

СОФИЙСКИ ТЕХНОЛОГИЧЕН УНИВЕРСИТЕТ

КОНСТАНТИН ДЕШЕВ ГАНЧЕВ

ХИМИЯ НА НИСКОМОЛЕКУЛНИТЕ БИОЛОГИЧНО АКТИВНИ СЪЕДИНЕНИЯ

София, 1991 г.

формат 59/84/16
тираж 348

печатни коли 17,5
поръчка 1408

Печатна база към МНП

ПРЕДГОВОР

Настоящият учебник е предназначен за студентите от специалността "Биотехнология" при СТУ и е съобразен с учебната програма на дисциплината "Химия на нискомолекулните биологично активни съединения". В него са разгледани някои групи органични съединения — предимно нискомолекулни съединения, които обикновено имат сложна структура и оказват влияние върху жизнените процеси в различните организми, т.е. притежават биологична активност. Тези съединения се разглеждат по-бегло, а някои от тях/напр. агробιολογични препарати/вобще не се разглеждат в основните курсове по органична химия. За студентите биотехнологи, обаче, те са от фундаментална важност и тяхното по-задълбочено и подробно изучаване се явява необходимо. Това наложи въвеждането за тези студенти на споменатата по-горе дисциплина, а от там и необходимостта от написване на подходящ учебник.

Разгледаните в настоящия учебник биологично активни съединения са класифицирани по тяхното биологично действие: терпени, стероиди, гликозиди, хормони, витамини и т.н. За всяко съединение от дадена група са описани неговата структура, начините за получаването му от природни източници или по синтетичен път, химичните му свойства и биологичното му действие.

В учебника по принцип не са разгледани високомолекулните биологично активни съединения като ензими, нуклеинови киселини и др., тъй като са предмет на друга дисциплина, която се изучава от студентите от специалността "Биотехнология". Като изключение, в групата на хормоните са включени и някои техни високомолекулни представители, поради това, че те не са включени в програмите на други дисциплини.

Учебникът може да се ползва и от студенти от други сродни специалности, както и от специалисти работещи в направление то "Биотехнологии".

Всички целесъобразни критични бележки и препоръки за подобряване на учебника ще бъдат приети с благодарност.

Авторът

1. БИОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА НА ОРГАНИЧНИТЕ СЪЕДИНЕНИЯ.

1.1. Връзка между структура и химични свойства, фармакологична и биологична активност на органичните съединения.

Химичните и физични свойства на съединенията се определят от тяхната структура. Така например за неорганичните съединения е характерна йонна връзка между атомите, което обуславя висока температура на топене, разтворимост/в повечето случаи/ във вода, при разтваряне във вода дават йони и т.н. За органичните съединения е характерна ковалентна връзка между атомите, което обуславя значително по-ниска температура на топене, в повечето случаи те не се дисоциират на йони и т.н. От друга страна химичните и физични свойства на органичните съединения се определят както от въглеродородния остатък, така и от наличните функционални групи. Колкото въглеродородният остатък е по-голям, толкова по-голяма е хидрофобността на органичното съединение, толкова по-слабо е влиянието на хидрофилните функционални групи, толкова тези съединения се разтварят по-добре в неполярни разтворители.

Функционалните групи от своя страна придават характерни свойства на органичните съединения. Тези свойства са по-ясно изразени, когато въглеродородният остатък в молекулата е сравнително малък. В обратния случай при голям остатък, някои характерни свойства, дължащи се на функционални групи могат да не се проявят/например разтворимост във вода, на ниски и виски алкохоли и др./: Аминогрупите придават на органичните съединения характерни базични свойства, при което способността да присъединяват протони е изразена най-ясно при нисшите мастни амини. Способността на карбоксилната група да отдели протони характеризира киселия характер на органичните съединения, което е изразено най-ясно при нисшите мастни киселини. По аналогичен начин и други функционални групи придават определени специфични свойства на органичните съединения, които в зависимост от наличието и на други фактори се проявяват по-силно или по-слабо.

Установяването на зависимост между химичната структура на съединенията и тяхната фармакологична и биологична активност има голямо теоретично и практическо значение. Познаването на тази зависимост дава възможност да се проведе насочен химичен синтез с оглед получаване на съединения с определена фармакологична и биологична активност. За съжаление биологичната

активност на дадено съединение или по-точно биологичната реакция на организма спрямо това съединение, когато влезе в контакт с него, зависи от твърде много фактори: способността на съединението да прониква през мембрани, адсорбция, йонизация, комплексобразуване и други. Всичко това затруднява намирането на зависимост между биологичната активност и структурата на дадено съединение. С течение на годините са се натрупали данни за влиянието на структурата на редица органични съединения върху тяхната фармакологична и биологична активност. Това дава ориентировъчна представа за измененията, които една или друга функционална група предизвиква в живия организъм. Така например, вкарването на халогени в молекулата засилва фармакологичната активност на мастните и ароматни съединения в зависимост от броя на вкараните халогени. Установено е, че токсичността на ароматните съединения нараства с увеличаване броя на вкараните халогени. Хлорните и бромните производни имат наркотично действие и намаляват кръвното налягане. Йодните производни са по-слабо активни и притежават антисептично действие.

Натрупването на хидроксилни групи намалява наркотичното действие на алифатните алкохоли. При ароматните съединения хидроксилните групи придават антисептични свойства.

Вкарването на нитрогрупа води до въздействие върху продълговатия мозък. Алифатните естери на азотната киселина и нитропроизводните притежават съдоразширяващо действие.

Наличието на аминогрупа в органично съединение рязко повишава токсичността му. При това най-активни са първичните амини, а най-слабо активни са третичните. Съединения от типа на амоняка дразнят нервните центрове и гладката мускулатура.

Съществува значително различие между влиянието на метиловата и етилова група в молекулите на органичните съединения. Общо може да се каже, че етиловата група има по-голямо сродство към действието на вещества, влияещи на централната нервна система.

