

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018

32. Аминоалкохоли и аминофеноли.

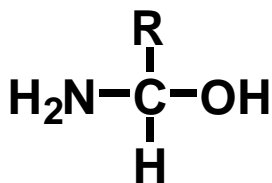
Биологичноактивни представители: коламин, холин, ефедрин, псевдоефедрин, адреналин и норадреналин. *p*-Аминосалицилова и сулфанилова киселини. Фармакофор. Сулфонамиди. β -Блокери на основата на 3-амино-1,2-пропандиол.

Характеристика: Съединения, които съдържат както **хидроксилна, OH** (по-старша), така и **амино група, NH₂**, и техни производни.

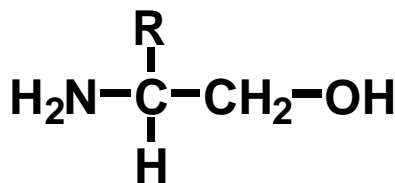
Хидроксилната група може да е свързана както с въглероден атом от въглеводородна верига, така и с азотния атом. Последната група съединения не са включени в тази Тема.

Класификация и номенклатура

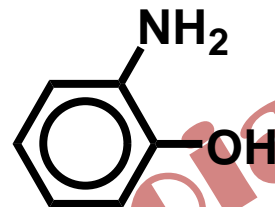
I. Аминоалкохоли и аминофеноли



1,1-амино-
хидрокси с-ние

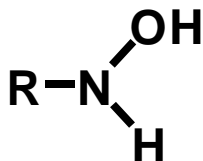


1,2-аминоалкохол



1,2-аминофенол

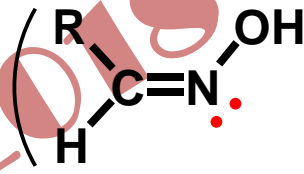
II. N-хидроксиламини и N-хидроксилимини



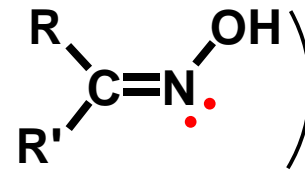
N-алкил-
хидроксиламин



N-алкилиден-
хидроксиламин



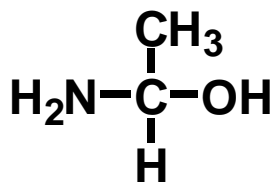
алдоксим



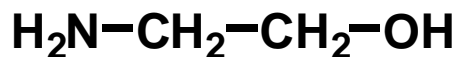
кетоксим

Амино групата е с по-нисък приоритет от хидроксилната и е заместител във веригата на аминоалкохола. В наименованието «амино» е представка, предхождана от цифра, която указва позицията на NH_2 в алканола или фенола.

Примери за наименования:



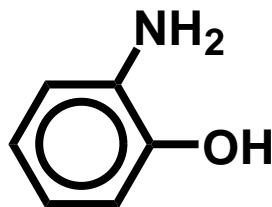
1-аминоетанол



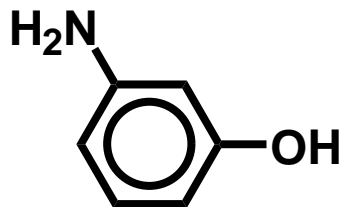
2-аминоетанол
(коламин)



3-аминопропанол по IUPAC
3-хидроксипропиламин - неправилно)



2-аминофенол



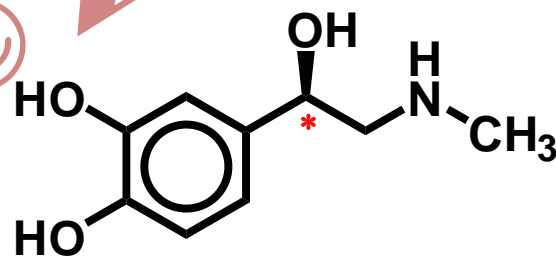
3-аминофенол



4-аминофенол



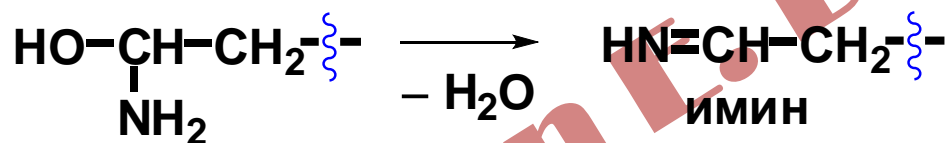
6-амино-2-метилхептан-2-ол



адреналин

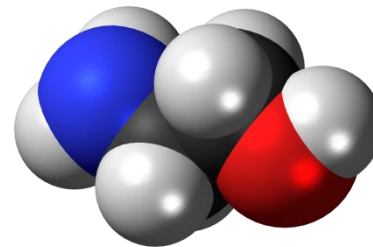
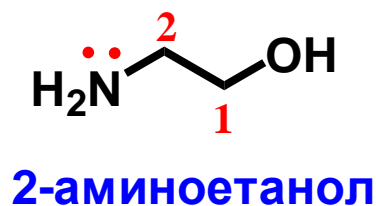
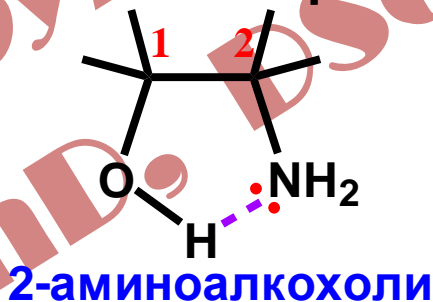
(R)-4-(2-(метиламино)-1-хидроксиетил)бензен-1,2-диол

Когато двете функционални групи са свързани с един и същ въглероден атом се формират **геминални** (от латински *gemini* = близнаци; α -аминоалкохоли). Геминалните аминокалкохоли обикновено са нестабилни, отделят амоняк (обратната на A_N реакция) и от присъединителен продукт се връщат към алдехид или кетон. Чрез обезводняване на 1,1-аминоалкохол се получава **ИМИН**.



Във **вицинални** (от латински *vicinus* = съсед) аминокалкохоли (β -аминоалкохоли) двете функционални групи са разположени на два съседни въглеродни атома. Терминът вицинален се употребява за които и да са две функционални групи разположени в позиции 1,2- по веригата.

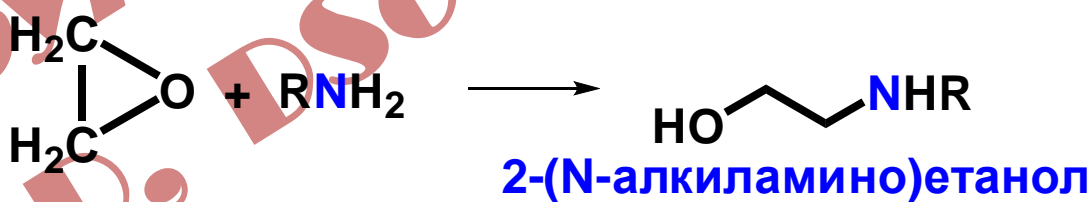
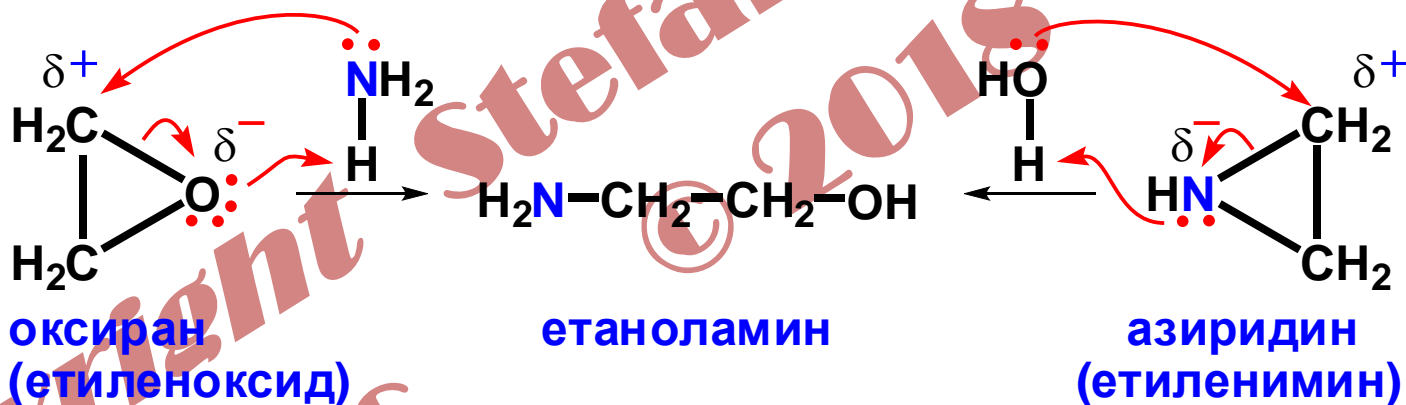
Когато OH и NH₂ групите са 1,2- разположени, много съединения от този тип имат физиологична активност.



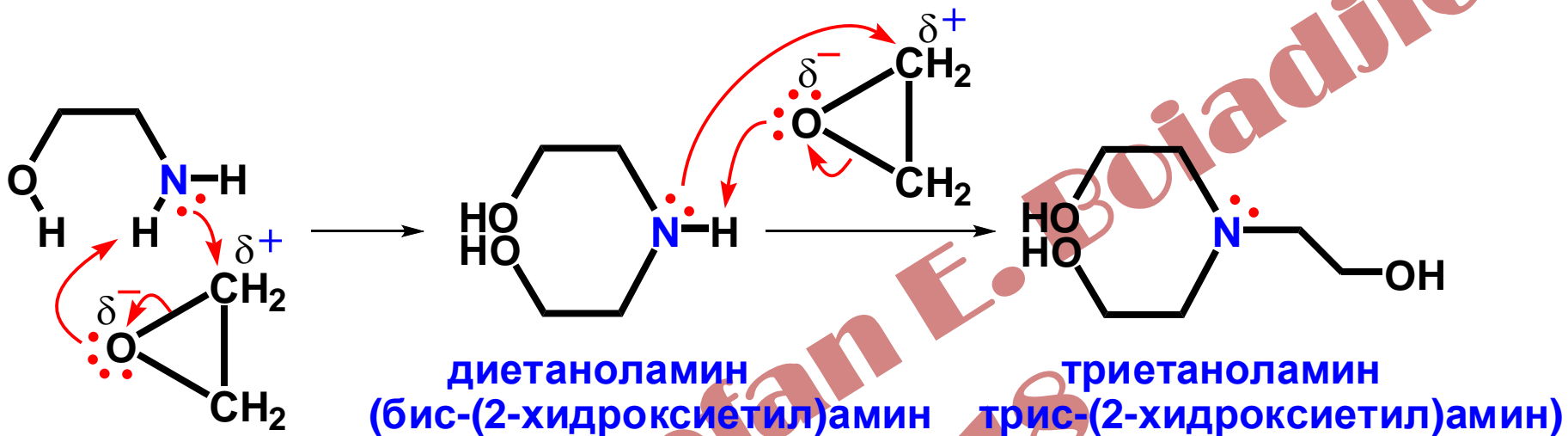
Етаноламин; коламин (трябва да се избягва); **2-аминоетанол**

2-Аминоетанолът, познат като коламин, се съдържа в природни фосфолипиди (Тема 48). Използването на тривиалното име, етаноламин, е оправдано от съществуването и по-простото наименоване на **диетаноламин** (вторичен амин) и **триетаноламин** (третичен амин).

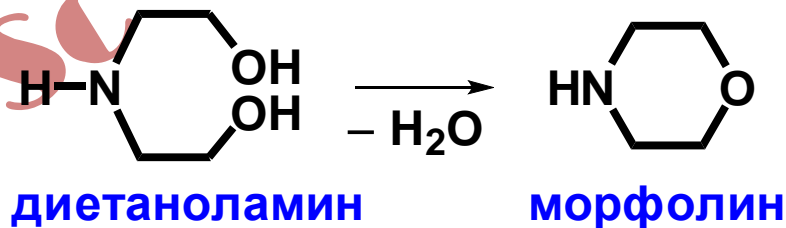
Основното съединение и важен структурен фрагмент, **етаноламин** се синтезира от амоняк и етиленоксид в много хиляди тона годишно.



