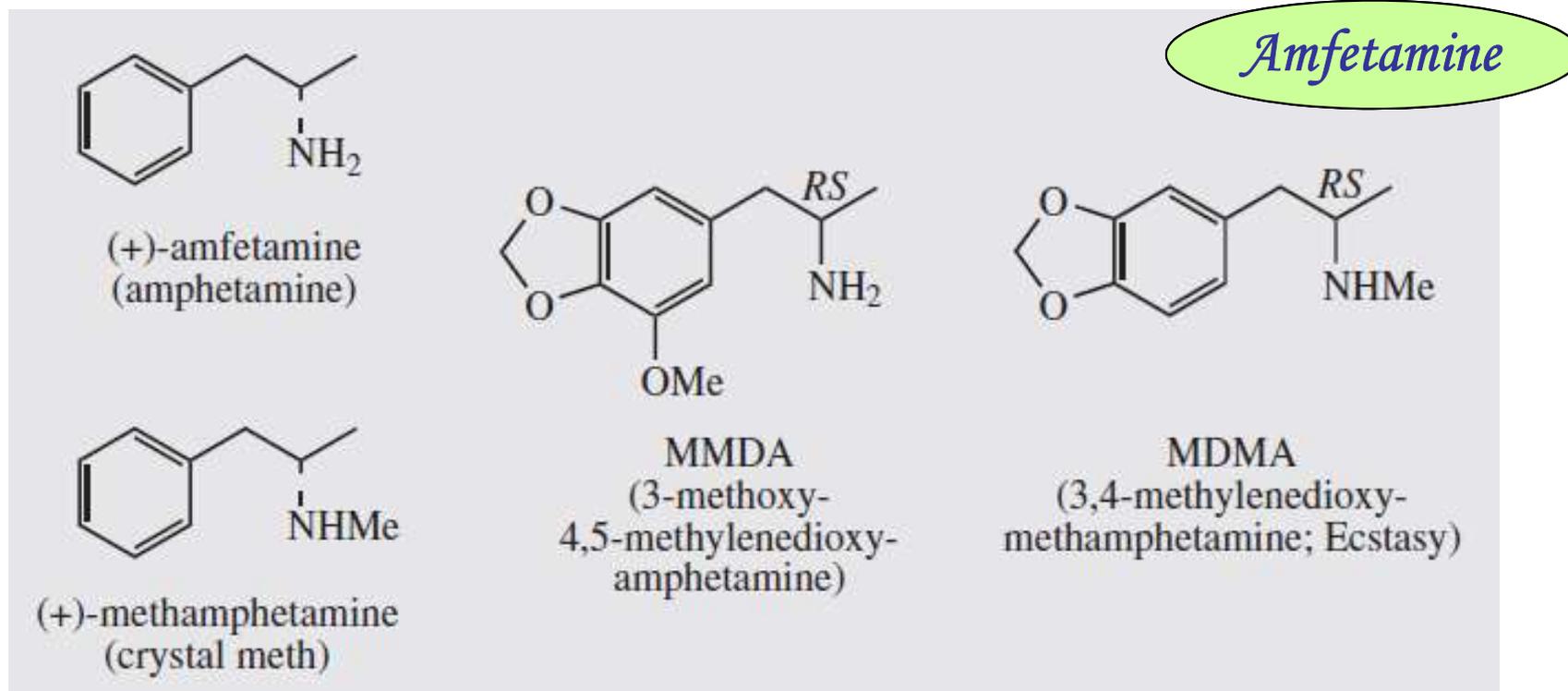
## Sintesi industriale dell'efedrina

Anche qui un "acil anione" generato per decarbossilazione dell'acido piruvico



alfa-(metilfenil)etilamina

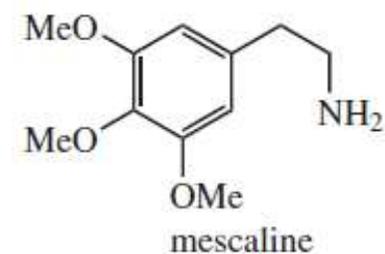
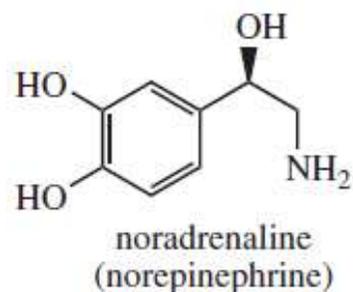
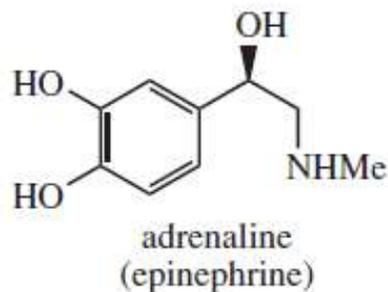
(fenilisopropil)ammina



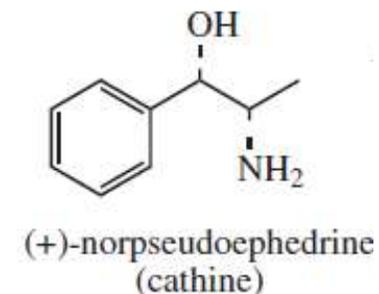
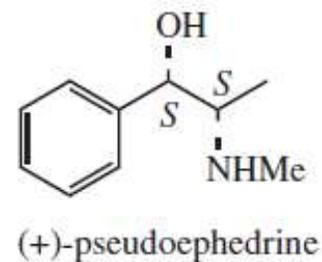
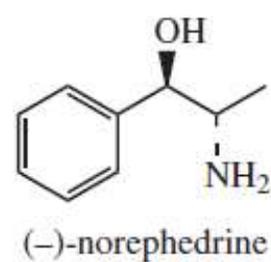
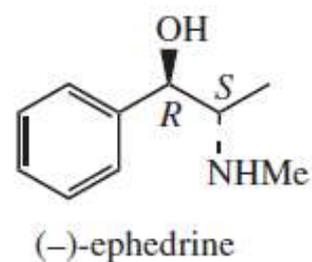
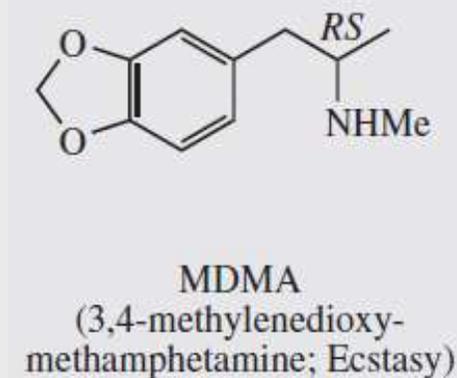
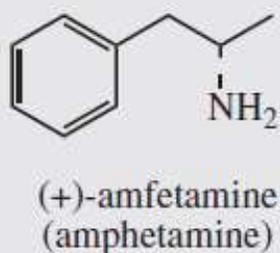


# Feniletilammine (fenetilammine)

## Catecolammine

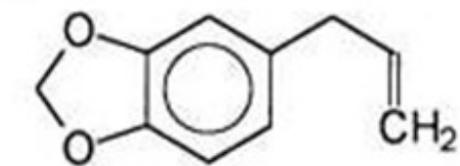


## Am(n)fetamine

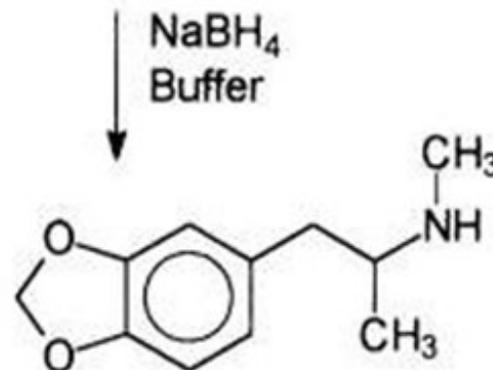
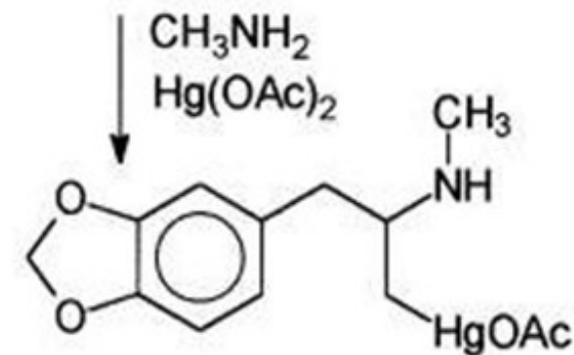




				
<b>Thunderdome</b> 7.8 x 5.2 mm 63 mg MDMA	<b>Triangle</b> 10.2 x 4.1 mm 98 mg MDEA	<b>Lips</b> 8.1 x 5.4 mm 61 mg MDMA	<b>Killers</b> 9.1 x 4.3 mm 136 mg MDMA + caffeine	<b>Number One</b> 8.2 x 4.8 mm 56 mg MDMA
				
<b>Blue Star</b> 8.7 x 5.4 mm 11 mg amphetamine + trace caffeine	<b>Clover Leaf</b> 7 x 6 x 4.8 mm 46 mg MDMA + 19 mg MDEA	<b>Sunrise</b> 9.1 x 4.6 mm 129 mg MDEA	<b>Diamond</b> 12.7 x 7.3 x 4.5 mm 102 mg MDEA	<b>Twins</b> 9.2 x 4.2 mm 79 mg MDMA
				
<b>Mercedes</b> 8.6 x 5.2 mm 12 mg amphetamine + trace caffeine	<b>Micro</b> 3.8 x 1.7 mm LSD	<b>Dove</b> 9.2 x 3.0 mm 67 mg MDMA + 31 mg MDEA	<b>Euro</b> 9.2 x 2.8 mm 57 mg MDMA	<b>Red Playboy</b> 9.1 x 3.2 mm 27 mg amphetamine + trace caffeine
				
<b>Dolphin</b> 9.2 x 3.6 mm 26 mg MDEA + 5 mg MDMA	<b>TNT</b> 10.1 x 3.4 mm 55 mg MBDB	<b>Triangle</b> 10.1 x 4.3 mm 107 mg MDEA	<b>Pyramid</b> 10.1 x 4.6 mm medicine called Neo-Cibalgin	<b>CD</b> 8.1 x 4.0 mm 9 mg amphetamine + trace caffeine
				