Значително по-надалко е изследвано влиянието на две и повече функционални групи върху фармакологичната активност на съединенията. Установено е, че вкарването на хидроксилна група в молекулата на анилина значително намалява неговата токсичност. Същото влияние оказват и карбоксилните групи. При вкарване на карбоксилна група в молекулата на анилина токсич-

ността му може да излезе напълно / о- и р-аминобензойна киселина /.

Значение за активността има и разположението на функционалните групи в дадена молекула. Така бета пиридин карбоксилатната киселина / никотинова к-на / е витамин РР, докато гама киселината / изоникотинова к-на / не притежава витаминоподобно действие - нейният хидразид има противотуберкулозно действие.

Накрая трябва да се спомене, че стереоизомерите притежават различия във фармакологичното или биологично действие. Познати са много примери за различия във вкусовите качества, отровността и т.н. на различните стереоизомери.

Посочените примери не изчерпват голямото разнообразие от факти за значението на отделни структурни елементи на съединенията за тяхната фармакологична и биологична активност. Независимо от установените закономерности за значението на структурата, все още не е известно защо съединения, които имат сходство със структурата на дадено биологично активно вещество, притежават биологична активност, а в много случаи са и по-активни / например синтетичните женски полови хормони /.

Има няколко подхода за осъществяване на целенасочен синтез на нови полезни фармакологично и биологично активни съединения. Такъв подход е да се модифицира структурата на природни съединения / например антибиотици /, с което да се получат биологично активни препарати с ценни свойства, които ги отличават от природните / например да се приемат през устата, да имат пролонгиращо действие, да не дават странични явления и т.н. / В други случаи може да се вземе фрагмент от молекулата на дадено съединение и да се прикачи към молекулата на друго съединение. По този начин е намерено, че съединения съдържащи фрагменти от кокаина притежават анестезиращи свойства. Известно е, че чрез подходящо модифициране на структурата се отстраняват някои неприятни свойства на природни биологично активни съединения или се подобрява терапевтичното им действие / цефалоспориин С /. Много перспективни са проучванията, които имат за цел намирането на съединения, които блокират метаболита на определени вещества в живите организми. По този начин са намерени и приложени в практиката много ценни препарати.

Подходът за намиране на ценни биологично активни съеди-

нения, при който съответните решения се търсят с помощта на ЕИМ се счита за най-съвременен.

1.2. Изходни суровини за получаване на биологично активни съединения, тяхното изолиране и пречистване.

Независимо, че много биологично активни вещества се получават синтетично и полусинтетично / някои витамини, хормони, антибиотици и др./, основни източници за получаване на тези съединения остават живите организми. Така растителните суровини са богат източник за тяхното получаване. При това за отделните съединения се използват различни части на растенията. Това са листа, цветове, стъбла, корени и плодове, от които се изолират биологично активни терпени, алкалоиди, гликозиди, витамини и др. Животински суровини са тъкани и органи, които служат за изолиране на хормони, ензими и др. биологично активни вещества.

Голям резерв за получаване на ценни биологично активни съединения се явяват микроорганизмите. Благодарение на тяхната продуктивност днес в света са организирани много производства на антибиотици, витамини, органични киселини и други.

Извличането на биологично активните вещества от природни източници се извършва с подходящи екстракционни устройства при използване на съответни екстрагенти като вода, водно-алкохолни смеси, органични разтворители и т.н. При микробните производства те се получават обикновено във воден разтвор след филтруване на биомасата.

За да бъдат използвани за съответни цели, биологично активните съединения, получени от едни или други източници по синтетичен или полусинтетичен път, трябва да бъдат пречистени и да отговарят на определени норми. Както при изолирането, така и при пречистването им трябва да се държи сметка, че много от тях са нестабилни съединения, лесно търпят промени, което води до загуба на активност / витамини, хормони, антибиотици и др./ . Независимо, че за пречистването на биологично активните съединения се подхожда индивидуално, по-универсални и по-често приложими са следните методи:

ЕКСТРАКЦИЯ. Използва се различната разтворимост на активното вещество и примесите в определен разтворител. Използва се също така различната му разтворимост когато то е във форма на база, киселина или сол. Чрез изменение на формата на съединението и употреба на подходящи разтворители, ефектът на

пречистване достига максимални стойности. Например бензилпеницилинът когато е във форма на сол се разтваря в слабо алкални водни разтвори, а във форма на киселина в органични разтворители /например бутилацетат/. Чрез промяна на формата от киселина в сол и прилагане на подходящи разтворители се постига необходимото пречистване от съпътстващите примеси.

УТАЙВАНЕ. С цел да се отстранят разтворими примеси в някои случаи се практикува утаяване на биологично активното съединение под формата на аморфна или кристална утайка. За тази цел в зависимост от свойствата на съединението се подбират подходящи условия и утайтел. Методът се прилага и за фино, крайно пречистване на кристални продукти чрез няколкократно прекристализиране. Утаяването може да се използва и за отстраняване на примесите, които съпътствуват биологично активното вещество, чрез подбиране на условия за превръщането им в неразтворима форма.

АДСОРБЦИЯ. Използва се свойството на веществата да се задържат върху адсорбенти като активен въглен, активиран алуминиев окис и др. Задържаното активно вещество се елимира с подходящ за целта елуент, който може да бъде органичен разтворител, воден буферен разтвор и други.

ДИАЛИЗА И УЛТРАФИЛТРАЦИЯ. Използва се свойството на различни мембрани да пропускат вещества с определена молекулна маса. Диализата може да се провежда при обикновено или намалено налягане /форс диализа/, а ултрафилтрацията при определено повишено налягане. Разликите в молекулните маси на биологично активното съединение и примесите са причина за тяхното разделяне. Когато активното съединение е високомолекулно, методът се прилага без модификация. В противен случай, съединението се свързва с високомолекулен помощен компонент и чрез диализа или ултрафилтрация се отделя от нискомолекулните примеси. Следва отделяне на помощния компонент и изолиране на биологично активното съединение.

