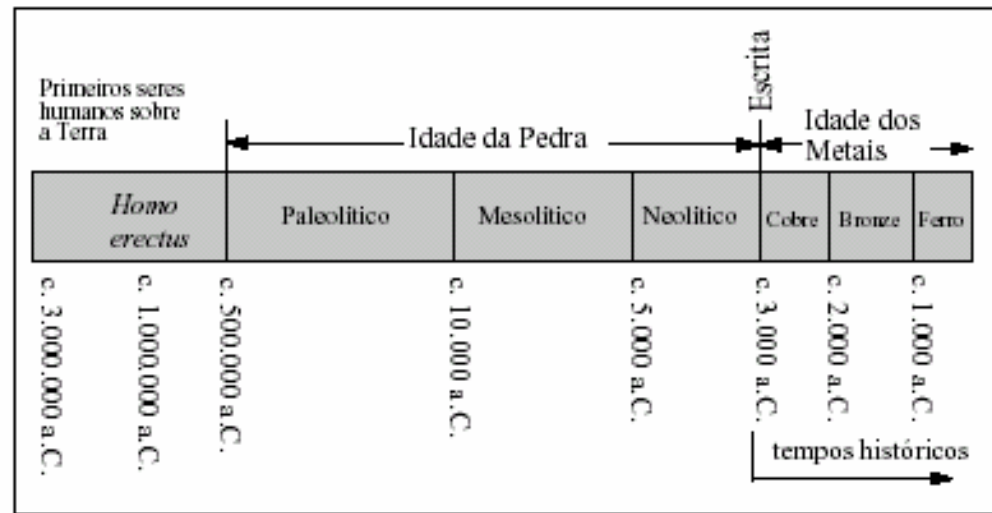


ALCALÓIDES: DA MORTE DE SÓCRATES AOS INIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASE

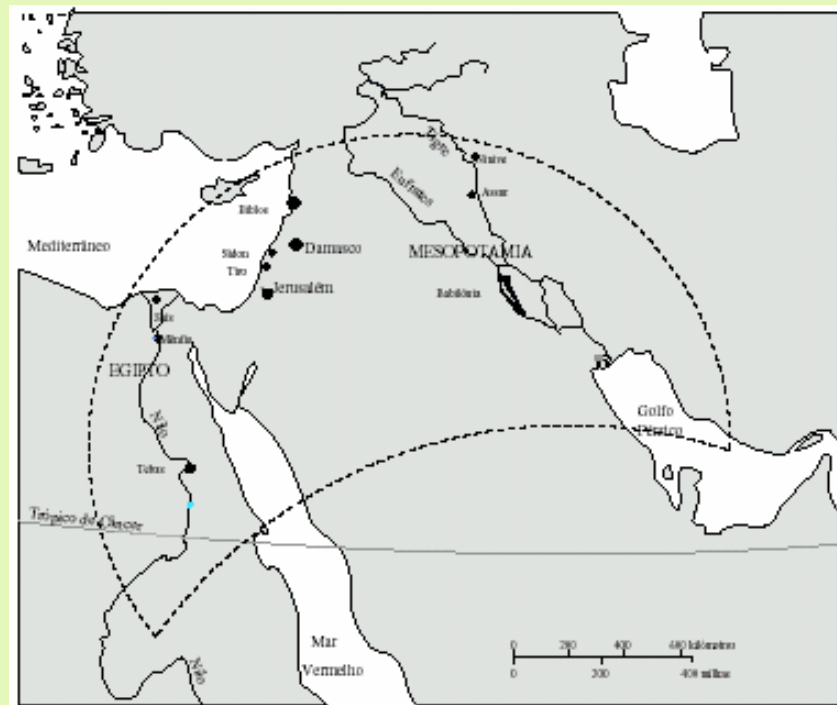
**Angelo C. Pinto
Instituto de Química
Universidade Federal do Rio de Janeiro
www.iq.ufrj.br**



- 1 A Importância das plantas.
- 2 Surgimento na terra e o que fazem.
- 3 Metabólitos secundários.
- 4 Alcalóides.
- 5 Distribuição no reino vegetal.
- 6 Isolamento e Importância.



Pré-história



Crescente Fértil.

As mais antigas fontes escritas médico-farmacêuticas são provenientes das civilizações da Mesopotâmia e Egito. Na Mesopotâmia são constituídas por tabuínhas de argila gravadas com um estilete em escrita cuneiforme.

No Egito as fontes escritas são principalmente papiros. O papiro mais importante para a história da Farmácia é o de Ebers de ~1550 a.C. Tem mais de 20m de comprimento e inclui referências a mais de 7000 substâncias medicinais incluídas em mais de 800 fórmulas.



Coleção de receitas empíricas de um “ médico ” Sumério. Este é o texto médico mais antigo que se conhece. Data de aproximadamente 2200 a.C.

University Museum, Filadélfia.

Suméria : antiga região da baixa Mesopotâmia (Ásia), entre os rios Tigre e Eufrates.

Escrita cuneiforme.

Fragmento do Papiro de Ebers, mostrando texto hieroglífico em duas colunas. O texto é escrito em hieróglifos antigos egípcios, com algumas palavras destacadas em vermelho. O papiro apresenta sinais de idade, como manchas e desgaste nas bordas.

Fragmento do Papiro de Edwin Smith, mostrando texto hieroglífico em duas colunas. O texto é escrito em hieróglifos antigos egípcios, com algumas palavras destacadas em vermelho. O papiro apresenta sinais de idade, como manchas e desgaste nas bordas.

Fragmentos dos papiros de Ebers e de Edwin Smith. Ambos foram escritos cerca de 1500 a.C.



Ninfa feiticeira

Foi quem transformou os homens de Ulisses em porcos na viagem de Regresso de Tróia.

A deusa Circe oferecendo uma poção mágica.



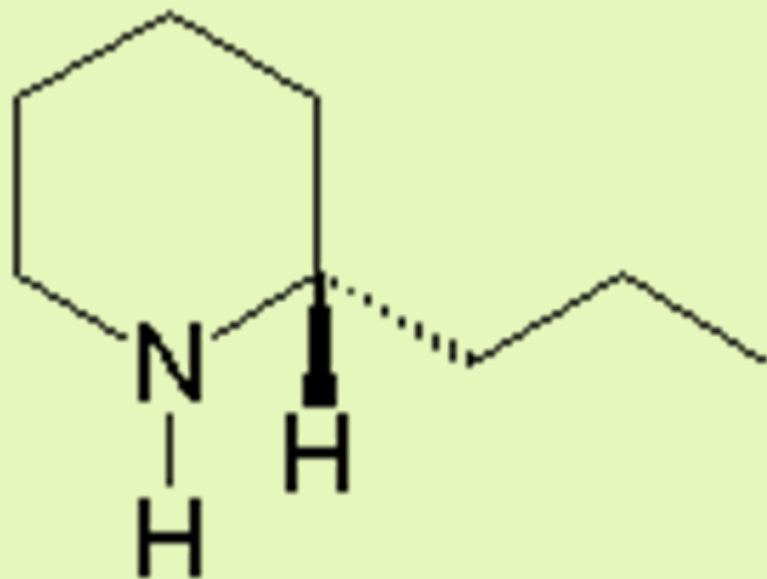
As bruxas fizeram sempre ao longo da história o uso de alcalóides para matar e enfeitiçar.

O uso de plantas para envenenar adversários, condenados à morte e amantes é mais antigo do que se imagina.

