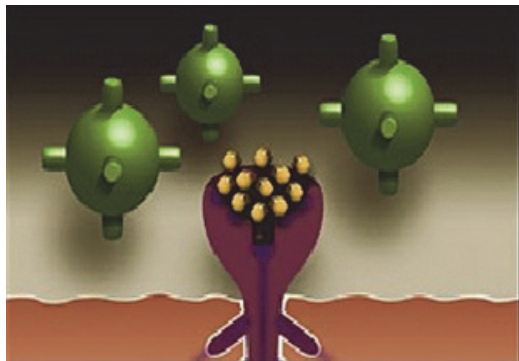
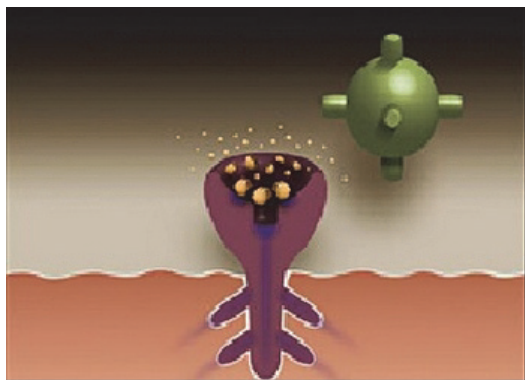


дусања. На овај начин он помаже реуспостављању равнотеже унутар организма. ^[14]



Слика 8. Већи афинитет везивања бупренорфина од хероина ^[14]



Слика 9. Рецептор + бупренорфин ^[14]

Abstract

HEROIN

Aleksandra DJURIC (sandrabg90@gmail.com), biochemistry student, Faculty of Chemistry, University of Belgrade

Heroin is a semisynthetic compound, formed by reaction of natural alkaloid morphine and acetic acid anhydride. Historical data about heroin, its chemical characteristics, pharmacological effects, treatment and ways to recognize a heroine addict are discussed in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Др Бојана Грујић-Ињац, Др Стеван Лајшић: „ХЕМИЈА ПРИРОДНИХ ПРОИЗВОДА“, Универзитет у Нишу, Филозофски факултет, Ниш, 1983, стр.461.
2. Воин Петровић: „Животињски алкалоиди“, *Хемијски њреїлег* 47(5) (2006) 102-107.
3. Јована Матић: „Алкалоиди у традиционалној кинеској медицини“, *Хемијски њреїлег* 47(6) (2006) 126-131.
4. <http://www.scribd.com>
5. <http://wings.buffalo.edu>
6. <http://en.wikipedia.org>
7. „Курс за обуку водича и дресуру службених паса“ Министарство унутрашњих послова (2004), стр. 9.
8. А. Т. Дронсфилд и П. М. Елис: „Екстази - шта је наука, а шта се прича“, *Хемијски њреїлег* 44(1) (2006) 11-14.
9. <http://www.antidot-bg.com>
10. <http://www.iskra.org.rs>
11. <http://sr.wikipedia.org>
12. Никола Шкундрић: „Канабиноиди“, *Хемијски њреїлег* 46(6) (2005) 140-142.
13. Вера Видаковић: „Како делује кокаин“, *Хемијски њреїлег* 45(5) (2004) 110-114.
14. <http://buprenorphine.samhsa.gov>
15. Марко Попадић: „Екстази“, *Хемијски њреїлег* 47(4) (2006) 92-94.
16. Весна Мачвански: „Марихуана“, *Хемијски њреїлег* 47(2) (2006) 38-41.
17. <http://www.torima.rs>
18. <http://www.nida.nih.gov>



Јелена ПОПОВИЋ-ЂОРЂЕВИЋ, Пољопривредни факултет, Универзитет у Београду, Немањина 6, 11080 Београд, Србија, Е-пошта: jelenadj@agrif.bg.ac.rs