ЕЛЕКТРОФОРЕЗА. Този метод се прилага в различни варианти като: хартиена, високоволтна, със свободна повърхност, гел електрофореза, изо електрофокусинг и др. Методът има предимно аналитично приложение. Използва се различната подвижност на биологично активното съединение и примесите в електрично поле. Когато електрофорезата се провежда в гел, за разделянето на

активното съединение от примесите оказва влияние и различieto в молекулните маси.

ХРОМАТОГРАФИЯ. Използват се различни видове хроматографии като: адсорбционна, ионообменна, разпределителна, газотечна, а напоследък особено приложима се оказва афинитетната хроматография. Изолирането и пречистването чрез хроматографски методи се обуславя от различната степен на задържане и елиране на биологично активното вещество и примесите. Чрез промяна на адсорбента, елуента и условията се постига висока степен на пречистване.

В зависимост от начина на апаратурното оформление хроматографията може да бъде колонна, картинена, в тънък слой и т.н.

Гел филтрация /гел хроматография/. Това е вариант на хроматографията, който може да се проведе както в колони, така и в тънък слой. Характерно условие за този вид хроматография е, че молекулите на веществата, които ще се разделят, не трябва да имат никакво сродство към неподвижната и подвижна фаза. Материалът, който се използва за гел филтрация е порьозен полимер като например различни марки *Sephadex*. При преминаване на сместа през порьозния полимер молекулите с големи размери не попадат в каналчетата на гранулите на полимера и бързо напускат колоната. За разлика от тях, молекулите с малки размери попадат в каналчетата на гранулите, тяхното преминаване през колоната е затруднено и те я напускат по-късно. Чрез подбиране на полимери с различен размер на порите може да се постигне много ефективно разделяне на различни смеси.

Разпределителна хроматография. Това е хроматография, при която подвижната и неподвижна фаза са две несмесващи се или частично смесващи се течности. Неподвижната фаза е течност, закрепена чрез сорбция, омокряне или по химичен начин за повърхността и в порите на съответния материал с който е напълнена колоната. При пропускане на смес от вещества през такава колона настъпва разделяне на последните между подвижната и неподвижна фаза. Колкото компонент от сместа има по-голямо сродство към неподвижната фаза, толкова по-късно ще напусне колоната, за разлика от тези, които нямат сродство или сродството им е незначително.

Прието е да се нарича "нормално" разположението на фазите, при което водната фаза е разположена неподвижно. Това се осъще-

ствява като се използват хидрофилни матрици, които задържат вода. В тези случаи подвижната фаза е някакъв органичен разтворител. Съществуват обаче и методи, при които върху матрицата се фиксира органичен разтворител, а подвижната фаза се явява воден разтвор. В тези случаи хроматографията се означава като такава с "обърнати фази".

Адсорбционна хроматография. Това е процес, при който с помощта на подходящ адсорбент става разпределение на компонентите на една смес между течната и твърда фаза. Адсорбентът обикновено запълва колона, през която се пропуска разтвора на биологично активното съединение и примесите. В зависимост от случая се адсорбира или активното вещество или примесите. В първия случай следва процес десорбция.

Ионообменна хроматография. Това е процес, при който компоненти от една смес се задържат върху неподвижната твърда фаза, вследствие на йонни взаимодействия. При това колкото сумарният заряд на даден компонент е по-голям, толкова този компонент по-здраво се задържа от противоположните йонни групи на неподвижната фаза. При това йоните взаимно-обратно действат. Едни йони могат да бъдат замествани от други йони или задържаните от неподвижната фаза компоненти могат да бъдат елибирани с помощта на допълнително пропуснати през колоната разтвори на други йони. При Ионнообменната хроматография се срещат затруднения в случаи на нейонна адсорбция, дифузия на молекулите в порите на гранулите, непълно елибирание и т.н.

Афинитетна хроматография. Тази хроматография се оказва много ефективна за биологично активни вещества, поради строгата специфичност на разделяне. Хроматографията почива на биологичното сродство, което може да се осъществи например между хормон и рецептор, ензим и неговия субстрат или между ензим и инхибитор, между антиген и антитяло и т.н. За осъществяването на афинитетна хроматография единият от компонентите на споменатите двойки се закрепва на матрицата /неподвижната фаза/. При пропускане на смес от компоненти така подготвената матрица привлича само този от тях, към който има биологично сродство, а останалите компоненти напускат колоната. Обратният процес елибирането се постига като се променят условията чрез прибавяне в елибирания разтвор на соли, детергенти, промяна на рН и други. Чрез афинитетната хроматография могат да се разделят близки и

родствени вещества благодарение на факта, че неподвижната фаза задържа само едно от тях. Афинитетната хроматография може да се провежда както в колони така и в апарат с бъркалка и следващо центрофугиране.

Газова хроматография. Това е хроматография при която веществата се разпределят между газова и течна или газова и твърда фаза. За подвижна фаза служат газове - азот, водород или някакъв инертен газ. Неподвижната фаза се поставя в колони и представлява адсорбент - силикагел, активен въглен или друг порьозен материал. Чрез газова хроматография могат да се разделят вещества, които се изпаряват без разлагане. Методът се прилага главно за качествено и количествено определяне на сложни смеси.

Високоефективна течна хроматография. През последните години намира приложение колонна хроматография, която се провежда при високо налягане на подаваната течност $/3-4 \cdot 10^7 \text{ Pa}/$. Това води до големи предимства - бързина на разделянето, микроколичества от наследваната проба, висока разделителна способност. Методът се използва за аналитичен експресен контрол при отговорни и скъпи производства.

Изброените хроматографски методи се прилагат за разделяне на сложни смеси, за изолиране на компоненти от тези смеси, за качествен и количествен анализ на последните. Някои от тях намират приложение за промишлено изолиране на биологично активни вещества. Така например хормони, антибиотици, витамини и други се пречистват с помощта на гел хроматография и Ионобменна хроматография. Като постоянна тенденция се очертава все по-широкото приложение на хроматографските методи в промишлеността.