<b>Apple</b> 9.2 x 3.7 mm 42 mg MDMA trace caffeine	<b>E-mail</b> 4.5 x 8.5 mm 71 mg MDMA	<b>One Two Five</b> 9.1 x 2.6 mm 41 mg MDMA	<b>Dove</b> 9.1 x 3.0 mm 18 mg amphetamine + trace caffeine	<b>Adidas</b> 8.7 x 9.3 mm 8 mg amphetamine + trace caffeine



Safrole



MDMA

*Il safrolo è contenuto in:  
zafferano, pepe nero, **prezzemolo**,  
noce moscata, cacao, sassofrasso*

## *(Fenileti)ammine (fenetilammine)*

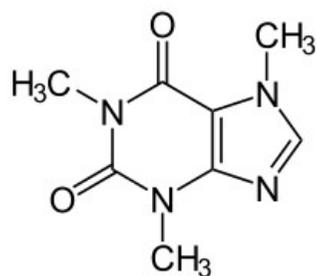
Le fenetilammine determinano un aumento del battito cardiaco, della respirazione, della pressione sanguigna e della temperatura corporea; quest'ultimo effetto può causare convulsioni e coma. Uno degli effetti più pericolosi di questo tipo di droghe è la rigidità muscolare. Gli effetti tuttavia variano da sostanza a sostanza

*Però.....*

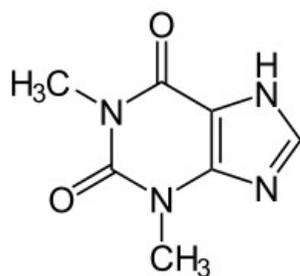




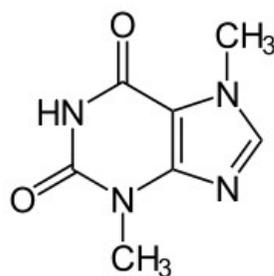
Una piccola dose di cioccolato può rappresentare la carica per riprendere un ritmo di studio o di lavoro e comunque per aiutare in momenti di maggiore concentrazione. Alcune delle sostanze contenute nel cacao (**caffeina**, **teobromina**, **serotonina**, **feniletilamina**) lo rendono un agente tonico e antidepressivo, anti-stress, che permette di incrementare varie e piacevoli attività. Cento grammi di cioccolato contengono circa 1 mg. di feniletilamina (che ha effetti simili all'**LSD**) che il cervello produce naturalmente in circostanze di desiderio e con molta probabilità anche durante l'eccitazione sessuale.



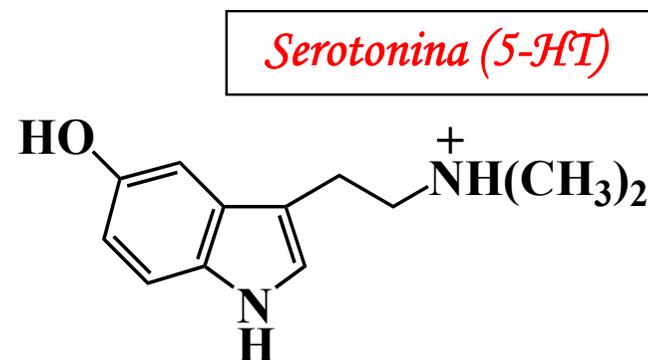
Caffeina



Teofillina

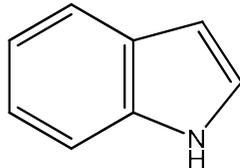
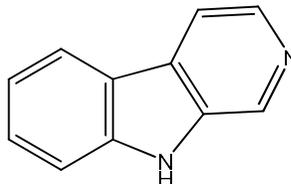
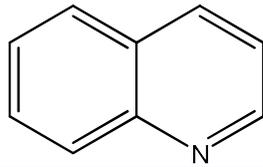
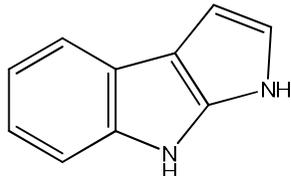


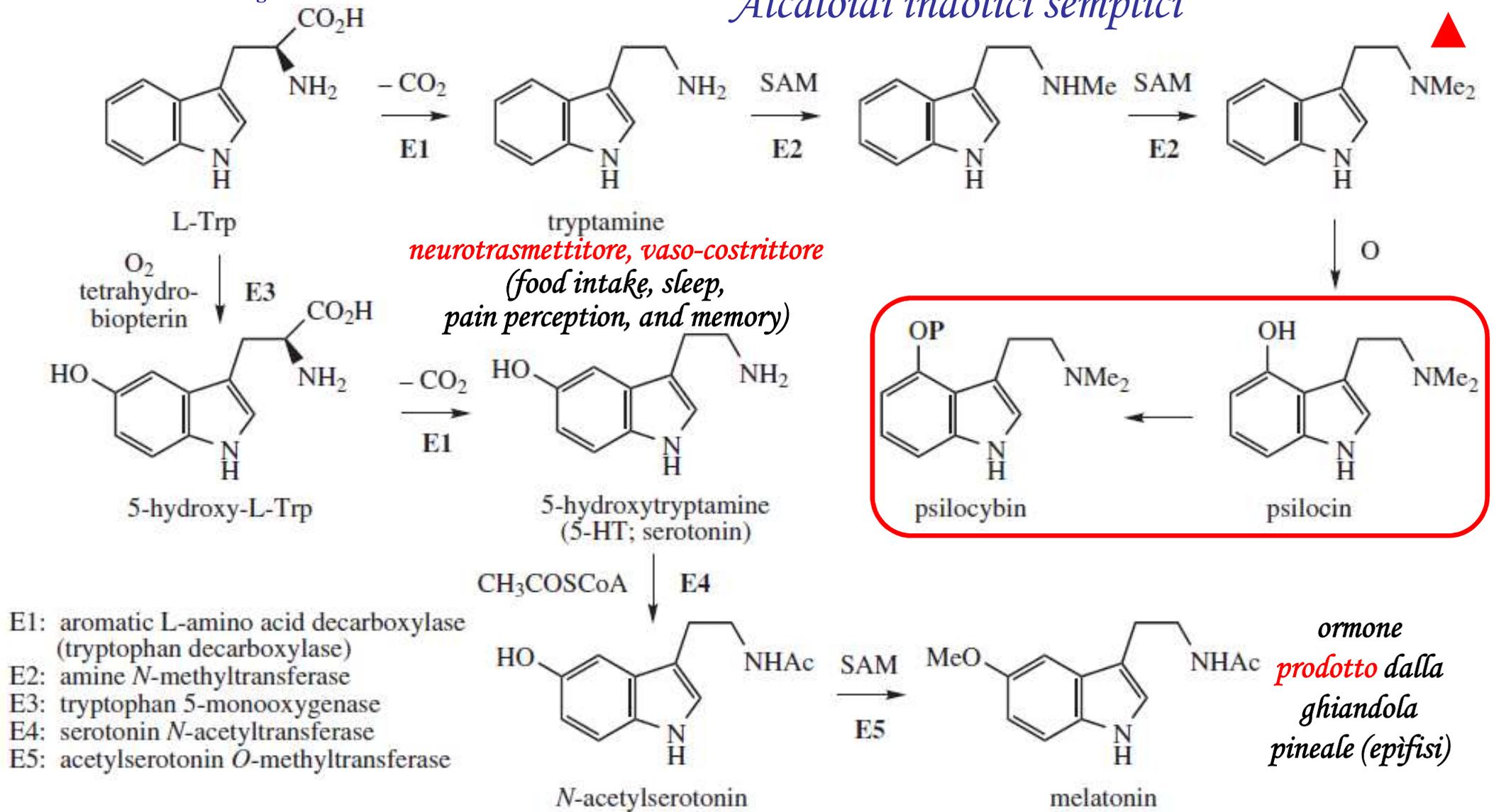
Teobromina



Il cioccolato agisce da catalizzatore facilitando la produzione di **endorfine**. Le endorfine sono sostanze prodotte dall'ipofisi che hanno la funzione di neurotrasmettitori: grazie ad un'azione narcotica simile a quella della morfina, diminuiscono la sensibilità al dolore e stimolano le sensazioni di euforia.

# Alcaloidi derivanti dal Triptofano

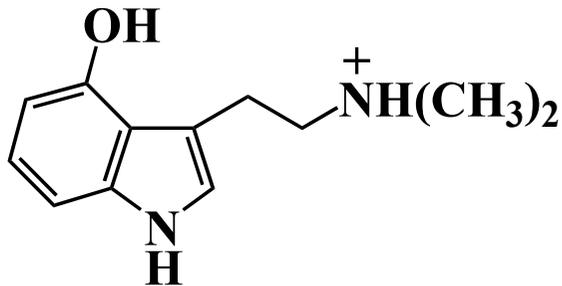
Amminoacido precursore	Sottoclasse	Nucleo eterociclico	Esempio
<b>Triptofano</b>	Indolici semplici		Serotonina, psilocina, gramina
	$\beta$ -carbolinici semplici		Armina, armalina
	Indolici terpenoidici		Reserpina, catarantina vinblastina
	Chinolinici		Chinina, cinconina
	Pirroloindolici		fisostigmina
	Dell'ergot		Acido lisergico e derivati



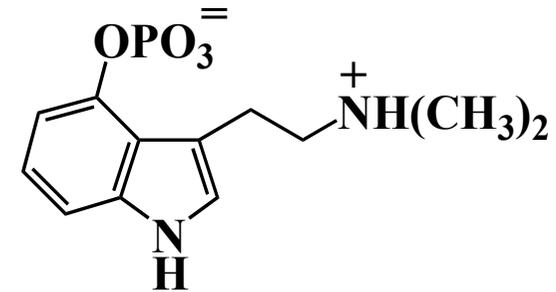
Il picco di concentrazione nell'organismo coincide con la fase REM del sonno. Principalmente la sua funzione biologica consiste nel regolare il ritmo sonno/veglia. Inoltre interferisce sui meccanismi neuroendocrini, sul SNC e SNP, e in molteplici altre funzione biologiche, il tutto modulato secondo i ritmi circadiani. Molti studi attribuiscono svariati benefici a questa molecola: azione antitumorale, antiossidante, antidegenerativa del SN, potenziamento delle difese immunitarie, ecc. Nonostante questo la melatonina non è registrata come farmaco.

L'utilizzo più frequente è come regolatore dell'"orologio" biologico alterato dal fuso orario.