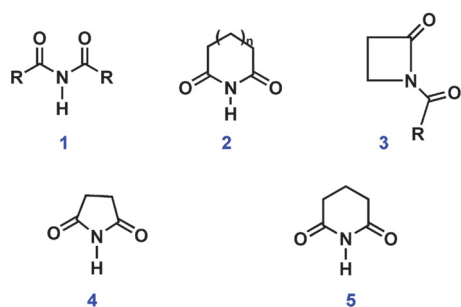
ФАРМАКОЛОШКО ДЕЈСТВО ПРИРОДНИХ ИМИДА

Хетероциклични системи који садрже азот су веома распрострањени међу алкалоидима и исцпољавају различитиу фармаколошку активност. Петочлани и шесточлани циклични имида су значајна биоактивна једињења која делују као антиагонисти андрогених рецептора, антиинфламаторни агенси, анксиолитици, антивиротици, антидијетици и агенси који спречавају развој различитих тумора. Иако се ова једињења ретко налазе у природним производима, сви до сада изоловани имида исцпољавају фармаколошку активност,

и то указује на њихов значај као њијенцијалних фармакоѡтерапјеутика.

Хетероциклични системи који садрже азот су веома распрострањени у природи, као алкалоиди (уопштено - природни производи који садрже азот). Таква једињења најчешће показују фармаколошку активност. Међу њима, као веома значајна група биоактивних једињења су и циклични имида деривати. Имида су дициловани деривати амина који по својој структури могу бити ациклични (1), полуциклични (3) и циклични

(2, 4, 5), **Слика 1.** И природни и синтетички имида показују биолошку (фармаколошку) активност. Делују као антагонисти андрогених рецептора, антиинфламаторни агенси, анксиолитици, антивиротици, антибиотици и агенси који сузбијају развој тумора.^[1a-д] Ова једињења се ретко могу изоловати из природних материјала. Имидна група може подлећи и киселој и базној хидролизи, чиме је њихово изоловање отежано. Лако може доћи до разлагања имидног прстена. Стога је већина имида добијена синтезом. Међутим и поред широке примене, синтетички поступци за добијање имида су ограничени.

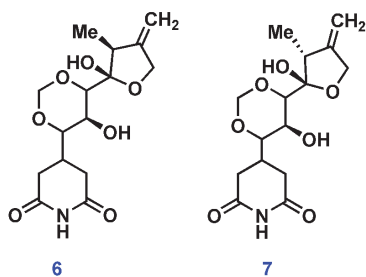


Слика 1. Структуре имида. **4** - сукцинимид (2,5-пиридин-дион); **5** - глутаримид (2,6-пиперидин-дион).

У овом тексту ћемо приказати структуре и описати фармаколошко дејство неколико природних имида, чије је изоловање и испитивање почело још током прошлог века а наставило се до данашњих дана.

Рак је болест од које могу оболети људи свих животињских доби, животиње, чак и биљке. Различити тумори су узрок 13% смртности људске популације. Због тога научници улажу велике напоре у изналажењу нових анти туморских агенаса.

Изоловање и испитивање фармаколошке активности природних имида почело је 60-их и 70-их година прошлог века, када су изоловани сесбанимид А (**6**) и сесбанимид Б (**7**), циклохексимида (**8**) и стрептимидон (**11**), који су првобитно испитивани као антибиотици.



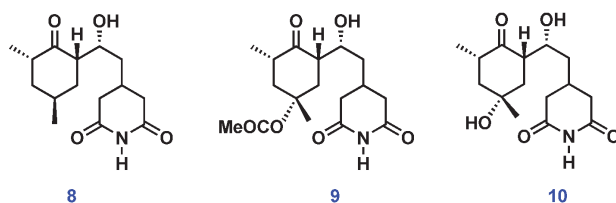
Слика 2. **6** - Сесбанимид А; **7** - Сесбанимид Б.