1.3. Установяване на структурата на биологично активни съединения.

Много важен етап при изследването на биологично активни съединения с цел пълното им охарактеризиране е установяването на химичната им структура. Това се отнася както за получени от природни източници съединения, така и за получени по синтетичен или полусинтетичен път. Химичната структура на едно съединение е повната, когато се знае видът и броят на съдържащите се в молекулата атоми, начинът на свързването им и разположението на атомните групи/конфигурация и конформация на молеку-

лата/.

Предварително условие за установяване на структурата на биологично активно съединение е то да бъде достатъчно чисто, така че налични примеси да не водят до грешни изводи.

За установяване на структурата се прилагат различни методи, всеки от които дава определени данни. След съпоставяне на всички получени данни се прави заключителен извод за структурата на съединението. Един примерен ход на структурен анализ е следният:

След определяне на елементния състав от данните на качествения и количествен анализ се определя формулата на отношението на елементите, като се ползват данните и за молекулната маса. Тези предварителни данни, подкрепени с установяването на евентуално съдържание на хетероатом, ненаситени двойни връзки, наличие на кисели или основни свойства, могат да послужат за изводи относно една предполагаема структура на изследваното вещество.

Следващият етап на изследване на структурата обхваща определянето на функционалните групи на съединението, за което се използват следните методи:

а/. Химични методи. Това са класически методи за определяне на функционални групи и въпреки, че са бавни и трудоемки все още не са загубили значението си, тъй като допълват прилаганите днес бързи главно физикохимични методи. Освен това химичните методи са точни и достоверни, което ги прави особено приложими при съмнение в определянето по другите методи.

Ненаситени връзки се откриват чрез притъпяване на бром най-често с разтворител тетрахлорметан или чрез обезцветяване на разтвор на калиев перманганат. В някои случаи двата метода се допълват.

Ароматни съединения се определят чрез реакции на заместване, като например нитриране.

Присъствие на редуциращи карбонилни групи се открива с амониачен разтвор на сребърен нитрат /отделя се елементарно сребро/. Редуциращи захари, α -дикетони, α -хидрокси кетони, многовалентни феноли и други дават тази реакция.

Наличие на алдехидни и кетонни групи се определя чрез получаване на *p*-нитрофенилхидразони или 2,4-динитрофенил хидразони. Дали групата е алдехидна или кетонна се установява

по лесната окисляемост на първата. Алдехидна и кетонна група може да се определи и като семикарбазон.

Алкохоли и феноли се определят чрез получените естери с бензилхлорид, които кристализират, добре и имат характерна температура на топене.

Първични и вторични амини се доказват чрез ацетилиране. Всички амини дават соли с халогеноводородни киселини, които могат да се използват за доказване на третични амини.

Нитрили се доказват чрез осажуването им до карбоксилни киселини или чрез редукцията им до амини.

Посочените примери представляват примерни реакции за доказване на определени функционални групи. За тази цел се използват и редица други химични реакции като окисление и редукция, неутрализация, кондензация, диазотиране, ацетилиране, естерификация, хидриране и дехидриране и т.н.

Особено важна реакция, която се прилага за установяване на структурата на органични природни продукти е хидролизата. Тя дава важна информация при изследването на биологично активни продукти като витамини, антибиотици, гликозиди и др. Химичните методи могат да дадат и предварителна представа за стереохимията на някои природни и синтетични вещества.

При разглеждане на химичните методи за установяване на структурата на органични съединения и в частност на биологично активни вещества, трябва да се споменат и цветните реакции, които макар да дават качествена информация за една или друга функционална група допринасят за изясняване на крайната структура.

б/. Физикохимични методи. Тези съвременни методи, към които спадат ултравиолетовата, видимата и инфрачервената спектроскопия, ядрено-магнитния резонанс, маспектрометрията и др., придобиват все по-голямо приложение за установяване на структурата на съединенията. Преимущества на физикохимичните методи са не само краткото време, необходимо за провеждането им и по-голямата информация, която дават, а и не на последно място това, че при тях се изисква минимално количество проба за изследване.

Ултравиолетова и видима спектроскопия. Те се основават на използването на електронните спектри на поглъщане в областта 200-800 nm. В тази област не поглъщат алканите и техните алкохоли, естери и амини. Между 200-250 nm. се появяват ивици на

поглъждане на алкилхлориди, наситени карбоксилнови киселини и техни производни. Ароматни съединения и мастни такива, които съдържат спрегнати двойни връзки дават характерни ивици на поглъждане над 200 nm. Поглъждането на петатомните хетероцикленни съединения се характеризира с една ивица около 200 nm и една около 240 nm. Спектрите на шестатомните хетероцикленни съединения, особено с азотен атом, приличат на тези на бензола.

Използването на спектрите на поглъждане в ултравиолетовата и видимата област за решаване на структурни въпроси изисква голям опит от експериментатора. Нерядко се налага да се пускат на спектрометрите проби от познати вещества за сравнение. Независимо от трудностите, тези спектри дават ценна информация за ароматни системи и за съединения със спрегнати двойни връзки.

Инфрачервена спектрометрия. Тя дава много по-богата информация и служи като основен инструмент при определяне структурата на органични съединения и в частност на биологично активни такива. Инфрачервената спектрометрия се характеризира с това, че при нея функционалните групи ^{има} характеристични ивици на поглъждане, а останалата част от молекулата влияе малко върху честотата на поглъждане. Така различни по структура съединения но с еднакви функционални групи ще дадат еднакви спектри /характеристични пикове /. Това позволява чрез следене на инфрачервените спектри на едно съединение, което е подложено на физични и химични процеси, да се получи ценна информация за неговата структура. Инфрачервените спектри са разположени в широка област, но най-ценни сведения се получават в областта $400-4000\text{ cm}^{-1}$. За предварителна информация посочената област се разделя на три части, като във всяка част съответствуват пикове на определени групи:

$3000-2300\text{ cm}^{-1}$ отговарят ^{на} валентни колебания на групите O-H, N-H, S-H, P-H, C-H.