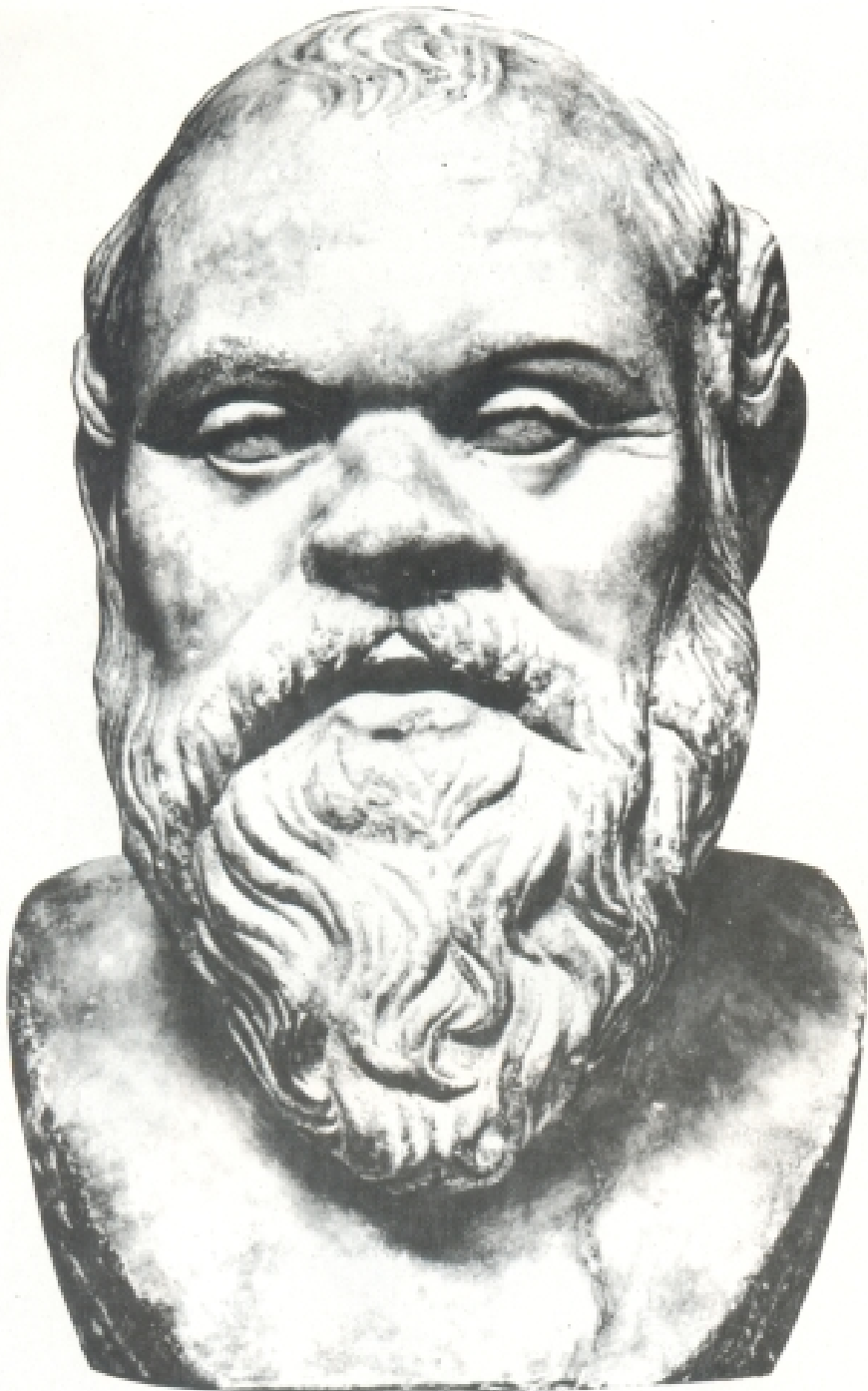
As plantas tanto servem para aproximar como para afastar os amantes.

Ninguém melhor do que as bruxas para nos ensinar esta arte de usar as plantas.

Representação das feiticeiras na Idade Média



**CONIÍNA
OU
CONICINA**



Busto do filósofo grego Sócrates. Cópia romana de um exemplar grego.

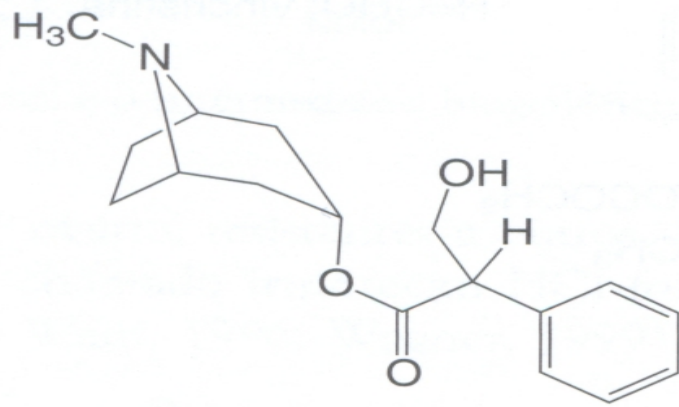
“ Que me tragam se está moído, senão que o moam ”.



*Atropa
belladonna*

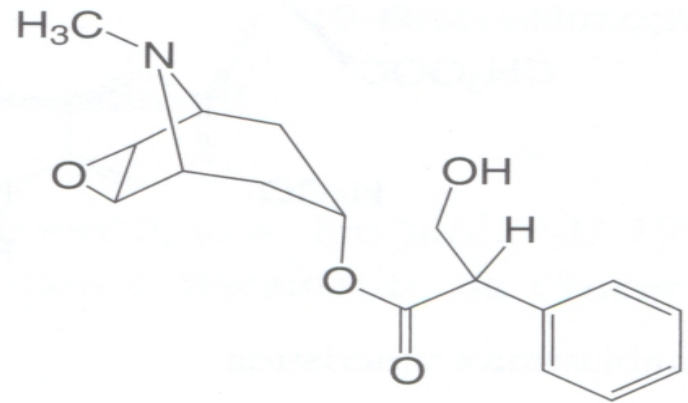
Solanaceae

Erva-Moura



Atropina

{ (-)-hiosciamina
(+)-hiosciamina



(-)-escopolamina

O nome atropina deriva de **Atropos**, a mais velha das 3 Moiras ou Parcas.

Fiavam um determinado comprimento de fio que representava a duração da vida atribuída a cada mortal.

Provoca a dilatação da pupila, usada por fotógrafos de moda.



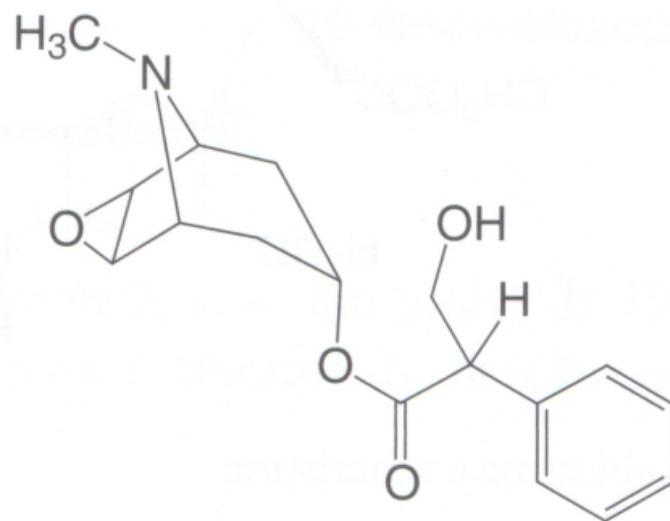
Atropa belladonna L.



Datura stramonium L.



Flor do alucinógeno *Datura innoxia*.



(-)-escopolamina



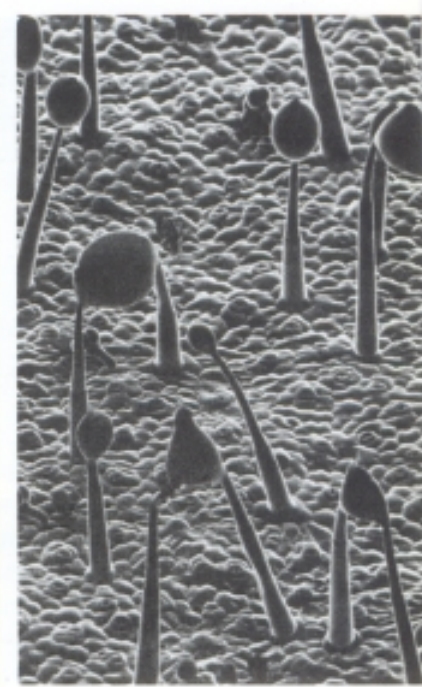
A



B



C



D

A *Datura stramonium*, 1543, Leonard Fuchs

B *Datura stramonium*, 1843, Köhler

C Exsiccata de *Datura stramonium*

D Microscopia de varredura eletrônica de folha mostrando detalhes morfológicos.



Mandrágora. Segundo a tradição, a raiz dessa planta teria forma humana razão pela qual possuiria propriedades virilizantes, fortificantes e afrodisíacas.