Из семена различитих *Sesbania* врста изоловани су сесбанимид А и Б, јаки анти туморски алкалоиди који показују значајну инхибиторну активност према ћелијама леукемије *in vivo* (мурин леукемија P388),^[2] **Слика 2.** Деведесетих година прошлог века група истраживача је успела да контролисаном аеробном ферментацијом из микроорганизама *Agrobacterium sp.* PH-103 доби-

је сесбанимид, активну компоненту фармацеутског препарата који поред анти туморске активности испољава и имуномодулаторну активност.^[3] Бројни истраживачи су радили на изналажењу нових поступака за синтезу овог једињења, што указује на његов значај као терапеутског агенса.^[4,5,6]

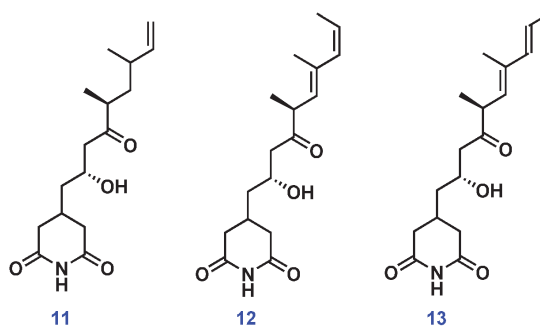
На **Слици 3**, приказан је циклохексимида (CHX) (**8**) изолован из гљивица *Streptomyces griseus* које производе стрептомицин.^[7] Ово једињење инхибира синтезу протеина у еукариотским ћелијама. Такође испољава значајну инхибиторну активност према развоју токсичних гљивица које нападају биљке. Међутим, токсичност циклохексимида ограничава његову примену као хемотерапијског агенса код биљака. Ранијих година се користио као фунгицид у пољопривреди, али је због опасности по људско здравље употреба циклохексимида данас увелико смањена и ограничена.^[8]

Новија истраживања активности циклохексимида показују да његово присуство повећава цитотоксични ефекат рекомбинантног хуманог α -тумор некрозног фактора (rHuTNF- α), на ћелије назофарингалног карцинома (NPC).^[9]



Слика 3. **8** - Циклохексимида (CHX), **9** - Ас-CHX Е-73; **10** - ОН-CHX.

Изолован је још један глутаримидни дериват из врсте *Streptomyces albulus* и обележен као Е-73 (**9**), **Слика 3.** Овај ацетоксиловани дериват циклохексимида (Ас-CHX) је јак анти туморски агенс који инхибира синтезу протеина *de novo*.^[10,11] За разлику од циклохексимида, Е-73 специфично делује на интрацелуларни адхезиони молекул (ICAM-1) који се лучи под дејством фактора некрозе тумора (TNF). Ово је уочено у експериментима који су изведени на ћелијској линији А549 хуманог карцинома плућа.^[12] Из **Табеле 1**, може се видети да хидроксидериват циклохексимида (ОН-CHX) (**10**) испољава високу антипролиферативну активност према ћелијским линијама хуманих тумора.



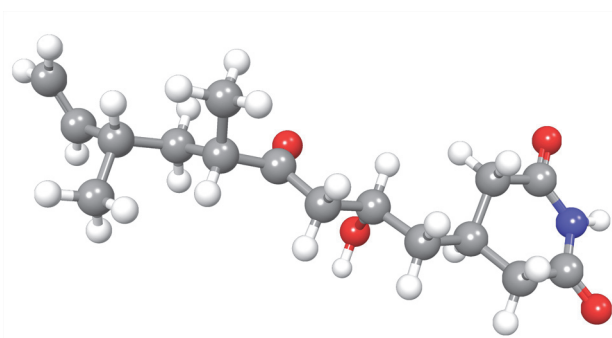
Слика 4. **11** - Стрептимидон; **12** 9-Метилстрептимидон (9-MS); **13** - S632A3.

Табела 1. $p(GI_{50})$ вредности за дејство једињења описаних у тексту према ћелијским линијама хуманих тумора.

