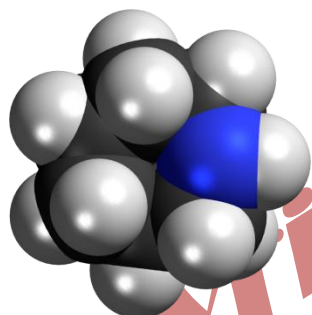


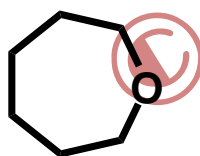
***Copyright* Stefan E. Boiadjiev, PhD**
© 2018

41. Хетероциклени съединения с по-големи пръстени. Бензазепини, diaзепини и бензодиазепини. Галантамин. Катенани, ротаксани и молекулни възли. Представители на алкалоиди. Макролиди.

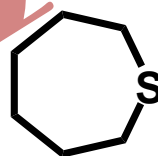
Напълно наситеният седемчленен хетероцикъл с един азотен атом е **азепан**. Аналозите с O и S се наричат съответно, **оксепан** и **тиепан**.



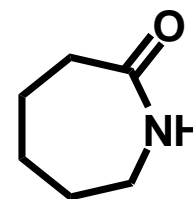
азепан



оксепан



тиепан



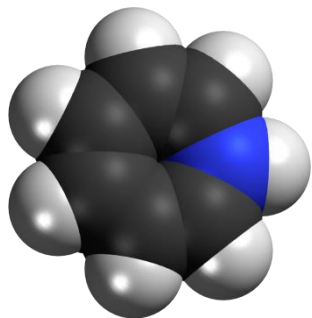
ε-капролактамазепан-2-он

Те са стабилни, с типично поведение на вторичен амин, етер и тиоетер.

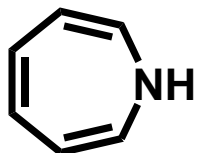
Най-известното производно на азепана е капролактамаът, Тема 45.

Бензазепини, diaзепини и бензодиазепини

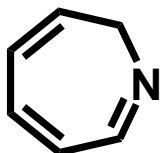
Когато всички С атоми в пръстена са sp^2 хибридизирани, съединението се нарича **1H-азепин**. Той е нестабилно, червено масло. Възможни са негови тавтомерни 2H-, 3H- и 4H- форми.



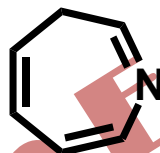
(некоректна)



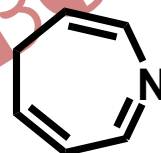
1H-азепин



2H-азепин



3H-азепин

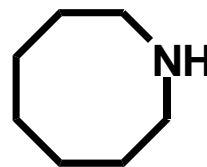


4H-азепин

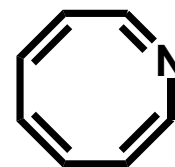
Съответните O и S аналози са **оксепин** и **тиепин**.

Хетероциклите от подзаглавието са получили неотдавна специално внимание поради разнообразна биологична активност на техни производни.

Хомолози с по-големи пръстени са посочени само информативно.

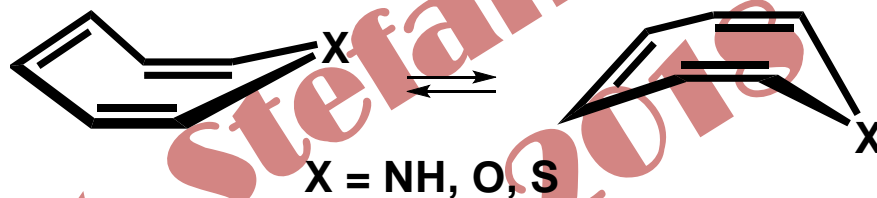


азокан
(азациклооктан)



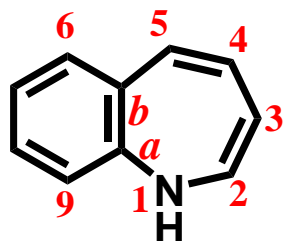
азоцин

1*H*-Азепинът е получен за пръв път в 1963 г., но е характеризирани едва в 1980 г. Този тавтомер е стабилен само няколко часа в разтвор при – 78°C (полимеризира и тавтомеризира до 3*H*-тавтомера). Както може да се предположи и е потвърдено от експеримент и квантовохимични изчисления, 1*H*-азепинът не е планарен и не е антиароматна система (8 e⁻). π-Делокализацията е подобна на линейен полиен и не включва свободната електронна двойка на азота.

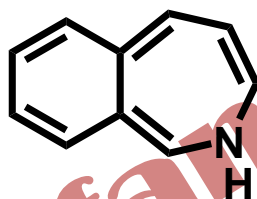


Барьерата за инверсия е оценена на < 5 kcal.mol⁻¹.

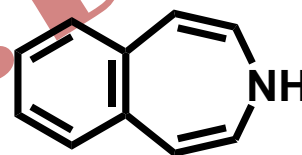
Анелиране към седемчленните хетероцикли на ароматни или хетероароматни пръстени води до огромно разнообразие хетероциклени системи, напр. бензазепини, които не са познати като незаместени съединения.



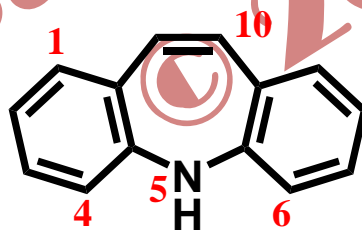
1H-бензо[b]азепин



2H-бензо[c]азепин



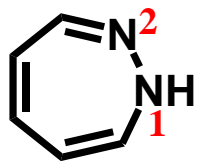
3H-бензо[d]азепин



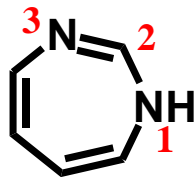
5H-добензо[b,f]азепин

Много съединения с модифицирана структура от този тип въздействат на рецептори за биогенни амини и затова са психотропни и невротропни агенти.

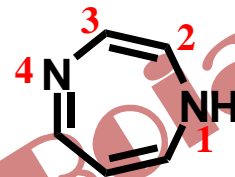
Диазепини Те са седемчленни хетероцикли с два азотни атома и три двойни връзки. В по-сложни структури са възможни и други тавтомерни форми.



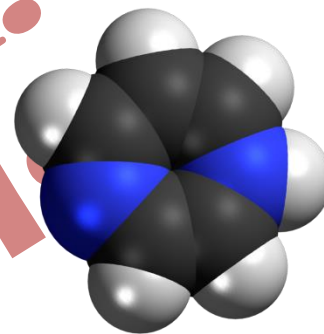
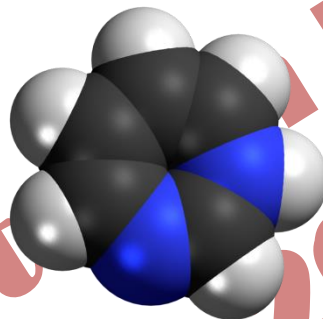
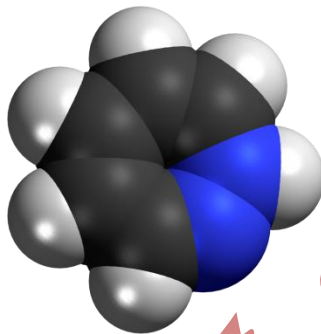
1H-1,2-дiazепин



1H-1,3-дiazепин



1H-1,4-дiazепин

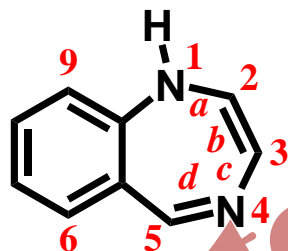


Анелиране на бензеново ядро към всеки от изомерните diaзепини може да стане по няколко възможни начина, което дава разнообразие от бензодиазепини.

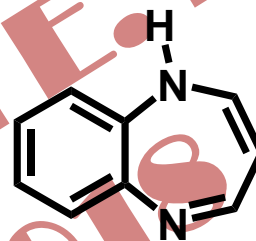
Бензодиазепини

Те се класифицират в четири главни групи:

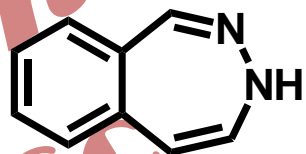
- 1,4-бензодиазепини
- 1,5-бензодиазепини
- 2,3-бензодиазепини
- 2,4-бензодиазепини



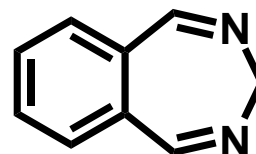
1H-1,4-бензодиазепин



1H-1,5-бензодиазепин



3H-2,3-бензодиазепин



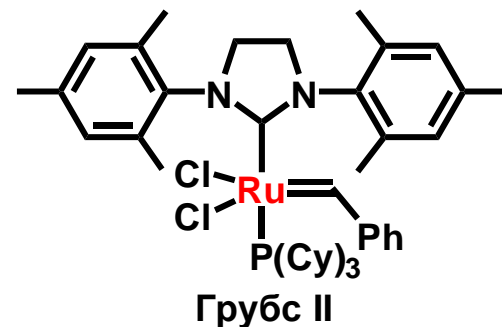
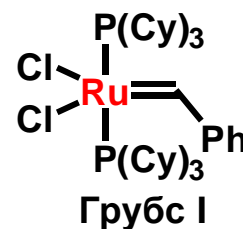
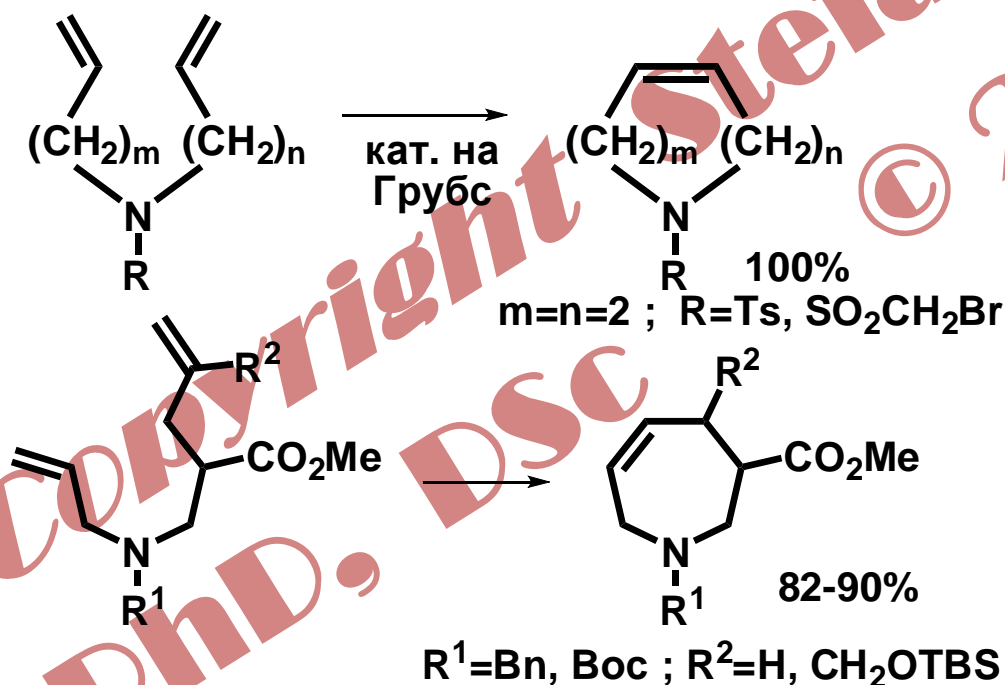
3H-2,4-бензодиазепин

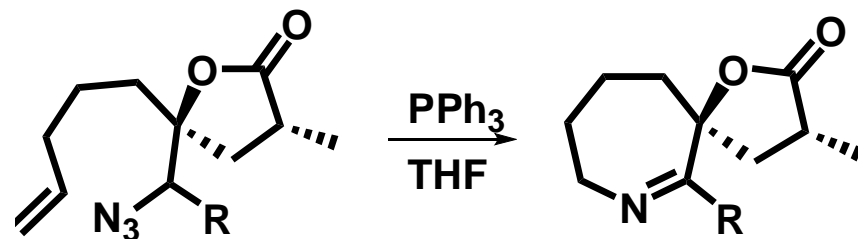
Най-важните сред тях и най-използваните в медицината лекарства са 1,4-бензодиазепините.

Синтезът на азепани, азепини, диазепини и техните бензо производни може да се постигне по много различни начини и тяхното систематизиране е извън обема на този курс.

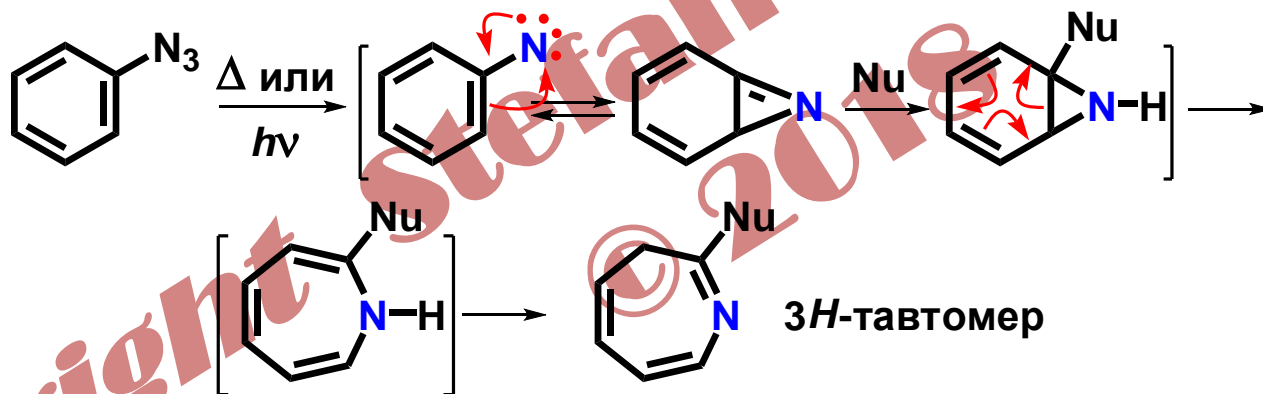
Формирането на 7-членен пръстен с N атом чрез циклизация е най-удобният и често прилаган метод.

Пръстен затваряща метатеза на алкени (виж Тема 06) с катализатор на Грубс е ефективен подход.



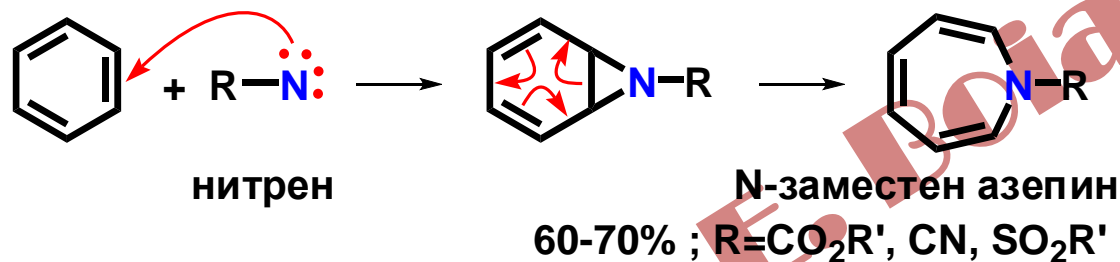


Вътрешномолекулно вмъкване на нитрен (от термолита на азид, Щаудингер) е друг подход към тетраhydroазепини и азепини.



Първият подход към напълно ненаситен азепин е термично разлагане на фенилазид (1912 г.), но той е дал 3*H*-тавтомер, както е било установено много по-късно.