Maçã do amor, **Dudain** em hebraico

Passagem bíblica envolvendo Jacob Labão e suas filhas Lia e Raquel.

Ocorrência

Vale do Jordão e nas planícies de Moabe, em Gileade e na Galiléia.



A opinião de que a Mandrágora tornava fecunda as mulheres julgadas estéreis se espalhou de tal forma que os charlatões da Idade Média procuravam fabricar qualquer coisa para uso das supersticiosas.

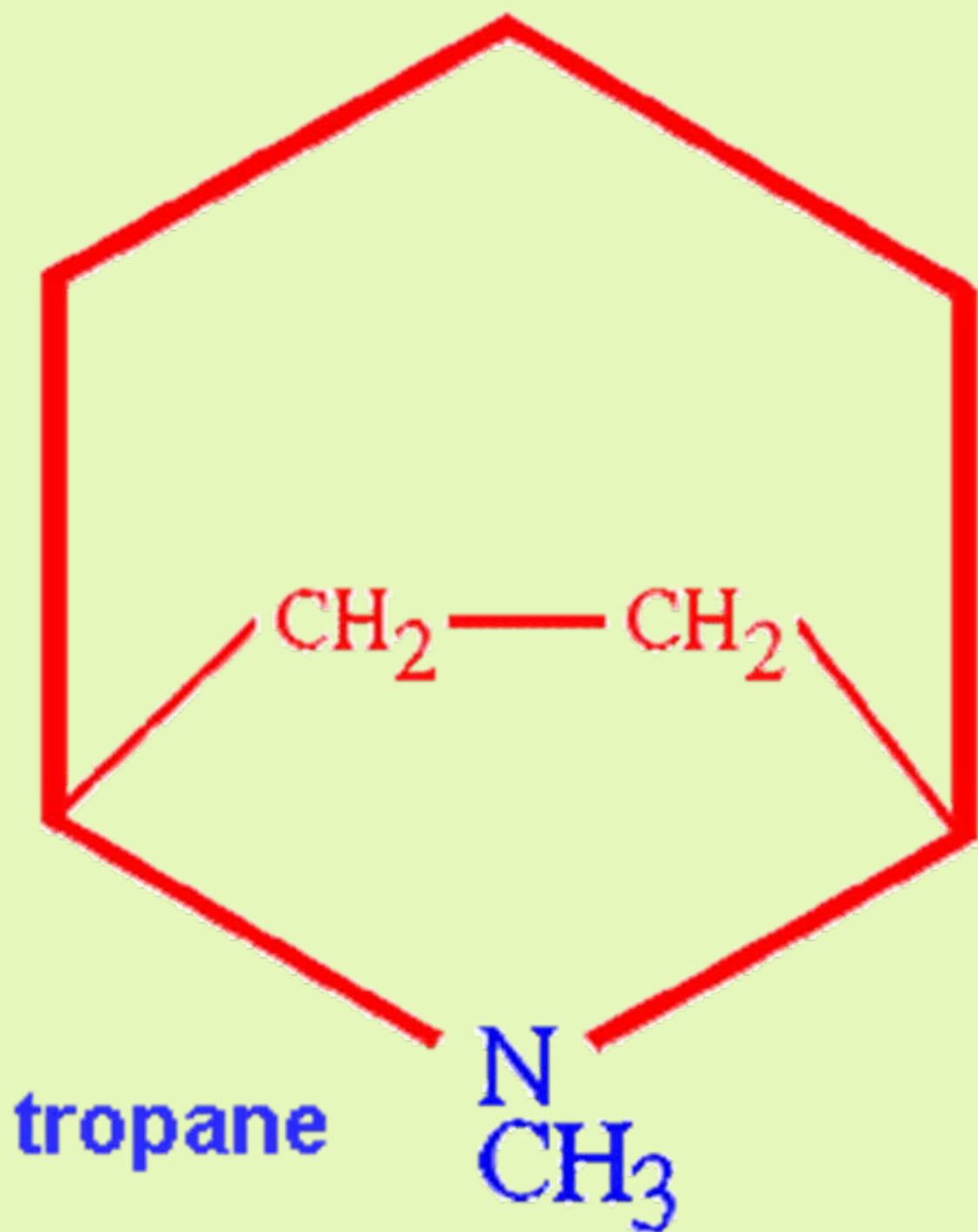
Ver A MANDRÁGORA
de MAQUIAVEL

© W.P. Armstrong 2000



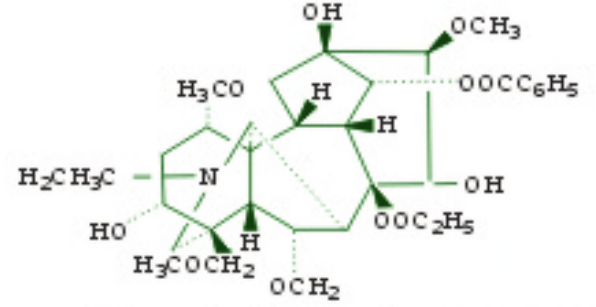
© W.P. Armstrong 2000







©Vicent Martínez C.



Molecular Formula : $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}$



Aconitum napellus

Papaver somniferum



Papaver somniferum L.

W. Miller n. d. Nat.



**Detalhe da cápsula e
da flor da papoula.**





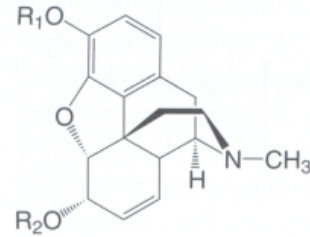
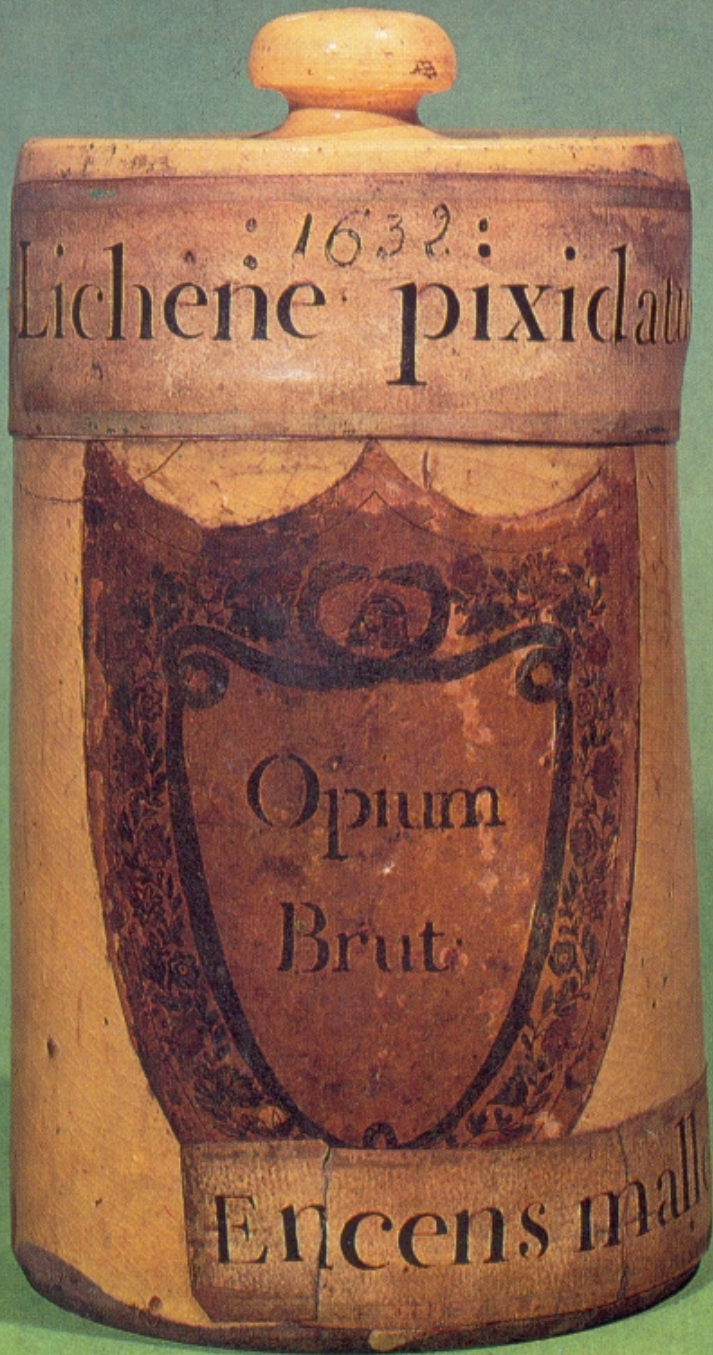
Theophrastus Bombastus von Hohenheim, aliás, Paracelso.