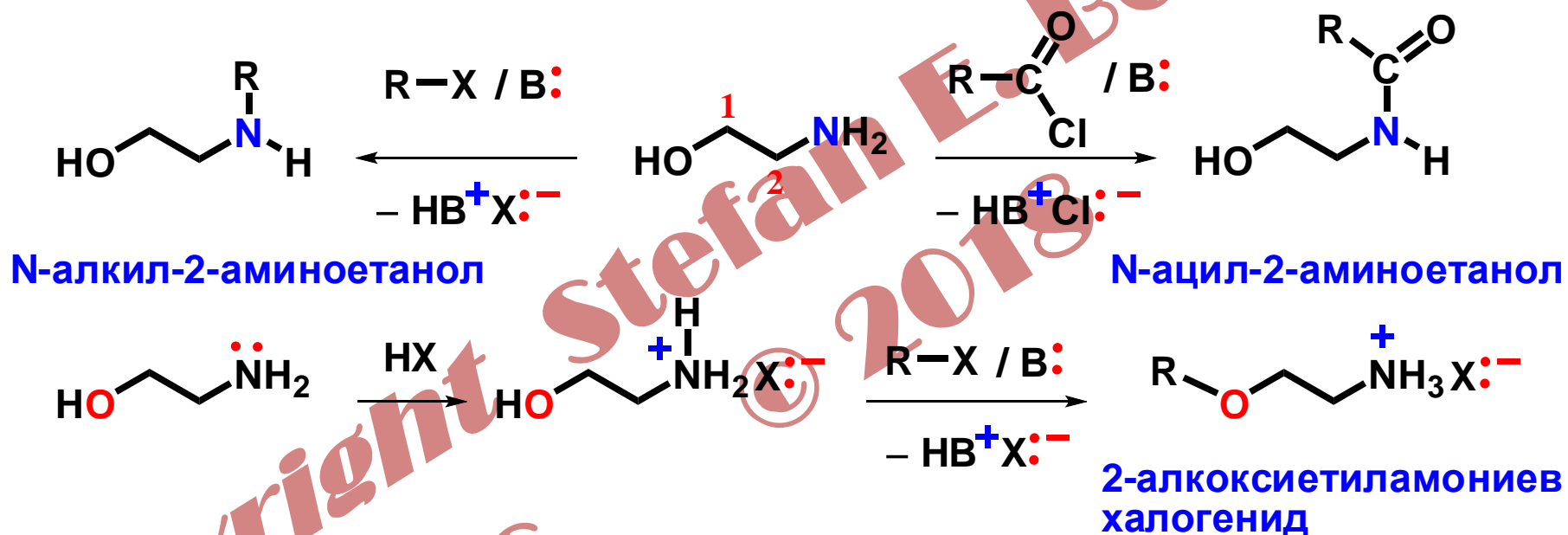
Същата промишлена реакция води също до диетаноламин и триетаноламин, в зависимост от съотношението на реактантите.



Чрез дехидратиране на диетаноламин се получава хетероцикленият аминокетер **морфолин**.

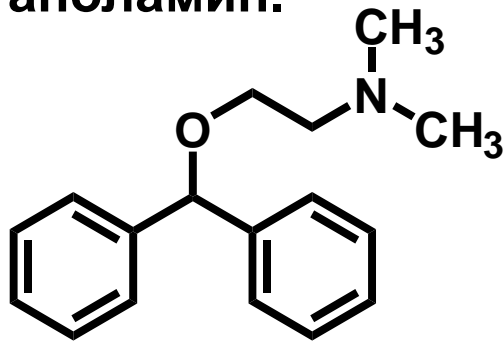


Както други амини, етаноламинът е слаба основа. Той е токсичен, запалим, корозионен и има мирис, подобен на амоняк. Нуклеофилността на амино групата позволява нейното **алкилиране с алкилхалогениди и ацилиране с ацилхлорид** (без да се засяга OH). Наличието на хидроксилна група дава възможност за образуване на етери и естери по O атом.

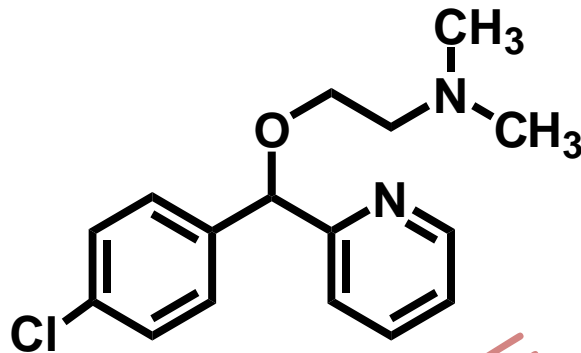


Етаноламинът, с неговата бифункционалност, е важно изходно съединение в производството на други търговски химикали, детергенти, емулгиращи агенти, инхибитори на корозия и редица фармацевтични препарати. Предшественикът за синтез на ЕДТА, **етилендиамин**, се получава от етаноламин и амоняк.

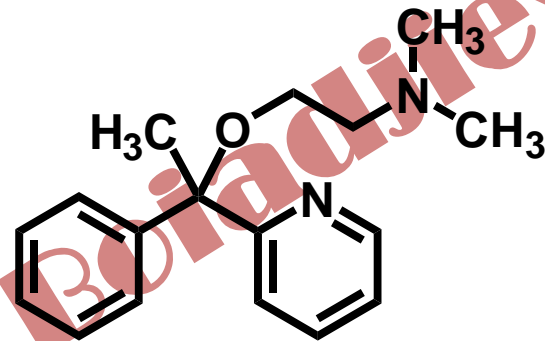
Един клас антихистаминови лекарства са производни от етаноламин.



дифенхидрамин



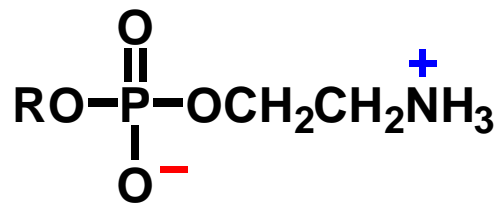
карбиноксамин



доксиламин

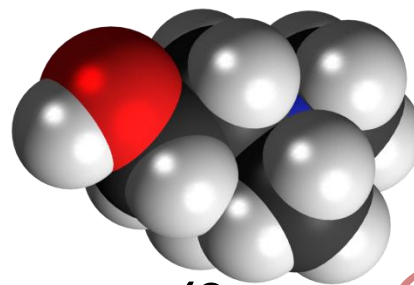
(Навлизаме в дебрите на търговски или фирмени наименования. Повечето примери имат много синоними.)

Етаноламинът е втората най-често срещаща се група в **полярната глава на фосфолипиди** – градивните молекули на биологичните мембрани. **Етаноламин участва в структурата на фосфатидилетаноламини (кефалини)**, в които е свързан чрез естерна група с фосфорна киселина, R = остатък от диестерифициран глицерол.



фосфатидилетаноламин

Холин

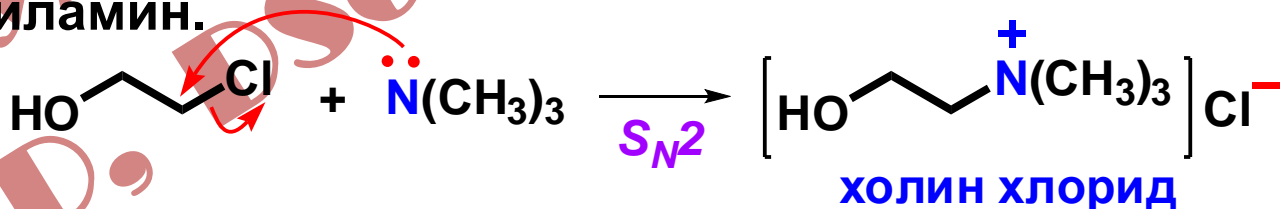


ХОЛИН
КАТИОН

Той е кватернерна амониева сол, триметил(2-хидроксиетил)амониев катион. Анионът X^- може да е хлориден, хидроксиден, тартаратен йон. Холинът се счита **хранителна съставка от първа необходимост** и обикновено се групира с Витамин В комплекс. Източници: яйчен жълтък, соя, пшеничени кълнове, сготвено пилешко, телешко месо и дробчета от пиле, пуйка и др.

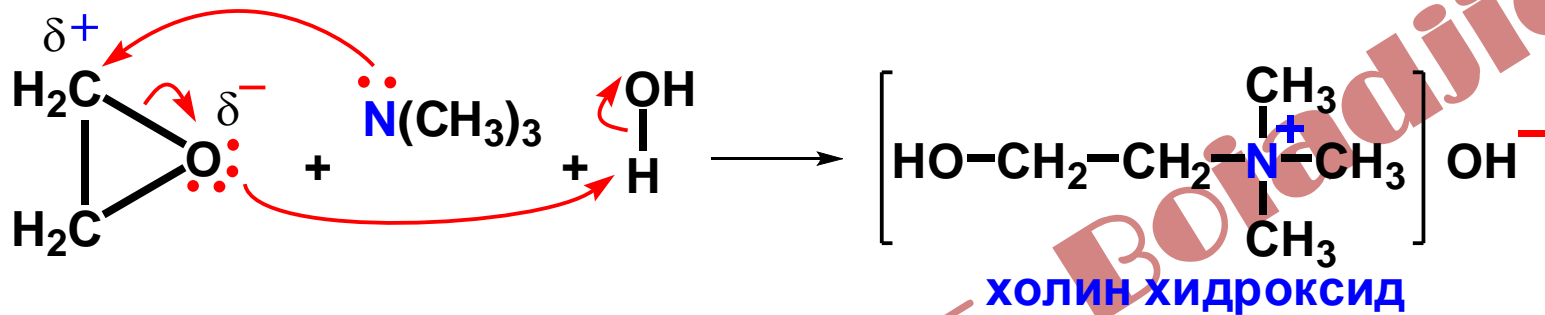
Холинът е основна съставка на фосфолипидите в растителното и животинско царство.

Той може да се синтезира по $\text{S}_{\text{N}}2$ от 2-хлоретанол и триметиламин.

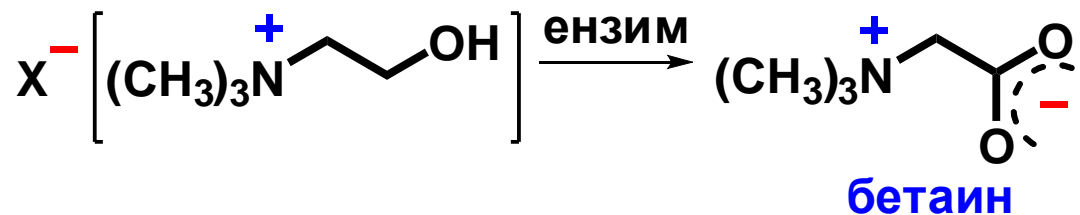
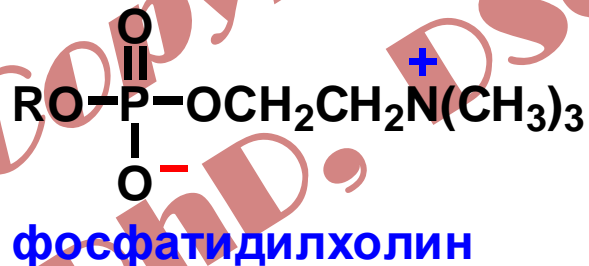


триметил(2-хидроксиетил)
амониев хлорид

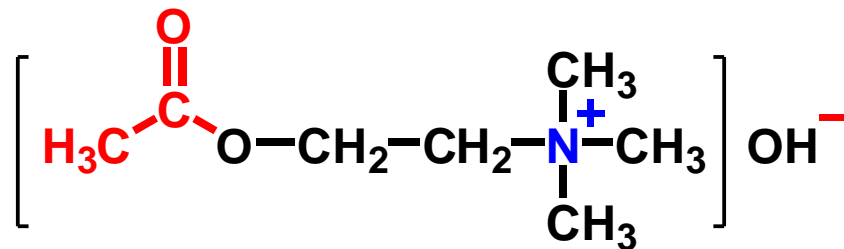
Същият амин, като нуклеофил, може да отвори оксиранов пръстен и също да даде холин (хидроксид в случая).



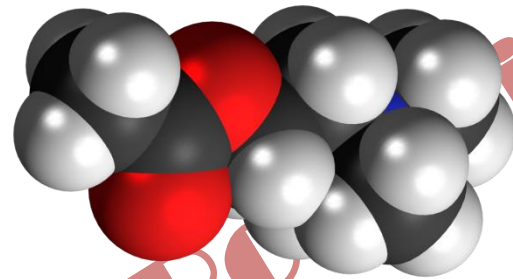
Холинът и метаболитите му са нужни за **три основни физиологични нужди**: **а)** структурен интегритет и сигнална роля на клетъчните мембрани (**фосфатидилхолини, лецитини**, R = остатък от диестерифициран глицерол); **б)** холинергична невротрансмисия (**за синтез на ацетилхолин**); **в)** главен източник на метилови групи чрез метаболита му триметилглицин, **бетаин (TMG)**, който се приема от хората с храната, както като бетаин, така и като холин-съдържащи съединения).