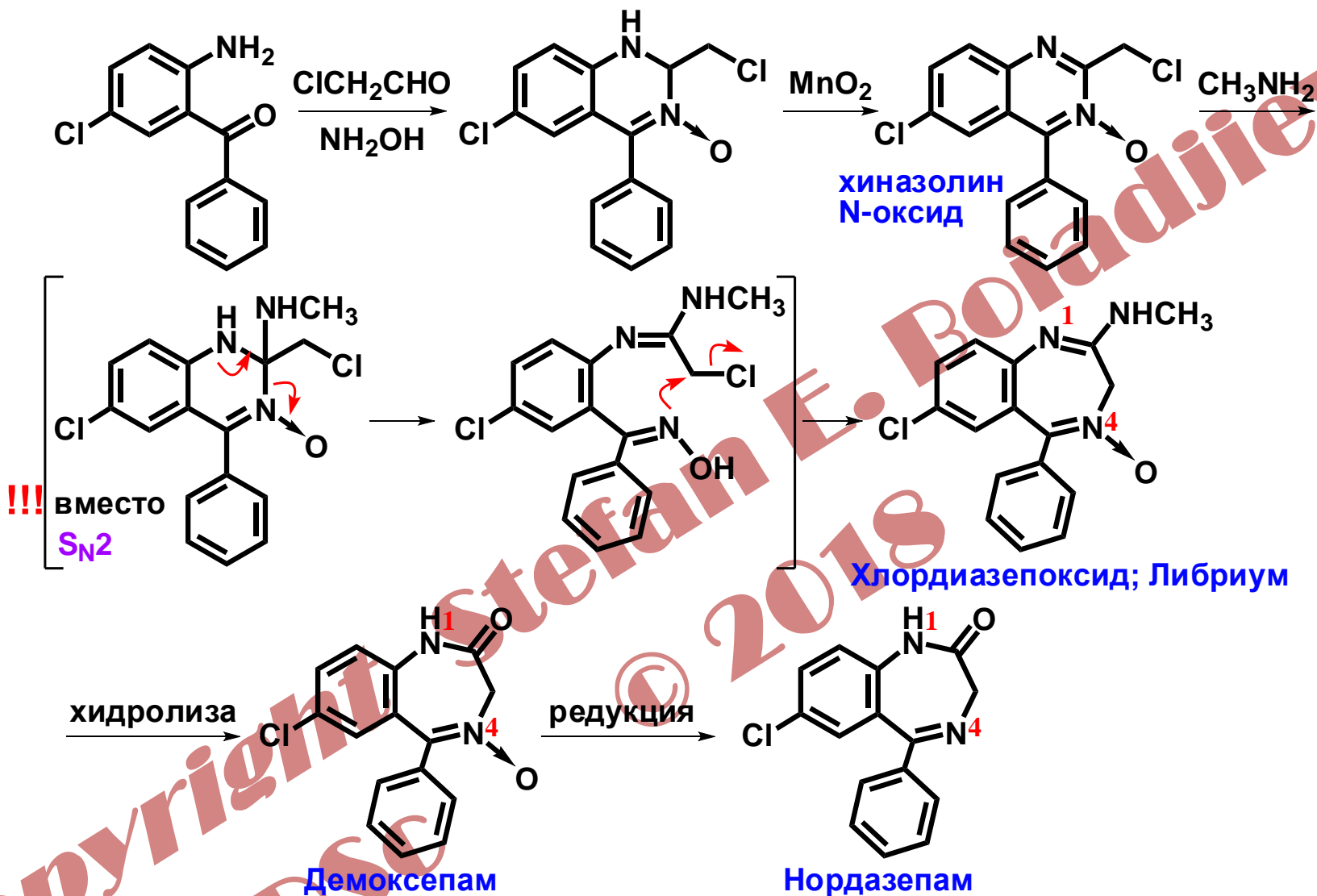
Методът е бил възприет за получаване на N-заместени с електронакцепторни групи азепини чрез междумолекулна реакция от същия тип.



Синтез на бензодиазепини

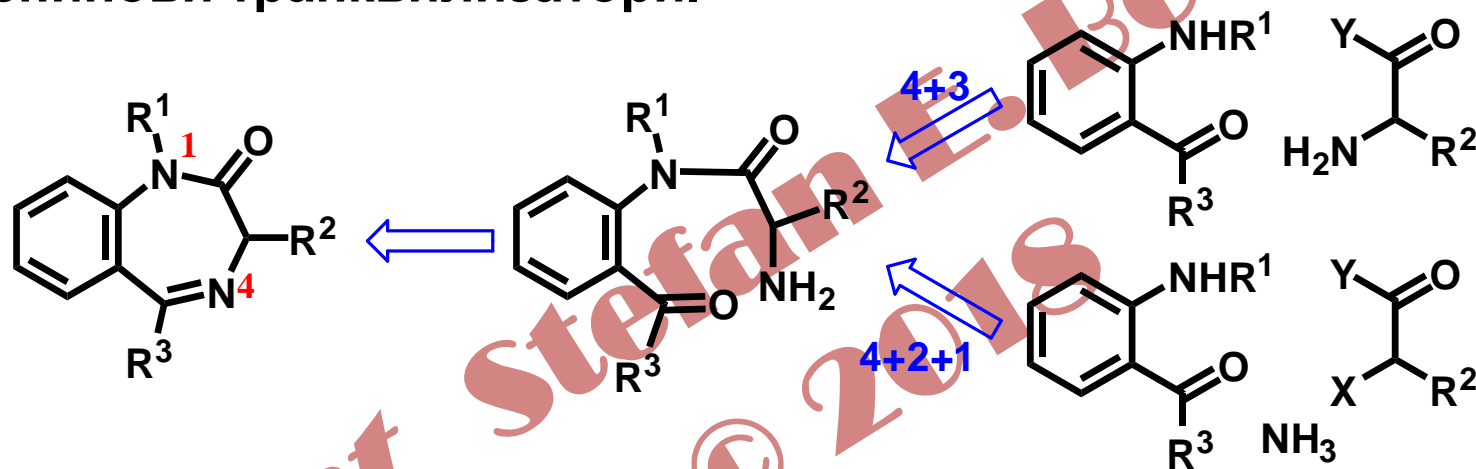
Значително по-голямо внимание, съдейки по броя патенти и статии, е било съсредоточено в разработване методи за синтез на 1,4-бензодиазепини поради техните клинични приложения.

Класическият синтез (Лео Щернбах, 1959 г., Hoffmann-La Roche) се основава на хиназолин-N-оксид, който се третира с амин. Било е установено, че вместо желаната S_N2 реакция на хлорен атом протича присъединяване.



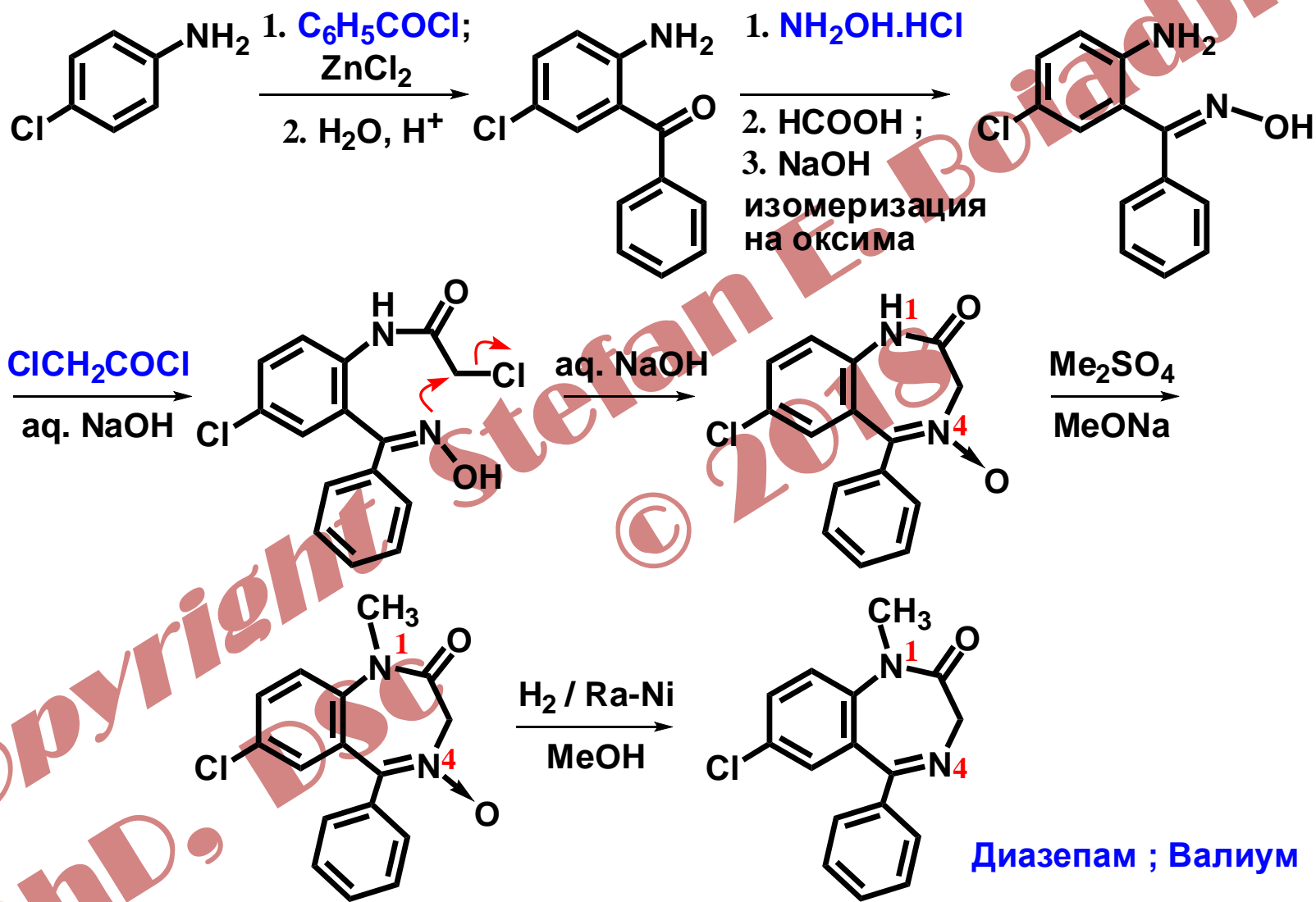
Следва отваряне и разширяване на пръстена до **Хлордiazепоксид, Либриум**. Хидролиза на амидина дава съответния лактам, **Демоксепам**, и редуция на N-оксида води до **Нордазепам**. Оксимната функция е използвана интензивно.

Хлордиазепоксидът е бил синтезиран случайно и след 2 години престояване, след почистване на лабораториите, е бил подложен на фармакологични тестове. Счита се, че въвеждането в клиничната практика на Хлордиазепоксида, Либриум, в 1960 г. бележи началото на ерата за масово предписване на бензодиазепинови транквилизатори.

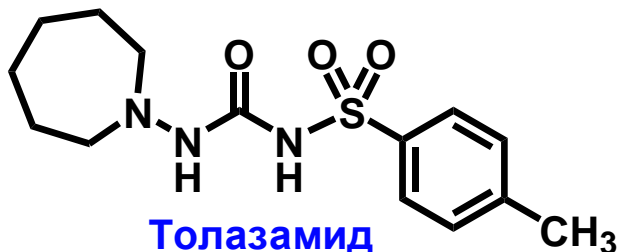


Ретросинтетичният анализ показва, че най-благоприятно е да се използват 2-аминобензофенони и α -функционализирани производни на карбоксилни киселини. Тези изходни синтони формират 7-членния пръстен чрез: а) образуване на amidна връзка между N-1 и C-2; б) кондензация до имин между N-4 и C-5.

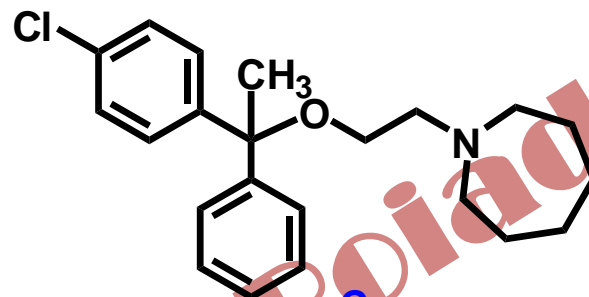
Така възприетият метод е илюстриран със синтеза на **Диазепам**, вероятно най-използваният 1,4-бензодиазепин.



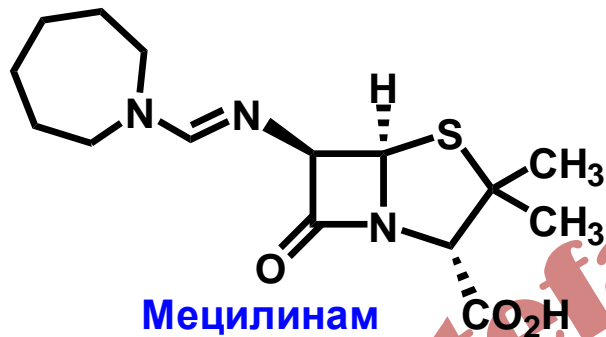
Избрани представители и тяхното приложение



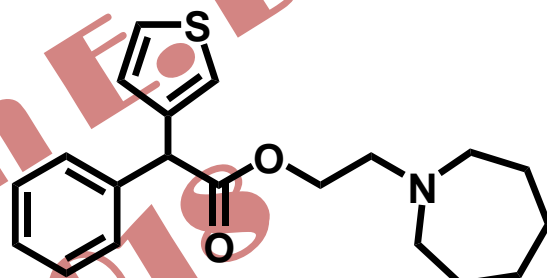
Толазамид



Сетастин



Мецилинам



Цетиедил

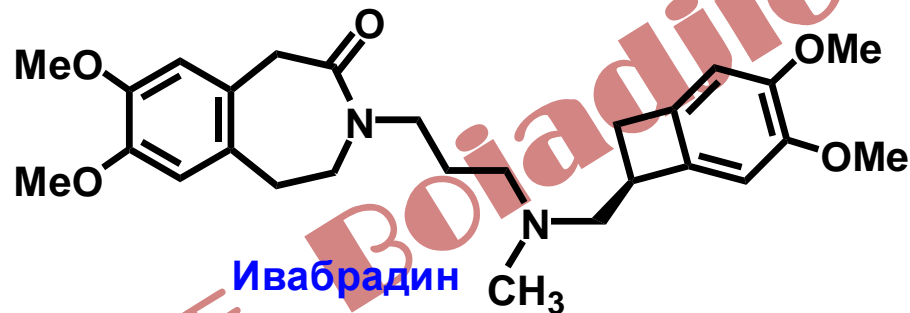
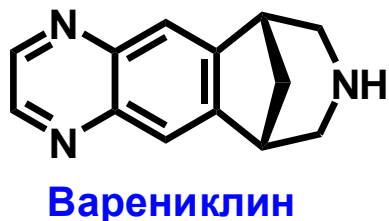
Толазамид съдържа азепанов пръстен и фрагмент от сулфонил-уреа. Той е старо лекарство срещу диабет тип 2.

Сетастин е антихистаминов агент срещу алергии и ринити. Изглежда, не се предлага в България.

Мецилинам е β -лактамнен антибиотик с модифицирана α -NH₂ група, вместо RCO–, имин. Активен е срещу Грам-отрицателни бактерии и се прилага главно за лечение на инфекции на пикочните пътища.

Цетиедил е вазодилататор.