**Psilocina** (il principio attivo) e **psilocibina** sono responsabili delle proprietà allucinogene ed *enteogene* dei cosiddetti "funghi magici" che comprendono soprattutto specie di *Psilocybe* (anche *Conocybe*, *Panaeolus*, *Stropharia*).

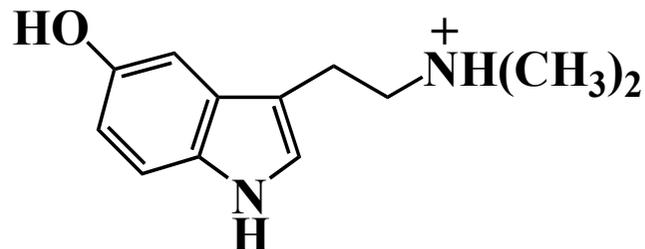


*psilocina*



*psilocibina*

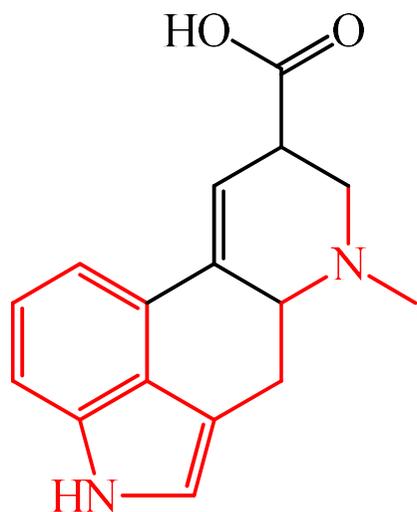
**alcaloidi responsabili di effetti neurotossici:  
bloccano il rilascio del neurotrasmettitore serotonina,  
a cui assomigliano strutturalmente**



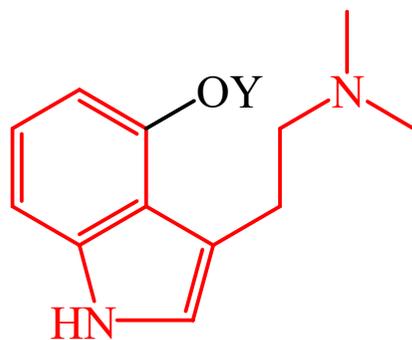
*Serotonina (5-HT)*



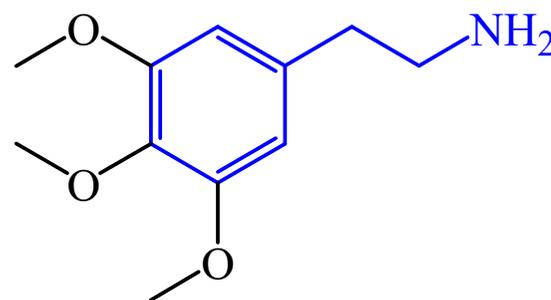
*Gli effetti dei funghi “magici” sono molto simili a quelli dell'LSD, ma più deboli*



*lysergic acid  
(segale cornuta)*



*psilocibina, psilocina  
(funghi “magici”)*



*mescalina  
(peyote)*



*Psilocybe semilanceata*



*Psilocybe cyanensis*

raro

Genere "*Psilocybe*"

"*Funghi Magici*"



*Psilocybe cubensis*  
(*Psilocybe mexicana*)

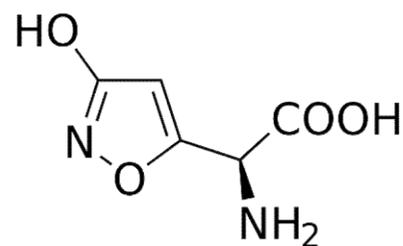
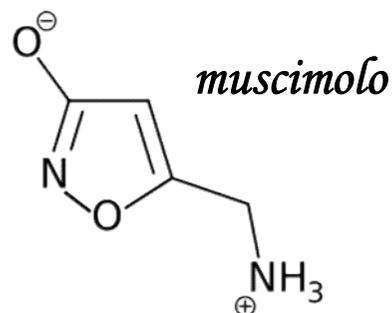


*Amanita pantherina*



*Amanita muscaria*

Genere "*Amanita*"



Genere "*Stropharia*"



*Stropharia aeruginosa*



In Italia la normativa vigente vieta la vendita e/o il consumo di specie appartenenti ai generi *Psilocybe e Stropharia*, equiparando il loro uso a quello di una qualsiasi droga (es. *cannabis o marijuana*)

*Effetti somatici*

**Midriasi**

**Tremori analoghi ai brividi provocati dal freddo**

**Formicolio delle dita**

**Vertigini**

**Cefalee**

**Modificazioni della sensibilità cutanea**

**Andatura incerta**

*Effetti psichici e caratteriali*

**Turbe dell'attenzione, estroversione**

**Modificazioni nella percezione del tempo e dello spazio**

**Illusioni visive, iperestesia e allucinazioni uditive, modificazioni olfattive e iperacusia**

**Visione accelerata e caleidoscopica del movimento**



*Alice  
nel paese  
delle  
meraviglie*



*Illustrazioni originali  
di Sir John Tenniel  
(1865)*

## *Sindrome di Alice nel Paese delle Meraviglie*

*Scotoma astenopico*



*Distorsione della percezione somestetica*



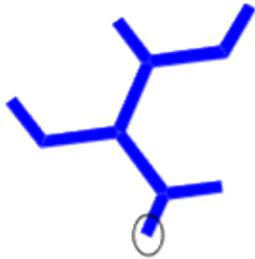
*Lewis Carroll soffriva di emicrania con aura, di cui in numerose pagine del suo meticoloso diario descrive gli inequivocabili effetti: più volte descrive proprio uno **scotoma**, ossia il venir meno della percezione in una parte del campo visivo.*

Lippman (neurologo americano) scoprì questi fenomeni studiando l'aura emicranica (1952), ma verificò poi la loro presenza anche in altre patologie, come crisi epilettiche, encefalite, schizofrenia, ed anche.....

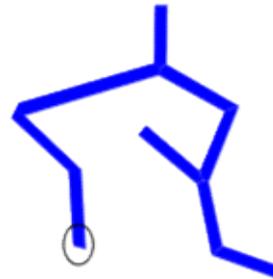
*.....nelle intossicazioni da mescalina o LSD*



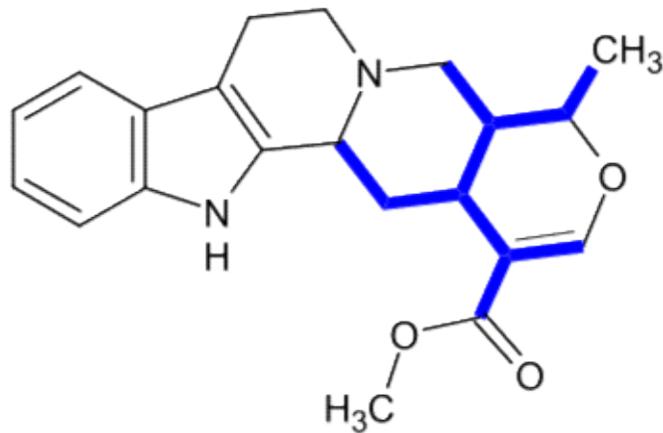
**Corynanthe**



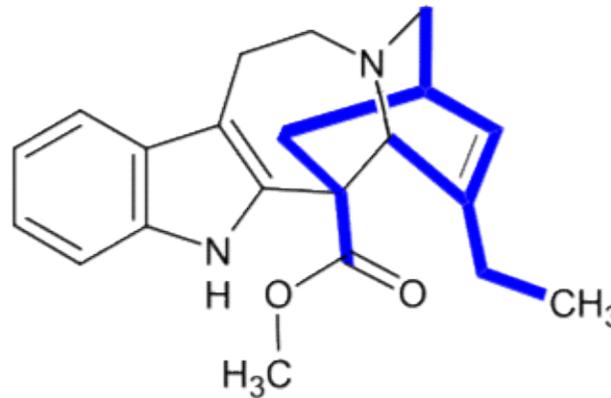
**Iboga**



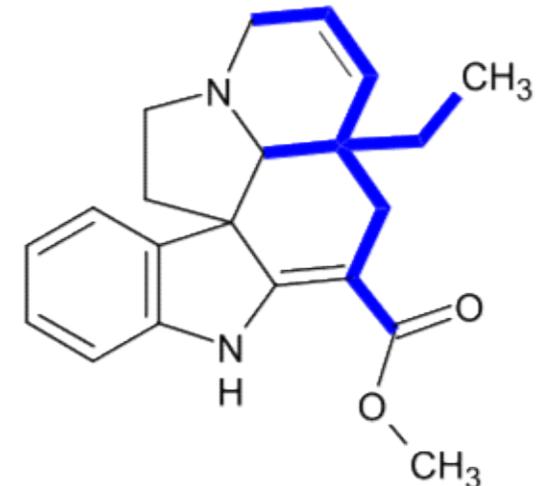
**Aspidosperma**



**Ajmalicine**



**Catarantine**



**Tabersonine**





Molti degli studi sperimentali che hanno portato alla comprensione della biosintesi degli alcaloidi indolterpenoidici sono stati condotti usando la **Pervinca del Madagascar** (*Catharanthus roseus*, detta anche Vinca rosea, Apocynaceae), che contiene alcaloidi delle tre classi (> 150!). Tra questi, due importanti antitumorali, la **vinblastina** (VLB) e la **vincristina** (VCR), introdotti in chemioterapia, fra i più attivi disponibili.