	<i>K-562</i>	<i>A549</i>	<i>COLO</i>	<i>U251</i>	<i>Malme3M</i>	<i>IGROV1</i>	<i>UO-31</i>	<i>MFC 7</i>
бортезомиб (Velcade®)	8,931	8,509	8,914	8,810	9,354	8,647	8,978	9,260
сесбанимид А	8,618	8,550	8,534	8,561	8,545	8,417	8,691	8,572
сесбанимид Б	/	/	/	/	/	/	/	/
циклохексимид	7,277	7,437	7,453	7,220	7,051	7,274	7,542	/
Ac-CHX (E-73)	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000	8,000
ОН-CHX	7,510	7,290	7,419	7,505	7,263	7,534	7,260	7,421
стрептимидон	4,363	4,290	4,467	4,462	4,795	4,702	4,311	4,561
9-метил-стрептимидон (9-MS)	4,688	4,667	4,767	4,506	/	4,721	4,697	4,677
S632A3	/	/	/	/	/	/	/	/

/ - подаци нису нађени

Из различитих *Streptomyces* врста изоловани су као антибиотици стрептимидон (11) и 9-метилстрептимидон (9-MS) (12), приказани на **Слици 4**.^[13] То су деривати циклохексимида са незасићеним хидрофобним алкил низом. Стрептимидон испољава фунгицидно дејство код биљака и при том не показује токсичност према самој биљци.^[14] Занимљиво је да фунгицидно дејство испољава само природни диастереомер који има конфигурацију (+)-(2'R, 5'S), приказан на **Слици 5**.^[15] Ово сазнање може бити од значаја при креирању нових синтетичких фунгицида и пестицида.



Слика 5. 3Д структура (+)-(2'R, 5'S) стрептимидона

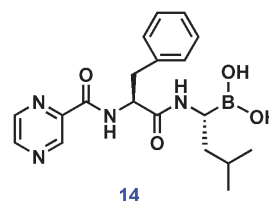
Новија испитивања 9-метилстрептомидона (9-MS) доказала су да испољава значајну инхибиторну активност према нуклеарном фактору-кВ (NF-кВ). Овај фактор се често активира када у организму дође до развоја ћелија рака, као и при запаљеним процесима. 9-MS инхибира стварање NO (азот-моноксида) и лучење iNO-a (inducible NO synthase). Ово је откривено на мишијим макрофагима (RAW 246,7) стимулираним липополисахаридима, као и у ћелијама леукемије. Стога 9-метилстрептомидон и његови аналози представљају нове потенцијалне антигуморске агенсе.^[16]

Недавно је изолован нови изомер 9-MS, означен као S632A3 (13, **Слика 4**), из културе *Streptomyces hygrosopicus* S632. Поред антибиотских особина, овај аналог

снажно индукује диференцијацију ћелија HL-60 и испољава антигуморску активност *in vivo*.^[16]

Како се описана једињења испитују већ деценијама, подаци о молекулима и њиховој антипролиферативној активности налазе се у бази података Националног Института за рак САД (National Cancer Institute - Developmental Therapeutics Program, NCI-DTP). У оквиру овог програма који је установљен још осамдесетих година прошлог века, хемијски чиста једињења приспела из истраживачких институција широм света се тестирају према 60 ћелијских линија хуманих тумора.^[17]

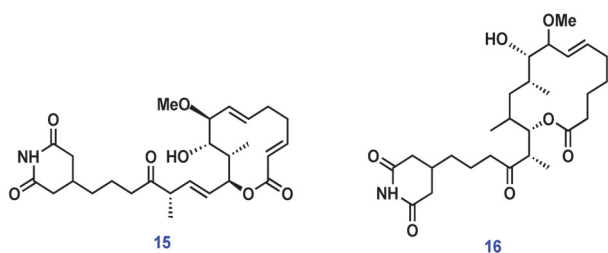
У **Табели 1** приказане су вредности антипролиферативне активности описаних једињења, према осам ћелијских линија хуманих тумора: k562 (леукемија), A549 (тумор плућа), малме3М (меланом), COLO205 (тумор дебелог црева), UO31 (тумор слезине), U251 (тумор централног нервног система), IGROV1 (тумор јајника) и MFC7 (тумор дојке). $p(GI_{50})$ вредности представљају негативни логаритам **моларне** концентрације која изазива смањење укупног броја живих ћелија за 50%. Што је већа $p(GI_{50})$ вредност то једињење показује јачу антипролиферативну активност. Ради поређења показана је и $p(GI_{50})$ вредност антигуморског фармакотерапеутика нове генерације Velcade® (бортезомиб) (14, **Слика 6**). Овај лек инхибира протеозоме и онедавно се примењује за третирање пацијената оболелих од лимфома.^[18]