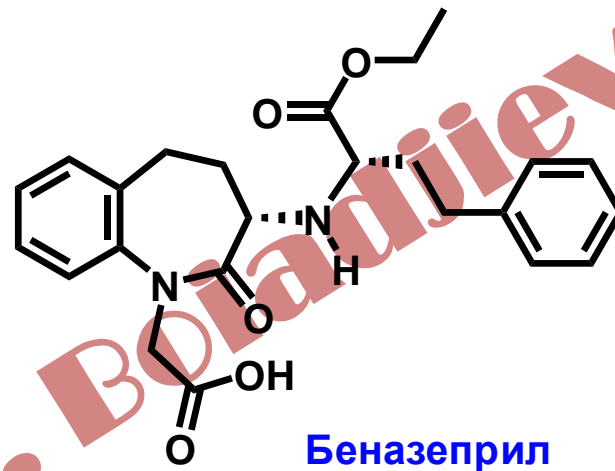
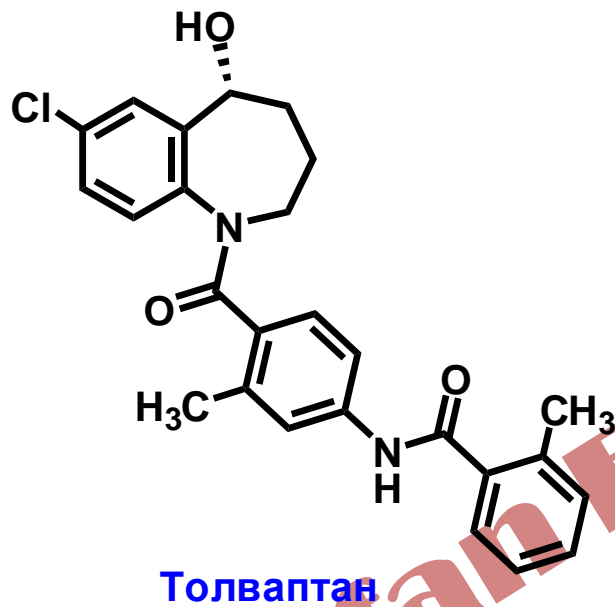
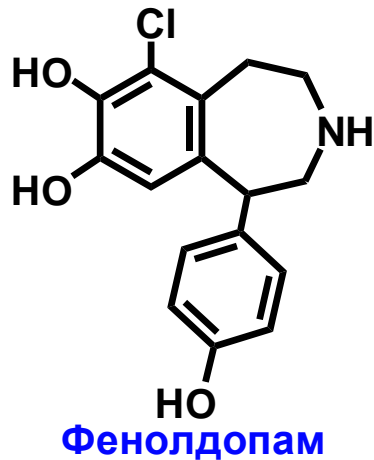
Лекарства с хидрирано бензазепиново ядро



Лоркасерин е аноректик, за лечение на затлъстяване, одобрено от FDA през 2012 г., предписва се с ограничения.

Варениклин е ефективен за лечение на тютюнева зависимост. (Виж също **цитизин** в Тема 36.)

Ивабрадин се прилага за лечение на ангина пекторис (сърдечна болка) и сърдечна недостатъчност когато β -блокери са противопоказни.

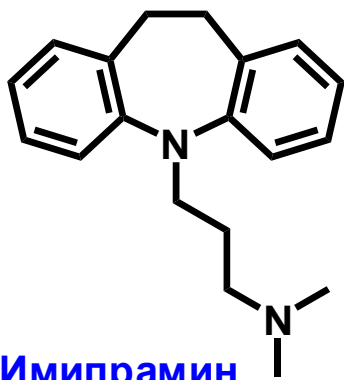


Фенолдопам се прилага за лечение на хипертония, 1997 г.

Толваптан е антагонист на вазопресинов рецептор и се прилага за справяне с хипонатриемия (ниско ниво на Na^+ в кръвта) дължаща се на конгестивна сърдечна недостатъчност и цироза.

Беназеприл е АСЕ инхибитор за лечение на артериална хипертония, сърдечна недостатъчност и инфаркт, както и за предпазване от бъбречни усложнения от диабет. Активният метаболит е дикиселината.

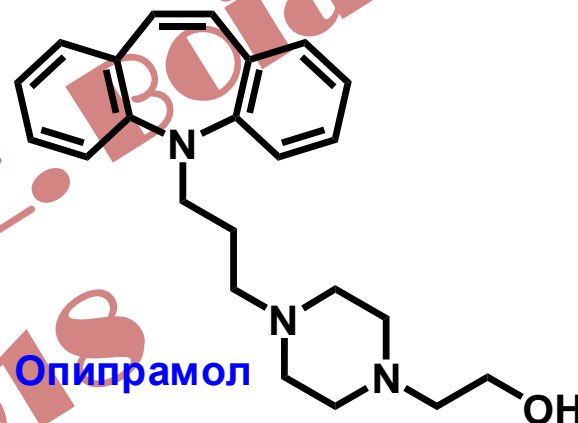
Дибензазепиново ядро се намира в съединения с общо наименование **трициклени антидепресанти**, напр. Дезипрамин, Имипрамин, Кломипрамин, Лофепрамин, Опипрамом, Тримипрамин и др.



Имипрамин



Кломипрамин



Опипрамом

Имипрамин (Tofranil, средата на 1950-те, Ciba) е първият антидепресант от този клас, широко използван в миналото, но силно ограничен сега поради кардио- и невротоксичност.

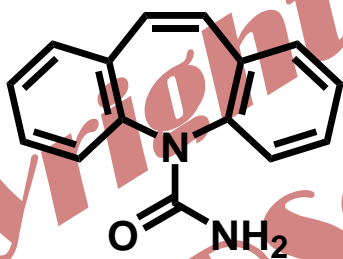
Кломипрамин (1964 г., Ciba-Geigy) е за лечение на депресии, паническо разстройство, фобии, мускулна слабост.

Опипрамом също е антидепресант за лечение на депресия, неврози, климактерични смущения, хроничен алкохолизъм.

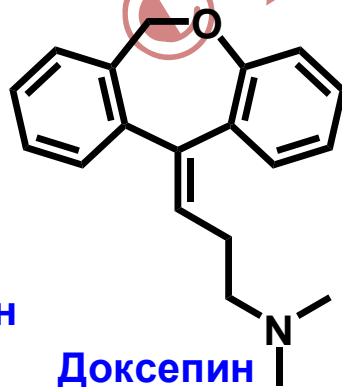
Тегретол (Carbamazepine; 1953 г. J.R. Geigy AG, сега в Novartis) е антиепилептик срещу определени видове пристъпи. Прилага се също за лечение на невропатична болка (невралгия) и някои психични състояния, мания.

Към **трициклените антидепресанти** се числят и съединения, в чиято структура има седемчленен хетероцикъл с различен от азот хетероатом.

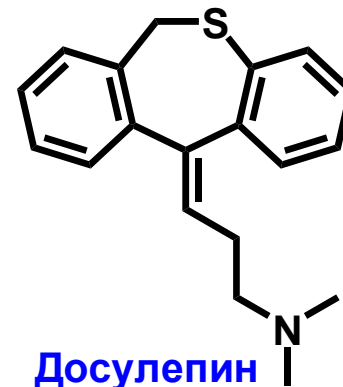
Доксепин и **Досулепин** се предписват срещу депресия, тревожност, безсъние, хронична болка, паническо разстройство, хроничен алкохолизъм.



Тегретол; Карбамазепин



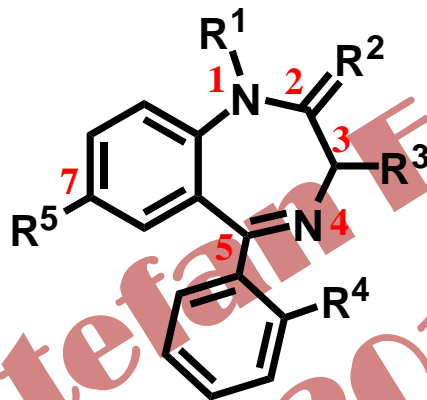
Доксепин



Досулепин

1,4-Бензодиазепини

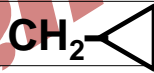
Повече от 50 различни лекарства от този клас имат клинично приложение в различни области на света. Повечето от тях са успокоителни медикаменти, потискат функциите на ЦНС. Най-често се приемат срещу безсъние.

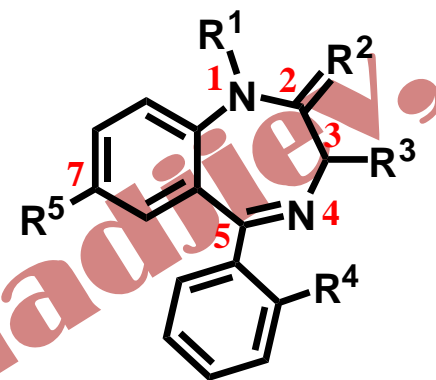


Основната структурна единица, обикновено е **1-алкил-5-арил-7-хлоро (бромо, нитро)-3H-1,4-бензодиазепин-2-он** (с $R^2 = O$).

Известни са природни и синтетични представители с допълнителни анелирани пръстени.

Следната Таблица представя някои 1,4-бензодиазепини, които се намират на пазара в България.

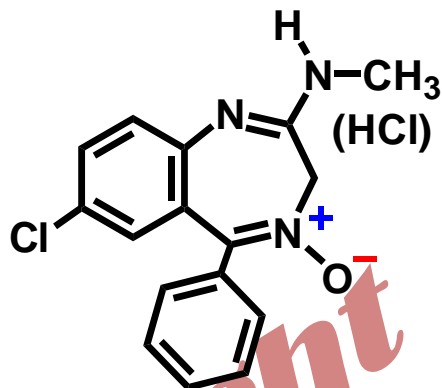
Съединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Бромазепам	H	O	H	2-пиридил	Br
Диазепам	Me	O	H	H	Cl
Камазепам	Me	O	OCONMe ₂	H	Cl
Квазепам	CH ₂ CF ₃	S	H	F	Cl
Клоназепам	H	O	H	Cl	NO ₂
Клоразепат	H	O	CO ₂ K	H	Cl
Лоразепам	H	O	OH	Cl	Cl
Лорметазепам	Me	O	OH	Cl	Cl
Медазепам	Me	H,H	H	H	Cl
Нитразепам	H	O	H	H	NO ₂
Нордазепам	H	O	H	H	Cl
Оксазепам	H	O	OH	H	Cl
Пиназепам	CH ₂ C≡CH	O	H	H	Cl
Празепам	CH ₂ 	O	H	H	Cl
Темазепам	Me	O	OH	H	Cl
Тетразепам	Me	O	H	циклоC ₆ H ₉	Cl
Флунитразепам	Me	O	H	F	NO ₂
Флуразепам	(CH ₂) ₂ NEt ₂	O	H	F	Cl
Халазепам	CH ₂ CF ₃	O	H	H	Cl
Хлордiazепоксид	–	NHMe	H	H	Cl



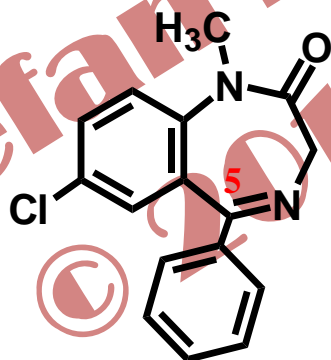
1-циклохексенил

1N=C2;
4N оксид

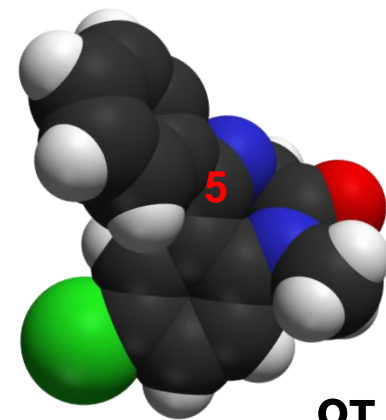
1,4-Бензодиазепините са клас психоактивни вещества, които притежават вариращо седативно (транквилизатори, срещу безсъние), анксиолитично (срещу безпокойство, тревога), антиконвулсивно и хипнотично действие. Те са също мускулни релаксанти, спомагат при загуба на паметта и имат халюциногенен ефект. Предписват се за лечение на безсъние, тревога, раздразнителност, алкохолизъм (абстинентен синдром), както и за потискане на припадъци.



Хлордiazепоксид (Либриум)



Диазепам (Валиум)

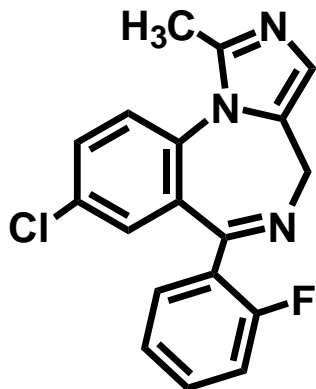


от X-ray

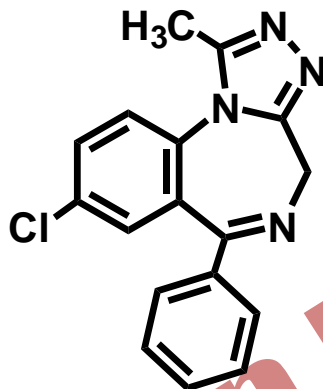
Хлордiazепоксид Първият на пазара, 1960 г. (Либриум) за тревожни разстройства, нарушение на съня, повишен мускулен тонус. И двете съединения са синтезирани първо в Hoffmann-La Roche.

Диазепам Вероятно, най-популярният, 1963 г. (Валиум) срещу безсъние, тревожност, раздразнителност, панически атаки.

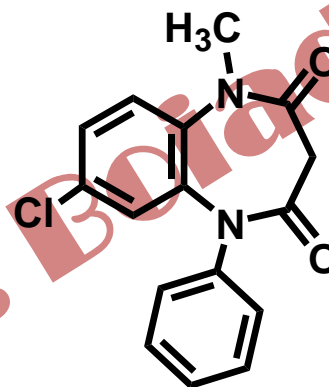
Модификации чрез анелиране на още един пръстен са довели до лекарства с модулирано действие.



Мидазолам



Алпразолам



Клобазам

Мидазолам е със сънотворно, седативно и анксиолитично действие. Използва се за подготовка на оперативни интервенции.

Алпразолам (и подобните му **Естазолам** и **Триазолам**) е с подобни ефекти: анксиолитичен (успокояващ), седативен, хипнотичен.

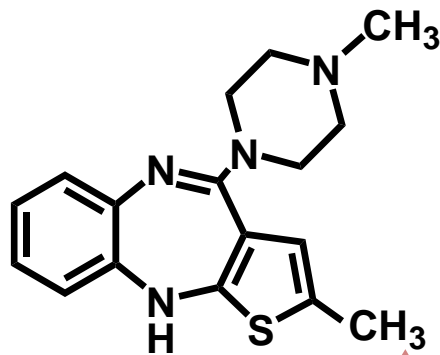
Прилага се за лечение на безсъние, тревожност, депресия, панически разстройства и други невротични състояния.

Клобазам е **1,5-бензодиазепин**, от 1975 г., за лечение на епилептични припадъци. Притежава също анксиолитичен и антиконвулсивен ефект.

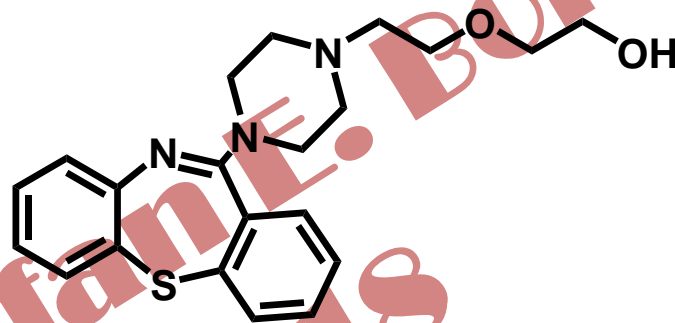
Бензодиазепините са значително по-безопасни от барбитуратите за свръхдозирание, но също могат да предизвикат пристрастяване.

Производни на 1,5-бензодиазепин и негов тиа аналог са сравнително новите лекарства

Оланзапин (Зипрекса, Zyprexa, 1982 г., Eli Lilly, \$1.2 млрд) и **Кветиамин** (Seroquel, Astra Zeneca, \$860 млн)



Оланзапин



Кветиамин

И двете съединения са атипични антипсихотици за лечение на шизофрения, биполярно разстройство, мании и депресия.