Ацетилхолин (съкратено ACh)

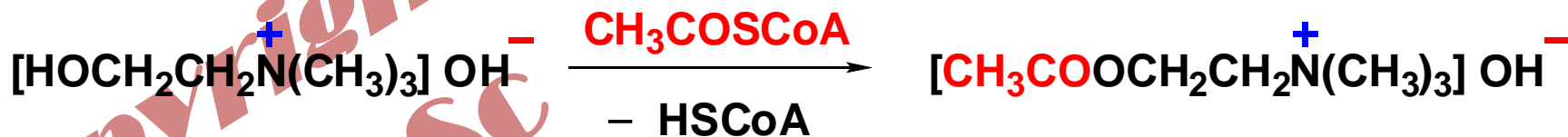


ацетилхолин

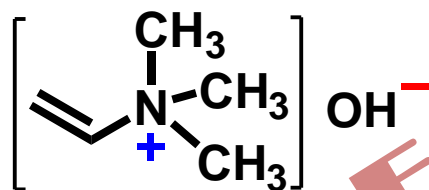


катион

Той е естер на холина с оцетна киселина. **Ацетилхолинът е невротрансмитер** и в периферната нервна система и в централната нервна система в много организми, включително в хората, а в мозъка функционира като невромодулятор. Синтезира се чрез трансфер на ацетилна група от ацетилCoA към холин в неврон и се транспортира до нервното окончание.

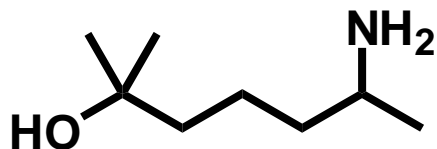


Вътрешномолекулно дехидратиране на холин по време на гниене (по-точно **путрификация – разлагане на животински протеини от анаеробни микроорганизми**) води до **неврин** (триметилвиниламониев хидроксид), който е отровен.



неврин

Хептаминол – аминоалкохол, който се класифицира като **вазодилатор**. Такова съединение разширява кръвоносните съдове, както етанола. Рядко се използва за третиране на ниско кръвно налягане (хипотония).



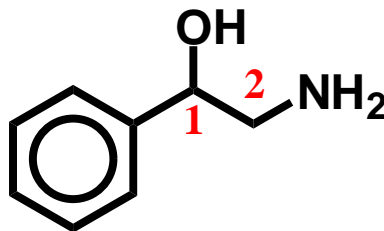
6-амино-2-метилхептан-2-ол

Сфингозин (2-амино-4-октадекен-1,3-диол – по IUPAC е по-долу)



Съединението е аминокдиол с **18-въглеродна ненаситена верига**. Разположението на трите крайни функционални групи е подобно на глицерол. Двойната връзка е с *транс* конфигурация. Сфингозинът е основният скелет на **сфинголипиди** (Тема 48). Те са клас **мембранни липиди в клетката**. Към тях принадлежи **сфингомиелин**, който е един от най-важните фосфолипиди.

2-Амино-1-фенилетанол (β -фенилетаноламин)



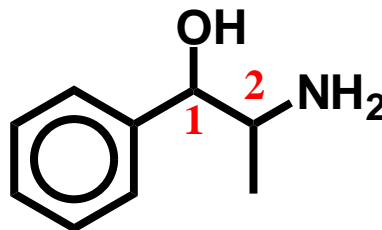
2-амино-1-фенилетанол

Съединението е просто построен вицинален аминокалкохол, срещащ се в мозъка – биогенен амин в малко количество. Притежава силна кардиоваскуларна активност, както редица заместени, синтетични фенетиламини, които са с изразена физиологична активност.

Негови производни са **хормони на надбъбречната жлеза** или адренергични лекарства, които стимулират отговор (агонисти), или инхибират отговор (антагонисти). (Адренергичен означава въздействащ на НС, която използва адреналин и/или норадреналин като медиатори.)

С по-дълга верига са аналозите на 2-амино-1-арил-1-пропанол, към които спадат алкалоидите ефедрин и псевдоефедрин.

2-Амино-1-фенил-1-пропанол (фенилпропаноламин;
норэфедрин или норпсевдоефедрин, в зависимост от
конфигурацията)

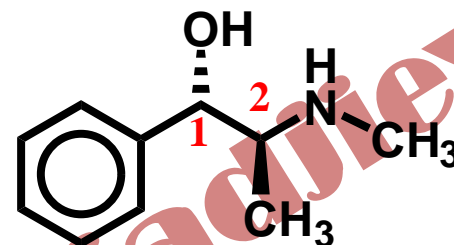
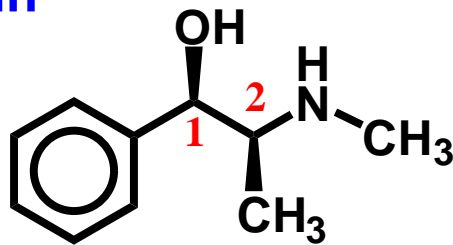
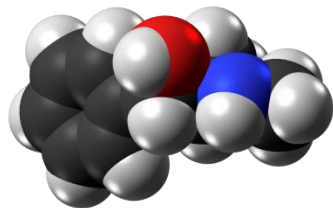
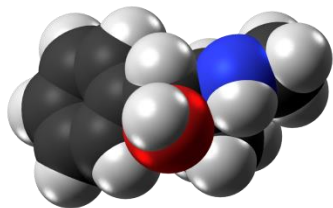


2-амино-1-фенил-1-пропанол
(фенилпропаноламин)

Съединението се използва като средство за отпушване на носа (назален деконгестант е странна чуждица в лекарската практика, но очевидно „конгестия“ е в употреба за „запушен нос“), в противокашлични и срещу простуда лекарства без рецепта и в някои комбинации с антиалергични средства.

Участва като структурен фрагмент в лекарства от групата на фенетиламина. Такъв фрагмент се нарича фармакофор (дефиницията следва).

Ефедрин и псевдоефедрин



(1*R*,2*S*) ефедрин (1*S*,2*R*)

ефедрин (1*R*,2*S*)

псевдоефедрин (1*S*,2*S*)

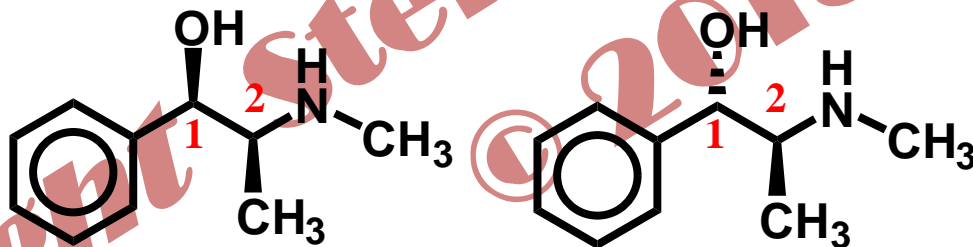
2-(*N*-метиламино)-1-фенил-1-пропанол

Конвенционално, под името „ефедрин“ се разбират (1*R*,2*S*) / (1*S*,2*R*) енантиомерите, а с името псевдоефедрин са (1*R*,2*R*) / (1*S*,2*S*) енантиомерите.

Ефедринът е алкалоид и симпатомиметичен амин. Заедно с неговия диастереоизомер, псевдоефедрин (с по-малък ефект), увеличават кръвното налягане и са бронходилататори. Обикновено се използва като стимулант и спомага за концентрация при умствен труд. Ефедринът потиска апетита и спомага за кратковременно отслабване, но дълготрайният ефект не се знае. Прилага се срещу хрема за отпушване на носа и при хипотония асоциирана с анестезия. Като лекарство е остаряло за медицината тъй като към него се привиква, ниско ефективен е и не е безопасен.

Легалната продажба на ефедрин в някои страни е ограничена, не само по медицински съображения, но и защото е предшественик за синтез на амфетамин.

Псевдоефедрин – диастереомер на ефедрина. Също се прилага в препарати срещу хрема и запушен нос, често в комбинация с антихистамини, парацетамол (ацетаминофен) и/или ибупрофен. За разлика от антихистаминовите лекарства, които модифицират системния алергичен отговор (възникнал чрез посредничество на хистамин), псевдоефедринът само отпушва носните канали и намалява задръстванията им съпътстващи алергии и простуди.



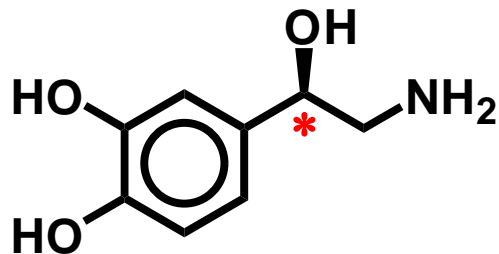
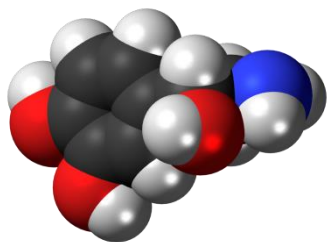
ефедрин (1*R*,2*S*)

псевдоефедрин (1*S*,2*S*)

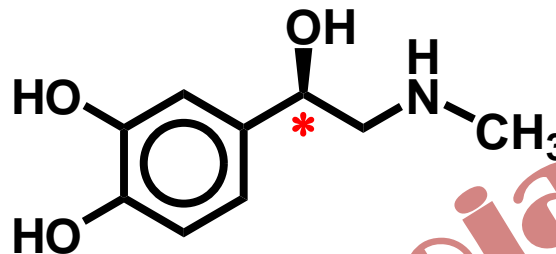
2-(*N*-метиламино)-1-фенил-1-пропанол

Забележете: **диастереомер** спрямо **енантиомер**; идентична конституция като ефедрина и еднаква конфигурация на C2-хиралния център, но противоположна (огледална) конфигурация на C1-въглерода.

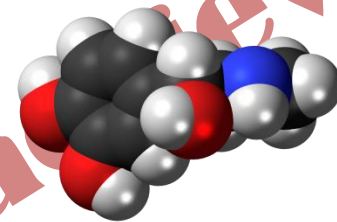
Адреналин и норадреналин



норадреналин
(*R*)-norepinephrine

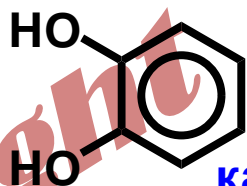


адреналин
(*R*)-epinephrine

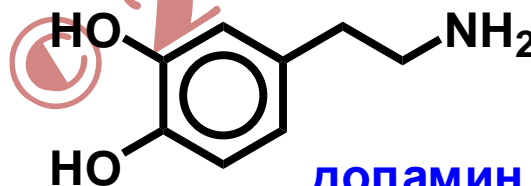


(*R*)-4-[1-хидрокси-2-(метиламино)етил]бензен-1,2-диол

Двата важни за човека хормона се синтезират в надбъбречната жлеза и в неврони на ЦНС. Латинският *ad- + renes* и гръцкият *epi- + nephros* корени буквално означават "върху бъбреците". Те са катехоламини – съдържат остатък от 1,2-дихидроксибензен.