Responsável pela disseminação do uso do ópio na Idade Média. Deu-lhe o nome de láudano.

Thomas de Quincey: Confissões de um comedor de ópio

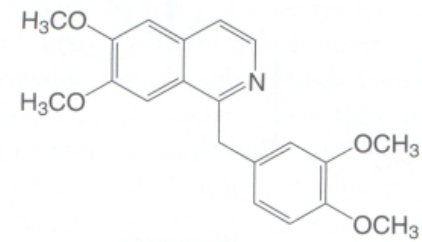
Marcos Históricos

- 1 De 20000 cápsulas ~1Kg de ópio.**
- 2 Isolamento da morfina: Armand Séquin, 1804.**
- 3 Wilhelm Sertürner, 1806. Criador dos termos alcalóide e princípio ativo.**
- 4 Estrutura química.**
- 5 Primeiro produto natural a ser comercializado.**
- 6 Seringa hipodérmica, 1853. Analgésico.**
- 7 Heroína, 1874. Comercialização pela Bayer em 1894.**
- 8 Guerra da Criméia.**
- 9 Guerra de Secessão.**
- 10 Guerra do Ópio.**

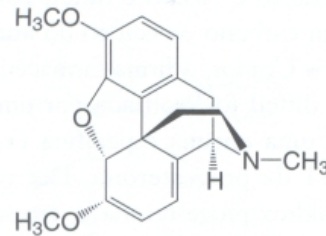


R₁=H; R₂=H
R₁=CH₃; R₂=H
R₁=COCH₃; R₂=COCH₃

morfina
codeína
heroína



papaverina



tebaína

Codeína : Anti-tussígeno

Papaverina: Espasmolítico

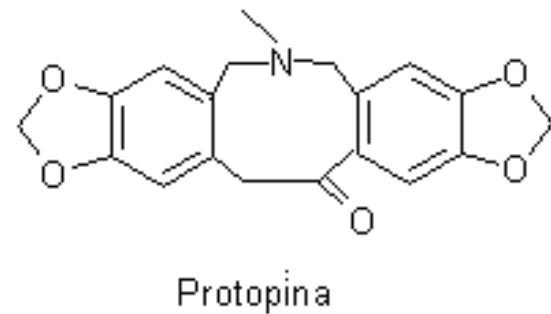
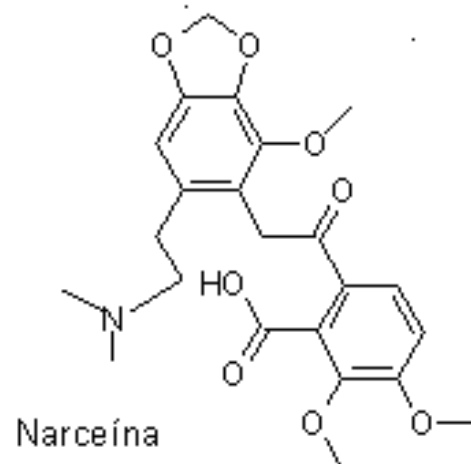
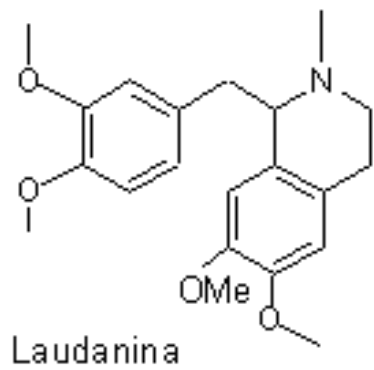
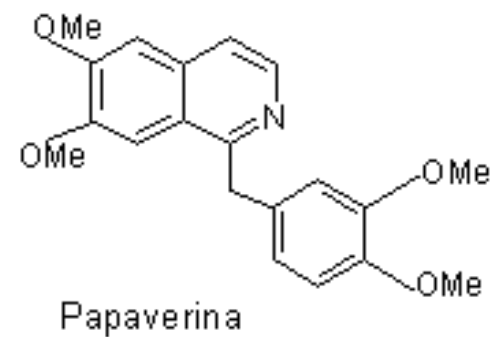
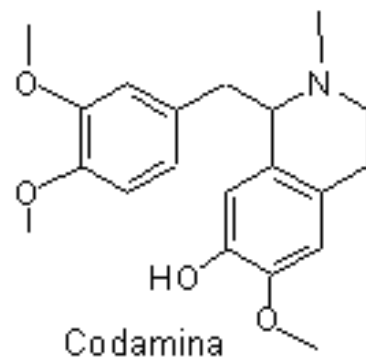
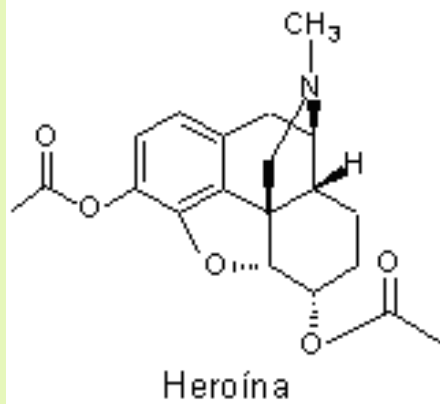
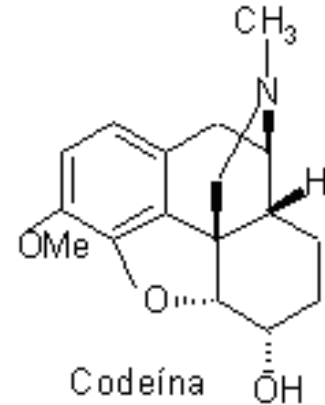
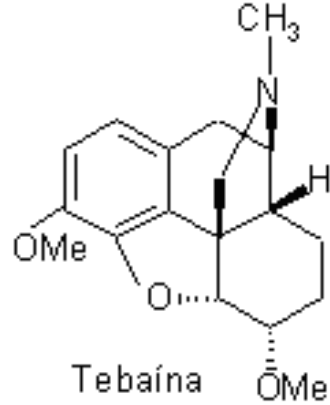
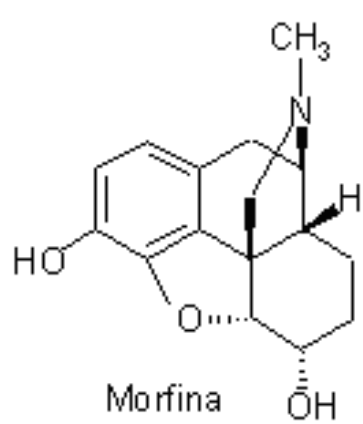
Tebaína : Antagonista da morfina

Heroína: Diacetilmorfina

Vaso de farmácia do século XVII para ópio.