$2300-1900\text{ cm}^{-1}$ отговарят на групите $C\equiv C$, $C\equiv N$ и струпани двойни връзки.

$1700-1400\text{ cm}^{-1}$ отговарят на максимума на поглъждане за валентни колебания на групите $C=C$, $C=O$, $C=N$, $N=O$ и други.

За всяка от посочените групи както и за всички останали непосочени функционални групи съответствуват тесни области на поглъждане, които служат за охарактеризирането им. Характерно за

инфрачервените спектри е това, че почти всички структурни елементи показват поглъщане в няколко области. Ето защо със сигурност може да се твърди за наличие на определена функционална група тогава, когато тя покаже всички характерни за нея честоти на поглъщане. При интерпретиране на резултатите от инфрачервената спектрометрия се използват много емпирични правила, за което са издадени каталози и таблици. Това се отнася най-вече за случаите, в които характеристиките за дадена функционална група честоти търпят отместване под влияние на други налични групи.

В областта $400 - 700 \text{ cm}^{-1}$ много органични съединения имат толкова сложни спектри, че отнасянето на определени абсорбционни ивици към съответна структура е съпроводено със значителни затруднения. Тази област, обаче, има решаващо значение при определяне структурата на неизвестни вещества. От опит се знае, че ако природно вещество и негов синтетичен аналог имат еднакви спектри в тази област, те обезателно са идентични. По тази причина тази област се нарича област на "отпечатък на палците".

Тъй като законът на Ламберт - Беер е валиден и за инфрачервената спектрометрия, то тя може да се използва и за количествени определения. По този начин могат да се идентифицират и да се определят количествено съединения, които много трудно се разделят с помощта на химични методи/напр. стереоизомери/.

Накрая, следва да се подчертае, че за пълна сигурност относно структурата на дадено съединение, данните от инфрачервената спектрометрия, трябва да бъдат подкрепени и с данни от други методи/класически и спектрални/.

Ядрено магнитно резонансно спектроскопия /ЯМР/. Това е сравнително нов метод, който се употребява за установяване структурата на органични и биологично активни съединения и който намира все по-широко приложение. Обекти на ЯМР-спектроскопията са ядра, на които сумата от neutronите и protonите е нечетно число. Такива ядра имат спиново квантово число, различно от нула - цяло или полуцяло число и при поставянето им в силно външно магнитно поле и облъчване с радиочестотна енергия, те могат да поглъщат енергия с определена честота /резонансна честота/ и да преминават на по-високо енергетично състояние, като съответният енергетичен преход се регистрира като спектрална линия. При постоянно напрежение на полето резонанс-

ната честота ν зависи от магнитния момент на изследваните ядра.

Широко приложение в практиката, при решаване на структурни въпроси, е намерил ядрено магнитния резонанс на протоните - ПМР. Основни характеристики на ПМР - спектрите, които са в тясна връзка със структурата на изследваните съединения и с разпределението на електронната плътност на молекулите им, са химическото отместване и константата на спин-спиновата взаимодествие.

Чрез тълкуване на ЯМР-спектрите, могат да се правят заключения за броя на ядрата, реда на връзките и геометрията на разположение на ядрата в молекулата. Този спектроскопски метод се явява като един от най-фините методи за изследване, тъй като дава възможност да се различат орто-, мета- и пара-изомери, да се изучат кето-енолни равновесия, да се различат трео- и еритроформи и да се разрешат други подобни въпроси на структурния анализ.

ЯМР-спектроскопията има големи възможности и позволява да се изследва структурата на сложни биологично активни съединения - стероиди, витамини, антибиотици, алкалоиди и други.

Масспектрометрия. Методът се основава на йонизиране на молекулите на изследваното вещество, най-често чрез бомбардировка със сноп електрони и следващо разделяне и регистриране на отделените положителни йони. Разделянето на положително натоварените йони става по маса, по точно по отношението маса/електричен товар. В повечето случаи, обаче, електрическият товар z е единица и следователно отношението m/z практически е равно на масата m . Първоначално при бомбардировката на молекулите на изследваното вещество се получава молекулен йон-радикал, който се бележи с M^+ . Този молекулен йон е неграен и се разпада чрез отделяне на неутрални частици m_0 / или радикали (R^{\bullet}) до по-стабилни положителни йони /фрагментни йони/. Така че, спектърът представлява съвокушност от пиковите на молекулен йон и на всички фрагментни йони, които се получават. Пикът на молекуления йон дава молекулярна маса на изследваното вещество. Чрез сравняване на получения спектър с каталози с маспектри се съди за структурата на веществото.

Голямо преимущество на маспектрометрията е, че наред със

значителната информация която дава, за изследванията са необходими много малки количества. Това прави метода приложим за изследване на биологично активни съединения.

1.4. Контрол и анализ на биологично активни съединения.

Биологично активните съединения, получени от природни източници или чрез химичен синтез са обект на отговорен и прецизен анализ и контрол. Тези съединения са предназначени за живи организми - хора, животни, растения и микроорганизми, поради което от съществено значение е да се знае тяхната чистота и какви примеси съдържат. Техният анализ е регламентиран във всички страни чрез фармакопей или международни и държавни стандарти и не допуска алтернативни методики за работа.

Биологично активните съединения спадат към различни групи органични съединения с най-разнообразна структура и за всяко от тях се прилагат съответни подходящи методи за анализ и контрол. Методите най-общо се разделят на:

а/. Физични методи. Тези методи служат за идентифициране и качествена преценка. Тук спадат методите за определяне на физични константи и физични свойства - агрегатно състояние, форма на кристали, хигроскопичност и т.н. Важен метод за контрол на чистотата на кристалните вещества е определянето на температурата на топене. Определянето се извършва или чрез капиларния метод или с апарата на Кофлер. Съществуват и други методи, при които се използват метални блокове за пренасяне на топлината с достатъчна скорост, с което се повишава точността на определянето. Преимущество на метода на Кофлер е използването на микроколичество вещество /едно кристалче/.