катехол

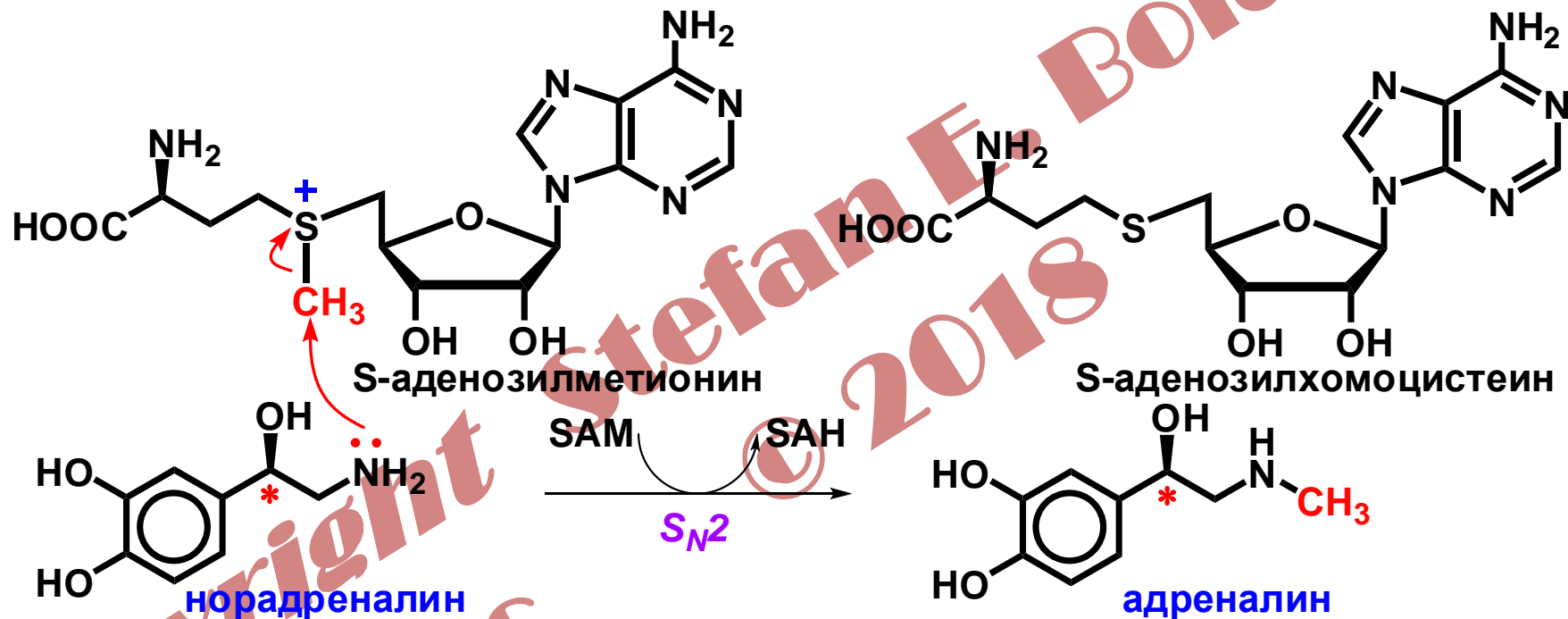


допамин
(катехоламини)

Катехоламините са водоразтворими и циркулират с кръвта нековалентно свързани със серумни протеини. Адреналинът и норадреналинът причиняват общи физиологични промени, които подготвят организма за физическа активност в отговор на стрес. Те са стресови хормони.

Норадреналин се биосинтезира от допамин, който се получава от фенилаланин или тирозин. Допаминът претърпява бензилно окисление, катализирано от мед-съдържащ ензим, вероятно през радикалов интермедиат.

Адреналинът се получава чрез N-метиране на норадреналин.



В почти всички биохимични метилирания протича S_N2 реакция, с която се пренася CH_3 група от електрофилен донор към нуклеофил. В случая, нуклеофилът е NH_2 група в норадреналин, донорът е положително заредена S (сулфониев йон) в коензима SAM и напускащата група е електронеутрална молекула SAH.

Пренос на метилова група от електронеутрален серен атом не се осъществява, защото RS^- е лоша напускаща група.

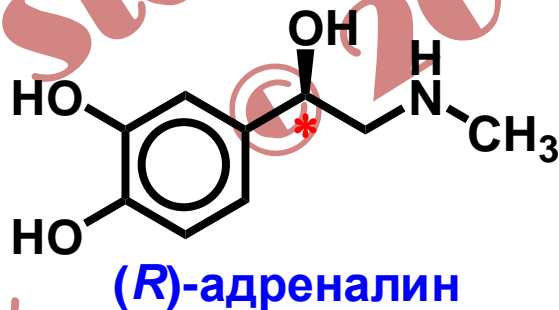
Такава S_N2 реакция е биологичен еквивалент на $CH_3I + Nu$.

Адреналин – хормон и невротрансмитер. Той, както и норадреналин, съдържа един хирален център – природният (–) е по-активен от (+). Адреналинът е отговорен за и усилва отговора "бий се или бягай" ("fight or flight") на симпатиковата част от НС.

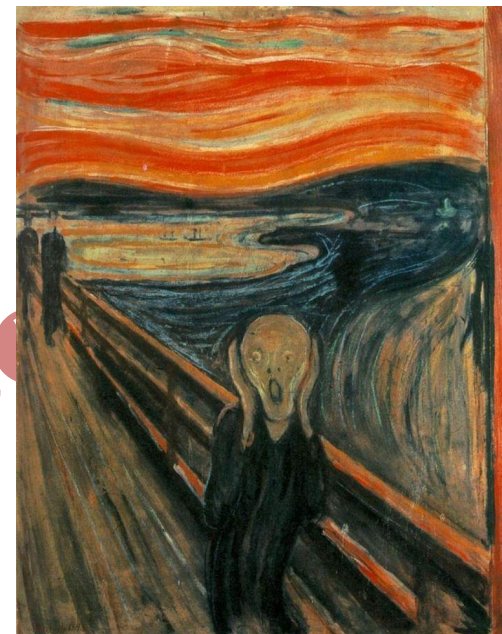
Хормоните са освободени от клетки съединения, които **повлияват клетки в друга част на тялото.** Дори много малко количество хормон променя клетъчния метаболизъм. По същество, **хормонът е химичен известител, куриер носещ сигнал от една клетка до друга.** Хормоните в животните се транспортират често с кръвта.

Основната роля на адреналина е в реакцията на организма към стрес. Когато сме опасно застрашени, в критичен момент или в силна възбуда, надбъбречната жлеза секретира адреналин и от тук "Адреналинова треска". Тя се отключва от застрашаване на живота, заплахата, възбуда и стресови промени в обкръжението, като много висок шум, ярка светлина, висока температура.

Когато се намира в кръвообращението, **адреналинът** бързо подготвя тялото за действие в критични ситуации. Хормонът покачва сърдечния дебит (ускорен пулс), увеличава кръвния поток към мускулите, с което се повишава снабдяването им с кислород, покачва нивото на глюкоза в кръвта (разграждай гликоген!) – доставя се повече кислород и глюкоза към мозъка и мускулите. В същото време потиска други некритични физиологични функции, в частност храносмилане.

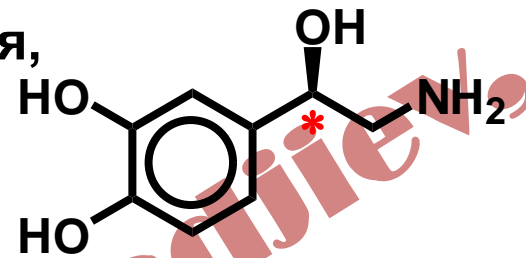


В медицината, адреналин се прилага в спешни случаи, като сърдечен арест, анафилактичен шок (тежка алергична реакция), сърдечно-белодробна реанимация, бронхоспазми и др.



Викът
Е. Мунк, 1893

Норадреналин – катехоламин с двойствена роля, като хормон и невротрансмитер и подобно на адреналин физиологично въздействие.

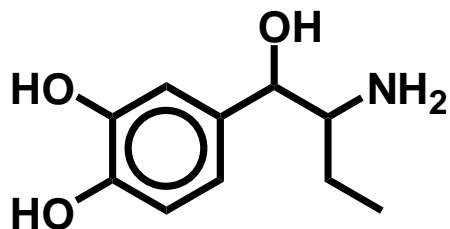


(В химичната номенклатура, **нор-** означава с една метиленова група (CH₂) **по-къса верига** и **хомо-** означава с една метиленова група **по-дълга верига**.)

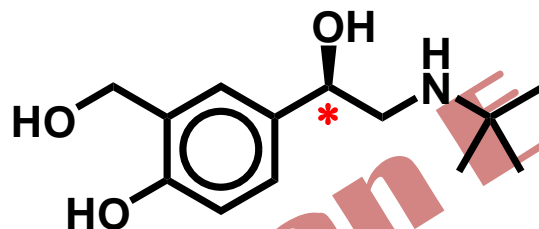
Като **хормон на стреса**, норадреналинът, влияе на мозъчни участъци, които контролират вниманието към и действия в отговор на внезапни промени в обкръжаващата среда. **Заедно с адреналина, норадреналинът** е в основата на отклика за оцеляване "бий се или бягай". **Тези хормони директно ускоряват сърдечния пулс, увеличават кръвоснабдяването на скелетните мускули и стимулират хидролизата на гликоген до глюкоза.** С всички тези физиологични промени тялото се подготвя за отговор на заплахата.

(Пример – куче и котка: огъване и изпъване на тялото, застрашително издигната опашка, настръхнала козина, разширени зеници. Бокс или спринт?...Внезапно спрял между етажите асансьор.)

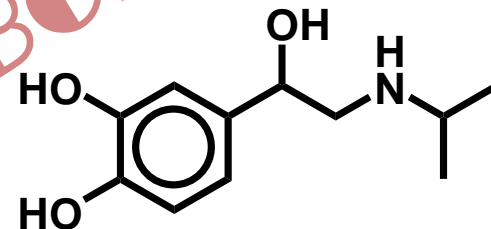
Синтетичните, заместени **фенилетиламини** са широк и разнообразен клас съединения, който включва **стимуланти**, **халюциногени**, **ентактогени** (пораждат чувствителност и общителност), **аноректици** (потискат апетита), **антидепресанти** и **бронходилатори**. Някои от тях са или имитират катехоламини, подобни на норадреналин и адреналин.



Етилнорадреналин



Левосалбутамол
(рацемичен: Салбутамол, Албутерол)

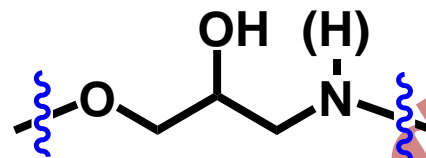
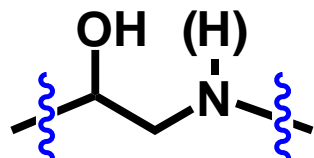


Изопротеренол

Етилнорадреналин е стар бронходилатор, използван като HCl сол при бронхиална астма. **Салбутамол** е кратко действащ агонист на β_2 -адренергичния рецептор. Лекарството се използва за облекчение на бронхоспазми при астматични състояния и хронична обструктивна белодробна болест.

Изопротеренол е бета адренергичен агонист. Той е структурно подобен на адреналина, но действа селективно на бета рецепторите като активира еднакво β_1 - и β_2 -рецепторите. Използва се главно за овладяване на брадикардия (по-малко от 50 пулс) или сърдечен блок.

β -Блокери на основата на 3-амино-1,2-пропандиол



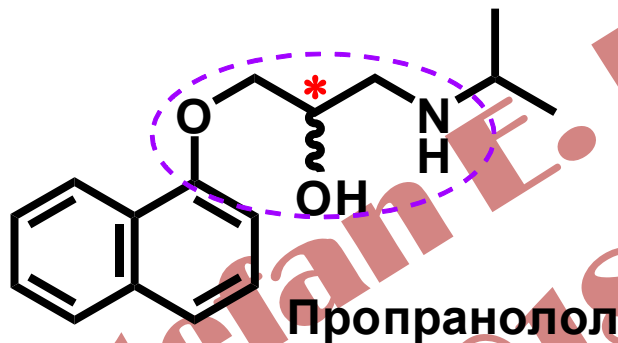
фрагмент от 2-амино-1-арилетанол 3-амино-1,2-пропандиол

Последните показани биогенни амини и лекарства съдържат фрагмент от 2-амино-1-арилетанол, с който се въздейства като агонист на β -рецепторите. С модификации на фрагмент от 3-амино-1,2-пропандиол (фармакофор; дефиницията следва) се постига обратното, антагонистично действие – блокиране на β -рецепторите.

Бета-блокери (β -блокери, β -адренергичен блокиращ агент) е лекарство в кардиологичната практика за овладяване на сърдечна аритмия и за предпазване от повторен миокарден инфаркт, както и (в предишни години) срещу хипертония.

β -Блокерите са антагонисти, които блокират рецепторите на катехоламини (адреналин и норадреналин) в клетките на сърдечния мускул, артериите, бъбреците, дихателните пътища. Някои β -блокери са селективни за определен тип рецептори.

В 1964 г. Сър Джеймс Блек синтезира първите клинично съществени β -блокери, **Пропранолол** и Пронеталол, които са успешни срещу *ангина пекторис* (стенокардия). След тях са въведени в практиката много аналози с фино модулирана активност и селективност.



Някои специалисти считат това постижение за най-важния принос към клиничната медицина и фармакология на 20^{ТИ} век, което мнение се подкрепя от присъдената в 1988 г. Нобелова награда за физиология или медицина.

(Забележете: наименованията на следните β -блокери завършват с **-олол**. ! Разлика между фармацевтично и химично, номенклатурно име: 2 x -ОН група, но не е -диол.)

Нобелова награда за физиология или медицина, 1988 г., "за техните открития на важни принципи в лекарствената терапия"



Сър Джеймс Блек
Шотландски лекар и фармаколог – открил **Пропранолол** и синтезирал **Циметидин**.