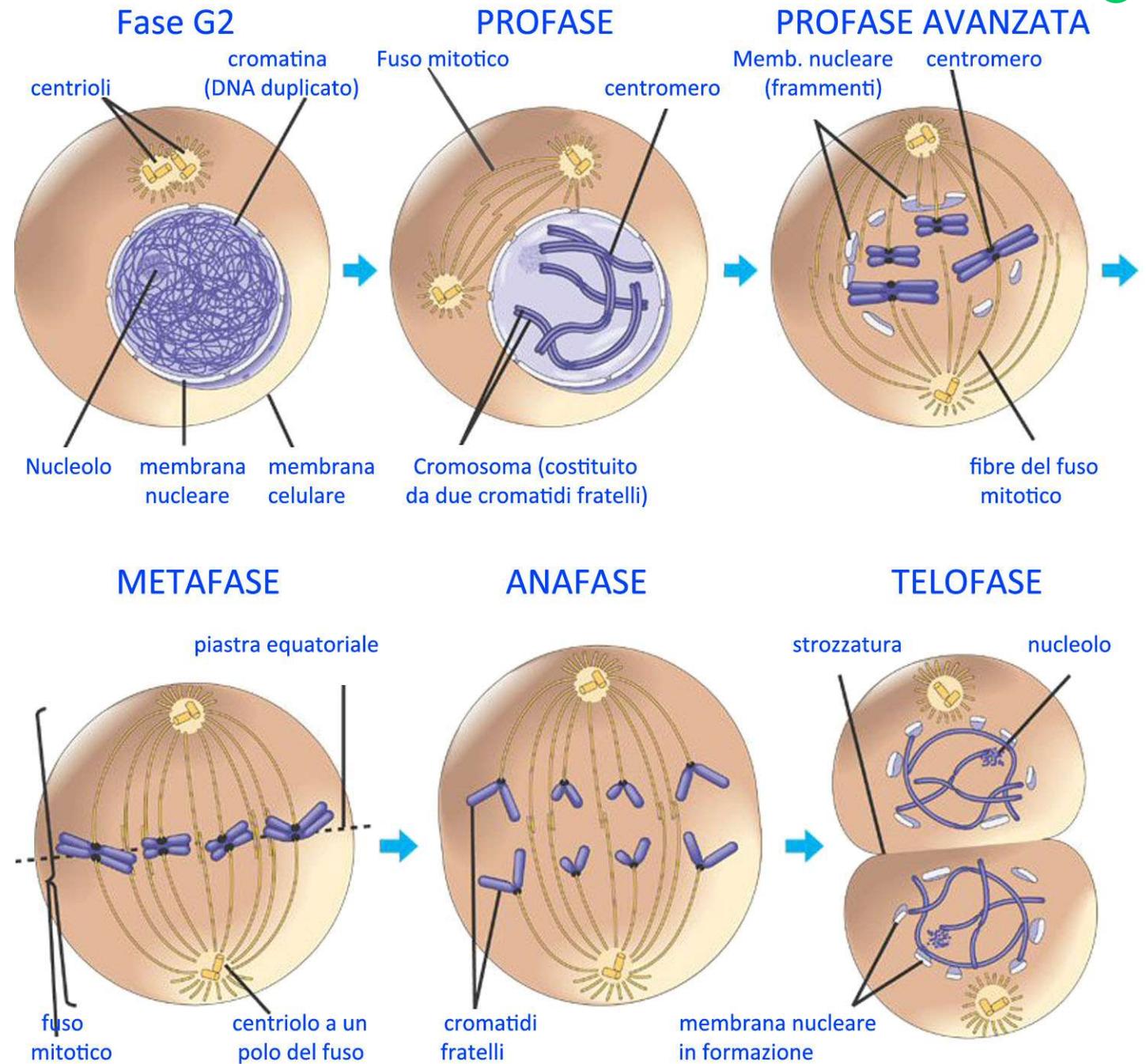
Le differenze strutturali sono minime, ma:

- **vinblastina** usata per morbo di Hodgkin (ghiandole linfatiche, milza, fegato)
- **vincristina** ha attività maggiore e neurotossicità maggiore; usata per leucemia infantile, linfomi, cancro polmone, cervice, seno.

**Meccanismo d'azione:** inibiscono la mitosi nelle cellule, legandosi alla proteina tubulina nel fuso mitotico, impedendo la polimerizzazione dei microtubuli (meccanismo **"opposto"** a quello di paclitaxel e discodermolide).

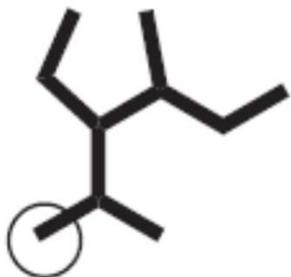
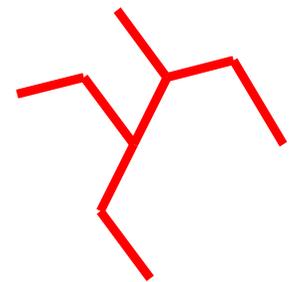


Prevention of formation  
**or**  
 hyper-stabilization of the  
 mitotic spindle causes  
 cell cycle arrest and  
**cell death by apoptosis.**

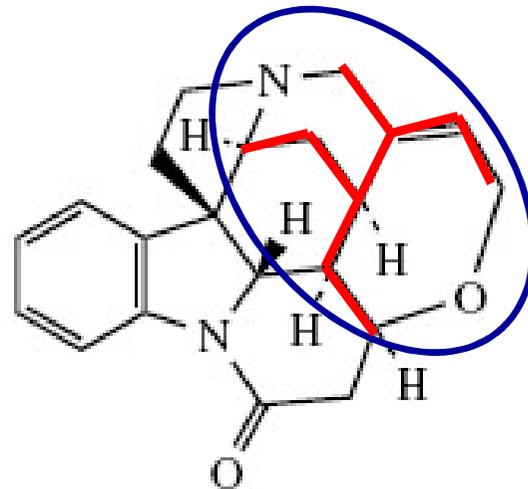




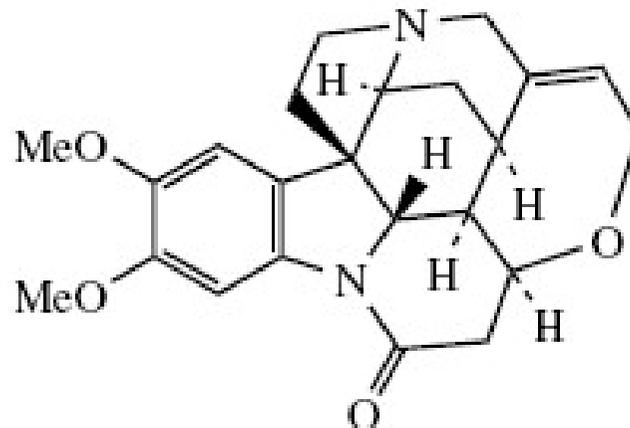
Alcaloidi ancora più complessi sono la **stricnina** e la **brucina**, che è il suo analogo dimetossilato. A parte la porzione triptaminica, nella stricnina c'è un frammento carbonioso terpenico di 9 atomi + altri 2 atomi di una unità di acetato.



Corynanthe



strychnine



brucine

### *Alcaloidi indolici terpenoidici*

**La stricnina agisce come potente eccitante del sistema nervoso centrale**, causa il blocco di particolari terminazioni nervose, i recettori post sinaptici per la glicina. Questo fa sì che ogni stimolo causi convulsioni.

**La morte sopravviene per blocco respiratorio o per esaurimento fisico.**

*Strychnos nux vomica*

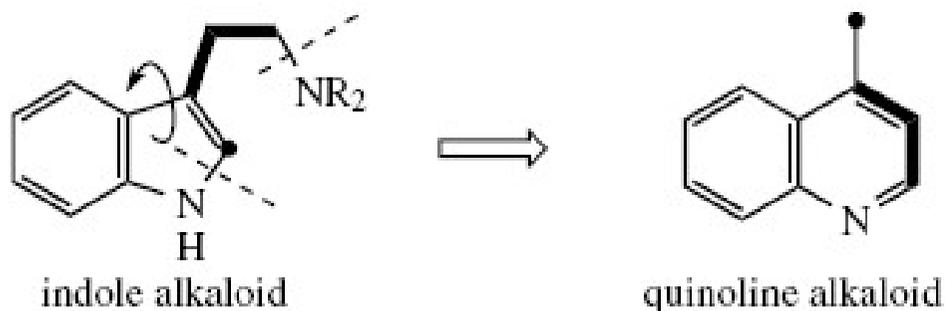
*Strychnos nuxvomica**Myristica fragrans*

**A**lbero originario delle isole Molucche (Indonesia)  
 Parti del suo frutto vengono commercializzate come spezie: il seme decorticato è la **noce moscata**, mentre la parte esterna (quella rossa) che lo ricopre fornisce il **macis**.

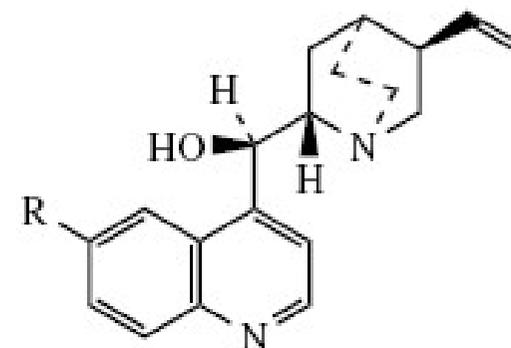




*Alcaloidi derivanti dal triptofano con espansione dell'anello pirrolico*

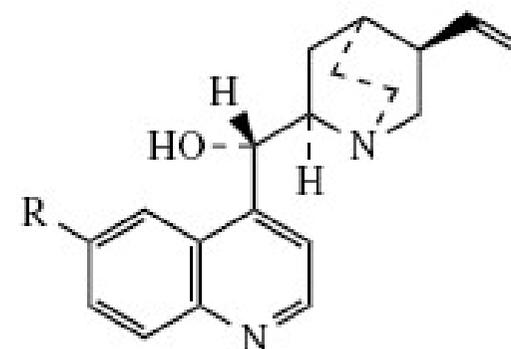


Alcuni tra i più importanti sono stati isolati dalla corteccia di piante del genere *Cinchona* (Rubiaceae), che contiene gli alcaloidi: **chinina**, **chinidina**, **cinconina**, **cinconidina**, da lungo tempo impiegati come antimalarici.



R = H, cinchonidine

R = OMe, quinine



R = H, cinchonine

R = OMe, quinidine



La **chinina** (come base libera o sale) continua ad essere usata per profilassi e trattamento della malaria; deve la sua azione probabilmente non all'intercalazione del nucleo chinolinico nel DNA del parassita (come si credeva un tempo), ma alla capacità di complessarsi a prodotti tossici liberati dalla rottura dell'emoglobina provocata dal parassita.

- Usata anche per vermouth e acqua tonica.
- Avendo anche un effetto rilassante sul muscolo scheletrico, la chinina ha trovato applicazione anche nella prevenzione e trattamento di crampi notturni tipici degli anziani.

La **chinidina** trova impiego nel trattamento delle aritmie cardiache, inibisce le fibrillazioni; ha anche proprietà antimalariche ma non viene utilizzata a questo scopo.