Галантамин

На този алкалоид ще бъде обърнато по-специално внимание защото българската фармацевтична наука и органична химия имат значителен принос към изследванията му. Галантаминът е открит в 1951 г. от съветски учени. За пръв път е произведен технологично като лекарството **Нивалин** – първото оригинално българско лекарство, от проф. д-р Димитър Пасков. Въведено е

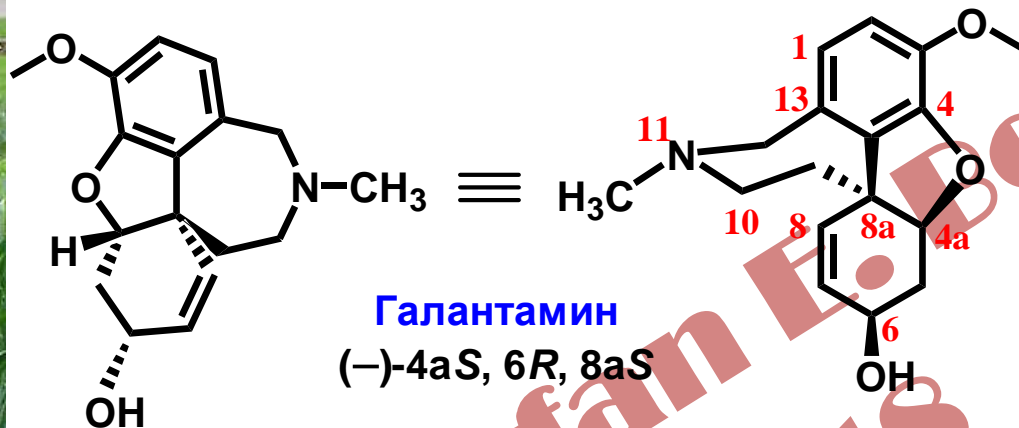


1914-1986

в клиничната практика в 1959 г. първоначално за лечение на детски паралич. Д. Пасков е виден български лекар, който се счита за един от основоположниците на експерименталната фармакология у нас. Неговите изследвания с много сътрудници върху галантамина са сред най-значимите за страната ни и до днес.

В началото на 1960-те се установява, че **галантаминът притежава антихолинестеразна активност**. Нивалин се използва за лечение на заболявания на периферните нерви, свързани с двигателни нарушения, радикулит, при парализи след полиомиелит, инсулт, детска церебрална парализа, мускулна дистрофия, миопатия. През 2000-2015 г. се регистрира в редица държави в Европа и САЩ **за лечение на болестта на Алцхаймер**.

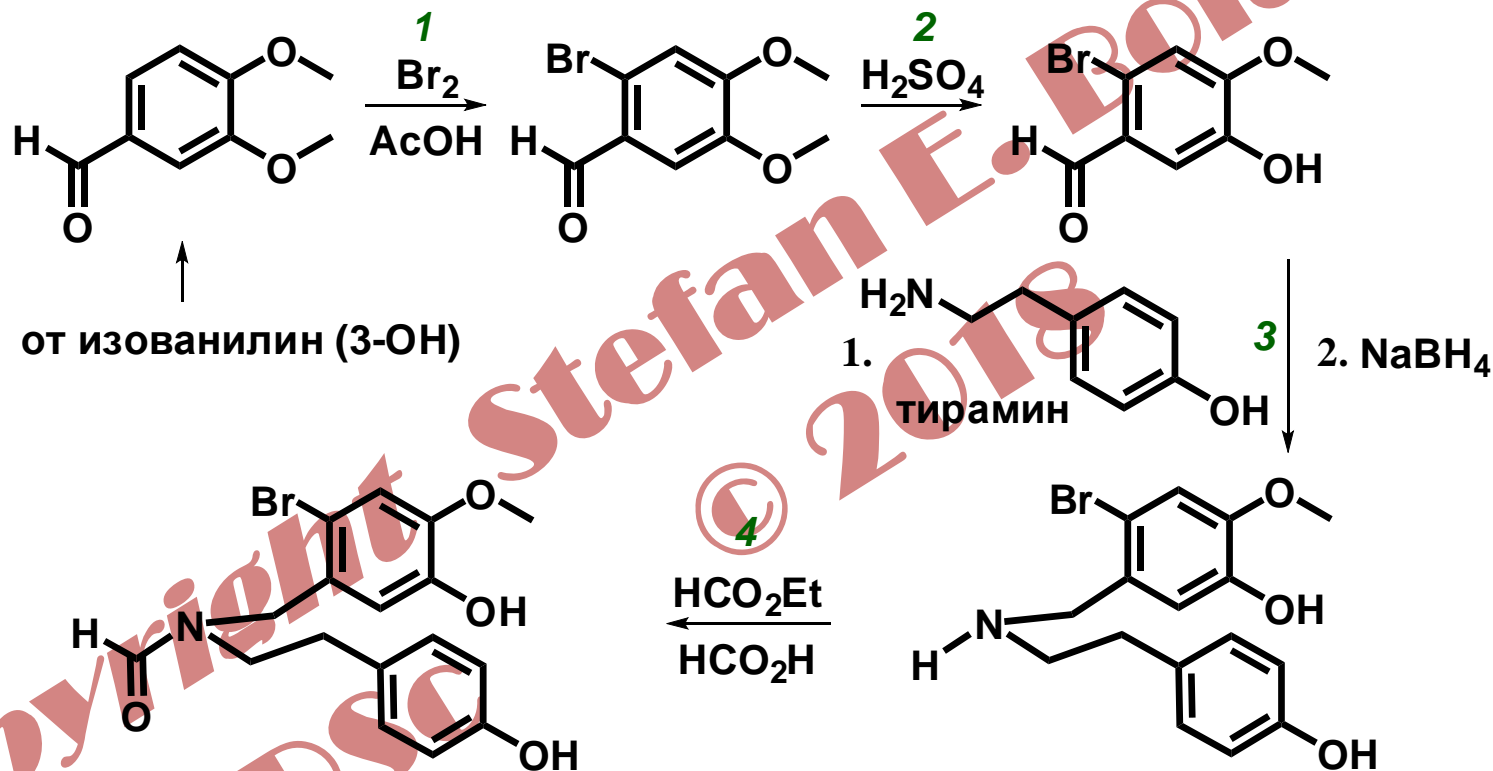
Галантаминът се среща в най-голямо количество в блатно кокиче, от което се добива все още и в България има значителни популации от него (изтощени неразумно).



Академичният интерес към създаване на тетрациклената система е довел до много публикации по тотален синтез на галантамин. Българските синтетици, под ръководството на проф. Р. Влахов от ИОХЦФ-БАН, имат няколко статии по синтез на галантамин, 1984-2000 г., и интересът им продължава до днес.

В някои от статиите се очертава път, в който възловият стадий е окислително фенолно купелуване – създаване на 8a–14 връзката (затваря се азепиновият пръстен) и едновременно сключване на фурановия пръстен.

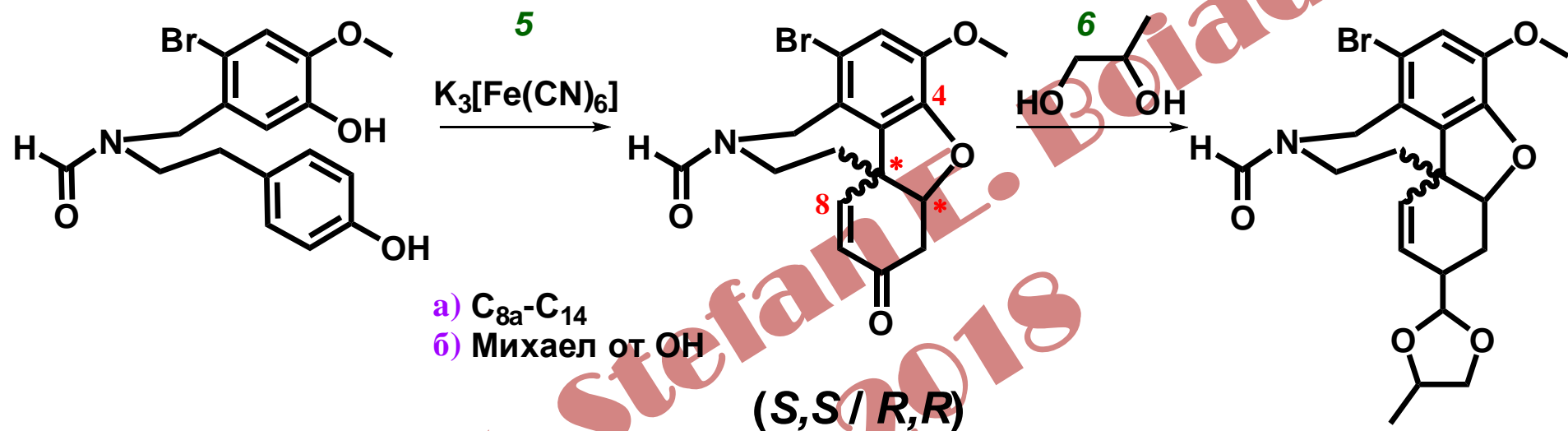
Патент за ефективен тотален синтез на галантамин е получила в 1996 г. австрийската компания Sanochemia AG. Проф. У. Джордис от ТУ Виена и сътрудници са разработили този промишлено изгоден синтез от 9 стъпки и общ добив до 19%, който се използва (*Org. Process Res. Dev.*, 1999, 3, 425-431).



1. Бромирание (забележете o- спрямо CHO; 3-Br <1%);
2. Региоселективно деметилиране; 3. Редуктивно аминиране, последователни реакции кондензация / редукция;
4. N-Формилиране;

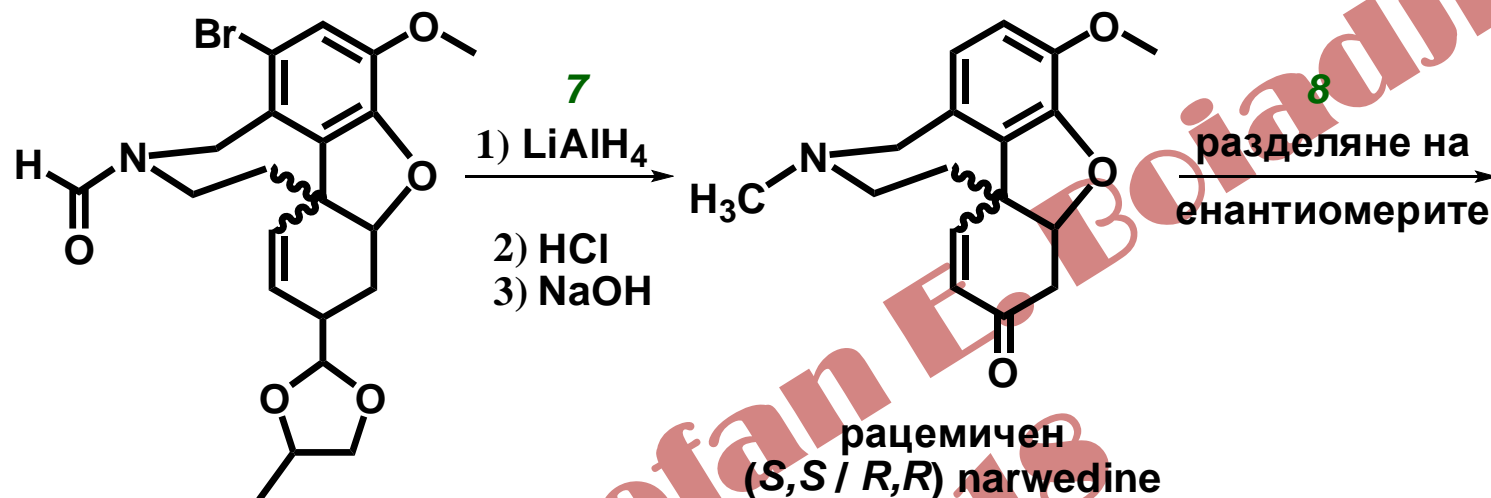
5. Възловата стъпка е окислително фенолно куплиране, която е била екстензивно оптимизирана до добив 40-42% на 12 кг скала;

6. Защита на кетона като кетал с 1,2-пропиленгликол.



След реакцията 5 се формират два стереогенни центъра, 4а и 8а, и нежеланият диастереомер (S,R / R,S) се отстранява по време на разработването и кристализацията. Новият хирален център след 6 не е от значение за следващите стъпки, тъй като защитата се сменя по-късно.

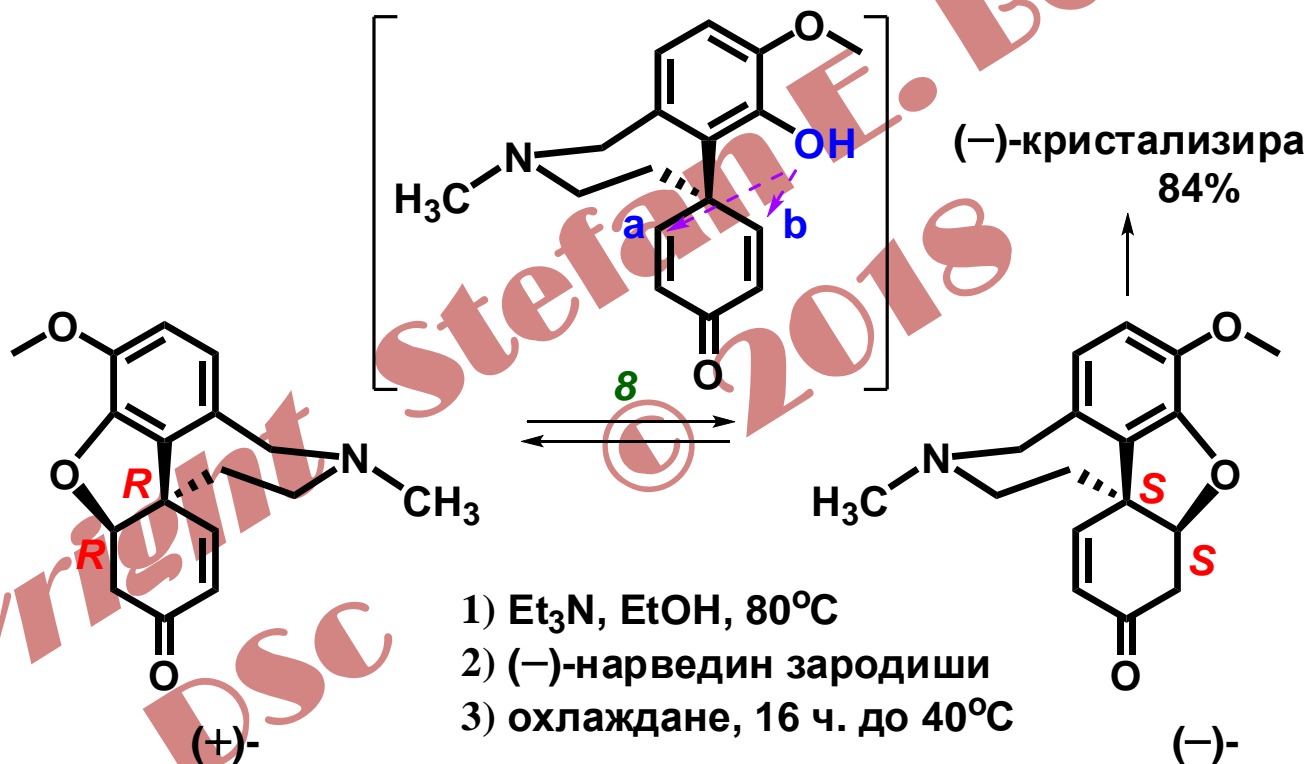
7. Редукция на –CHO и –Br и снемане на защитата с HCl до рацемичен нарведин; **8.** Разделяне на енантиомерите нарведин.



Класическо разделяне обикновено се избягва в промишлени синтези поради очевидната (поне) 50% загуба на ненужния енантиомер.