Антагонист на H_2 -рецептори, който инхибира производството на стомашна киселина.



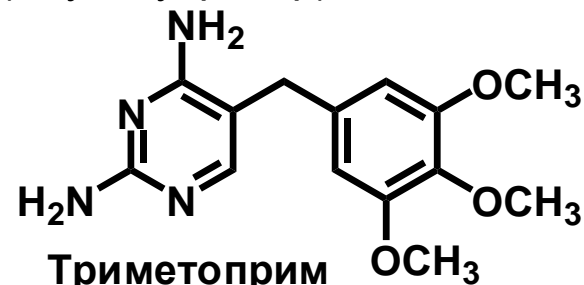
Гертруде Елайън Американска биохимичка и фармаколожка, разработила няколко нови лекарства, които по-късно водят до **AZT** – лекарството срещу СПИН.



Едно от най-често употребяваните антивирусни лекарства е аналог на гуанозина.

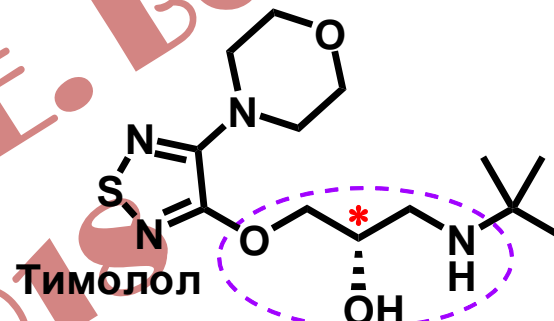
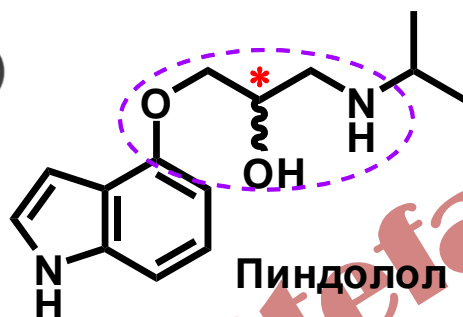
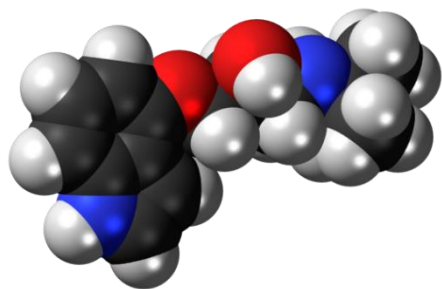
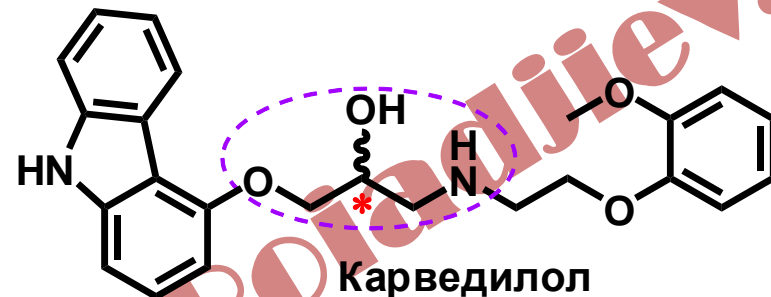
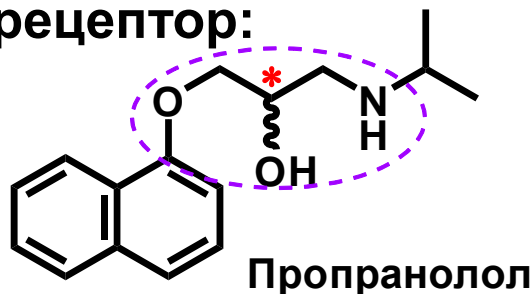


Джордж Хитчингс
Американски лекар, работил дълго и задълбочено по химиотерапията. **Алопуринол** (срещу подагра); **Меркаптопуриин** (имуносупресор).



Антибактериално, заедно със сулфа-препаратите. Те са селективни инхибитори на дихидрофолат редуктазата.

Примери за **неселективни β -блокери** – антагонисти на бета адренергичен рецептор:



Всички се използват за овладяване на хипертония.

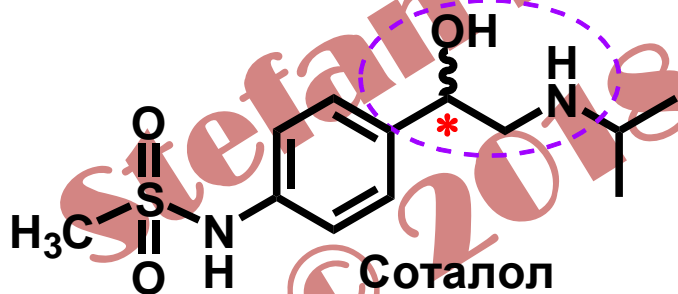
Пропранолол – за справяне с аритмия и превенция на вторичен миокарден инфаркт.

Карведилол е от трето поколение средство за лекуване на сърдечна недостатъчност.

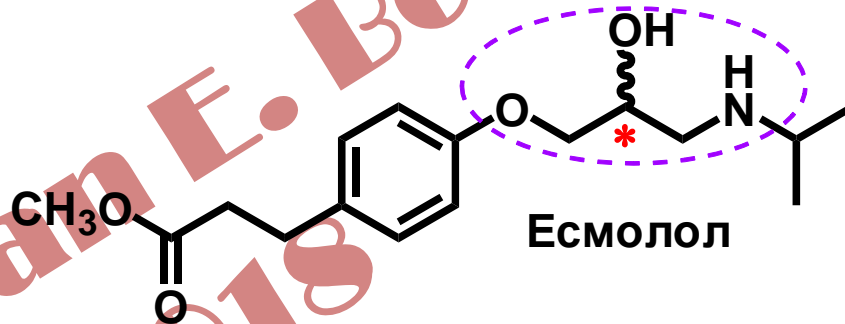
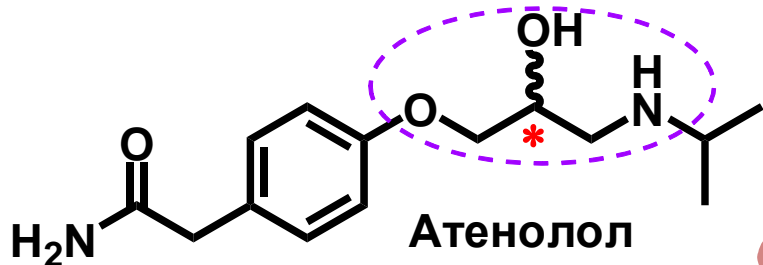
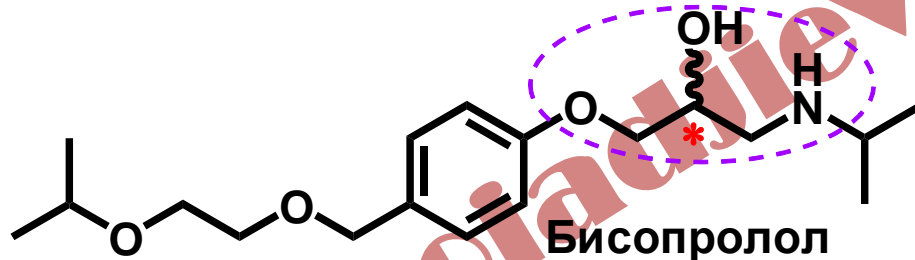
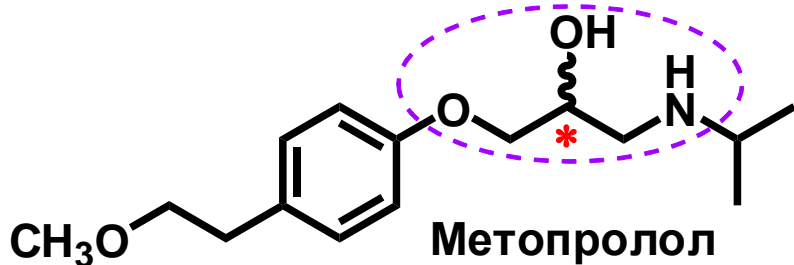
Тимолол се използва в очни капки срещу глаукома, в енантиомерно чиста форма. Той е в списък на основни лекарства за базова здравна система.

(Забележете усложняването в структурата от индолил в **Пиндолол** към карбазолил в Карведилол.)

Към неселективните β -блокери спада също **Соталол**, който е производно на 2-амино-1-арилетанол. Съединението инхибира каналите за калциеви йони в клетките на сърдечния мускул. Намаляването на интрацелуларния Ca^{2+} води до спад на електричния сигнал за свиване на мускула и това дава възможност на естествения механизъм да коригира аритмичен пулс. Използва се в тежки случаи на аритмия и срещу хипертония.



Примери за селективни β_1 -блокери:



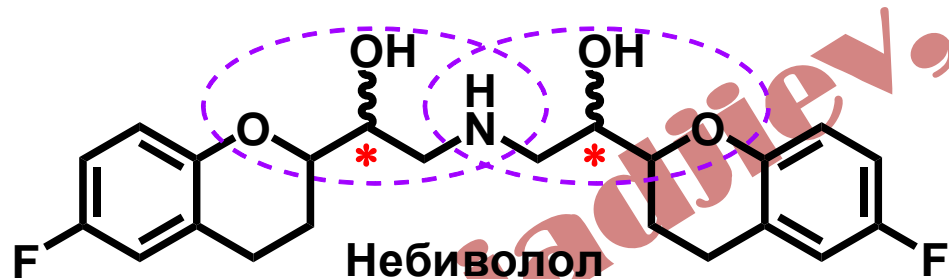
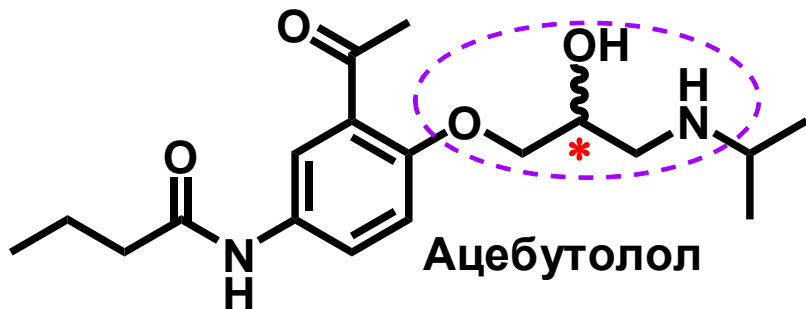
Всички понижават кръвното налягане и са ефективни срещу хипертония.

Метопролол действа срещу тахикардия (пулс > 100/мин) и за предпазване от следващи сърдечни проблеми след инфаркт.

Бисопролол се използва в случаи на стенокардия и сърдечна недостатъчност. Той е в списък на най-съществените лекарства за базова здравна система.

Атенолол се прилага в случаи на тахикардия и хипертония.

Есмолол е кратко действащо антиаритмично средство.



Ацебутолол се прилага в случаи на аритмия и хипертония.

Екскретира се след метаболиране в черния дроб (полуживот 3-4 часа) до активен метаболит с по-дълъг полуживот.

Съединението е липофилно и поради това може да пресече кръвно-мозъчната бариера.

Небиволол е по-нов (в практиката от 2001 г.) препарат, който освен ефект върху сърцето се откроява с факта, че разширява кръвоносните съдове. Съединението е нитровазодилатор, от усилване действието на NO (азотен моноксид).

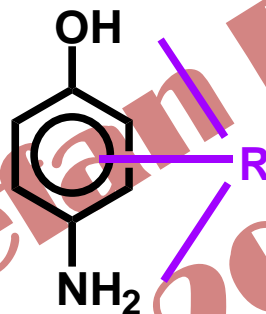
(За ролята на NO в кръвоносното разширяване в гладката мускулатура е присъдена Нобелова награда за физиология или медицина, 1998 г. Виагра (англ. Вайгра) действа по такъв механизъм и е сложен сулфонамин.)