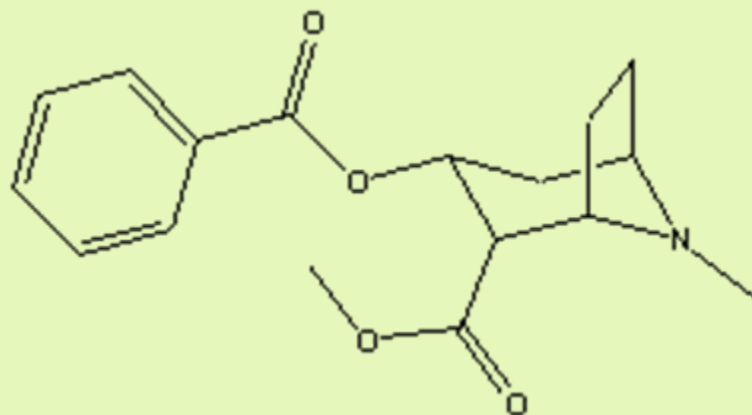
Guerra da Criméia



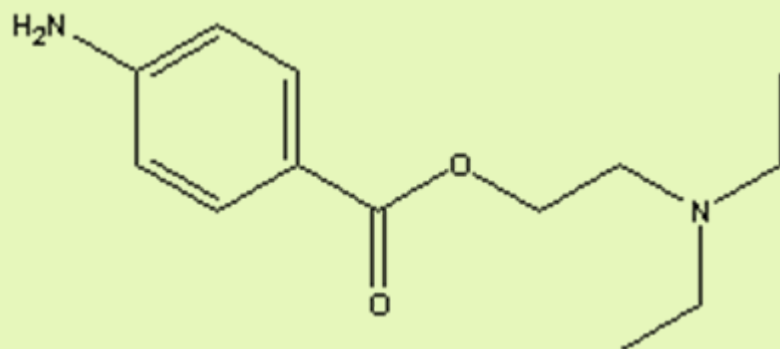


Erythroxylum coca

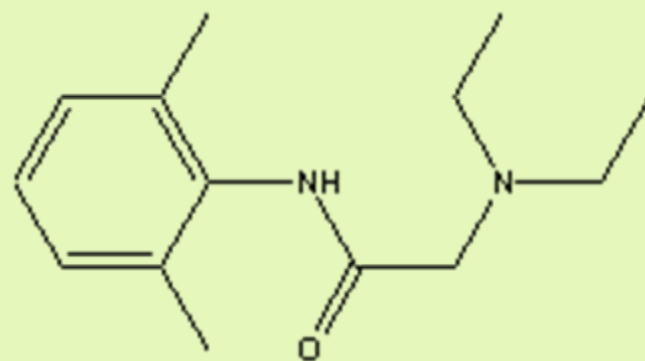
A cocaína foi sintetizada em 1857 pelo alemão Albert Niemann, que publicou sua descoberta em 1860. Em 1863, Angelo Mariani já havia consolidado seu uso em Paris. A coca era vendida em chás, elixires e nos vinhos Mariani, que logo ficaram muito populares por toda a Europa. O sucesso destes produtos logo chegou aos Estados Unidos, onde eram comercializados pelos laboratórios Parke Davis. O prestígio dos cordiales da coca e dos vinhos Mariani era tanto que estes produtos chegaram a ser recomendados por Thomas Edson e pelo presidente Mac Kinley (nota 15: CABIESES, Fernando. Op. cit.).



COCAÍNA



PROCAÍNA



LIDOCAÍNA

RAPÉS ALUCINOGÊNICOS

- ☞ *Piptadenia peregrina* - Leguminosae
- ☞ *Virola theiodora* - Myristicaceae
- ☞ *Olmedioperebea sclerophylla* - Moraceae

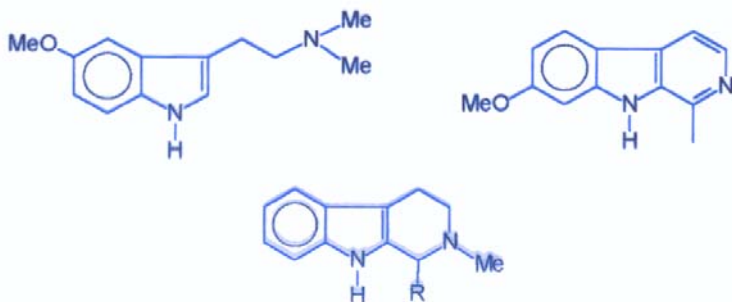
BEBIDAS

IAGÊ ou CAAPI

- ☞ *Banisteriopsis caapi* - Malpighiaceae

VINHO DE JUREMA

- ☞ *Mimosa hostilis* - Leguminosae



VINHO DE JUREMA

Mimosa hostilis Benth
Leguminosae

Em "Iracema" de José de Alencar

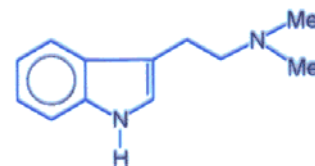
"Vem Iracema com igabaça cheia de verde licor. Araquém decreta o sonho de cada guerreiro, e distribui o vinho de Jurema, que transporta ao céu o valente Tabajara.

Este grande caçador, sonha que os veados e as pacas correm de encontro às suas flechas para se transpassarem nelas; fatigado....

Outro fogoso em amores, sonha que as mais belas virgens tabajaras deixam a cabana de seus pais e o seguem cativas de seu querer. Nunca a rede do chefe....

O herói sonha tremendas lutas e horríveis combates de que sai vencedor.... O velho renasce na prole numerosa....

O pajé que tudo escuta e vê o segredo no íntimo d'alma".



N,N-DIMETILTRIPTAMINA





Detalhes das cascas de *Mimosa hostilis*

V. 1. 122. Solanaceae.

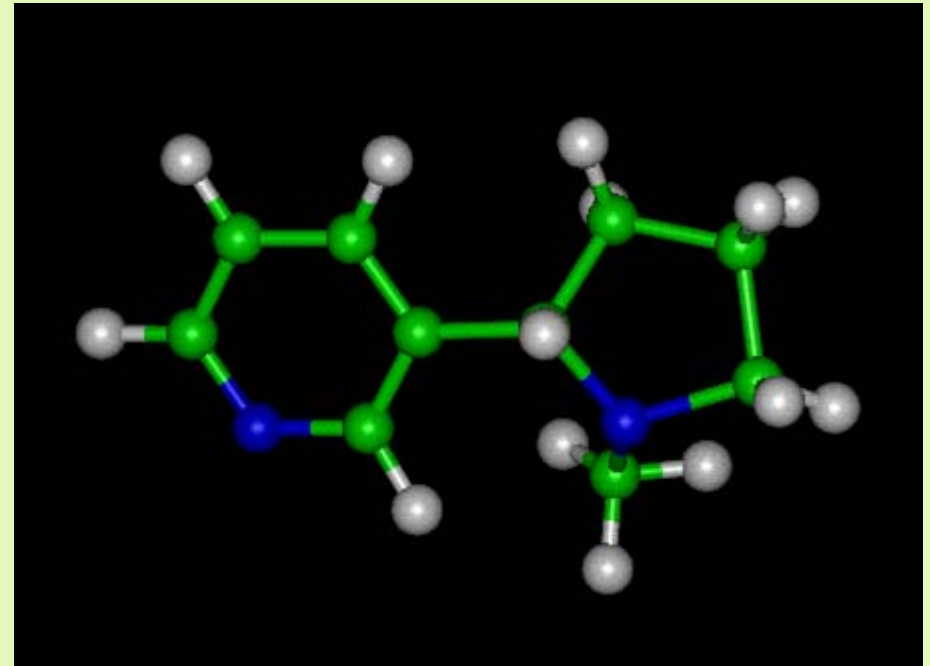


494. *Nicotiana Tabacum* L. Virginiſcher Tabak.

Esta planta, depois de ter sido disseminada em Portugal, foi levada pelo embaixador francês **Jean Nicot**, em 1550, que a ofereceu, em França, à rainha Catarina de Médicis.

Foi no reinado de Luís XIII que o uso do tabaco se espalhou pelo mundo.

Isolamento em 1828 e síntese em 1904.



Nicotina

Selvagem[®]

ENERGÉTICO
LEGÍTIMA
AFRODISÍACO

CATUABA
Selvagem

GUARANA E MARACUJÁ

Catuaba
Selvagem

100 950 ml

**Levanta o
seu astral!**

Produto genuinamente nacional. 100% natural. Não contém anabolizantes

Sem contra-indicações.