Слика 6. Бортезомиб

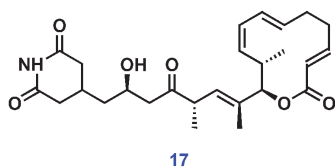
Последњих година су изоловани природни макролидни антибиотици са glutarimidним прстеном у бочном низу. Такве структуре се ретко срећу код прир-

одних производа. На **Слици 7**, приказани су изомигрататин (изо-MGS) (15) и његов метаболит мигрататин (MGS) (16).^[19]



Слика 7. 15 - Изомигрататин; 16 – Мигрататин.

Мигрататин је првобитно изолован из врсте *Streptomyces* МК929-43F1^[20] и досадашња истраживања су доказала његово потенцијално антимагнетатско дејство.^[21a-b] Испитивања изомигрататина, мигрататина и њихових деривата као антитуморних агенаса, представљају нови правац у дизајнирању и синтези нових антитуморних молекула.



Слика 8. 17 – Лактимидомицин.

Овој групи новоизолованих имидних деривата спада и лактимидомицин (ЛГМ) (17), **Слика 8**. То је дванаесточлани незасићени макролидни антибиотик кога такође карактерише бочни низ са глутаримидним прстеном.^[22] Откривен је 1992. године у ферменту бактеријске врсте *Streptomyces amphibiosporus* (ATCC53964). Испољава снажно цитотоксично дејство према великом броју хуманих ћелијских линија ($IC_{50} = 3 - 65 \text{ nM}$) у *in vitro* тестовима и антифунгалну активност (антигљивично дејство).^[20] Ово једињење инхибира синтезу протеина и ДНК у ћелијама. Тотална синтеза овог макролида још није описана.

Метиликаконитин (18) алкалоид сложене структуре, изолован је из Ларкспура: *Consolida ambigua*, *Consolida orientalis* и *Consolida regalis*, **Слика 9**. *Consolida* је род од око 40 врста једногодишњих цветница фамилије љутића (*Ranunculaceae*) пореклом из западне Европе а распрострањен је од Медитерана до истока централне Азије. Заједничко име, Ларкспур, дели са блиским родом *Delphinium*. Род *Consolida* се разликује од *Delphinium*-а у структури цвета и за разлику од већине *Delphinium* врста све *Consolida* врсте су вишегодишње биљке.^[23]

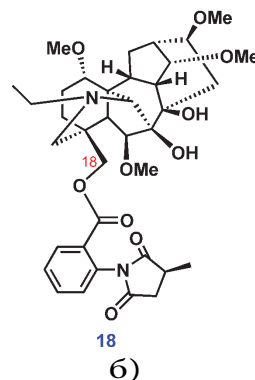
Ларкспури (*Delphinium spp.*) су токсичне биљке које садрже бројне дитерпеноидне алкалоиде који се јављају као два структурна облика: 1) ликотонин, и 2) 7,8-метилендиоксиликоктонин (MDL-тип).

Међу алкалоидима ликоктонин типа налазе се три N-(метилсукцинимидо) антраноилликоктонин алкалоида (MSAL-тип) који су најтоксичнији а то су: метиликаконитин (MLA), 14-деацетилнудикаулин (DAN) и

нудикаулин. Токсичност је условљена постојањем естарске групе везане за C-18 атом (обележен у структури метиликаконитина на **Слици 9**). Уношењем ових алкалоида у организам блокирају се никотински ацетилхолин рецептори (nAChR) у мишићима и мозгу.



а)



б)

Слика 9. а) *Consolida ambigua*; б) 18 – Метиликаконитин.