Аминофеноли и парацетамол

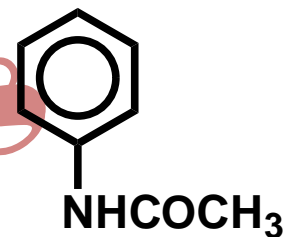
Производни на **p-аминофенола** са сред първите **аналгетични** лекарства (болкоуспояващи, painkiller). Те са разнообразна група лекарства, които **облекчават болка** (постигат **аналгезия**, терминът произлиза от гръцки *an-* "без" и *algos* "болка"). Различават се наркотични и ненаркотични **аналгетици**. Към последните спада парацетамола.



p-аминофенол



модификации

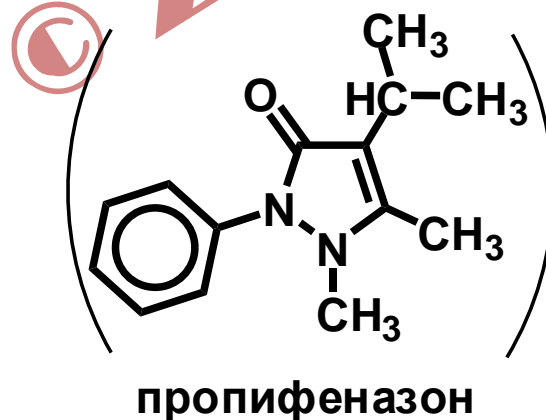
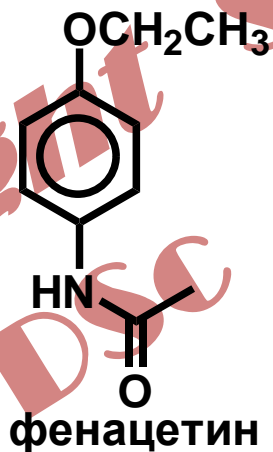


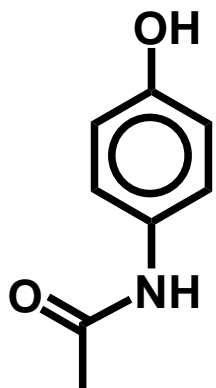
ацетанилид

Ацетанилид е производно на анилин, първото синтетично съединение със случайно открито **аналгетично** и **антипиретично** действие. Бързо е въведено в медицинската практика, 1886 г. Поради неприемливи токсични ефекти то ускорява търсене на по-малко токсични аналози на базата на анилина.

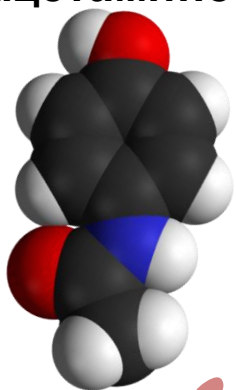
Антипиретик – (буквално "срещу огъня") е лекарство, което понижава телесната температура, напр. в състояние на треска.

Фенацетин , N-(4-етоксифенил)ацетамид , е въведен още в 1887 г. главно като аналгетик, но също е един от първите синтетични препарати на пазара потискащи висока температура. Исторически се счита, че съединението е също първият аналгетик без антивъзпалителни свойства. По-късно прилагането му като аналгетик намалява поради вредни странични ефекти. Популярна търговска марка с фенацетин беше **Saridon®** (болкоуспокояващо от фирмата Roche), която е била реформулирана в 1983 г. без фенацетин със съставки пропифеназон (1,5-диметил-2-фенил-4-(2-пропил)пиразол-3-он), **парацетамол** и кофеин.





парацетамол
(ацетаминофен)



Парацетамол (ацетаминофен) е много широко използван аналгетик и антипиретик без рецепта (редуцира болка и висока температура). Фармакологично представлява COX-2 инхибитор. Обикновено се прилага за облекчаване на **главоболие**, мигрена, зъбобол, мускулни болки. Основна съставка е на редица средства, „лекове“ за „настинка“ и грип. В комбинация с нестероидни противовъзпалителни лекарства (**NSAID** от **non-steroidal anti-inflammatory drug**) или опиоидни аналгетици, парацетамолът може да се предпише за овладяване на много по-сериозна болка, каквато съпътства рак.

Както фенацетинът, така и парацетамолът, който всъщност е активният метаболит на фенацетин, са ефективни алтернативи на аспирина (но не намалява възпаление както аспирина).

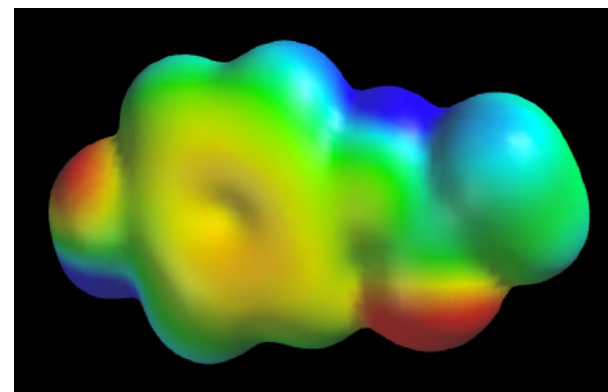
Парацетамолът не дразни стомаха, не засяга кръвната коагулация както NSAIDs, или бъбречната функция.

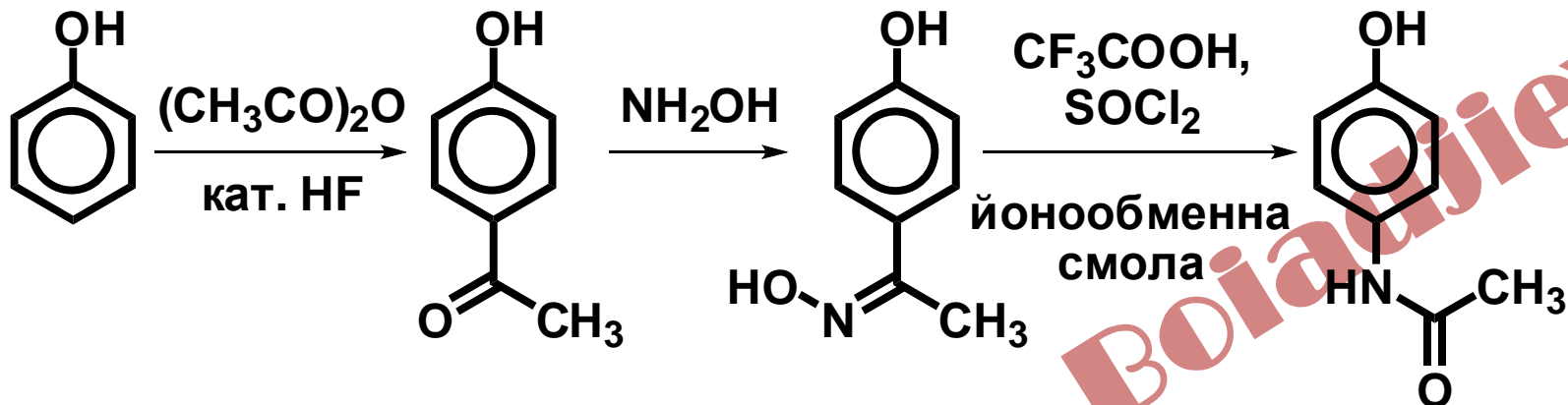
Парацетамолът се толерира добре, трудно е да се свръхдозира и няма значителни странични ефекти.

Индустриално парацетамол се синтезира по няколко начина започвайки от фенол, който се нитрира, *o*- и *p*-изомерите се разделят лесно чрез дестилация с водна пара, *para*-нитрофенолът се редуцира (в промишлеността – каталитично хидрогениране; в лаборатория – може с NaBH_4) и *para*-аминофенолът се ацетилира с оцетен анхидрид.

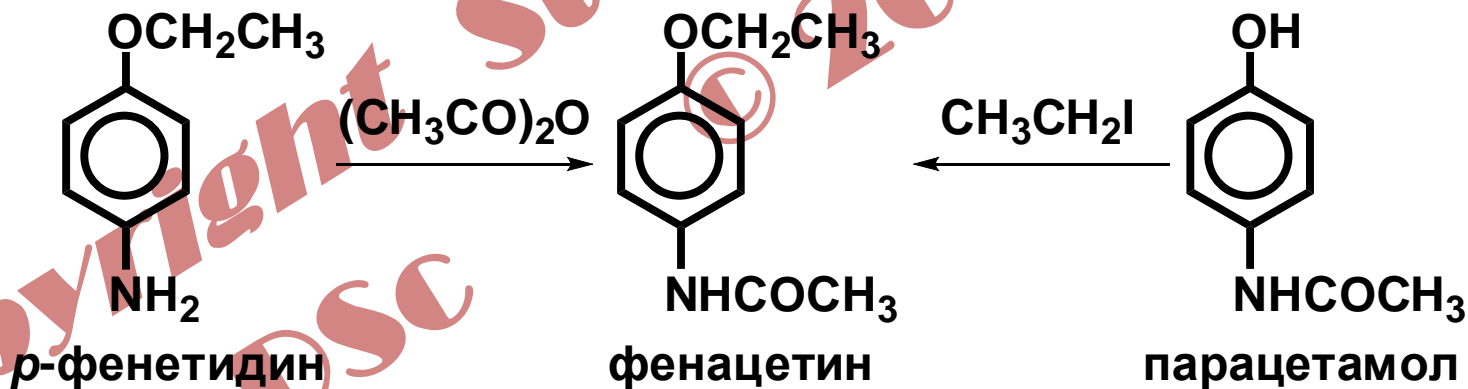


Карта на електростатичния потенциал в парацетамол.





Разработен е индустриален "зелен" синтез на фирмата Höchst, който включва Фридел-Крафтс ацетилиране (катализатор HF) на фенол, превръщане на кетона в кетоксим и киселинно катализирана Бекманова прегрупировка.



Ацилиране и алкилиране на *p*-аминофенола позволява редица модификации. Всъщност, парацетамолът е активният метаболит на фенацетин и ацетанилид.

Много търговски формулировки съдържат парацетамол, който се счита безвреден, дори в големи дози (твърде много синоними).

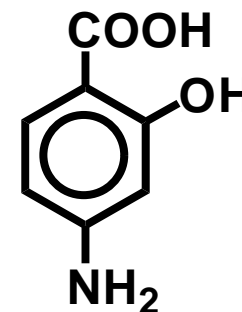
Парацетамолът е екстремно токсичен за котки и не бива да им се дава в каквито и да са ситуации. Котките нямат необходимия ензим глюкуронозил трансфераза за да се метаболизира и отстрани лекарството и дори част от таблетка може да се окаже фатална.

Има известна загриженост от опасни последици от приемане на парацетамол заедно с алкохол.



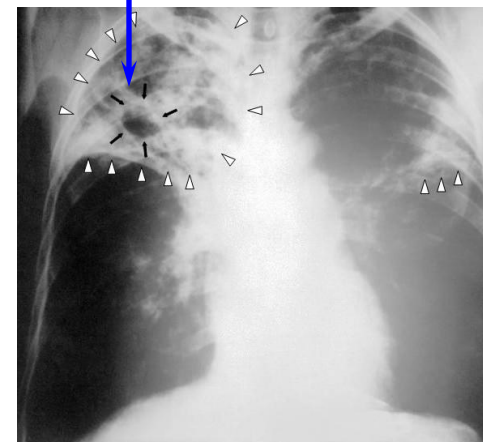
p-Аминосалицилова киселина; 4-амино-2-хидроксибензоена к-на
Фармакофорът в салицилатните лекарства е бил разнообразно модифициран по COOH и OH с цел да се намерят по-активни и по-малко токсични аналози с подобни аналгетични, антипиретични и противо-възпалителни свойства. Заместване на бензолното ядро е било също изследвано.

Съединението (**PAS** , **para-aminosalicylic**) е **антибиотик** използван **за лечение на туберкулоза**. Лекарството е въведено в клинична употреба през 1948 г. То е вторият открит ефективен антибиотик за справяне с туберкулоза, след стрептомицин. PAS е по-малко активна отколкото настоящите пет първостепенни лекарства за туберкулоза (изониазид, рифампицин, етамбутол, пиразинамид и стрептомицин), но все още е полезна за лекуване на туберкулоза причинена от **микобактерии, които са резистентни към множество лекарства**.

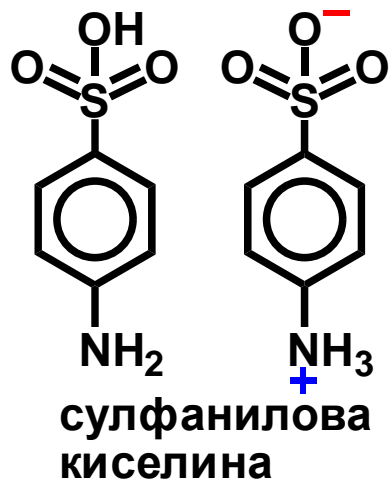


**p-аминосалицилова
киселина**

каверна



Сулфанилова киселина и нейни производни. Фармакофор.



4-Аминобензенсулфоновата (сулфанилова) к-на се синтезира чрез сулфониране на анилин. Тя е многотонажен индустриален предшественик за синтез на багрила и сулфонамидни лекарства. Лесно образува диазо съединения с широко синтетично приложение. Съществува като цвистерйон (вътрешна сол) за разлика от ПАВА и затова е с необичайно висока т.т.