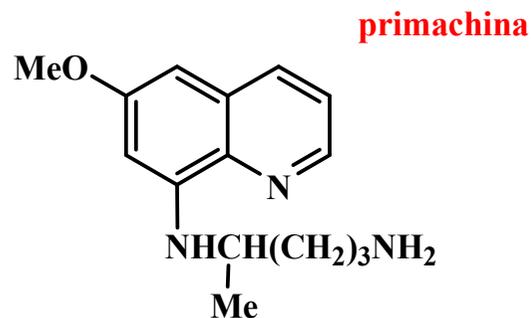
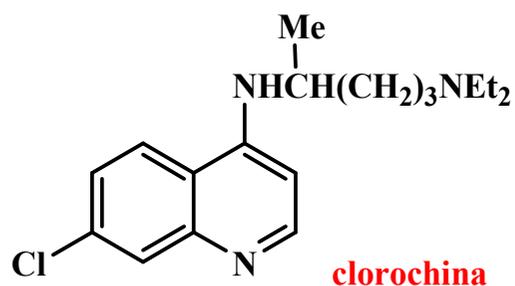
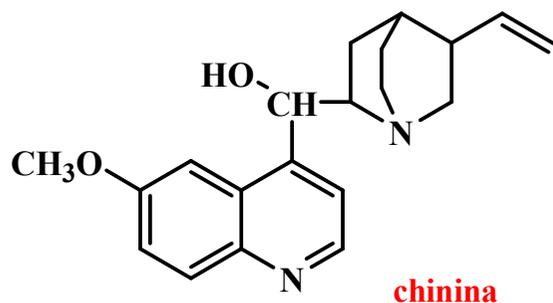
La miscela delle 4 è definita **totachina** ed è ancora usata come agente antimalarico.

# 1820 *isolamento della chinina dalla corteccia dell'albero della china*

Francia, 1970



Ruanda, 1970



*Gli effetti antimalarici della china vennero scoperti già dal 1630 in sud America; furono i missionari gesuiti ad importare la china in Europa.*



Cuba, 1962

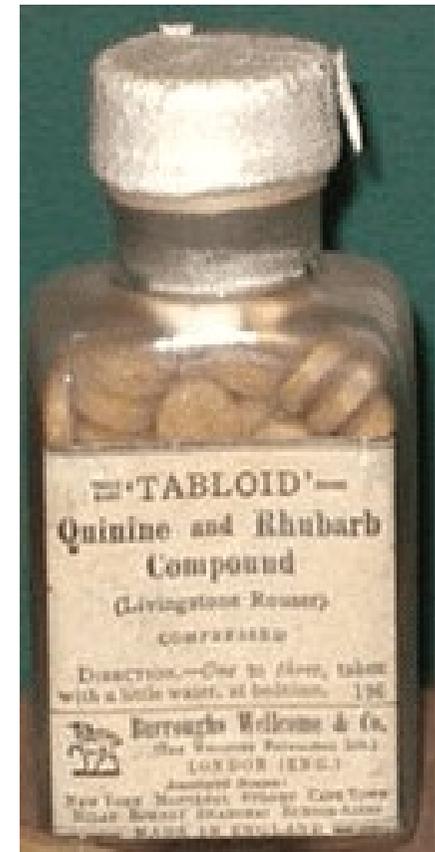
## Il chinino e David LIVINGSTONE



**1813 (Scozia) – 1873 (Africa)**

Egli fu uno dei primi ad amministrare il chinino in un dosaggio che è tutt'oggi considerato efficace. Così, a differenza delle precedenti spedizioni in Africa, i suoi aiutanti esploratori subirono un tasso relativamente basso di mortalità.

La ricetta di questo rimedio, nota come **Livingstone's Rousers**, venne registrata nei suoi scritti di viaggio e successivamente prodotta in forma di capsule dalla società Burroughs Wellcome e disponibile fino al 1920.



Queste cure sono descritte in *“Narrative of an expedition to the Zambesi and its tributaries; and of the discovery of the Lakes Shirwa and Nyassa (1858-1864)”* come:  
*Un rimedio composto da sei a otto grani di resina di **jalap**, la stessa proprietà del rabarbaro, e tre ciascuno di **calomelano** (cloruro di mercurio) e chinino, composto in quattro pillole, con la tintura di **cardamomo** (spezia tipo lo zenzero). Solitamente, tutti i sintomi sono alleviati in cinque o sei ore. Quattro pillole sono il dosaggio per un adulto uomo - una sarà sufficiente per le donne. Il nome "Rousers" (eccitante), deriva dalla sua efficacia di risvegliare le persone più prostrate, più a terra fisicamente.*



## Alcaloidi dell'ergot

La parola **ergot** è il nome comune di un fungo, la **Claviceps purpurea**, responsabile di una patologia che colpisce alcune Graminaceae, ed in particolare la segale. Lo stesso termine indica anche gli sclerozi (corpi fruttiferi) che si formano, a seguito della patologia, al posto dei normali semi.



Sclerozi di  
*Claviceps purpurea*  
su spighe di segale  
("segale cornuta")

ergot = sperone



**Sclerozi di *Claviceps purpurea* su spighe di segale (“segale cornuta”)**





Lo **sclerozio** è una struttura con la capacità di sopravvivere per diverso tempo come corpo indipendente dall'organismo che l'ha prodotto.

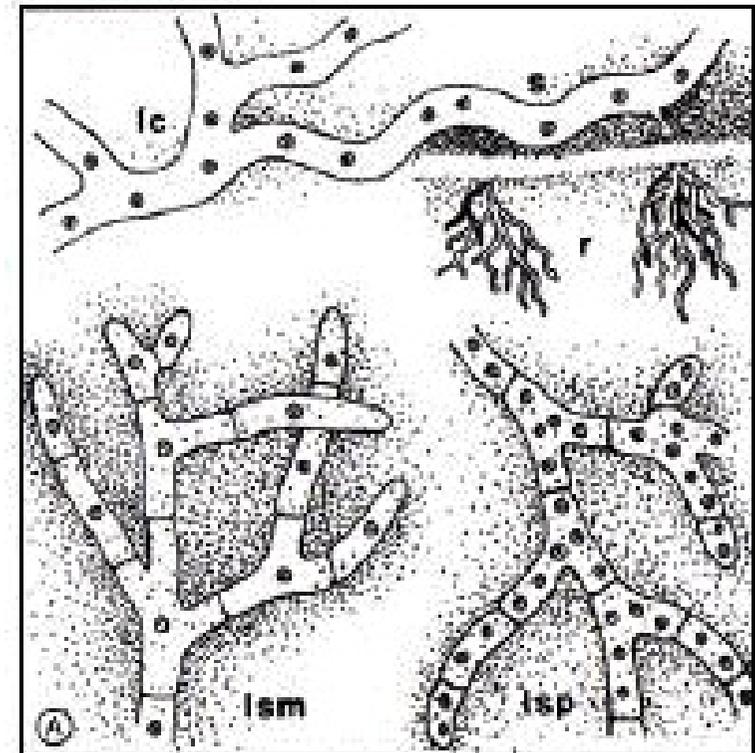
Nei funghi si distinguono tre fasi nello sviluppo degli sclerozi:

- 1) aggregazione iniziale delle ife;
- 2) crescita e ramificazione delle ife (aumento delle dimensioni);
- 3) maturazione con formazione di un rivestimento esterno che isola dall'ambiente circostante, con la disidratazione progressiva delle ife e accumulo di sostanze di riserva e pigmenti.

***La formazione di sclerozi inizia quando le condizioni ambientali limitano la crescita dell'organismo.***

Lo sclerozio è pertanto un corpo duro, micro- o macroscopico, che rappresenta ***uno stadio di conservazione del fungo***, nel quale cioè il fungo conserva a lungo la sua vitalità, protetto da strati esterni resistenti.

Con il termine **ife** si indicano i filamenti unicellulari o pluricellulari, di forma cilindrica allungata, che, disposti uno sull'altro, formano il micelio, ovvero il corpo vegetativo, dei funghi.





Le proprietà tossiche dei cereali colpiti (sia per l'uomo che per animali) sono dovute ad un gruppo di **alcaloidi indolici**.

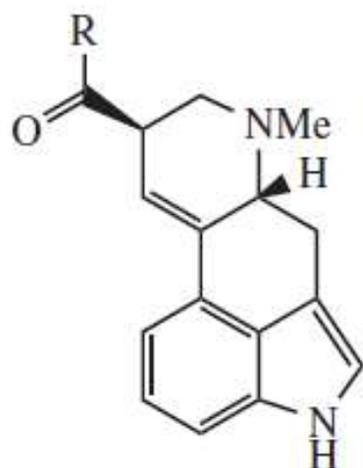
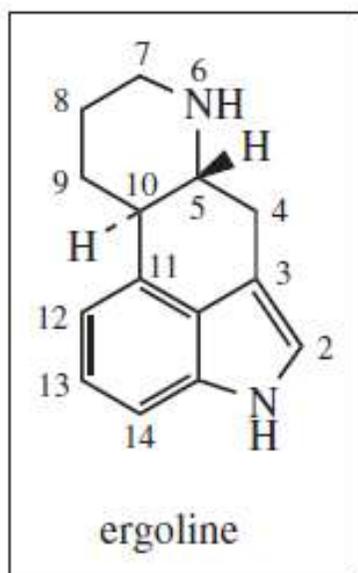
In condizioni naturali gli alcaloidi sono elaborati da una combinazione del metabolismo del fungo (appartenente alla specie *Claviceps*) e della graminacea, ma possono essere sintetizzati in colture del fungo; alcuni sono presenti nei semi di alcune Convolvulaceae come *Ipomoea violacea* e *Rivea corymbosa*.