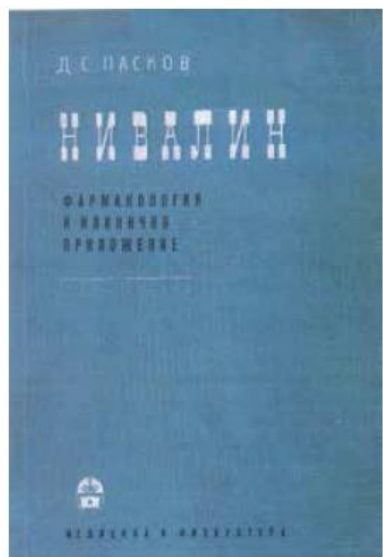
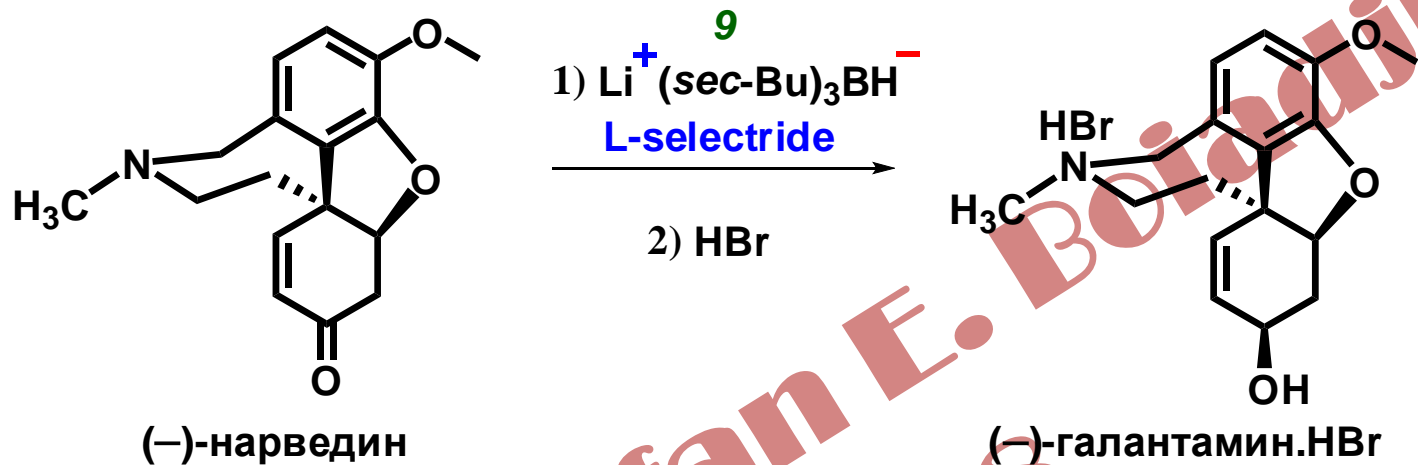
(–)-Нарведин е получен с > 80 % добив чрез елементарна кристализация, с помощта на кристален зародиш от същия енантиомер. Това разделяне е било докладвано в 1994 г. от други автори и приложено от У. Джордис към 7 килограмова скала, без усложнения.

Успехът на индуцираната от кристализация хирална трансформация (> 80% чист енантиомер !) се дължи на два феномена: 1) нарвединът кристализира като конгломерат (два различни вида кристали) и 2) (+)-нарвединът се еквилибрира динамично с (-)-нарведин през фенол от ретро-Михаелова реакция, провокирана от Et₃N.



Рядък и поучителен пример, как "трудното" разделяне на енантиомери може да се постигне лесно за определено съединение чрез **динамично хирално разделяне**.

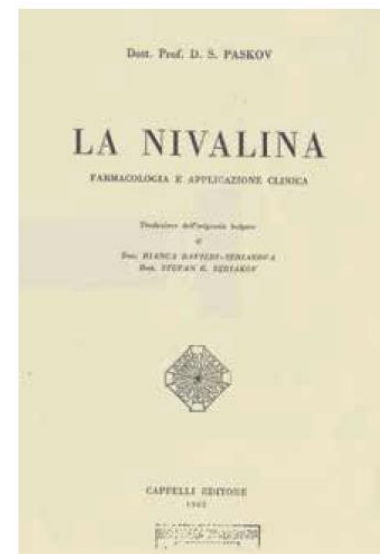
9. Стереоселективна редукция на енона дава количествен добив галантамин (нивалин).



Опаковка 1959 г.



и 2009 г.

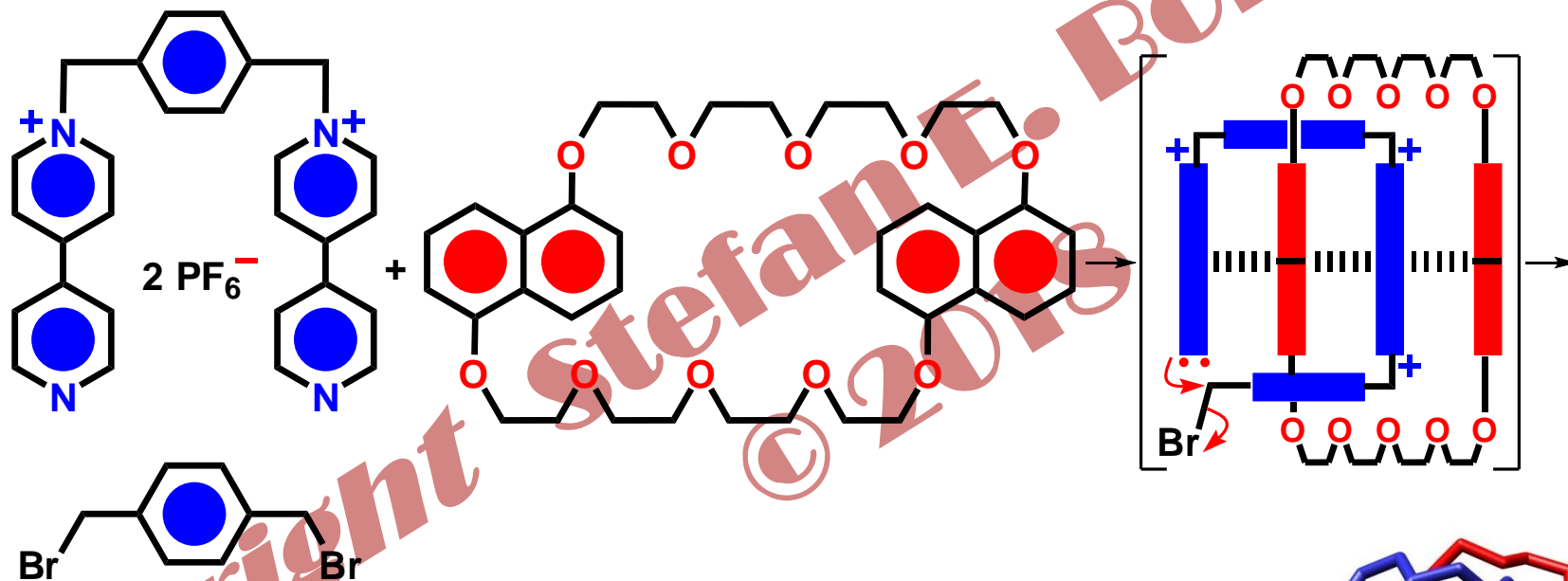


Dott. Prof. D. S. Paskov. La Nivalina. Farmacologia e applicazione clinica. Cappelli Editore, 1962.

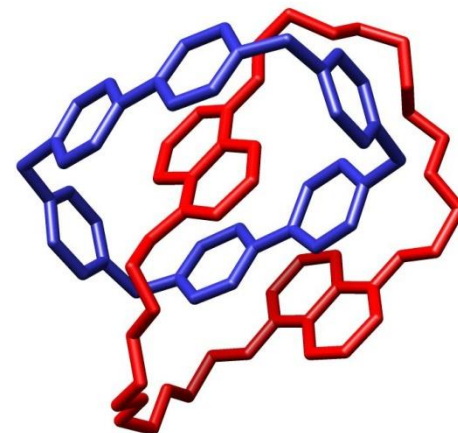
Д. Пасков Нивалин. Фармакология и клинично приложение, 1959 г.

Катенани, ротаксани и молекулни възли Виж също Тема 36.

Катенан – механично заключена с "механична връзка" молекулна архитектура, която се състои от два или повече взаимно промушени макроцикли (като верижка за ключ). Пръстените не могат да се отделят без разкъсване на ковалентни връзки.

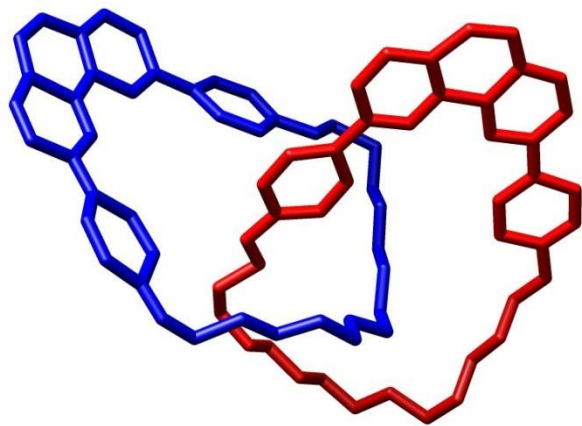


Х-гау структура на катенан с циклобис(паракват-р-фенилен) макроцикъл; Стодарт 1991 *Chem Comm*, 634

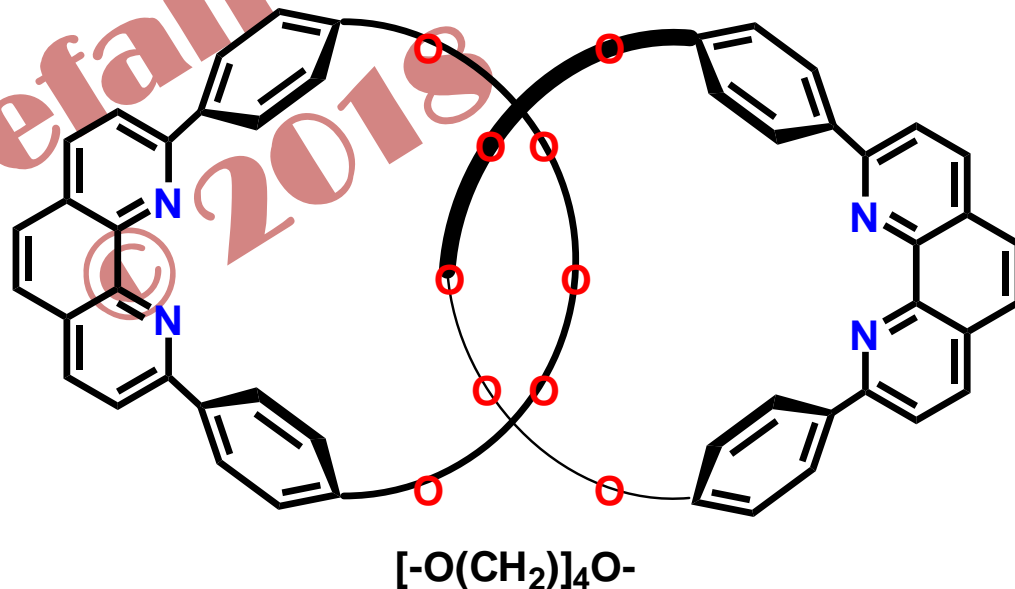


Два основни начина за синтез на катенани:

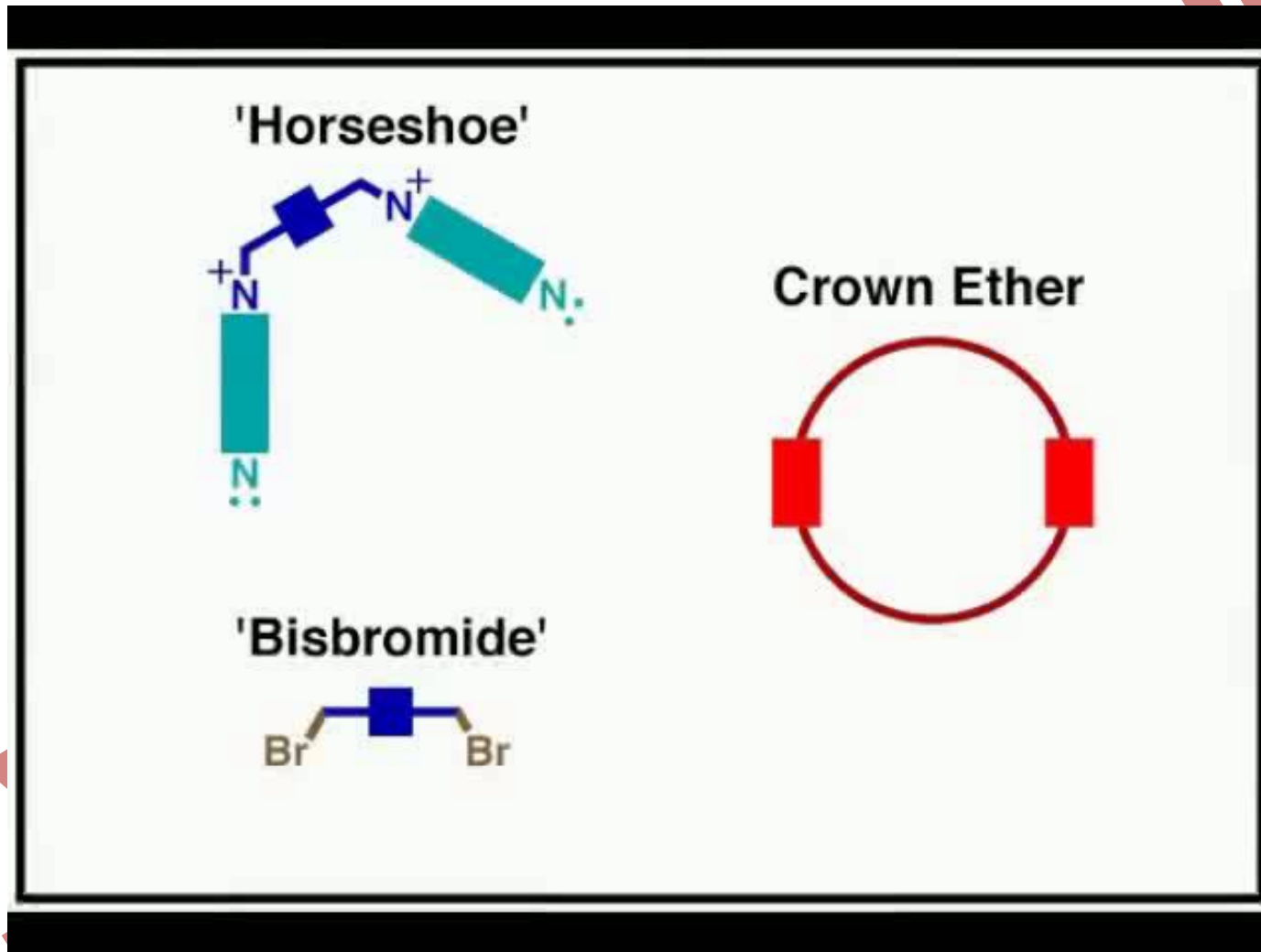
- “статистически” – високо неефективна циклизация с надежда, че ацикленият предшественик ще се промуши през пръстена, преди реакцията на циклизация;
- циклизация след супрамолекулна преорганизация на предшествениците чрез водородни връзки, координиране с метален йон, Кулонови взаимодействия, хидрофобен (π - π) ефект, както е развит от Фр. Стодарт и показан на предходната схема и следващото видео.



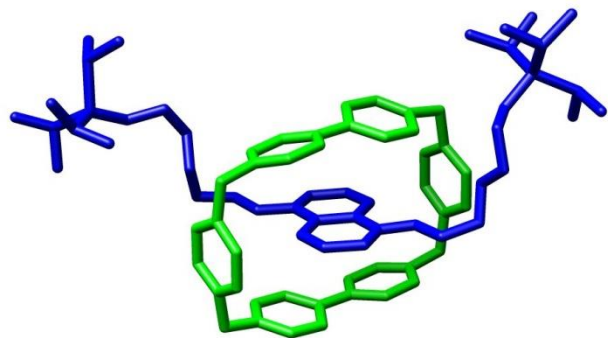
X-ray структура на катенан синтезиран по-рано от Ж.-П. Соваж
1985 *Chem Comm*, 244



Циклизация до катенан след предварителна организация.