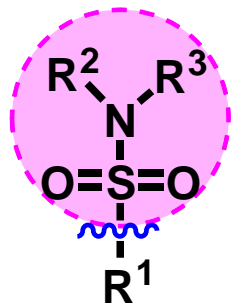
Сулфаниламидът, модифициран по $-S-NH_2$ групата, е в основата на разнообразни сулфонамидни лекарства. Пронтозил (предшественик, който освобождава сулфонамид) е първият търговски (Bayer, IG Farben) антибактериален антибиотик с широк спектър на действие срещу Грам-положителни коки, но не срещу ентеробактерии.



сулфаниламид

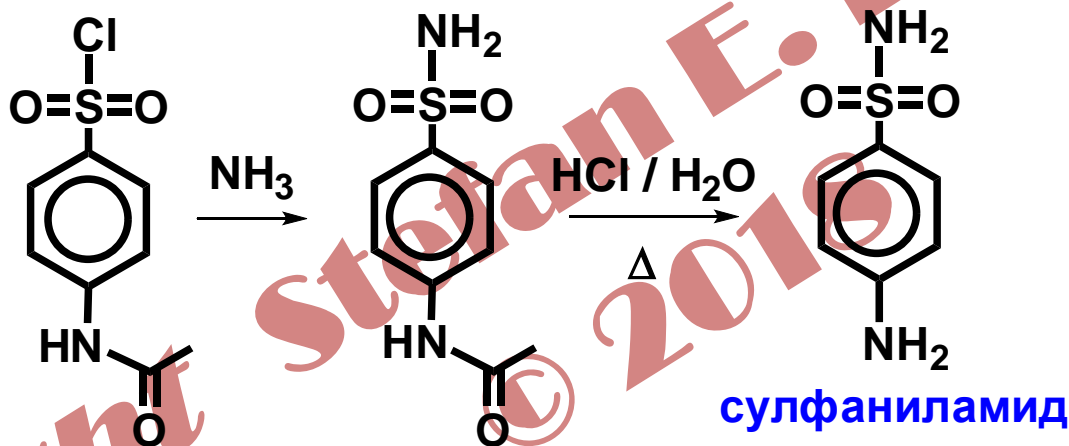
Герхард Домаг
Нобелова награда за физиология или медицина 1939 г. "за откриване антибактериалния ефект на пронтозил"





сулфонамидна група

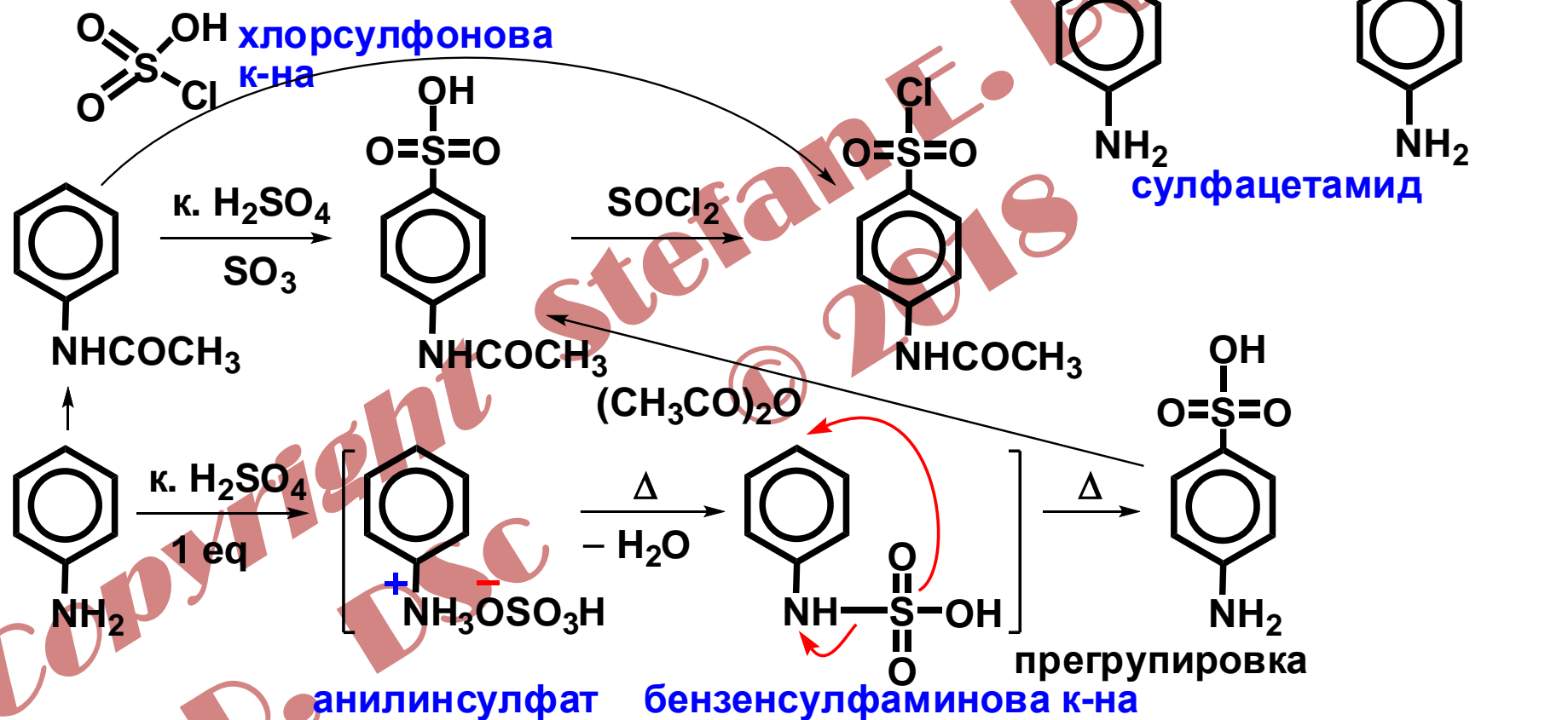
Сулфонамидите са първите (преди пеницилин) антимикробни лекарства и отварят пътя за антибиотичната революция в медицината. Основната структура, **сулфаниламид** (тривиално име), се синтезира от *p*-аминобензенсулфонил хлорид и амоняк.



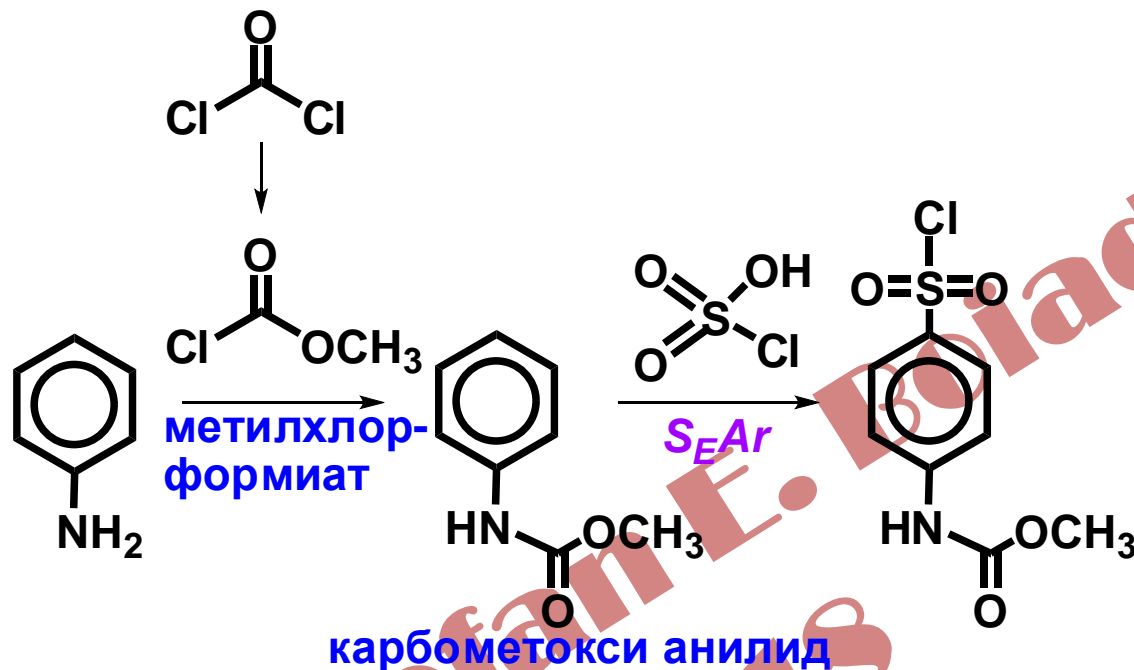
Необходима е ацетилна защита на анилиновата амино група, за да се спре възможна NH_2 атака към сулфонил хлорида от друга молекула. Защитата се сменя чрез киселинно-катализирана хидролиза. Самият сулфаниламид е бил антибактериално средство, но не се прилага повече. Терминът "сулфаниламиди" се използва за група молекули, които съдържат тези функционални групи.

Едно от най-простите заместени производни – сулфацетамид – се прилага главно срещу повърхностни, очни и кожни инфекции.

Следователно, за необходимо разнообразие трябва да се синтезира ***p***-(ацетиламино)бензенсулфонил хлорид.



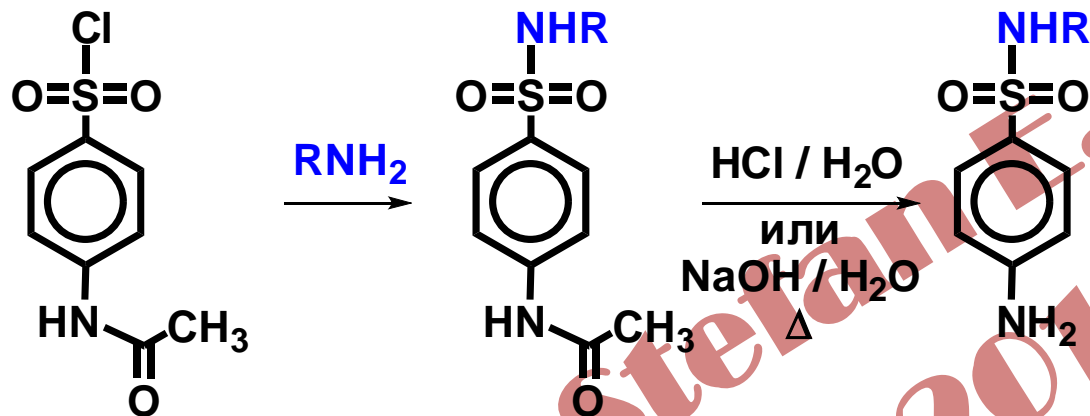
Излишък H_2SO_4 в метода използващ прегрупировка дава *мета*-сулфониране, защото NH_3^+ е дезактивираща и *m*-ориентант.



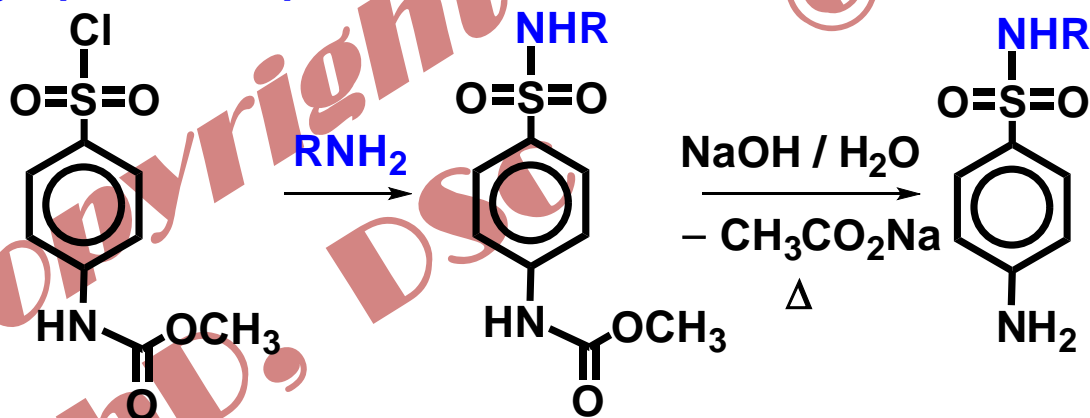
Вероятно най-рационалният и икономичен метод за промишлен синтез на N-защитен хлорид на сулфаниловата киселина използва метоксикарбонилна защита преди сулфонирането с хлорсулфонова киселина. След получаване на сулфонамид, защитата се сменя по-лесно от ацетилната.