Физични константи за определяне на течни вещества са температура на кипене, плътност, вискозитет /относителен и абсолютен/ и други.

б/. Химични методи. Тези методи се използват както за идентифициране и качествено определяне на биологично активни съединения, така и за количествена преценка на чистотата им. От качествените химични методи могат да се споменат реакции на заместване, окисление и редукция, диазотиране, купелуване, ацилиране, естерифициране и т.н.

От реакциите на заместване по-широко се използва нитрирането на ароматни съединения, при което се получават жълтооранжеви производни. Като качествена реакция при съединения, съ-

държащи хетероциклени пръстени се използва нитрозирането, при което се получават също одветени продукти.

Диастотиране с последващо купелуване се прилага за идентифициране на ароматни амини и феноли. Тази реакция може да се използва и при техни производни, но за целта тези съединения трябва предварително да се хидролизират. Като качествена реакция се използва често реакцията на Шиф, чрез която се идентифицират първични амини и алдехиди, при което обикновено се получават цветни продукти. Кетони се доказват най-често като хидразони с 2,4-динитрофенилхидразин или като оксими с хидроксиламин.

За идентифициране на първични амини, аминокиселини и пептиди се използва широко нинхидриновата реакция. По подобна реакция "мурексидна" се идентифицират производните на пурина. С помощта на сярна киселина, която действува дехидратиращо, много кондензационни продукти между алдехиди, алкохоли, органични киселини, анхидриди, барбитурати и феноли дават одветени крайни продукти с хиноиден строеж.

За качествено определяне на биологично активни съединения-производни на алдехиди, стероидни хормони, антибиотици и др. се използват редукционните им свойства при взаимодействие с реактива на Фелинг или реактива на Неслер, както и реакцията "сребърно огледало".

Реакции на окисление се използват при алкалоиди, витамини, хормони и др.

Химичните методи се прилагат широко за количествено определяне на биологично активните съединения. Тук могат да се причислят тегловният анализ, различните титриметрични анализи /обемни/, газовият и елементният анализ.

Тегловният анализ се прилага за анализ и контрол на алкалоиди като чисти бази или като пикрати, силиковолфраматни, тетрафенилборати и др. Някои витамини се определят като неразтворими във вода продукти след хидролиза. Витамини могат да се определят количествено и като силиковолфраматни. Напоследък тегловният метод като трудоемък и бавен се заменя с по-бързи, но не по-малко точни други методи.

От обемните методи за анализ известно приложение намира аргентометрията /титруване с разтвор на сребърен нитрат/ за определяне на някои органични бази като алкалоиди и др. Еквивалентната точка при това определяне се намира по метода на Мор

или Фаянс. При обратно титруване се използва метода на Фолхард с индикатор фероамониев сулфат, като излишъка от сребърен нитрат се определя с амониев роданид.

Алкалиметрията и ацидиметрията намират по-голямо приложение за анализ на биологично активни съединения. Ацидиметрията се прилага при определяне на натриеви или калиеви соли на органични киселини с различна структура. Обикновено за титруване се използва солна киселина. Основни свойства във водни или алкохолни разтвори проявяват също някои алкалоиди и други органични бази, които се титруват с киселини.

Алкалиметрията се използва за титруване на органични киселини. Чрез титруване с натриева основа се определят витамини, аминокиселини, вещества със сложна структура, но притежаващи карбоксилна група. По този начин се анализират и бази под формата на соли със солна, фосфорна и други силни киселини. Естерите на киселините се осаждават с определено количество разтвор на натриева основа, излишъкът от който се титрува и от там се намира количеството основа изразходвано за хидролизата на естера.

В много случаи органични бази или киселини не се разтварят или малко се разтварят във вода, което прави невъзможно титруването им във водна среда. В тези случаи се използва метода за титруване в неводни разтвори. Така, за титруване на органични бази се използва разтворител безводна оцетна киселина или оцетен анхидрид и титриращ разтвор — хлорна киселина в същия разтворител. При определяне на кисели биологично активни съединения се употребява разтворител диметилформамид, етилендиамин, пиридин и др. Титриращ разтвор в този случай е натриева основа в смес от бензол и метилов алкохол или натриев метилат.

Окислително-редукционните титриметрични методи намират приложение за определяне на много биологично активни съединения — антибиотици /пеницилин/, витамини /токоферол/ и др. Методът се основава на окислително-редукционните свойства на анализирания продукт и съответните титриращи разтвори. В зависимост от титриращите разтвори методът се означава като йодометрия, перманганатометрия, броматометрия и т.н. Като правило определянето се провежда в кисела среда. За титроустановители се използват разтворимо нишесте при йодометрията, раз-

лични органични багрила при броматометрията /обезцветяване от излишък на бром/ и т.н. Трябва да се има предвид, че окислително-редукционните реакции са относително бавни и за установяване на края на титруването е необходимо определено време.

Към титриметрич-методи за количествено определяне на органични съединения и в частност на биологично активни такива спадат още комплексометрия, нитритометрия и други, които също намират приложение.

в/. Физикохимични методи. В последно време тези методи намират голямо приложение, поради усъвършенствуване на апаратите за тяхното провеждане. Чрез тях се постига пестене на време, висока чувствителност, унификация и автоматизация на анализите. Тези методи се основават на физичните и химичните свойства на изследваните вещества.

Оптични методи. Такъв метод е рефрактометрията, която използва определянето на коефициента на пречупване на светлината, която преминава през течни биологично активни съединения. По-голямо е значението и приложението на поляриметрията, която се използва за анализ на оптично активни съединения чрез определяне на ъгъла на въртене на поляризованата светлина.