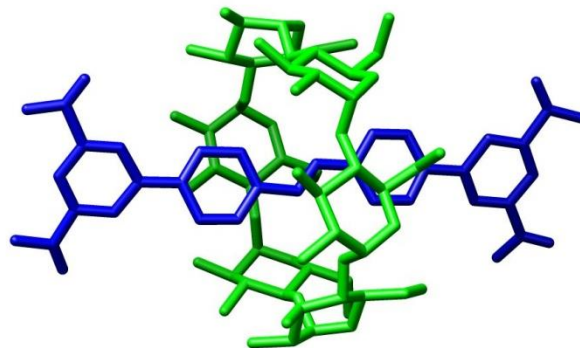


Ротаксан – механично взаимозаклучена молекулна архитектура, която се състои от промушена през макроцикъл молекула с много големи, обемисти групи на двата края (прилича на гира). Компонентите на ротаксана са кинетично впримчени и не могат да се отделят, защото диаметърът на пръстена е по-малък от размера на крайните групи.

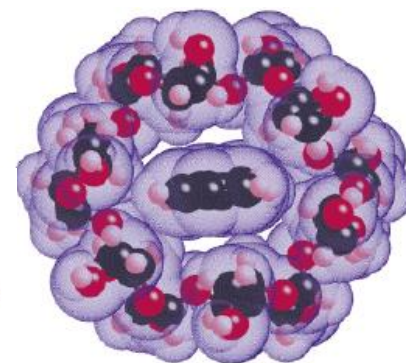


Х-гау структура на ротаксан с циклобис(паракват-*p*-фенилен) макроцикъл; Стодарт 1998
Eur J Org Chem, 2562.

(синьо: нафтаген с $(-\text{OCH}_2\text{CH}_2-)_2$ групи и $-\text{OSi}(i\text{Pr})_3$ “тапи”.



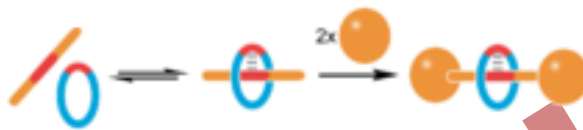
Х-гау структура на ротаксан с циклодекстрин (зелено) и бис(бифенил)азо молекула (синьо) с крайни *m,m*-карбоксилати (“тапи”); Андерсън 2001
Chem Comm, 493.



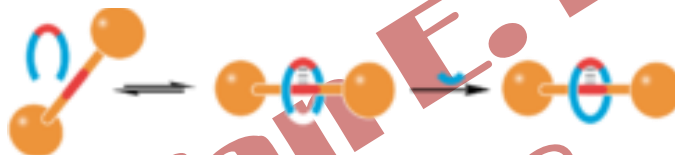
Поглед срещу циклодекстрина, без групите от изофталова к-на

Методите за синтез на ротаксани зависят от термодинамичната стабилност на междинно формираните комплекси, както и на крайния продукт.

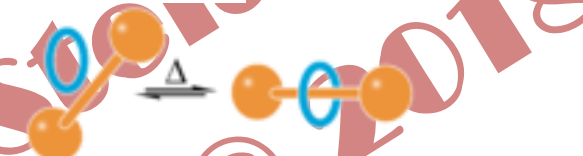
Свързване на двете крайни групи



Затваряне на пръстена с фрагмент



Промушване при висока температура



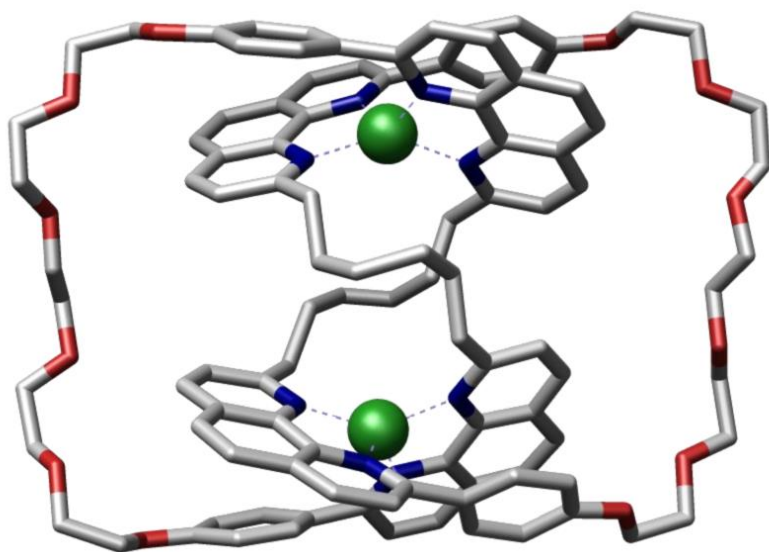
Пръстенът е активно действаща матрица



Copyright
PhD, DSC

Stoyan E. Boiadjiev,
2018

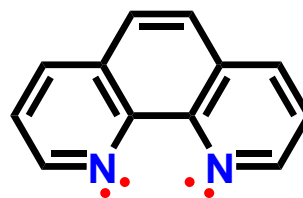
Молекулен възел – механично взаимозаклучена молекулна архитектура, аналогична на макроскопски възел (на въже). Трилистен възел е фундаментален. Може да си го представим като обикновен възел, чиито два края са свързани. Ж.-П. Соваж е синтезирал първият молекулен трилистен възел, 1989 *Angew Chem Int Ed Engl*, 189.



X-ray структура на трилистен възел; Соваж 1993

Recl Trav Chim Pays-Bas, 427.

Два медни (I) йона, зелено, координирани с по два фенантролина поддържат структурата от верига 84 атома.

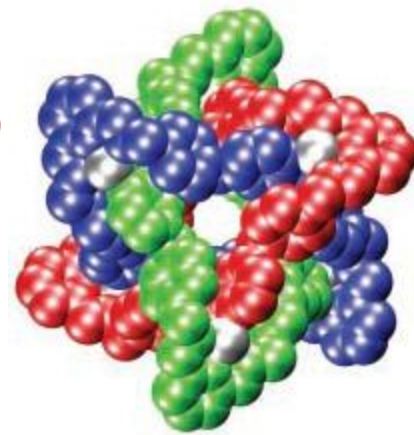
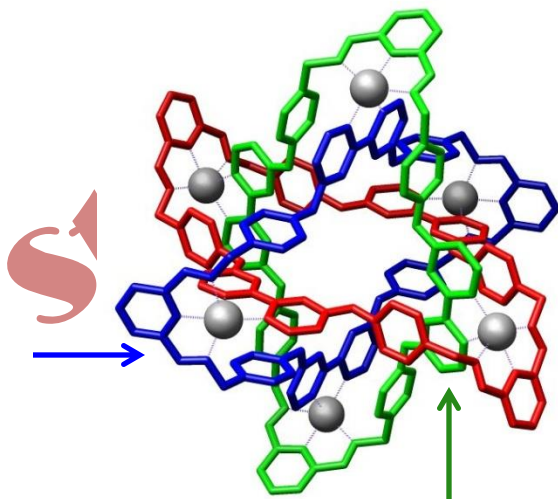
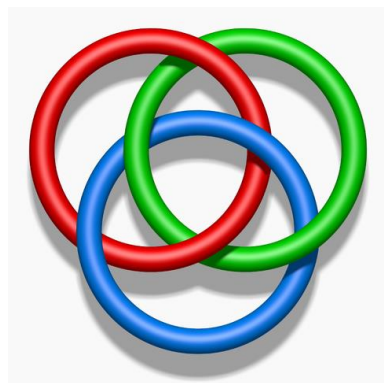


фенантролин
отличен бидентатен лиганд



Много по-сложни и екзотични молекулни архитектури са вече синтезирани. За някои от тях се изучава евентуално приложение, напр. в микроелектрониката и насочена доставка на лекарства “на нано- ниво”.

Пръстени на Боромео – три взаимно заключени пръстена са реализирани на молекулно ниво.



Х-гау структура на три Боромееви пръстена;
Стодарт 2004, *Science*, 1308.

Трите пръстена съдържат общо 6 бипиридинови, ←
6 дииминопиридинови субединици и 6 Zn (II) йона, които организират и поддържат структурата.

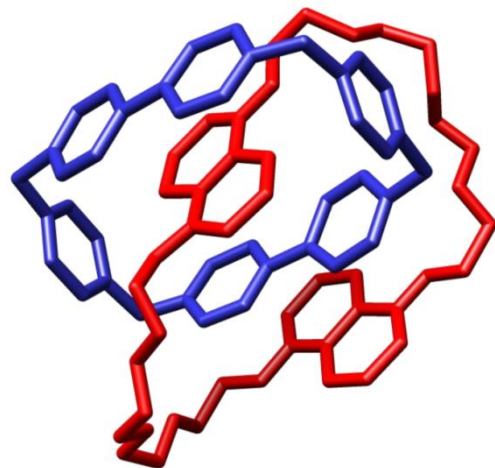
Разгледаните катенани, ротаксани и възли са обект на изучаване от **супрамолекулната химия** (надмолекулна химия). Тя се фокусира върху системи от организирани дискретни молекулни единици / компоненти.



Жан-Пиер Соваж Сър Дж. Фрейзър Стодарт Бернард Феринга
Нобелова награда по химия, 2016 г. за «**дизайн и синтез на молекулни машини**»

Стодарт изучава механично заключени архитектури като ротаксани и катенани. Те могат да се приложат като молекулни превключватели и наномеханични системи, напр. показания циклобис(паракват-*p*-фениленов макроцикъл).

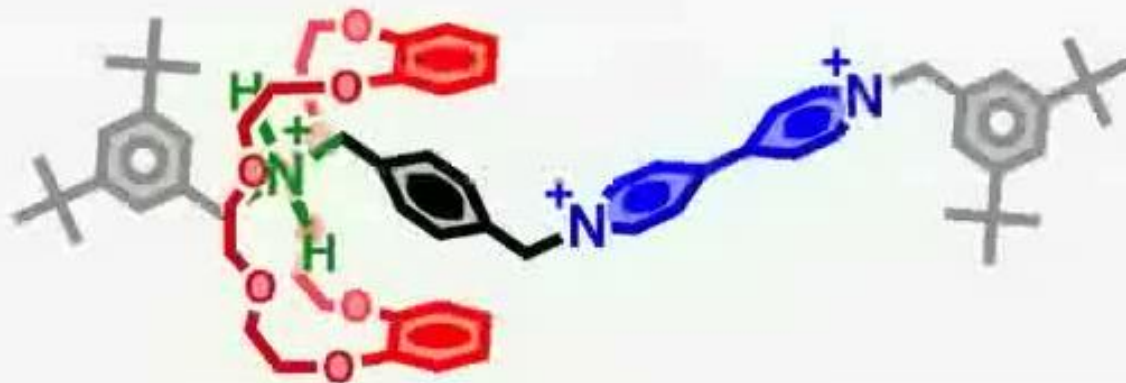
катенан



[2]Rotaxane
Molecular Switch

Complexation: Crown-Ammonium
Conditions: Neutral
Colour: Colourless

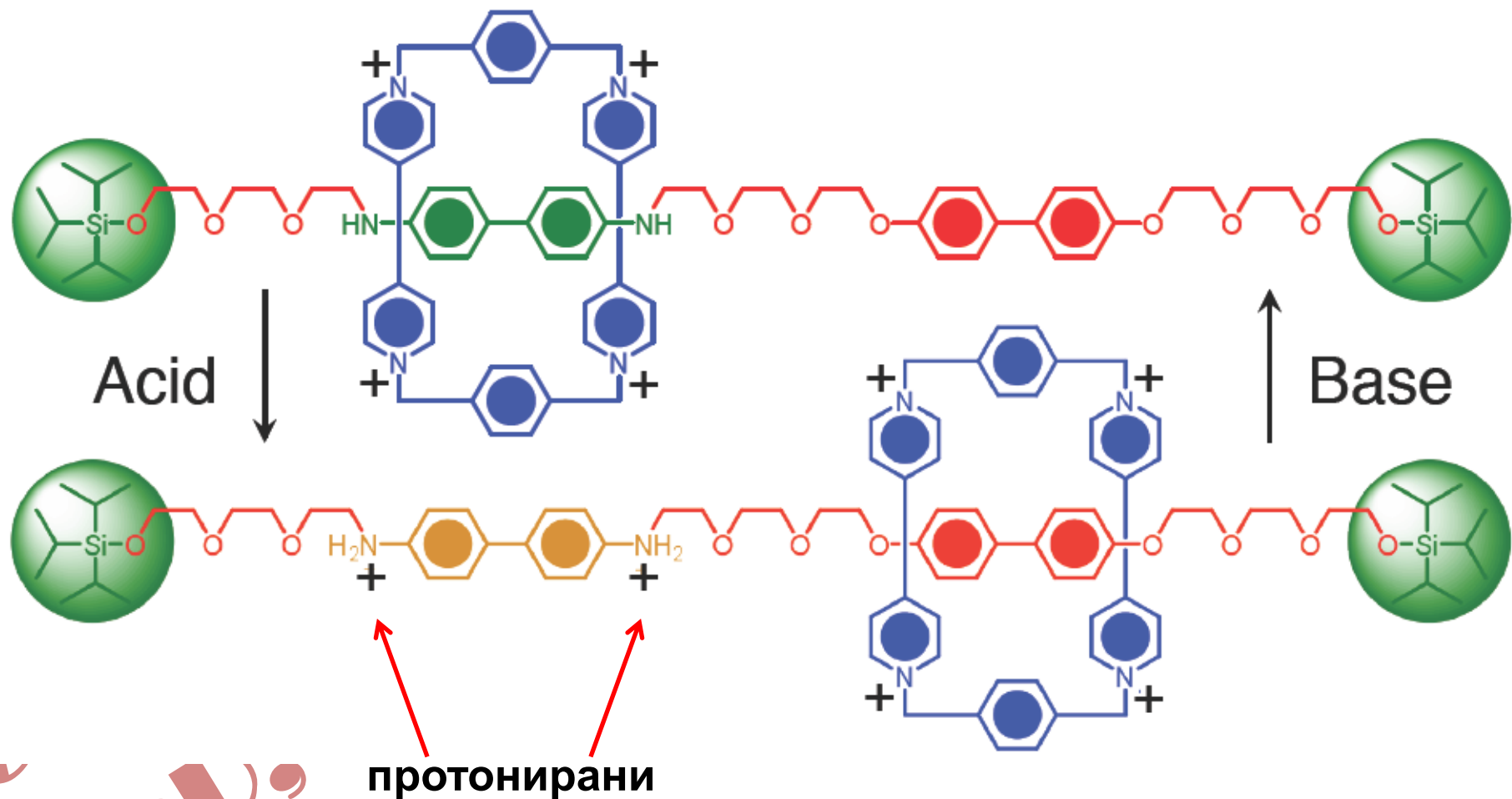
ротаксан



Сору
PhD

M. L. Boiadjiev,

Молекулени превключватели действат чрез протониране. В ротаксана, совалката (синьо) се закотвя към мястото (спирка, станция) с повишена електронна плътност.



От Нобеловата лекция на Ф. Стодарт
08.12.2016 г., Стокхолм

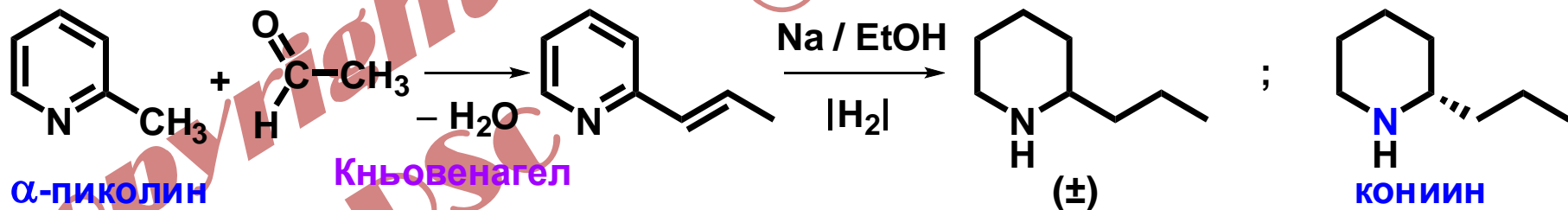
Представители на алкалоиди

Алкалоид е природно, азот-съдържащо съединение, обикновено от растителен произход (alkali – латински, с основен характер). Според литературен източник, до 2008 г. са били идентифицирани > 12 000 алкалоида. Тяхното подробно изучаване е обект на специализирани курсове.