CURARE

- 1 Descoberta: Conquistadores Espanhóis.**
- 2 Lago de Maracaibo na Colômbia, em 1548.**
- 3 Etimologia: Oauri (flecha envenenada que provoca paralisia).**
- 4 Isolamento do princípio ativo, 1935, British Museum de Londres.**
- 5 *Chododendron tomentosum* (Menispermaceae).**
- 6 *Strichnos toxifera* (Loganiaceae).**
- 7 Relaxantes musculares.**
- 8 Mecanismo de ação.**
- 9 Paulo Berrêdo Carneiro e o Curare.**

CURARE

Strychnos - Loganiaceae

Chondodendron - Menispermaceae

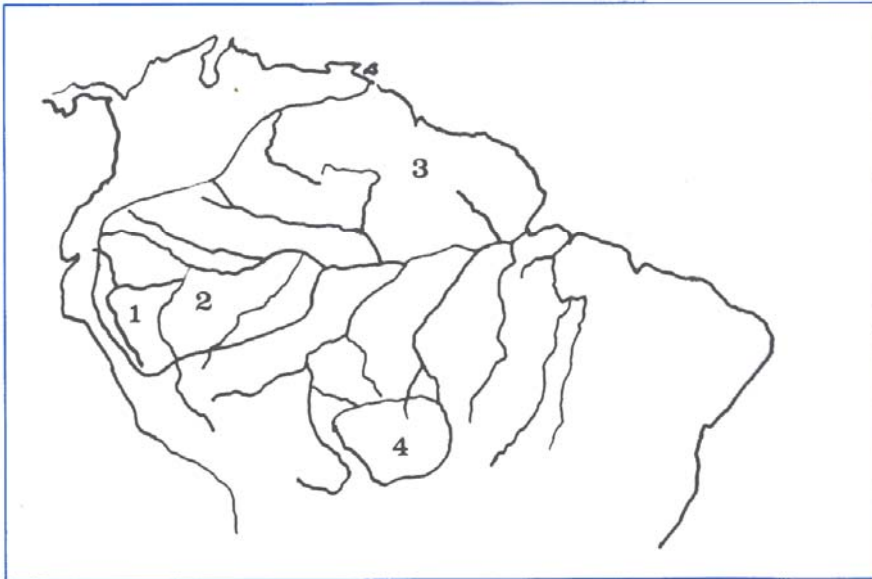
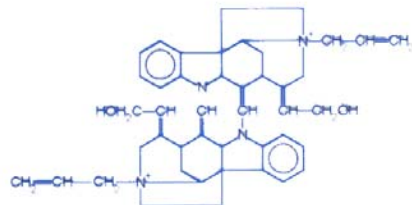
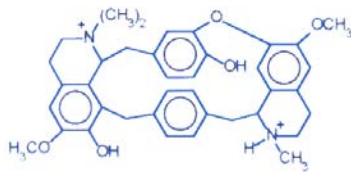


FIGURA 2: Distribuição dos diferentes tipos de curare na Amazônia:

- ① - Curares de *Chondodendron*
- ② - Curares de *Strychnos* e *Chondodendron*
- ③ e ④ - Curare de *Strychnos*



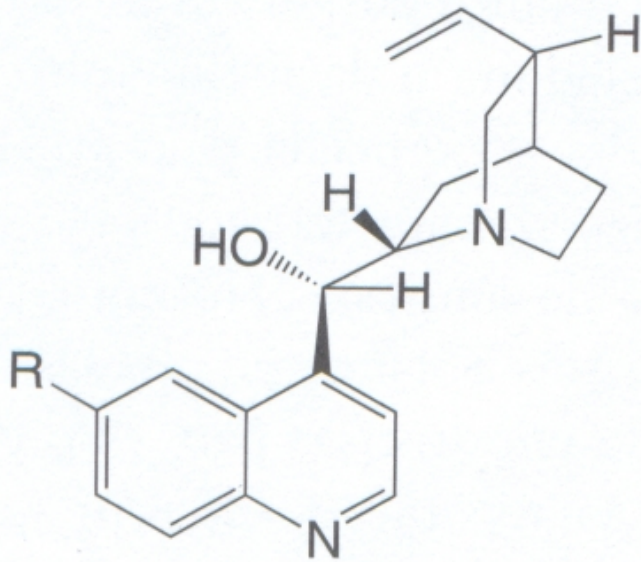
Os curares constituem talvez o exemplo mais perfeito da argúcia, do engenho, da perspicácia do índio sul-americano.

Em quase todos os recônditos do grande vale, descobriu ele aquelas plantas que embora botanicamente diversas, podiam fornecêr-lhe o veneno, inócuo por via oral, do qual uma gota, injetada, permitia pros-trar a caça em fração de segundos”.

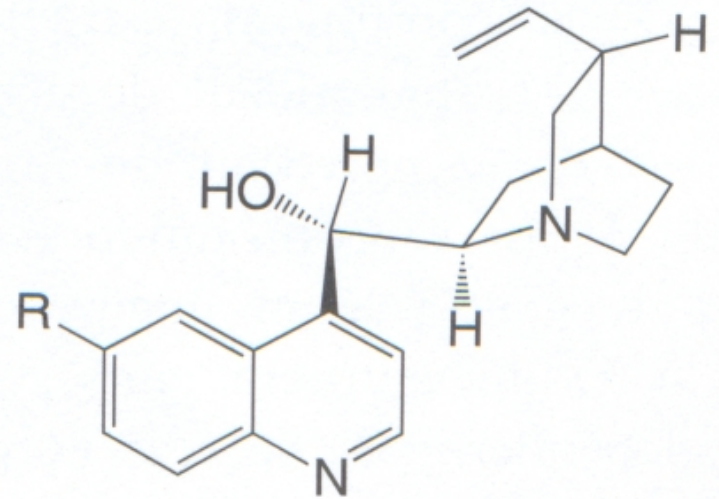
GOTTLIEB, O.R. e MORS, W.B.
Interciência (1978), 3, 252



Cinchona officinalis



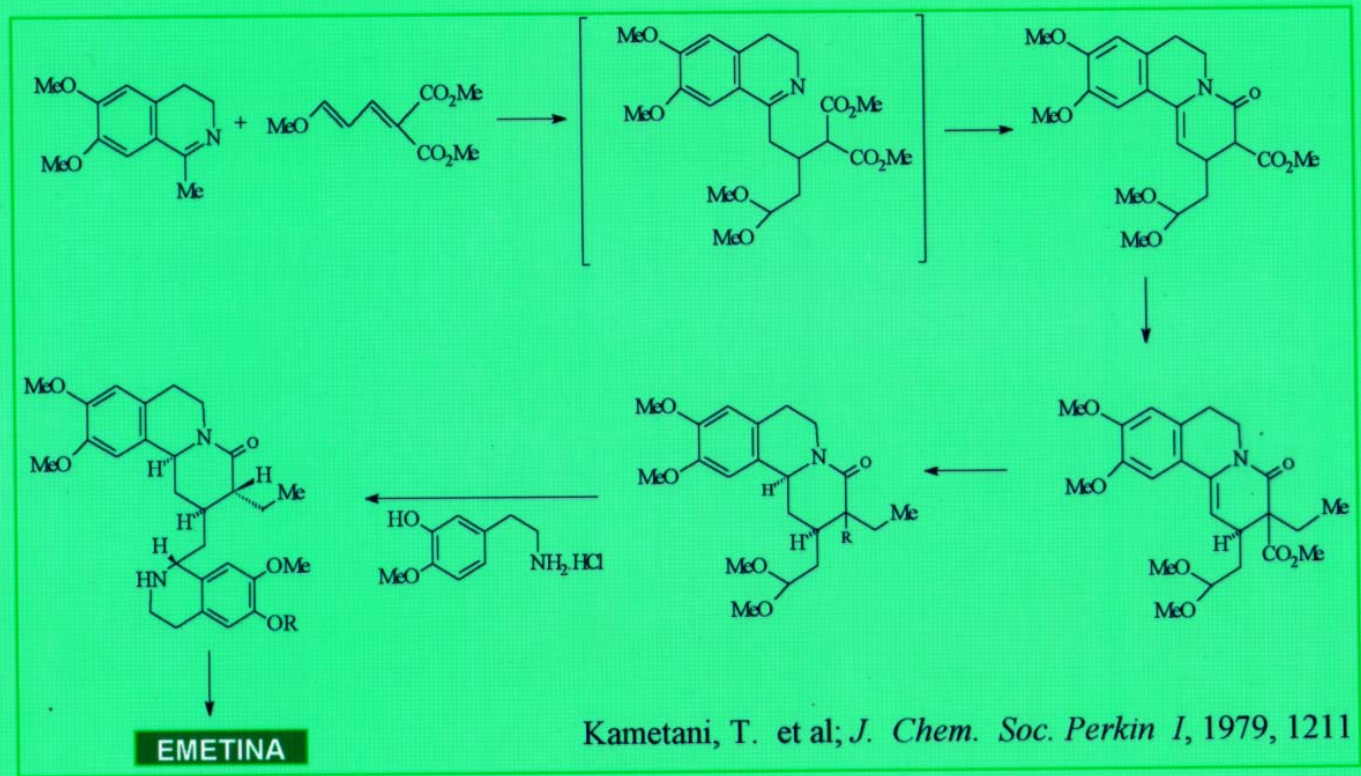
R=OCH₃ ; (-)-quinina (8S, 9R)
 R=H ; (-)-cinchonidina (8S,9R)