Сулфонирането по S_{EAr} е възловата стъпка във всички подходи за синтез на сулфамидни лекарства.

Ценни антибактериални лекарства с фино настроено действие са били получени чрез множество вариации на амина, **R**, в сулфонамидната група. Бензеновото ядро обикновено няма трети заместител и е със свободна NH_2 група. Карбоксамиди с аналогична на сулфонамид структура нямат подобно действие.



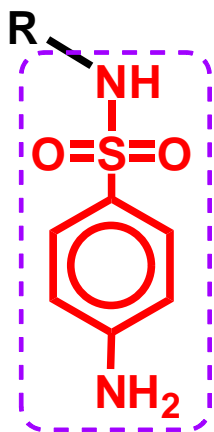
4-(ацетиламино)бензен-сулфонил хлорид



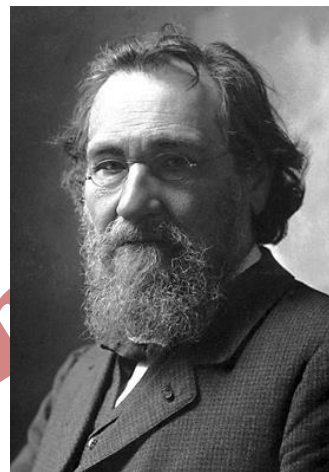
4-(метоксикарбониламино)-бензенсулфонил хлорид

Забележете, че хидролизата на амида става в присъствие на сулфонамидна група, защото тя се хидролизира много по-бавно.

В следните изброени антибактериални лекарства се съдържа фрагментът на заместен сулфониламид. Той придава характерната активност на тези съединения и се нарича **фармакофор**.



фармакофор



Пол Ерлих заедно с Иля Мечников
Нобелова награда за физиология или медицина 1908 г.
"признание за тяхната работа по имунитета"

Терминът **фармакофор** е бил дефиниран първо от **Пол Ерлих** (учен в областите хематология, имунология и химиотерапия) в 1909 г. като "молекулен скелет, който носи (*phoros*) съществените характерни черти, отговорни за биологичната активност на едно лекарство (*pharmakon*)".

С развитие на теорията и практиката в органичната, биоорганичната химия и биохимията, тази дефиниция е осъвременена: "комплект структурни белези (групи, електронна плътност и т.н.) в една молекула, който се разпознава от рецептор и е отговорен за биологичната активност на молекулата".

Понастоящем дефиницията на IUPAC за фармакофор е:

"ансамбъл от стерични и електронни характеристики, който е необходим да осигури оптимални супрамолекулни взаимодействия със специфична биологична мишена и да приведе в действие (или блокира) нейния биологичен отговор".

("Супрамолекулен" означава "надмолекулен"; отнасящ се за няколко молекули. Биологичните системи често са супрамолекулни, напр. двойната спирала на ДНК.)

Сулфонамиди

Биологичното действие на тези лекарства се дължи най-общо на конкуренцията с *p*-аминобензоена к-на, **РАВА**, която се използва от микроорганизмите за синтез на фолат (фолиева к-на).



p-аминобензоена к-на
РАВА

Понякога РАВА се нарича витамин Вх, но тя не е в действителност витамин. В хората РАВА се получава нормално от *E. coli* бактерии в дебелото черво и затова РАВА не е съществена за човешкото здраве хранителна съставка.

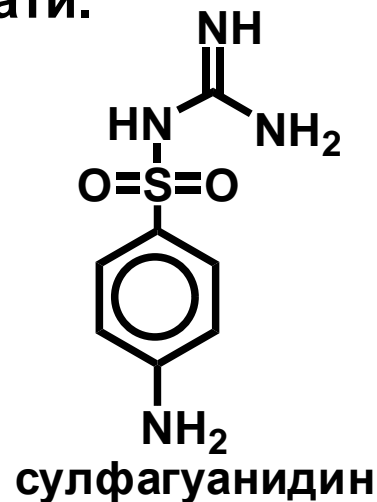
Сулфонамидите имат подобна на РАВА структура и антибактериалната им активност се дължи на възпрепятстване превръщането на РАВА във фолат и използването му от бактериите. **Хората не могат да синтезират фолат от РАВА.** Необходимостта от фолат в бозайниците трябва да се задоволи с готов, съдържащ се в храната фолат. **Микроорганизмите – нашественици, които се опитват да използват сулфонамид вместо РАВА за синтез на фолат престават да се делят.** Бактерицидното действие на сулфонамидите не засяга по същество човешкия метаболизъм.

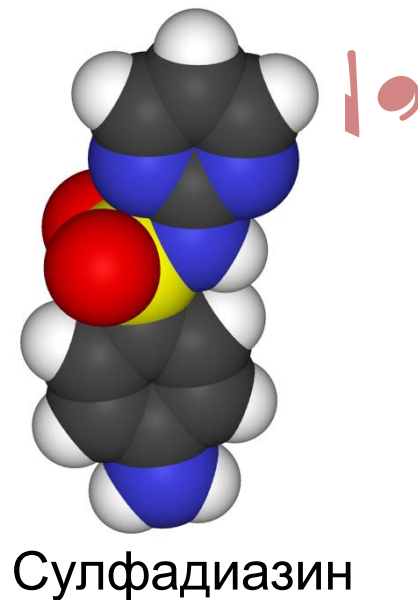
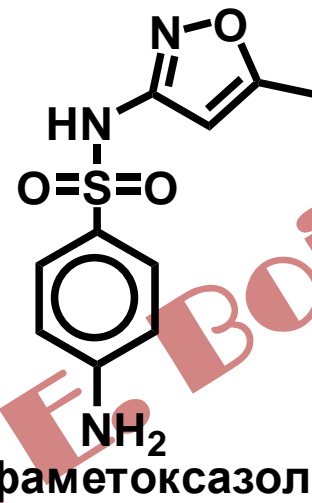
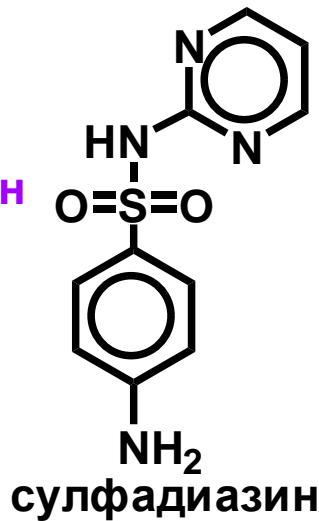
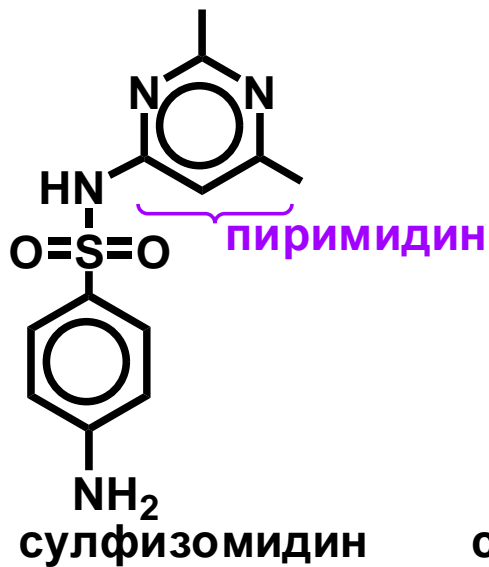
Сулфонамиди не могат да се използват от бактериите за синтез на фолат. Техните ензими не различават ПАВА от сулфонамиди, чиято абсорбция води до инхибиране продукцията на фолат и се прекратява растежът на микроорганизма. Бактериите не се унищожават пряко (убиват), а се блокира развитието и размножаването им, затова сулфонамидите са препарати с **бактериостатично действие**. Естествените имунозащитни механизми у приемния организъм могат да се справят с инфекцията когато бактериалният растеж и репродукция са по-бавни.

Сулфонамидите не увреждат човешкия метаболизъм (относително казано, тъй като нарушават естествения баланс на присъща микрофлора в червата), защото хората не синтезират фолат. Той се приема с храни, като спанак и салати.

Примери за сулфонамиди:

Сулфагуанидинът е антибактериално лекарство срещу чревни инфекции, вкл. бактериална дизинтерия.





Сулфизоמידин

Кратко действащо антибактериално лекарство.

Сулфапиридин

(кратко действащо) Не се предписва повече за

хора, но е любопитно да се отбележи, че бактериална пневмония у сър Уинстън Чърчил е била успешно излекувана. Поради ниска разтворимост има риск от кристализацията му в пикочния мехур или уретрата, което може да води до болки или блокиране.

Сулфадиазин

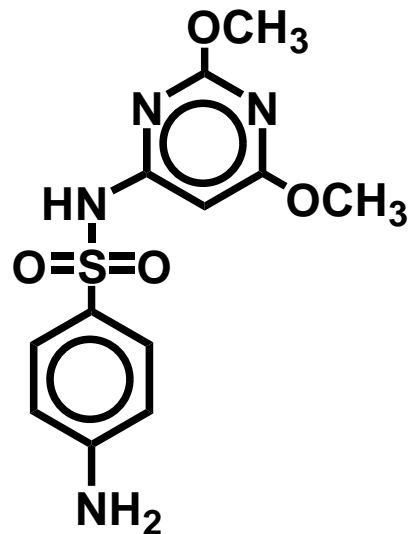
Антибиотик с междинно по продължителност

действие. Обикновено се прилага за лекуване инфекции на пикочните пътища.

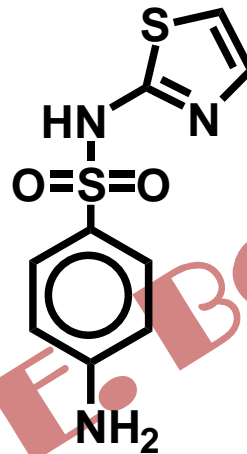
Сулфаметоксазол

Заедно с Триметоприм (в Бисептол) е

комплексно антибактериално лекарство срещу редица тежки инфекции.



сулфадиметоксин

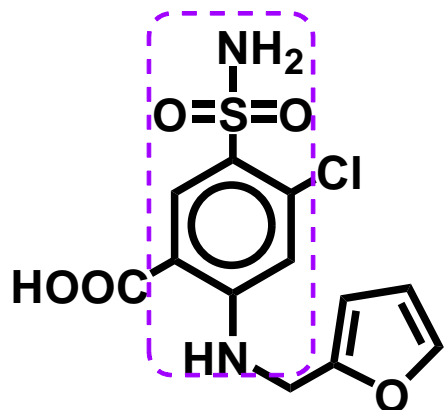


сулфатиазол

Сулфадиметоксин (Депосулфамид) Дълго действащо антибактериално лекарство срещу тонзилит, бронхит, инфектирани рани.

Сулфатиазол Старо сулфонамидно лекарство, което е било използвано често като устно и местно (по охлузвания) антибактериално средство, докато са били открити по-малко токсични алтернативи.

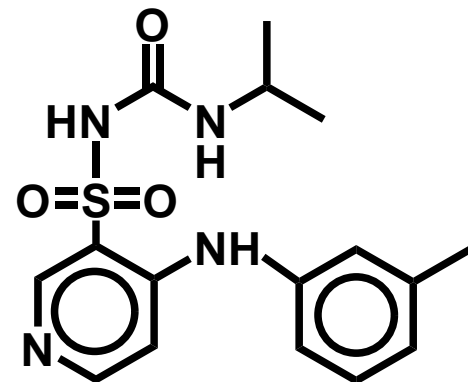
Сулфониламиден фрагмент се среща и в лекарства с друго физиологично действие.



фуросемид

Фуросемид Бримков диуретик (бримка на Хенле в бъбрек). Пречи на реабсорбцията на Na^+ , което е свързано с отделяне на повече вода. Прилага се при сърдечна недостатъчност и едема.

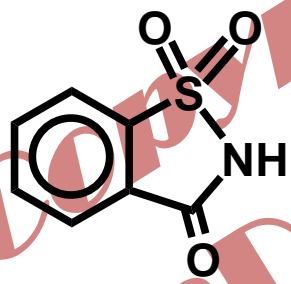
Торасемид (в Торазидекс) е по-нов, сигурен и ефективен бримков диуретик. Има потенциални предимства пред Фуросемид, който е ототоксичен.



торасемид

Сулфонамидна група се съдържа в **Захарин**, който е изкуствен подсладител (E954). Съединението не предоставя енергия (не е хранително), но е много по-сладко от захарозата (сукроза).

Понастоящем други синтетични подсладители са аспартам (E951) и сукралоза (Splenda, E955).



захарин

***Copyright* Stefan E. Boiadjiev, PhD**
© 2018