Първият индивидуален алкалоид, **морфин**, е бил изолиран в 1804 г. от сънотворен мак, *Papaver somniferum*.

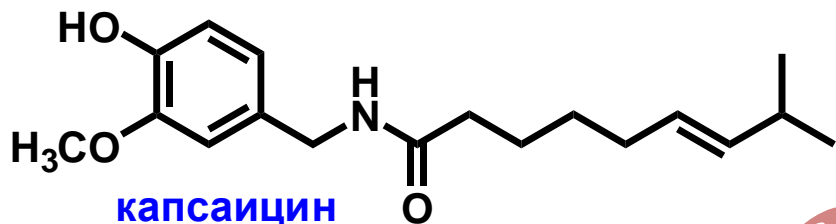
Първият синтез на алкалоид, **кониин**, е постигнат в 1886 г.



Кониин, се съдържа в петнист бучиниш и е силна нервно-паралитична отрова. Сократ е бил осъден на смърт като изпие чаша екстракт от растението.

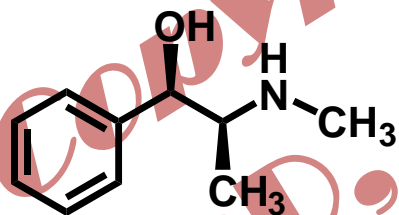
Алкалоиди с бензиламинова група

Капсаицин (и подобните му хомо-, дихидро-, нордихидро-, хомодихидро- капсаициноиди) е активният компонент в лютите чушлета, който стимулира сензорите за топлина и предизвиква усещане за опарване на езика и мукозните мембрани.

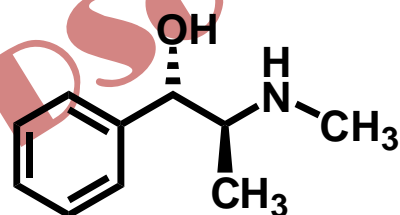


Алкалоиди с фенилетиламино група

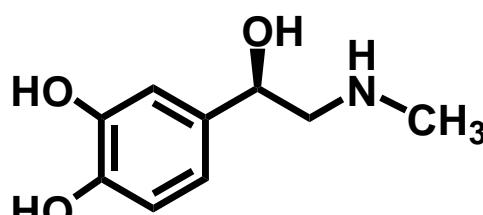
Ефедрин, псевдоефедрин, адреналин и норадреналин – виж **Тема 32**. Адреналин и норадреналин са хормони.



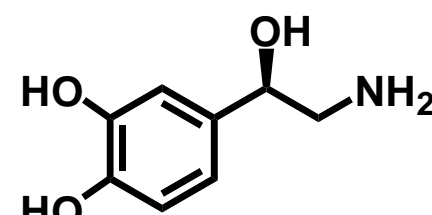
(-)-ефедрин



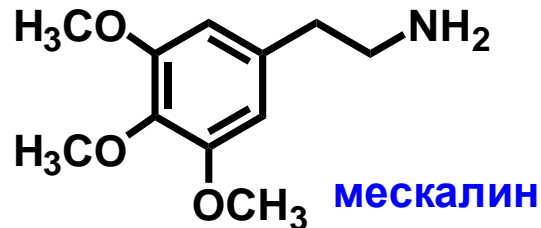
(+)-псевдоефедрин



адреналин



норадреналин



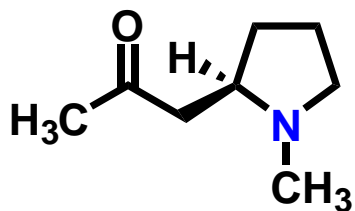
Тирамин Намира се в Мораво рогче от тирозин. Може да доведе до хипертонична криза поради свиване на кръвоносните съдове. Среща се във ферментирани (месни) храни, алкохолни напитки, шоколад.

Мескалин се среща в някои видове кактуси, напр. пейот, използван още от ацтеките в Мексико.

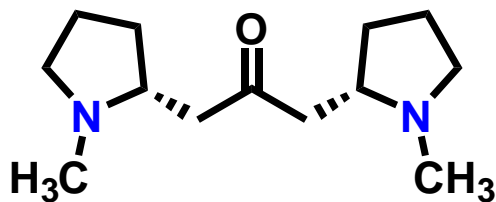


Силен халюциноген и високорисково съединение, което е забранено за употреба. Предизвиква раздвояване на съзнанието, халюцинации, еуфория, мистични преживявания.

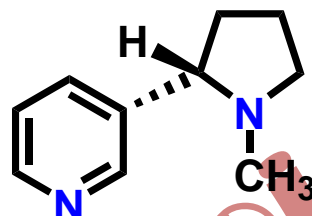
Алкалоиди с пиروлидиново, пиперидиново и пиридиново ядро



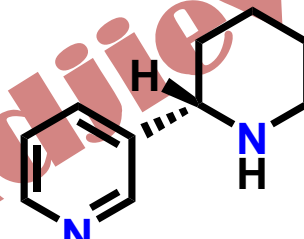
хигрин



кускохигрин



никотин



анабазин

Хигрин и **кускохигрин** се срещат в листа на растенията Кока, заедно с кокаин.

Никотин и **анабазин** са алкалоиди в листата на тютюни. Те въздействат силно на нервната система като агонисти на ацетилхолиновия рецептор.

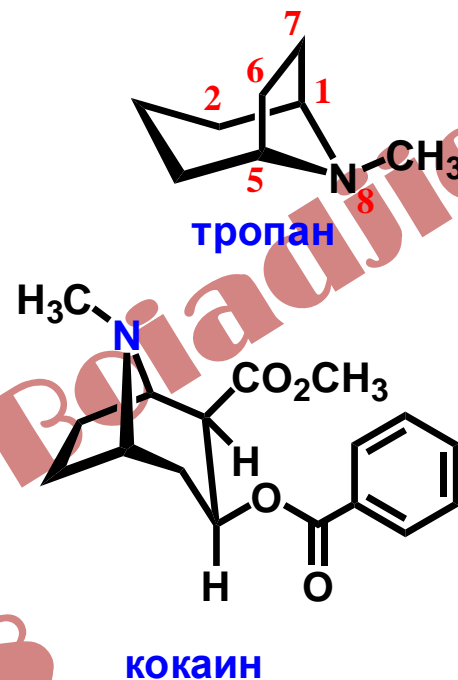
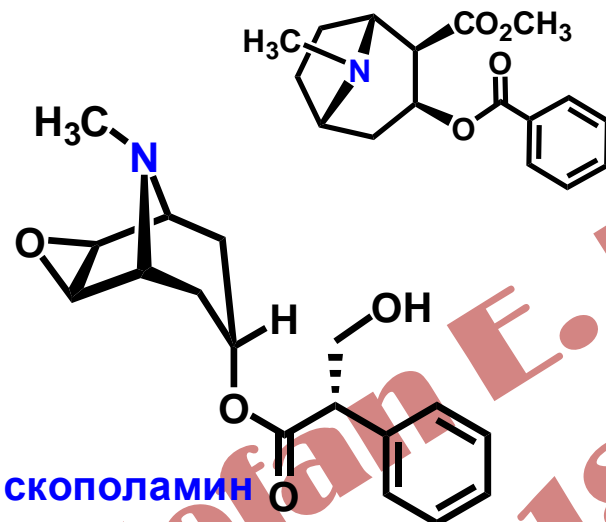
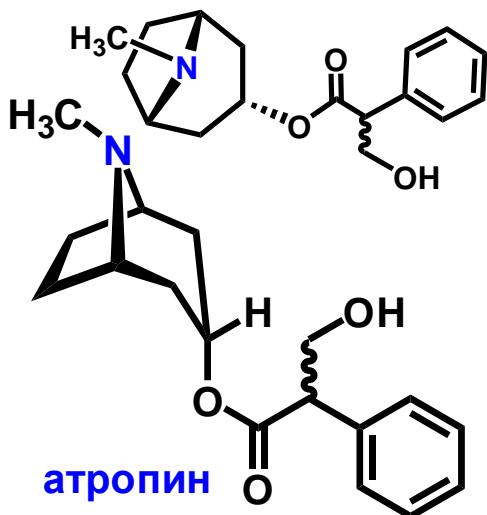


пиперин



Пиперин придава острия, характерен вкус на черния пипер.

Алкалоиди с тропаново ядро; **тропан** –
8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан



Атропин в *Atropa Belladonna*, старо биле, беладона. Едно от най-токсичните растения в източното полукълбо. Използван още в Римската империя като отрова и за разширяване

на зениците с козметична цел. Жена с големи очи на италиански “bella donna” = красива жена; на останалите езици – отрова !

Алкалоидът се прилага в офталмологията и като обезболяващо. Използва се в случаи на отравяне с органофостати, вкл. нервно-паралитични отровни вещества за масово поразяване.

Скополамин (Хиосцин) е алкалоид в растения от същото семейство като Беладона. Използва се в медицината в случаи на следоперативно гадене и повръщане, както и срещу кинетоза – неразположение по време на пътуване, морска болест.

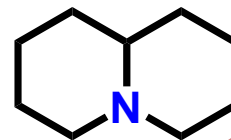
Кокаин е главен компонент в някои растения от семейство Кока в Перу и Колумбия. Съединението е много силен стимулант на ЦНС, нелегално използван опасен наркотик. Към него се развива пристрастяване и нараства рискът от инсулт, инфаркт и други заболявания. В медицината може да се приложи като локално обезболяващо за процедури в носа и устата.

Copyright
PhD, DSC

© 2019

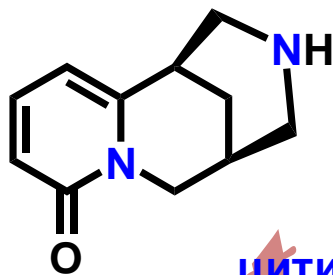
Алкалоиди с хинолизидиново ядро

Цитизин е описан в Тема 36.

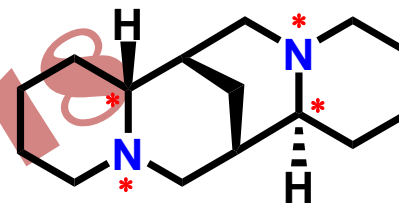
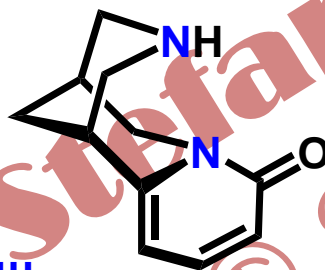


хинолизидин

Спартеин се намира в храсти от сем. Бобови, Зановец.
Съединението има антиаритмичен ефект.



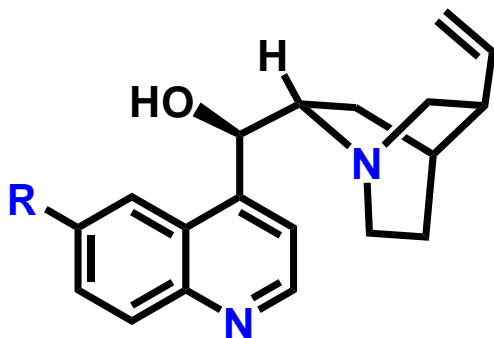
ЦИТИЗИН



спартеин

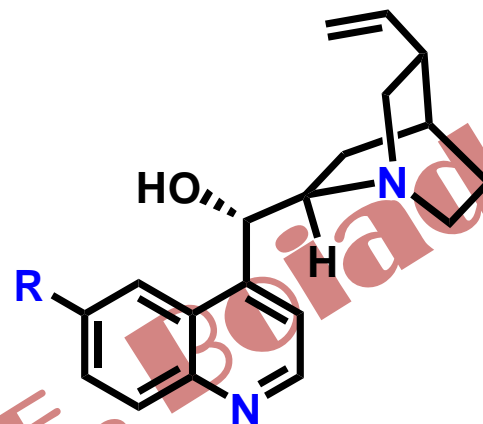
Спартеинът е архитипичен (по стар стереотип) пример за относително проста структура, която съдържа стереогенни азотни атоми. Алкалоидът е оптично активен третичен амин, който има два хирални С и два хирални N атома. Инверсията на азотните атоми е блокирана от бициклената структура.

Алкалоиди с хинолиново ядро



хинин $R=CH_3O$
антималариен

цинхонидин $R=H$



хинидин $R=CH_3O$
антиаритмично

цинхонин $R=H$

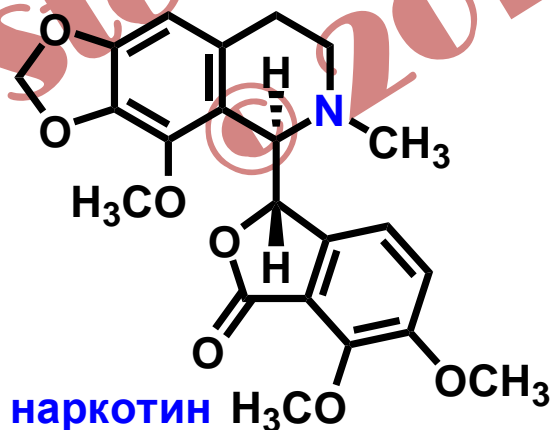
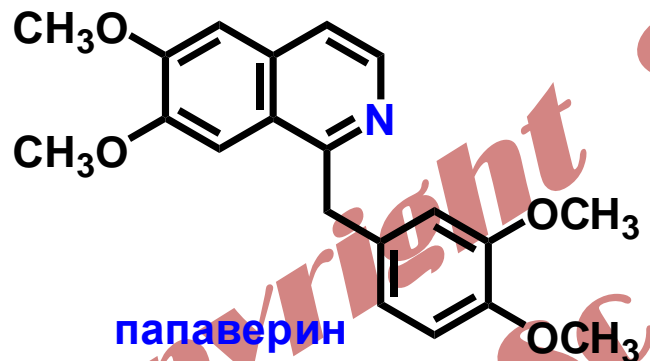
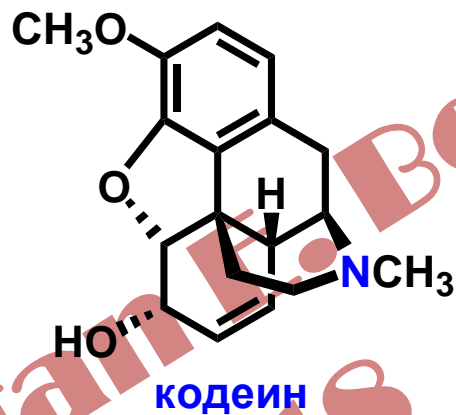
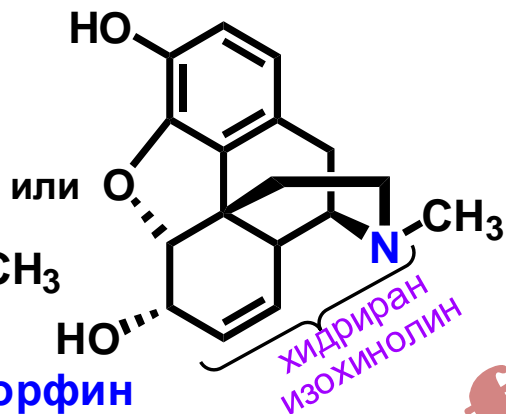
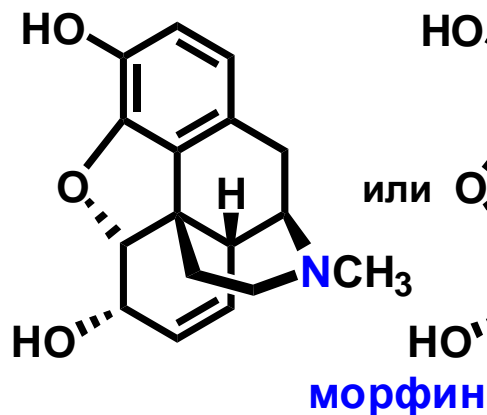
Хинин и диастереомерният му хинидин, както и цинхонидин и диастереомерният му цинхонин (без CH_3O - група) бяха описани в Тема 37.