R=OCH₃ ; (+)-quinidina (8R, 9S)
 R=H ; (+)-cinchonina (8R,9S)

Bernardino António Gomes (1768-1823) ; Laboratório Químico da casa da Moeda. Isolamento do cinchonino

Integrante da comitiva da princesa Leopoldina da Áustria



Cephaelis ipecacuanha

Nome popular: Poaia

Princípio ativo: Emetina

Isolamento

Bernardino António Gomes

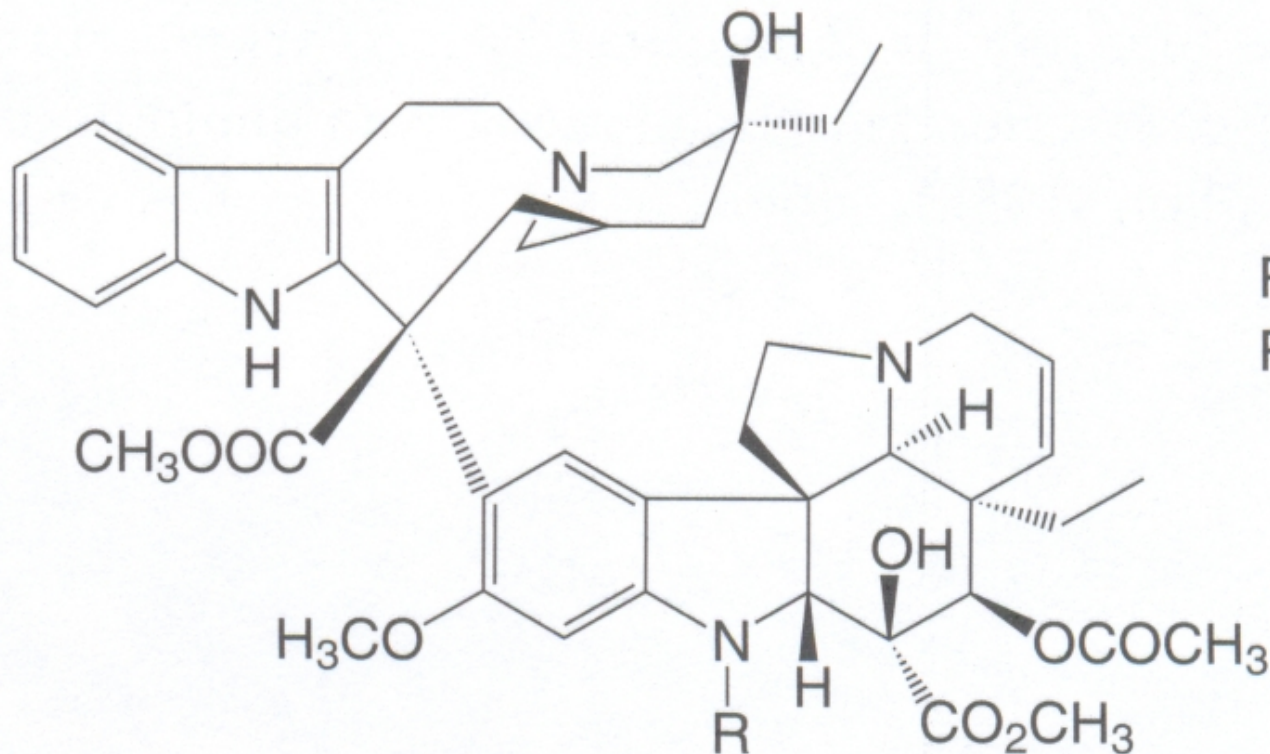
Lenda indígena

Dizem que um cão, nas selvas do Brasil, chamado guará pelos primitivos habitantes do nosso País, de tempos em tempos, cavava a terra e mastigava lentamente uma raiz, e que vomitava em seguida, e ficava depois forte e alegre. Notou um pajé que o animal fazia isto, quando tinha por algum tempo bebido as águas impuras dos pântanos. Grassando uma epidemia de desintéria que atacou ao cacique e flagelava a tribo, vítima todos de febre e outros males, o cacique resolveu comer a raiz e assim curou-se e a toda a sua tribo.

Grenier, Helvetius, Colbert e a cura do filho de Luís XIV.



Catharantus roseus



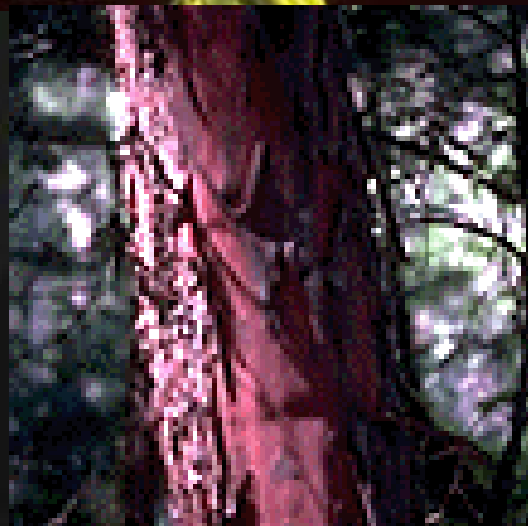
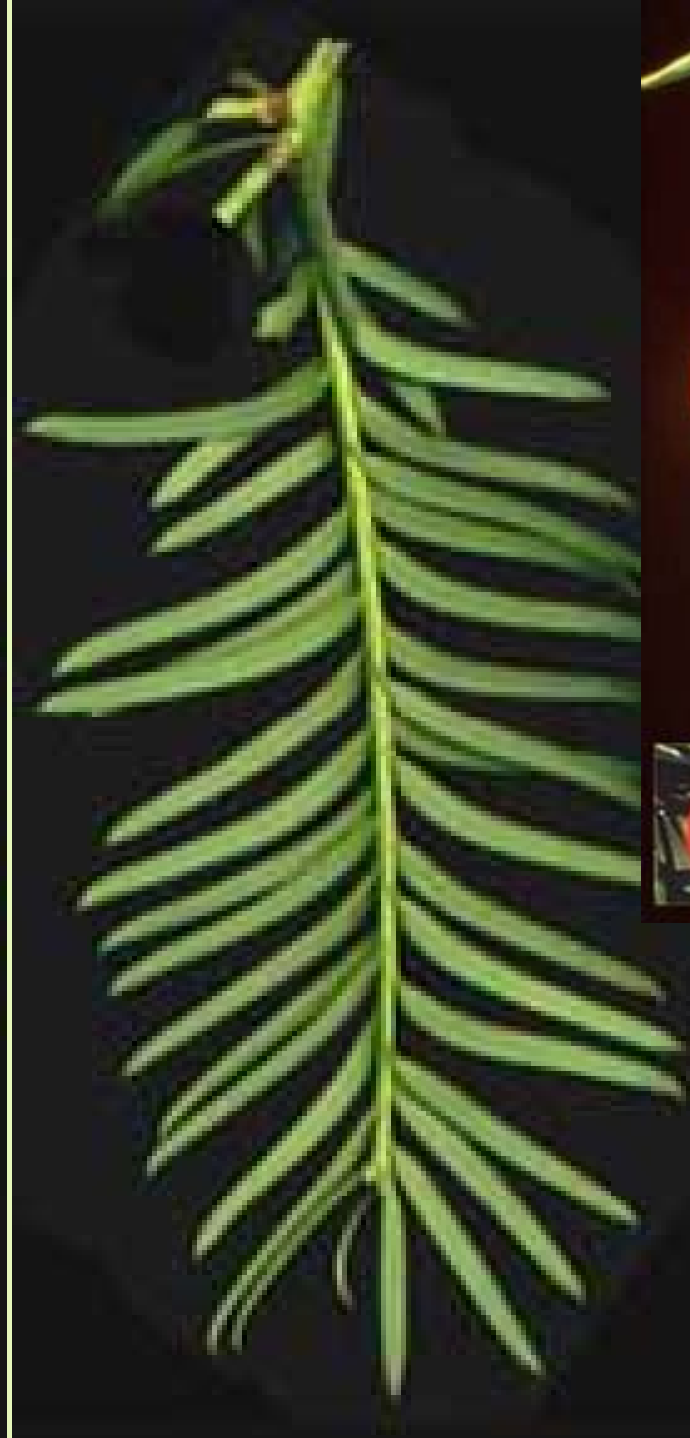
R=CH₃ : vimblastina