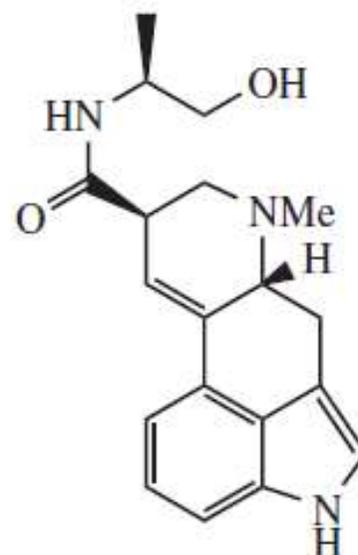
*Gli alcaloidi dell'ergot sono molto tossici,  
ma alcuni hanno importanti attività farmacologiche.*



## Alcaloidi dell'ergot

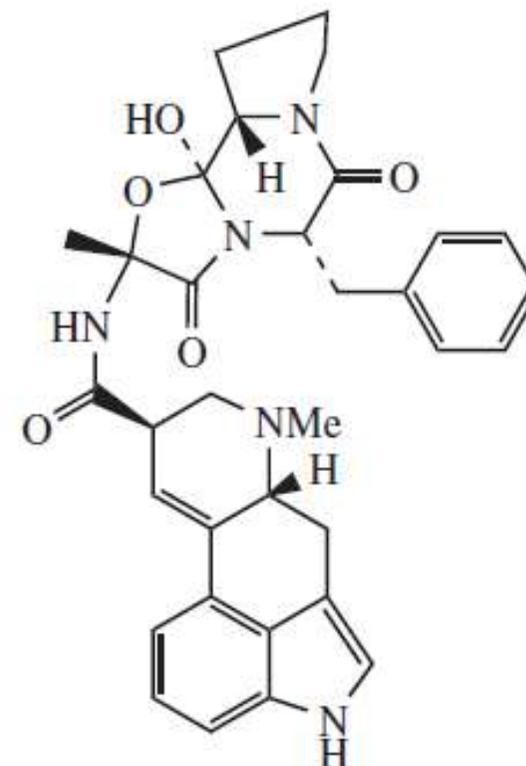


R = OH, (+)-lysergic acid  
R = NH<sub>2</sub>, ergine



ergometrine

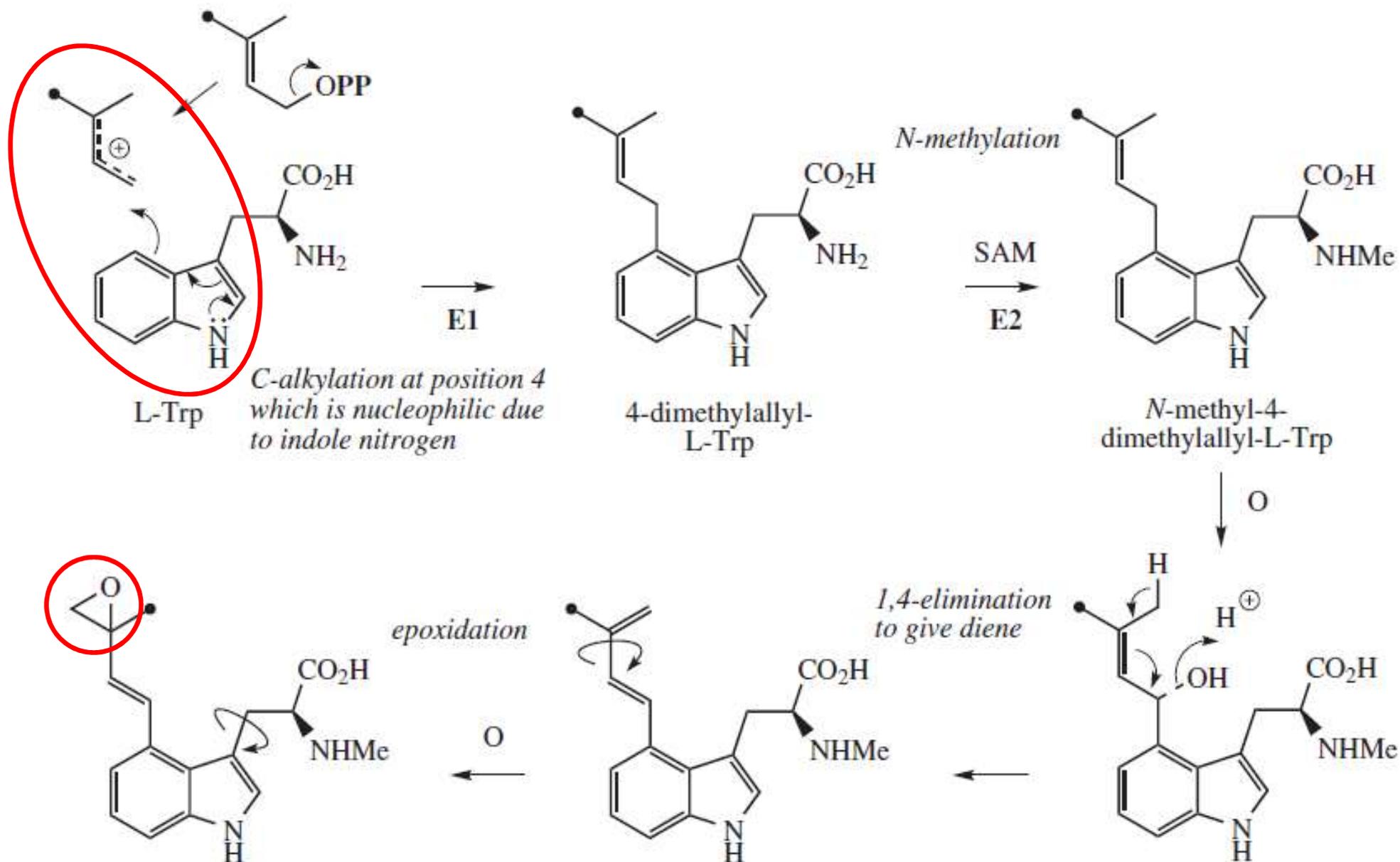
*contrazioni  
uterine*

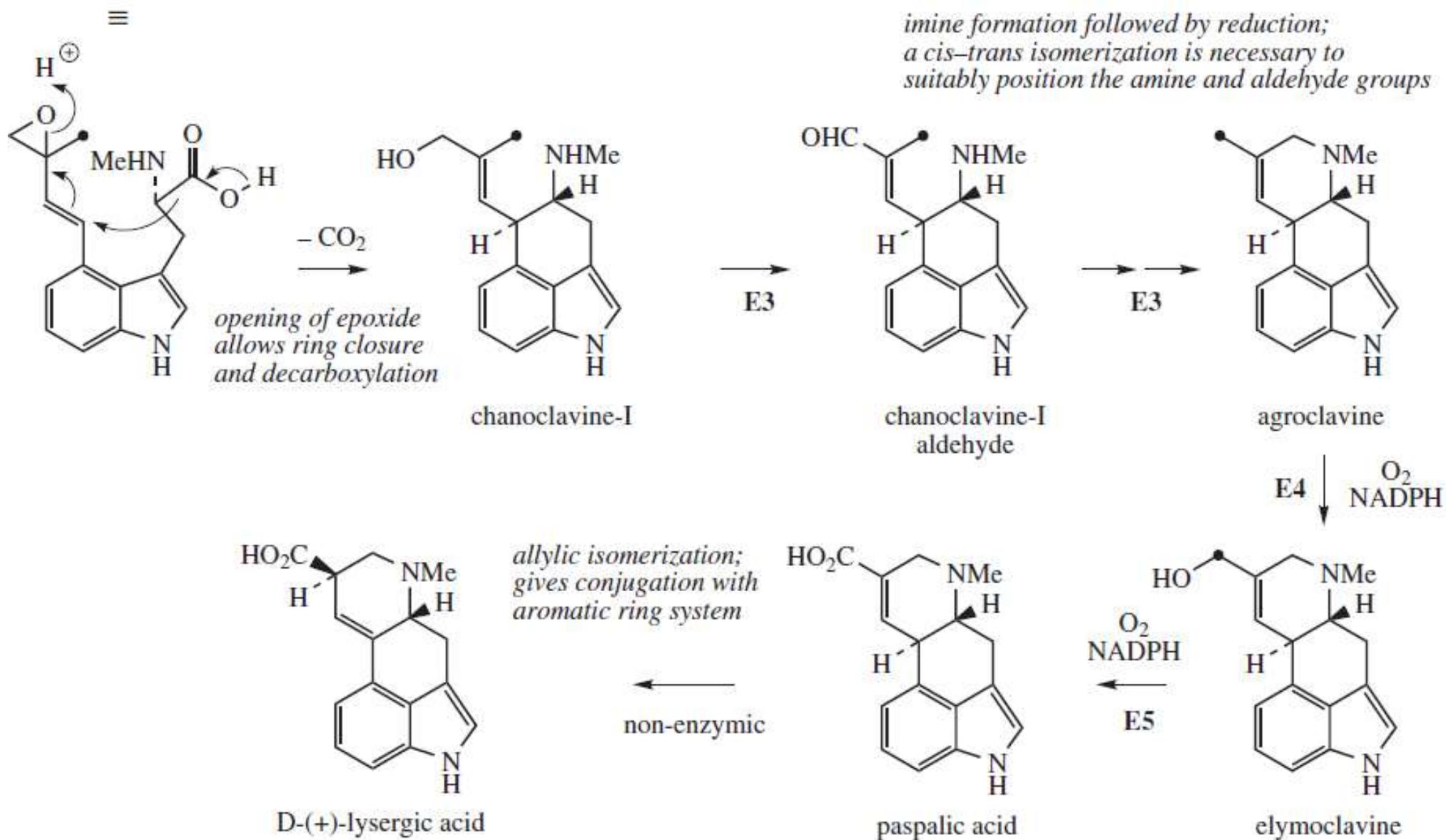


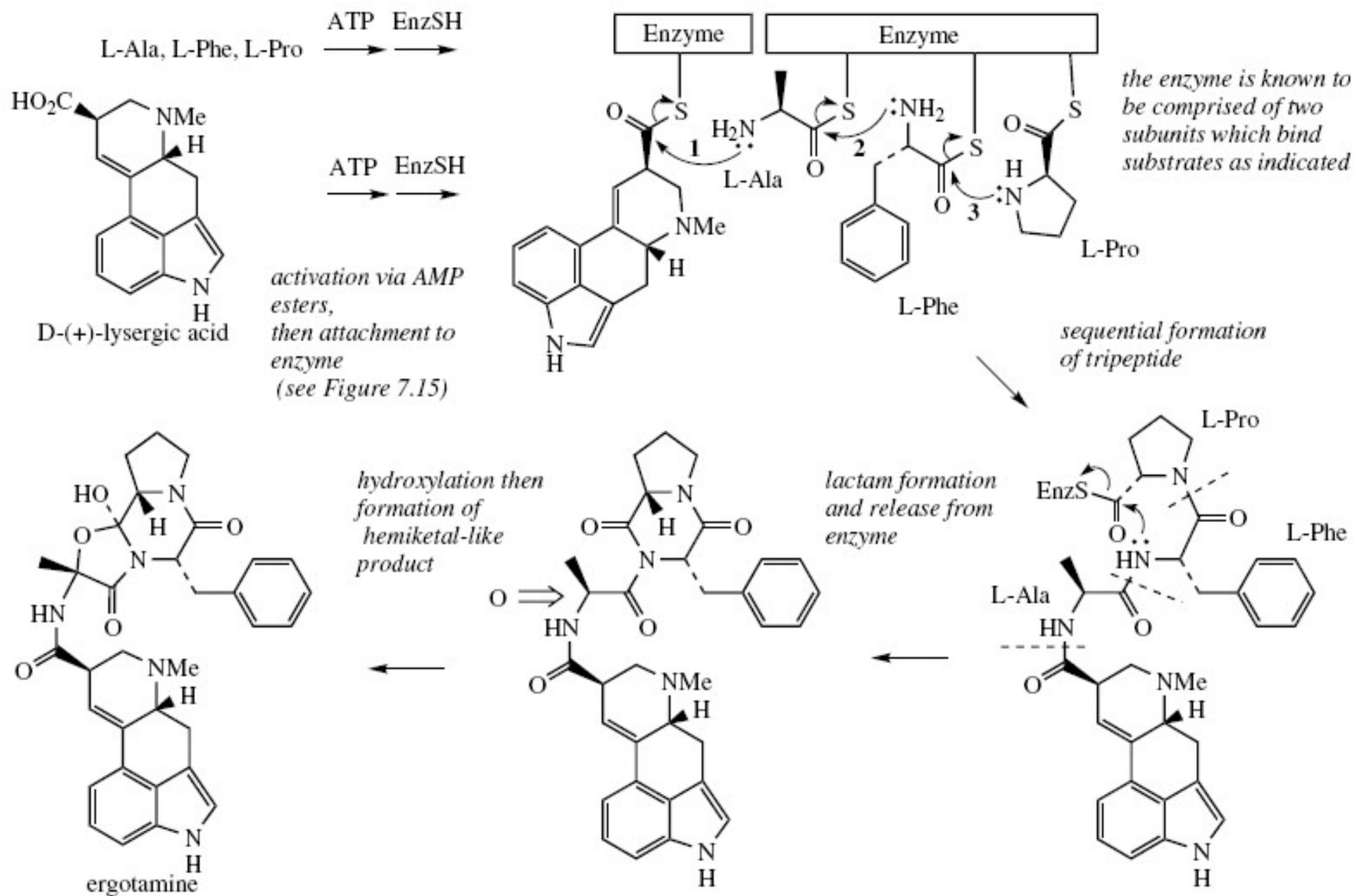
ergotamine

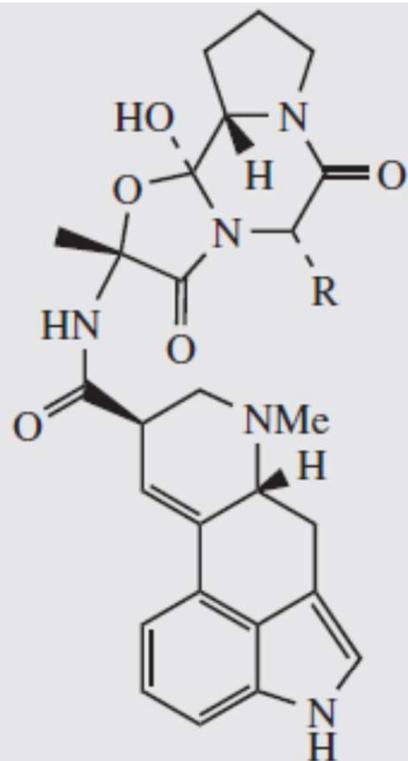
*cura contro  
l'emicrania*

L'ergometrina è anche nota come **ergonovina** in USA e come **ergobasina** in Svizzera

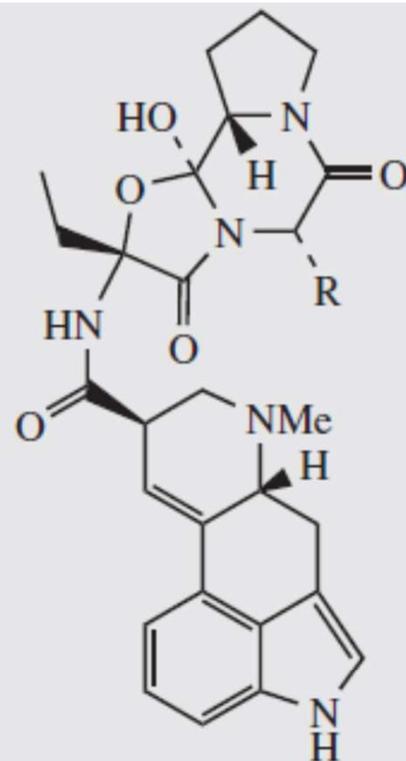
*Alcaloidi dell'ergot**Alcaloidi indolici terpenoidici*

*Alcaloidi dell'ergot*





ergotamine group



ergoxine group



ergotoxine group

R = CH<sub>2</sub>Ph

ergotamine

R = CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub> $\alpha$ -ergosineR = CH<sup>S</sup>(Me)Et[ $\beta$ -ergosine]R = CHMe<sub>2</sub>

ergovaline

R = Et

ergobine

ergostine

 $\alpha$ -ergoptine[ $\beta$ -ergoptine]

ergonine

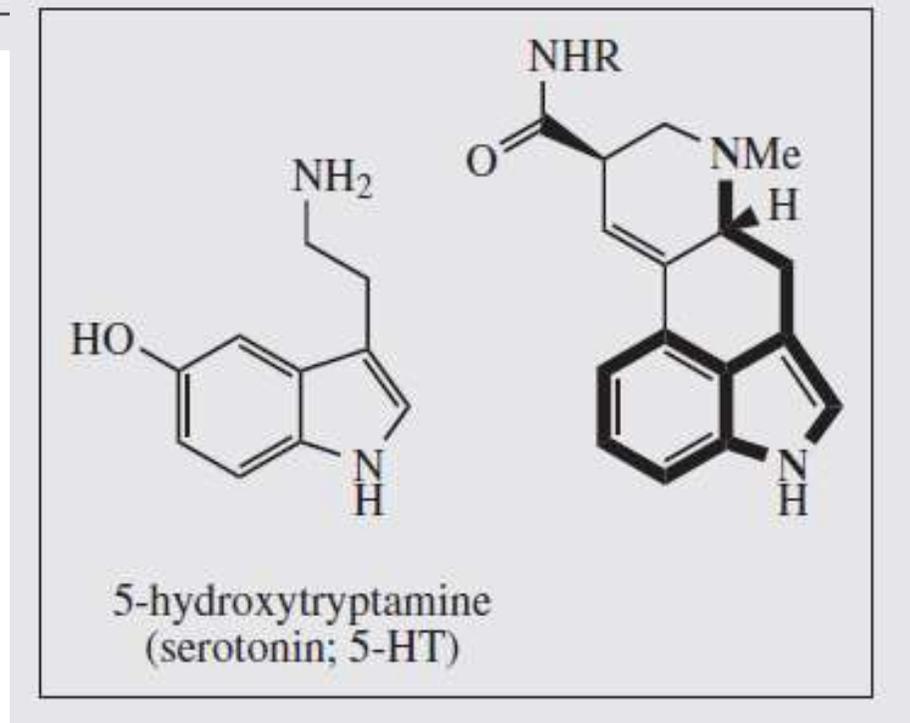
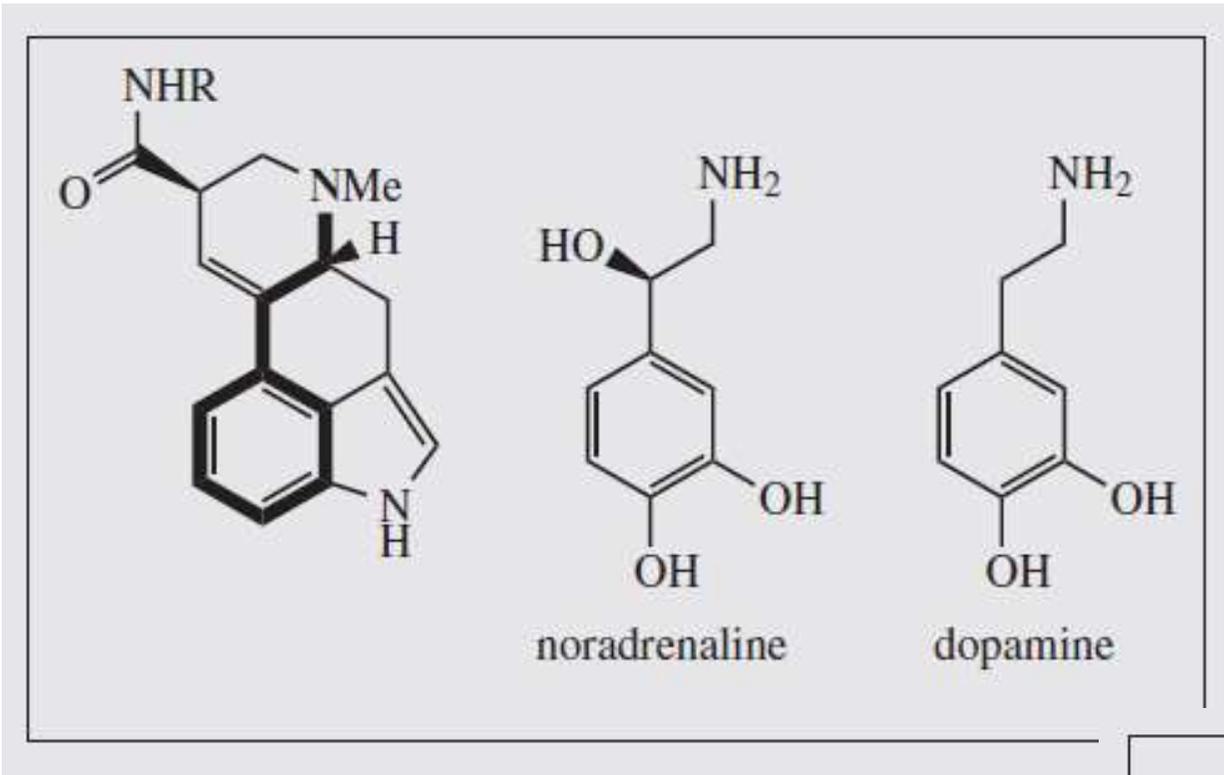
ergobutine

ergocristine

 $\alpha$ -ergocryptine $\beta$ -ergocryptine

ergocornine

ergobutyryne





## *Alcaloidi dell'ergot: effetti*

**Ergotismo.** Intossicazione prodotta dagli alcaloidi della *Claviceps purpurea*. ***Si verifica per abuso terapeutico (e.g. somministrazione della droga o anche di serotonina) o per intossicazione alimentare da farine contaminate dalla segale cornuta (ergot).***

Il meccanismo patogenetico degli ***effetti sull'SNC***, da parte degli alcaloidi della segale cornuta, passa attraverso un agonismo della serotonina, impegnando recettori nel midollo spinale.