Кората на хининово дърво е най-богатият източник на тези алкалоиди.



Алкалоиди с изохинолиново ядро

Папаверин, морфин и аналозите му са описани в Тема 37.



Наркотин (носкапин) няма обезболяващ ефект и почти не се използва в медицината, освен за потискане на кашлица.

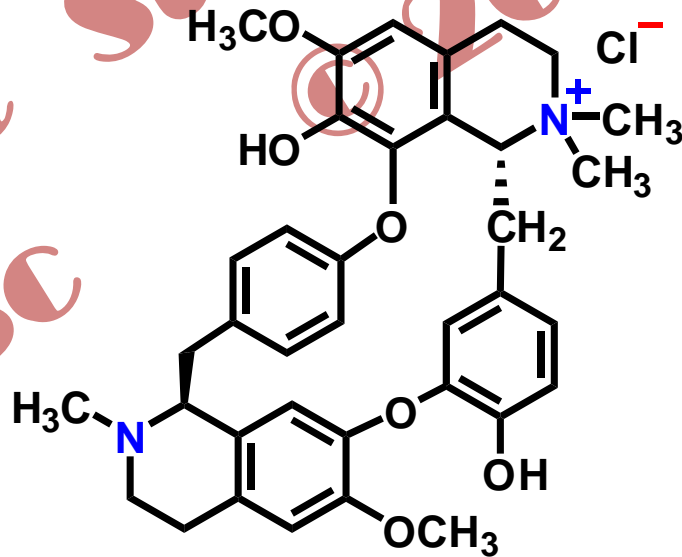
Всички те са компоненти в опиума: 6-12% морфин, 8-10% носкапин, 0.8-3% кодеин, 0.8-1 % папаверин, 0.5-0.8% тебаин.

Хероинът е диацетилиран морфин и е един от най-силните синтетични и опасни нелегални наркотици.

Изохинолинови алкалоиди са така наречените кураре алкалоиди, които се извличат от южноамерикански растения кураре.

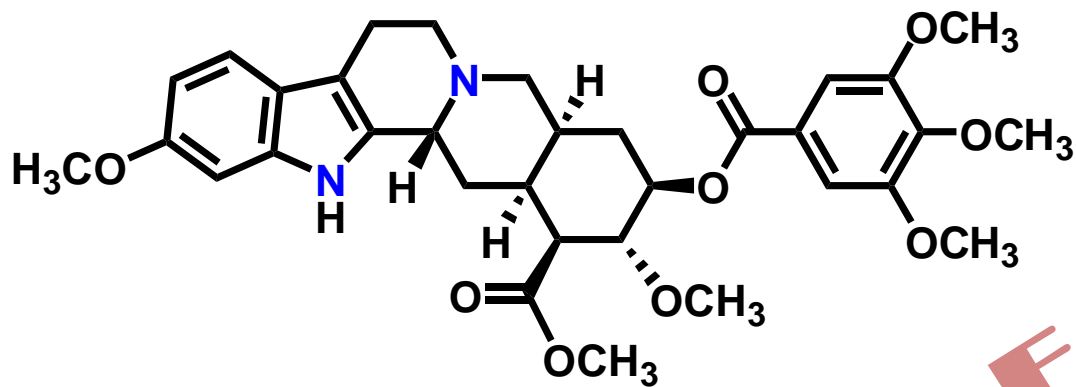
Главният токсин в тях е **тубокуранин**, използван за отравяне върховете на стрели. Съединението е мощен мускулен релаксант и смъртта настъпва от асфикция, задушаване поради парализа на диафрагмата.

В началото на миналия век кураре алкалоиди са използвани в хирургия и механична вентилация.

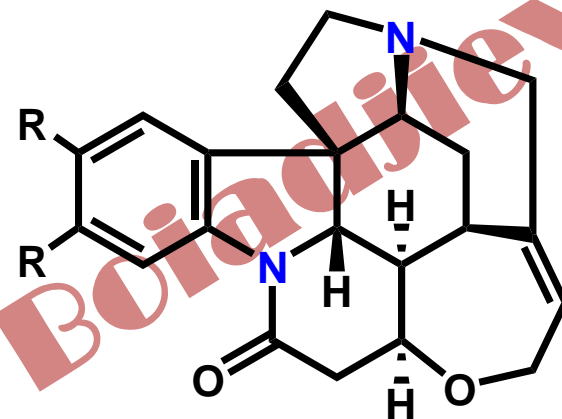


тубокуранин

Алкалоиди с индолово ядро



резерпин



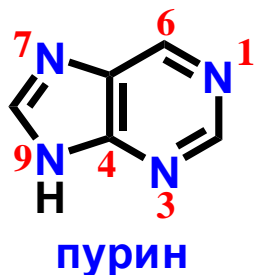
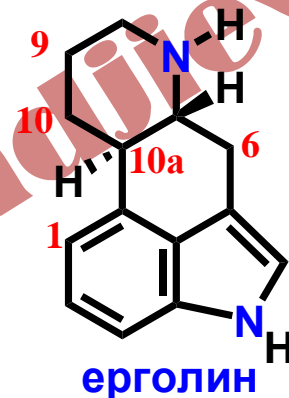
стрихнин R=H
бруцин R=OCH₃

Резерпин се извлича от корените на индийски храст. Преди се е използвал често за понижаване на кръвното налягане, като антихипертензивно лекарство, но повече не се предписва поради странични ефекти и взаимодействия с други лекарства.

Стрихнин и **бруцин** се срещат в род жасминови и кураре растения в Индия, Китай, Южна Америка и са екстремно токсични, почти колкото KCN. Те причиняват мускулни конвулсии и евентуално смърт от асфикция. Поради това и ниската цена на стрихнина, той се използва за изтребване на дребни животни – гризачи и птици.

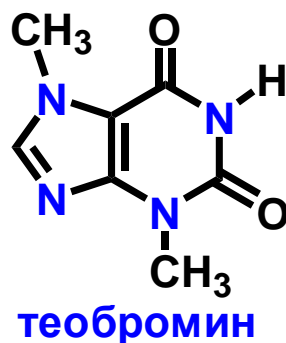
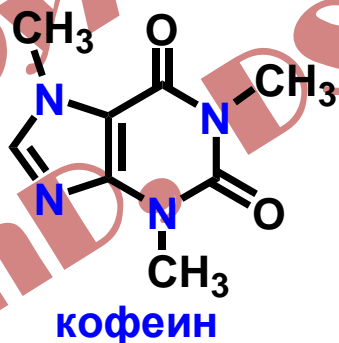
Към тази група спадат **ерготови алкалоиди**, в моравото рогче. Те съдържат скелета на ерголин, напр. **лизергинова киселина** с 7-CH₃, 9-COOH и 10,10а-дехидро- и нейни амиди, като **LSD**, показан в Тема 34.

Ерготамин е амид на лизергиновата киселина със сложен амиден остатък.



Алкалоиди с пуриново ядро

В Тема 40 бяха описани алкалоидите в кафеени и какаови зърна и в чай.



Макролиди

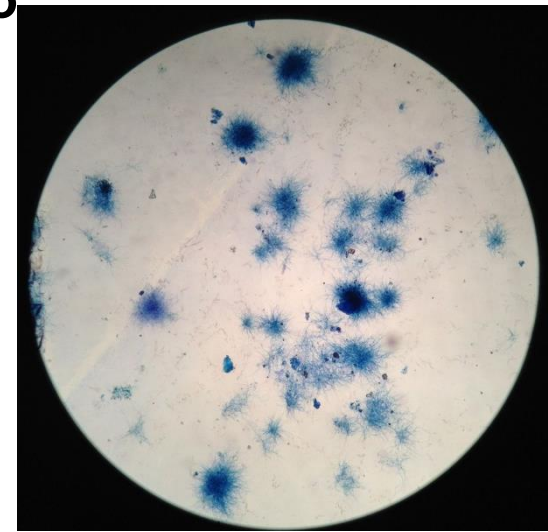
Група природни продукти, които съдържат **голям лактонов пръстен**, към който **са свързани една или повече необичайни дезоксизахари**. Пръстенът обикновено е 14-, 15- или 16-членен,

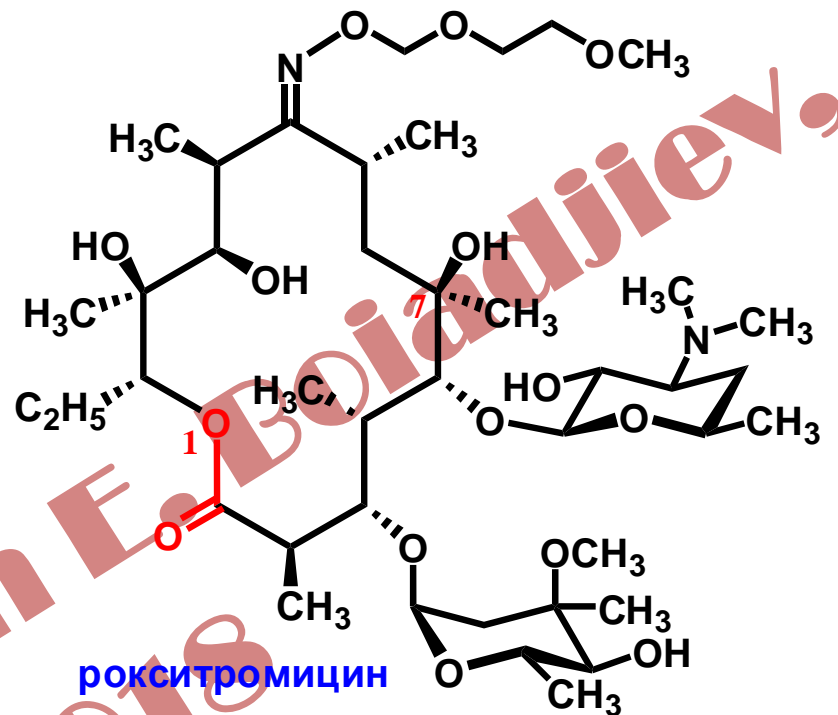
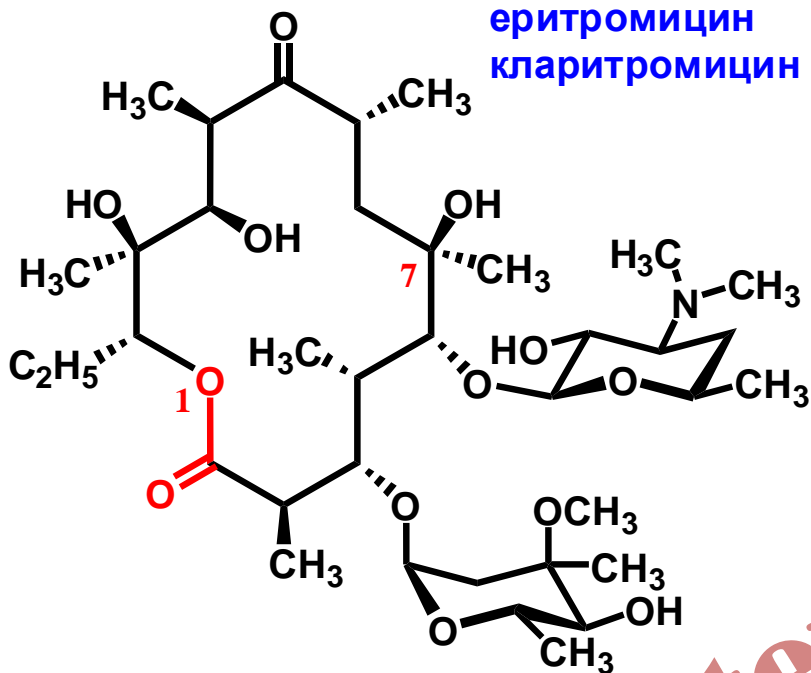
Макролидите принадлежат към клас поликетиди, които са вторични метаболити в (микро)гъбички и бактерии.

Някои макролиди са със **силно изявен антибактериален ефект и относително ниска токсичност**. Имат по-широк спектър на действие от пеницилина и го заместват в случай на алергия към него. Антибиотичните макролиди се прилагат за лечение на инфекции от Грам-положителни бактерии, често в дихателните пътища и меките тъкани.

Някои макролиди са активни срещу не много на брой Грам-отрицателни бактерии.

Saccharopolyspora erythraea ,
от която е изолиран **еритромицин**

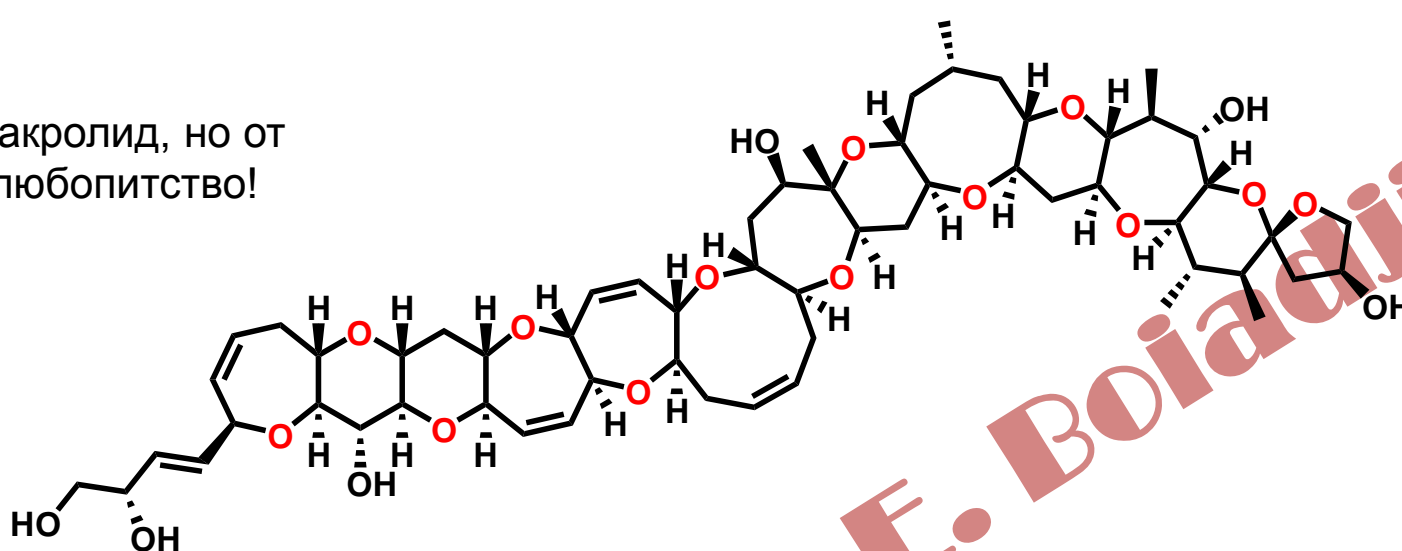




Еритромицин по IUPAC: (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-14-етил-6-[[[(2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-6-метил-3-хидроксиоксан-2-ил]окси]-4-[[[(2R,4R,5S,6S)-4-метокси-5-хидрокси-4,6-диметил оксан-2-ил]окси]-3,5,7,9,11,13-хексаметил-7,12,13-трихидрокси-1-оксациклотетрадекан-2,10-дион (шега!!!)

Еритромицин е първият въведен в практиката макролид, 1952 г., изолиран от бактериална култура. Активен е срещу пневмококи, стрептококи, стафилококи, инфекции на дихателните пътища (дифтерия, скарлатина, коклюш), инфекции на кожата и на меките тъкани. Понастоящем се предписва по-рядко защото има полусинтетични аналози като **кларитромицин**, **рокситромицин** и **азитромицин** с подобрени качества – фармакокинетични характеристики и спектър на действие, както и по-малко странични ефекти.

Не е макролид, но от чисто любопитство!



Забележителен, изключително силен токсин е сидуатоксин (ciguatera toxin), който съдържа 7-, 8- и 9-членни етерни пръстени. Токсинът е известен много отдавна с причиняване отравяне от риба, в чиито тъкани е натрупано съединението, биосинтезирано от микроорганизми в тропични води. То е преминало през хранителната верига до месоядни – биоакумулация.



баракуда

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