Абсорбционни методи. Към тях спадат методите, които използват свойството на веществата да поглъщат светлина в различни области на спектъра. От голямото многообразие на абсорбционни методи за анализ на биологично активни съединения могат да се посочат като по-важни следните:

Ултравиолетова спектроскопия. Чрез използването на ултравиолетовата спектроскопия са разработени много количествени анализи на витамини /ретинолацетат, витамин В₁₂/, стероидни хормони /кортизонацетат, прегнин, тестостеронпропионат/, антибиотици /оксацилин, метицилин, левомицетин/ и др.

Фотоколориметрия и спектрофотометрия. Това са методи, при които се работи във видимата област на спектъра. Използва се свойството на биологично активните съединения, директно или след модификация с реагенти, да абсорбират светлина с определена дължина на вълната. Абсорбцията е пропорционална на концентрацията на веществото. Тези методи са бързи и чувствителни и се прилагат за количествен анализ на много витамини, антибиотици, хормони и други. Към тези методи трябва да се причислят и количествените определяния, които могат да се проведат с помощта на

инфрочервената спектроскопия. Както вече беше споменато големината на пиковите за определени функционални групи е пропорционална на концентрацията на изследваната проба, което дава възможност за количествен анализ. Посочените методи не изчерпват съществуващото многообразие за количествени определяния на биологично активните съединения. За всяко съединение са определени и стандартизирани методи за анализ, които се прилагат в практиката.

г/. Биологични методи за анализ и контрол. Най-меродавни методи за определяне на биологичната активност на съединенията остават биологичните методи, въпреки тяхната продължителност, трудоемкост и понякога незадоволителна точност. За съединенията, които притежават биологична активност по-съществено е да се определи тази активност макар и с не голяма точност, тъй като голямата точност на химичните и физикохимични методи не гарантира висока биологична активност. Биологичните методи за анализ дават оценка за активността на съединението, докато другите методи дават в повечето случаи количествени данни за съдържанието на дадена функционална група.

При биологичните методи се определя действието на веществото върху опитни животни - котки, кучета, зайци, мишки, различни цамове микроорганизми и т.н. На задължителен биологичен контрол подлежат сърдечните гликозиди, хормони, антибиотици и др. При биологичните определяния се сравнява действието на изследвания продукт със съответни стандарти и се прави количествена оценка за активността му.

2. Л И П И Д И

Липидите са неразтворими във вода маазни и маслообразни вещества, които се разтварят в органични разтворители като етер, хлороформ, тетрахлорметан и др. В живите организми се срещат няколко вида липиди, които се различават както по структура, така и по специфичните биологични функции, които изпълняват. Основни типове липиди са триацилглицероли, восъци, фосфолипиди, сфинголипиди, стероиди и техните естери с мастни киселини и др. Най-разпространени липиди са триацилглицеролате - мазнините, които играят роля на гориво в организмите, тъй като в тях се натрупва голяма част от отделената при химичните реакции енергия. Фосфолипидите и сфинголипидите играят важна роля в клетките като структурен елемент на мембраните. Послед-

ните не само отделят съдържанието на клетките от обкръжаващата среда, но и осигуряват пространствено разделяне на метаболитните процеси във вътрешността на клетката. В мембраните се намират много ензими и транспортни системи.

Липидите представляват голяма и разнообразна група органични съединения, поради което нямат единна химична характеристика. Разделят се на полярни и неполярни. Към първите спадат фосфолипидите, сфинголипидите и др., а към вторите – триацилглицеролите /за разлика от моно- и диацилглицеролите, които имат свободна хидроксилна група и проявяват известна полярност/. Липидите биват прости и сложни. Към първите спадат мазнините, восъците, стероидите и др., а към вторите – фосфолипидите и сфинголипидите, които имат многокомпонентен състав.

2.1. Мазтни киселини, мазнини и восъци.

Мазните киселини са важни съставки на природните липиди. В живите организми те рядко се срещат в свободно състояние, а най-често като естери. В природата се срещат ^{висши} мазтни киселини с четен брой въглеродни атоми от 14 до 22 и най-често от 16 до 18. Липидите на живеещи при ниски температури организми съдържат повече ненаситени киселини с по-ниска температура на топене, което се предава и на самите тях. От наситените мазтни киселини най-разпространени са палмитиновата и стеариновата, а от ненаситените – олеинова, линолова, линоленова, арахидонова и др.

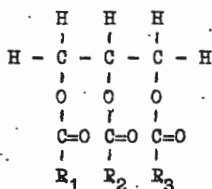
Палмитинова	C_{16}	$-CH_2/CH_2/_{14}COOH$
Стеаринова	C_{18}	$-CH_2/CH_2/_{16}COOH$
Олеинова	C_{18}	$-CH_2/CH_2/_{7}CH=CH/CH_2/_{7}COOH$
Линолова	C_{18}	$-CH_2/CH_2/_{4}CH=CHCH_2CH=CH/CH_2/_{7}COOH$
Линоленова	C_{18}	$-CH_2CH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH/CH_2/_{7}COOH$
Арахидонова	C_{20}	$-CH_2/CH_2/_{4}CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH/CH_2/_{3}COOH$

Мазните киселини, които влизат в състава на липидите имат една карбоксилна група и дълъг въглеводороден остатък. Последният придава неполярен характер на липидите и неразтворимост във вода. Влизашите в състава на липидите ненаситени мазтни киселини могат да притежават една или няколко двойни връзки, рядко тройна връзка. При това ненаситените киселини имат цис-конфигурация и при наличие на няколко двойни връзки имат силно извит и скъсен вид, което е съществено за биологичните функции на мембраните. Характерно за ненаситените киселини е, че при наличие на няколко двойни връзки те не са спрегнати, а винаги има

между тях метиленова група - $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Съдържанието на двойни връзки в мастните киселини се определя йодометрично. Киселините с по-дълги въглеродородни вериги /които влизат в състава на липидите/ не се разтварят във вода, но техните натриеви и калиеви соли образуват мицели във вода, които поради големия си размер придават мътен вид на разтворите /сапун/. Сапуните притежават хидрофилна и хидрофобна част поради което могат да емулгират във вода масла и мазнини. Тази им способност се използва от дълги години от човека за приготвяне на перилни средства /сапуни/.