Биљке из рода Ларкспура распрострањене су на пашњацима у западном делу Сједињених Америчких Држава. Метиликаконитин присутан у овим биљкама, сматра се главним узрочником тровања стоке у овом делу САД. Концентрација токсичних алкалоида (присутних у Ларкспурима) опада у високим биљкама у току њиховог сазревања, али како концентрација алкалоида варира од године до године, као и од биљке до биљке, тешко је предвидети какаво ће дејство имати на стоку.

У свету је, нажалост, све више људи који повремено користе канабис (марихуана), а код око 10% такво коришћење се углавном завршава стварањем зависности. Сматра се да постоји реална потреба за лековима који би помогли зависницима да превазиђу тај проблем, па је интересовање научника у новије време усме-

рено ка томе да токсични ефекат метиликаконитина "искористе" у сврху одвикавања зависника од тетрахидроканабинола (THC). Метиликаконитин (18 - **Слика 9**) се интензивно испитује као потенцијални терапеутик који може да умањи потребу за конзумирањем марихуане, тако што блокира њено дејство на мозак.^[24]

Експерименти се изводе на пацовима којима је изазвана зависност од тетрахидроканабинола. Код таквих животиња метиликаконитин (MLA), изолован из рода љутића (семе биљке *Delphinium brownie*), изазива смањење потребе уноса синтетичког THC (тетрахидроканабинола), при чему не долази до промена у кретању и кординација пацова, а нису уочени ни други видљиви споредни ефекти. До промене, највероватније долази зато што метиликонитин блокира лучење допамина у делу мозга који "реагује" на синтетички THC. Тачан механизам деловања метиликаконитин је још увек непознат. Познато је да се MLA везује за специфичне рецепторе у мозгу, зване алфа-7 никотински рецептори. Предпоставља се да канабис индиректно активира ове рецепторе, али не делује када су ови рецептори блокирани присуством метиликаконитина.^[25]

Фармаколошка активност коју испољавају приказани циклични имида изоловани из природних производа указује на њихов значај као потенцијалних фармакотерапеутика. Поједини синтетички глутаримидни и сукцинимидни деривати већ имају примену у хуманој медицини. Све ово недвосмислено указује на значај и актуелност имида као класе једињења и развоја нових метода за њихову синтезу.

ABSTRACT

IMIDES FROM NATURAL SOURCES AS PHARMACOLOGICAL AGENTS

Jelena POPOVIĆ-ĐORĐEVIĆ, Faculty of Agriculture, University of Belgrade, Nemanjina 6, 11080 Belgrade, Serbia

Heterocyclic systems containing nitrogen are widespread among alkaloids, having different pharmacological activities. Five and six membered cyclic imide derivatives are valuable group of bioactive compounds, that act as androgen receptor antagonists, anti-inflammatory, anxiolytics, antivirals, antibacterials, and tumor suppressing agents. Those compounds rarely occur in natural sources, but so far isolated ones exert widespread pharmacological activities, which makes them valuable as potential pharmacotherapeutics.