E' probabilmente coinvolto anche un antagonismo nei confronti dei recettori della dopamina.

Gli elementi tossici del fungo non vengono distrutti dal calore, per cui è ragionevole pensare che nel pane, anche dopo la cottura, si preservino come nella spiga. L'avvelenamento da Ergot, o ergotismo, accadeva frequentemente in Europa, in modo particolare nel nord-Europa. In Francia si sono verificati casi di morte per avvelenamento da ergot fino intorno al 1950.

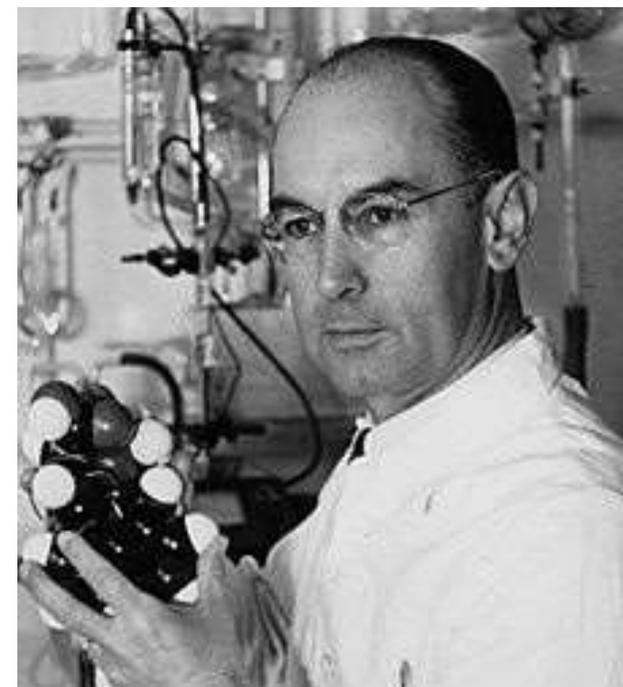
## Alcaloidi dell'ergot: effetti

Tra i terribili sintomi di questa virulenta e spesso letale patologia vi sono la **distruzione delle funzioni di controllo del sistema motorio** con successivi tremori, **convulsioni, movimenti inconsulti degli occhi e del collo** (*ergotismo convulsivo*), **mutismo, confusione e disorientamento**. Inoltre, **allucinazioni, attacchi di panico, angina pectoris**, arsure, appetito incontrollabile, attacchi di freddo e di caldo con screpolatura, irritazione e caduta della pelle, problemi gastrointestinali (diarrea, dolori addominali, vomito), **problemi circolatori (raffreddamento estremità per effetto vaso-costrittorio)** soprattutto a carico delle mani e dei piedi, ma anche delle orecchie e del naso) che diventano, in assenza di cura, irreversibili e conducono, dopo sofferenze dovute a forti bruciori, alla necessità di amputazione (*ergotismo gangrenoso*).

Albert Hofmann (**1906 – 2008**) sintetizzò la dietilammide (LSD) dell'acido lisergico, come stimolante cardiorespiratorio, nel 1938.

Il 16 aprile 1943, dopo una autosomministrazione (probabilmente involontaria), Hofmann descrisse il 'viaggio' da LSD.

<http://www.repubblica.it/2008/04/sezioni/persona/morto-hoffman/morto-hoffman/morto-hoffman.html>



## Ergotismo

### *Fuoco di S. Antonio* (oggi, herpes zoster)

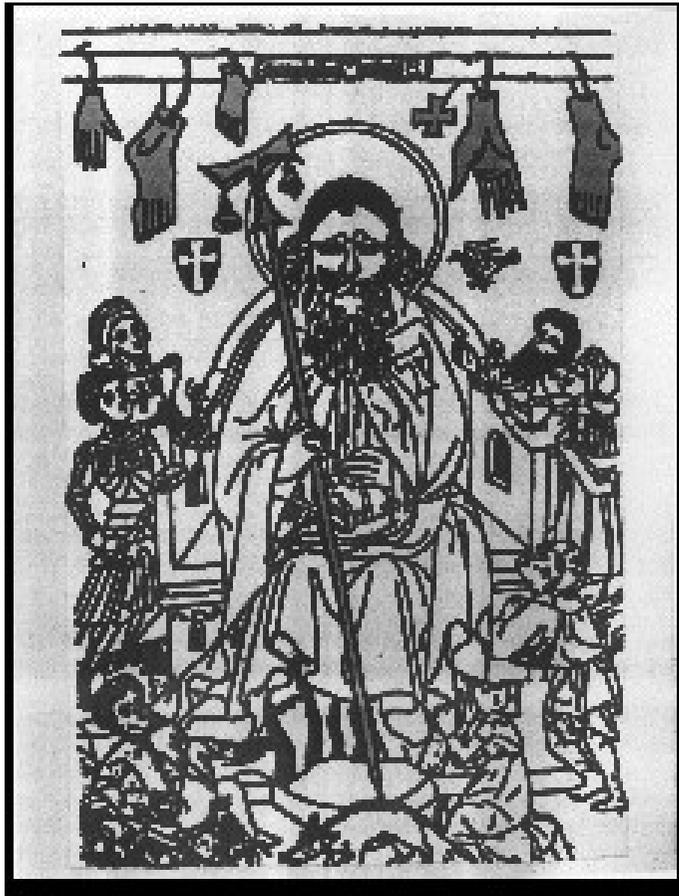


Figura 25. Un'immagine di epoche lontane. S. Antonio circondato da malati di ergotismo (Staatliche Graphische Sammlung, München). Nel passato le intossicazioni da ergotismo venivano denominate «Fuoco di S. Antonio».

L'ergotismo è stato associato, storicamente, ad una varietà di disturbi, quali

### *Ballo di San Vito*

È un disturbo del movimento caratterizzato da ipercinesie, movimenti inconsulti, ma anche da disturbi psichici (disturbi ossessivo-compulsivi, irritabilità). Tale forma, che si manifesta generalmente nei bambini, **è causata da febbri reumatiche.**



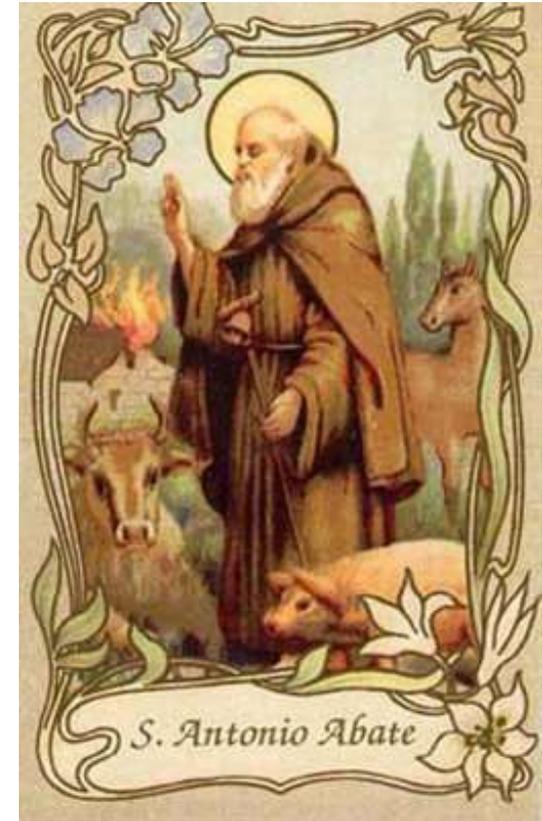
### *Epilessia*

## *Fuoco di S. Antonio*

*(herpes zoster)*

L'herpes zoster, comunemente definito fuoco di Sant'Antonio, è una **patologia virale a carico della pelle e delle terminazioni nervose**. È caratterizzata da eruzioni cutanee simili alle vesciche della varicella, che compaiono di solito sul torace o sulla schiena. Più raramente si manifestano anche sul viso, attorno agli occhi, all'interno della bocca, su un braccio o su una gamba. Di solito sono presenti su un solo lato del corpo, comunque sempre in corrispondenza di un nervo sensitivo colpito dal virus. Nella zona interessata dall'esantema è presente anche un dolore molto intenso. Il nome deriva dalle parole greche **herpes (serpente) e zoster (cintura)**, descrivendo bene i sintomi della malattia, come un serpente di fuoco che si annida all'interno del corpo.

Il fuoco di Sant'Antonio era chiamato anche **'fiamme di Satana'**, per sottolineare quanto fosse doloroso e fastidioso per chi ne stava soffrendo.



Perché “fuoco di Sant’Antonio”? In passato **veniva invocato Sant’Antonio Abate** affinché intervenisse per la guarigione. Secondo la leggenda, Sant’Antonio Abate, oltre ad essere patrono degli animali domestici, è legato al fuoco grazie al quale, con un miracolo, avrebbe messo in fuga gli invasori e salvato così gli abitanti di una città.

# *Epilessia*



*Epileptic Women of Molenbeek, copy after Pieter Bruegel the Elder (Albertina, Vienna)*

*La deformità o la mancanza di membra  
sono sintomi dell'ergotismo*

*Pieter Bruegel il vecchio  
(1526-1569)*

*La battaglia tra Carnevale e Quaresima (1559)  
(particolare)*



**Kunsthistorisches Museum, Vienna**

*I questuanti (1568)*



**Museo del Louvre, Parigi**

## Tossina botulinica

$LD_{50}$  1.3–2.1 ng/kg intravenoso o intramuscolare

$LD_{50}$  10–13 ng/kg per inalazione