R=CHO: vincristina

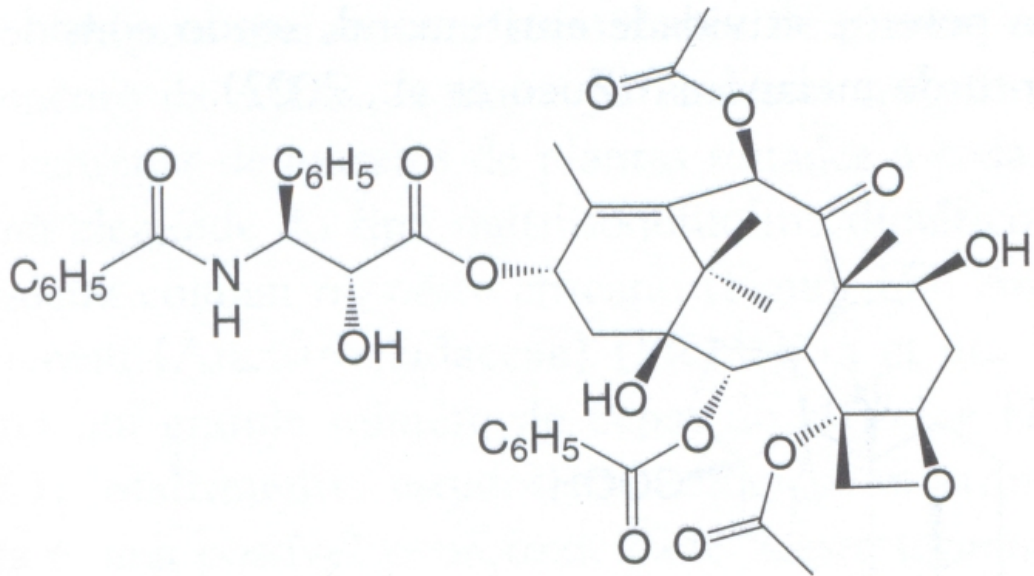
Estes foram os primeiros medicamentos eficazes no combate a leucemia.

Vimblastina = Velban

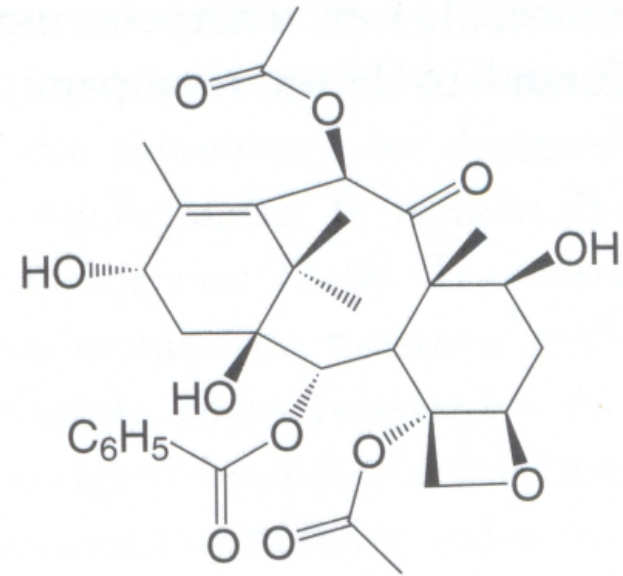
Vincristina = Oncovin







taxol



10-desacetilbaccatina III

O taxol foi isolado em 1971 da casca do teixo-do-pacífico (*Taxus brevifolia*)
É a descoberta de maior sucesso da indústria farmacêutica dos últimos anos.
Para se obter 25Kg de taxol puro são necessárias cascas de 38000 árvores.
O fungo *Taxomyces andreanae* produz taxol associado a *T. brevifolia*.



Geissospermum vellosii

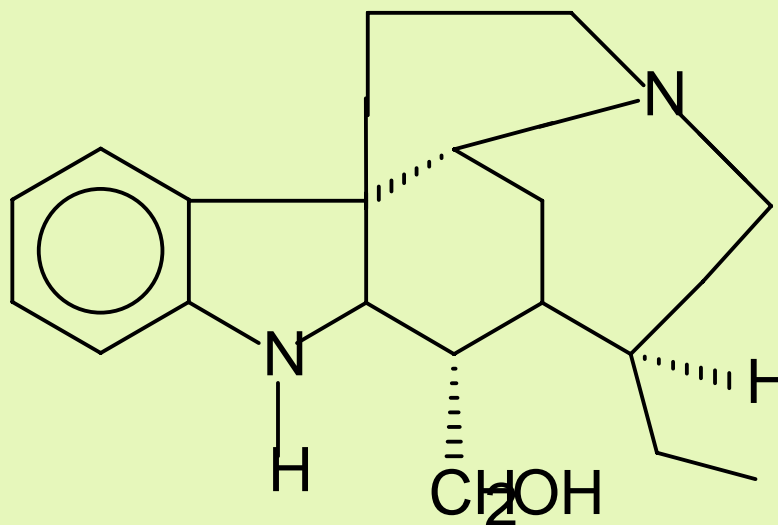
Pau-pereira

Apocinaceae

1833

• **Alcalóide isolado: cloridrato de pereirinha - O boticário carioca Ezequiel Correia dos Santos, impressionado com o surto de malária na cidade do Rio de Janeiro, empreende pesquisas em torno do “ pau-forquilha ”, ou “ pau-pereira ”**

(*Geissospermum vellosii*, Fr. All. ou *Geissospermum laeve*), vegetal que era empiricamente usado como remédio popular. Obteve êxito isolando da casca do vegetal um alcalóide, ao qual denominou “pereirinha”. Logo depois fabricou seu cloridrato, de largo uso até princípios do século.



Pereirina \equiv Geissoschizohma

Geissospermum velosii

Fam/ Apocynaceae

Isolado da casca do Pau-Pereira

Ezequiel Correa – 1838

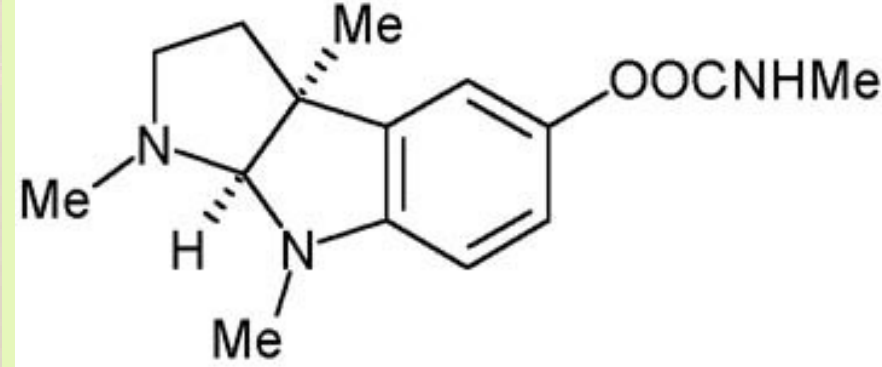
Rapoport, H. et al, JACS, 80, 1601 (1958)

Leguminosae
Fabaceae



Colabar Bean (*Physostigma venenosum*)

Physostigma venenosum Balf. f.
Physostigma venenosum Balf. f.



Fisostigmina



Vou me embora para Pasárgada
Lá sou amigo do rei
Lá tenho a mulher que eu quero
Na cama que escolherei

Aqui eu não sou feliz
Lá a existência é uma aventura
De tal modo inconsequente
Que Joana a louca de Espanha
Rainha e falsa demente
Vem a ser contraparente
Da nora que nunca tive

E como farei ginástica
Andarei de bicicleta
Montarei em burro brabo
Subirei no pau-de-sebo
Tomarei banhos de mar.
E quando estiver cansado
Deito na beira do rio
Mando chamar a mãe-da-água
Para me contar estórias
Que no tempo de eu menino
Rosa vinha me contar

Em Pasárgada tem tudo
É outra civilização
Tem um processo seguro
De impedir a concepção
Tem telefone automático
Tem **alcalóide** à vontade
Tem prostitutas bonitas
Pra gente namorar

E quando eu estiver mais triste
Mas triste de não ter jeito
Quando de noite me der
Vontade de me matar
-Lá sou amigo do rei-
Terei a mulher que eu quero
Na cama que escolherei
Vou-me

Manuel Bandeira

OBRIGADO