ЛИТЕРАТУРА

1. a) M.E. Salvati, A. Balog, W. Shan, D.D. Wei, D. Pickering, R.M. Attar, J. Geng, C.A. Rizzo, M.M. Gottardis, R. Weinmann, S.R. Krystek, J. Sack, Y. An, K. Kish, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15** (2005), 271; 6) J. Kossakowski, M. Jarocka, *Farmaco* **56** (2001), 785; в) J.J. Wang, S.S. Wang, C.F. Lee, M.A. Chung, Y.T. Chern, *Chemotherapy* **43** (1997), 182. г) A.L. Machado, L. M. Lima, J.X. Araújo Jr, C.A.M. Fraga, V.L.G. Koatz, E.J. Barreiro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15** (2005), 1169; д) H. Miyachi, A. Azuma, A. Ogasawara, E. Uchimura, N. Watanabe, Y. Kobayashi, F. Kato, M. Kato, H. Hashimoto, *J. Med. Chem.* **40** (1997), 2858
2. a) F. Matsuda, S. Terashima, *Tetrahedron* **44** (1988), 4721; 6) R. G. Powel, C.R. Smith, D. Weisleder, G.K. Matsumoto, J. Clardy, J. Kozlovsky, *J. Am. Chem.Soc.* **105** (1983), 3739
3. Jr. Faircloth, F.R. Millan, L.M.C. Fernandez, C.A. Sarabia, United States Patent, 5,556,777, sep.17, 1996
4. F.Matsuda, S.Terashima, *Tetrahedron* **44** (1988), 4721
5. R.H. Schlessinger, J.L. Wood, *J. Org. Chem.* **51** (1986), 2621
6. P.A. Grieco, K.J. Henry, J.J. Nunes, J.E.Jr. Matt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 368
7. G. Barabas, G. Szabo, *Antimicrob. Agents Ch.* **11** (1977), 392
8. K.W. Martin, K.L. Mattick, M. Harrison, T.J. Humphrey, *Let. Appl. Microbiol.* **34** (2002), 124
9. D.K.K. Ha, W.H. Lau, *Cancer Lett.*, **41** (1988), 217
10. K.V. Rao, W.P. Cullen, *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960), 1127
11. K.V. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960), 1129
12. H. Sugimoto, T. Kataoka, M. Igarashi, M. Hamada, T. Takeuchi, K. Nagai, *Biochem. Bioph. Res. Comm.* **277** (2000), 330
13. a) R.P. Frohardt, H.W. Dion, Z.L. Jakubowski, A. Rydeer, J.C. French, Q.R. Bartz, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959), 5500 6) M.S. Allen, A.M. Becker, R.W. Rickards, *Aust. J. Chem.* **29** (1976), 673
14. B.S. Kim, S.S. Moon, B.K. Hwang, *J. Agric. Food Chem.* **47** (1999), 3372
15. H. Kondo, T. Oritani, H. Kiyota, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3459
16. C-L. Cheng, Q-J. Liu, L-H. Chen, W-Z. Jin, S-Y. Si, D-D. Li, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **8** (2006), 55
17. a) R.H. Shoemaker, *Nat. Rev. Cancer* **6** (2006), 813; (6) D. Chandler, *Nature*, 2005, 437
18. J. Adams, M. Kauffman, *Cancer Invest.* **22** (2004) (2), 304.
19. J. Ju, S.R. Rajska, S.-K. Lim, J.-W. Seo, N.R. Peters, F.M. Hoffmann, B. Shen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18** (2008), 5951
20. J. Ju, S.R. Rajska, S.-K. Lim, J.-W. Seo, N.R. Peters, F.M. Hoffmann, B. Shen, *J. Am. Chem. Soc.*, **131** (2009), 1370
21. a) L. Perez, S.J. Danishefsky, *ACS Chem. Biol.* **2** (2007), 159; 6) C. Gaul, J.T. Njardarson, D. Shan, D. C. Dorn, D.-D. Wu, W. P.Tong, X.-Y. Huang, M.A.S. Moore, S.J. Homma, M. Hamada, T. Takeuchi, M. Imoto, *J. Antibiot.* **53** (2000), 1130; (в) E.J. Woo, C. M. Starks, J.R. Carney, R. Arslanian, L. Cadapan, S. Zavala, P. Licari, *J. Antibiot.* **55** (2002), 141
22. K. Sugawara, Y. Nishiyama, S. Toda, N. Komiyama, M. Hatori, T. Moriyama, Y. Sawada, H. Kamei, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot.* **45** (1992), 1433
23. J. Trigg, G. Grangier, T. Lewis, M.G. Rowan, B.V.L. Potter, I.S. Blagbrough, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998), 893
24. J.A. Pfister, D.R. Gardner, K.E. Panter, G.D. Manners, M.H. Ralphs, B.L. Stegelmeier, T.K. Schoch, *J. Nat. Toxins.* **8** Feb 1999; (1):81
25. M. Solinas, M. Scherma, L. Fattore J. Stroik, C. Wertheim, G.Tanda, W. Fratta, S. R. Goldberg, *J. Neurosc.* **27** (2007), 5615