Мазнини /триацилглицероли/. Мазнините са най-простите и най-широко разпространени в живите организми липиди. Те представляват естери на глицерола с мастни киселини, като естерифицирането засяга и трите хидроксилни групи на глицерола:



Моноацил- и диацилглицероли се срещат в организмите като междинни продукти на синтеза на мазнините.

Мазнините са основни депа в животинските и растителни клетки и не участвуват при изграждането на мембраните. Триацилглицеролите са различни в зависимост от остатъците R_1 , R_2 и R_3 - от мастните киселини, естерифицирали глицерола. Ако те са еднакви, т.е. една мастна киселина е естерифицирала глицерола имаме прости триацилглицероли, а ако мастните киселини са различни смесени триацилглицероли. Естествените мазнини представляват смес от прости и смесени триацилглицероли. Когато глицеролът е естерифициран с ненаситени киселини мазнините са течни и се наричат масла. Ако маслата съдържат киселини с няколко двойни връзки /линолова, линоленова/ се наричат съхливи масла, поради способността им да се самоокисляват и след това да полимеризират. Такива масла образуват смолисти покрития и се използват за приготвяне на боя. За по-бърво образуване на покритие съхливите масла /ленено, конопено/ се смесват с кобалтови, манганови или оловни соли. В живите организми самоокислението на ненаси-

тените мазнини е затормозено от наличието на витамин Е, а твърде вероятно е същото влияние да оказват витамин С и различни ензими. Някои растителни масла /слънчогледово, дървично и др./ могат чрез каталитично хидриране да се превърнат в твърди мазнини. На такава реакция почива получаването на "маргарин", който намира приложение в сладкарството и като диетична пониско калорийна мазнина.

При нагряване с киселини, основи или под действието на ензима липаза мазнините и маслата се разграждат на глицерол и мастни киселини. Ако за хидролизата е използвана натриева или калиева основа, освен глицерол се получават натриеви или калиеви соли на съответните мастни киселини. На този процес се основава получаването на сапун от природни мазнини.

Основната функция, която изпълняват триацилглицеролите в живите организми е да осигуряват запас от енергия. Тези липиди се натрупват в големи количества в мастните клетки, като често пъти изпълдват цялата клетка. Припълни хора количеството на мазнини е достатъчно за основния обмен на организма в течение на няколко месеца. Трябва да се има предвид, че в мазнините запасът от енергия е два пъти по-голям на единица тегло от този във въглехидратите.

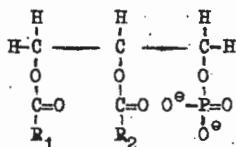
Освен като запас на енергия, мазнините у някои животни служат за изолиране на организма от ниски температури, като се натрупват в големи количества под кожата/бели мечки, тилени, кашалоти и др./

Восъдите са естери на висши алкохоли и наситени и ненаситени мастни киселини с 14 - 36 въглеродни атома. Алкохолите, влизащи в състава на восъдите, са едновалентни, първични и съдържат 16 - 22 въглеродни атома. Восъдите изпълняват различни функции при различните организми. Така например при гръбначните, секретираниите от кожни жлези восъди играят роля на защитно покритие, омекчават кожата и я предпазват от вода. При плаващите птици восъди се отделят от специални жлези и служат за смазване на перата, което предпазва тялото им от намокряне, когато са във водата. При много растения листата и плодовете са покрити с восъчен слой, който им придава хидрофобни свойства /палми, ябълки, круми и др./. В някои морски организми, най-вече в планктона, восъкът се натрупва в големи количества като запас от висококалорийно гориво. - доставчик на енергия.

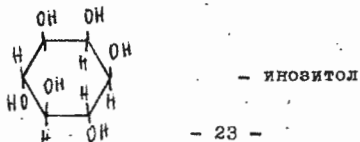
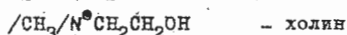
Много морски животни като китове и риби се хранят с планктон и от него си набавят необходимите запаси от енергия.

2.2. Фосфо- и сфинголипиди. Мембрани.

Фосфолипидите са един от главните компоненти на мембраните. При тях, както при триацилглицеролите основно съединение е глицеролът, на който две от хидроксилните групи са естерифицирани с мастни киселини, а третата с фосфорна киселина. От тук идва и названието им фосфолипиди. Фосфорната киселина от своя страна може да бъде допълнително естерифицирана със съединение, съдържащо хидроксилна група поради което тези липиди притежават една или няколко "полярни глави" и се наричат полярни липиди. Фосфолипидите за разлика от мазнините не се натрупват в големи количества, а изпълняват структурни функции. Общата формула на тези липиди е :



При това $\text{R}_1 = \text{CH}_3/\text{CH}_2/_{14}$ е остатък на наситена мастна киселина /например палмитинова/, а $\text{R}_2 = \text{CH}_3/\text{CH}_2/_{7} \text{CH}=\text{CH}/\text{CH}_2/_{7}$ е остатък на ненаситена киселина /например олеинова/. Два от кислородните атоми на фосфорната киселина са заредени отрицателно при рН 7 и определят полярността на "главата" на тези липиди. Освен това, те могат да се свържат със съединения, съдържащи хидроксилни групи, които съединения също могат да носят заряд. Такива съединения са :



Фосфолипидите съдържат две противоположни съставки - "полярни глави" и "неполярни /хидрофобни/ опашки", поради което често се представят схематично по следния начин :



хидрофилна глава

хидрофобни опашки

Масните киселини, чийто остатъци представляват хидрофобните опашки на фосфолипидите, съдържат обикновено 16 - 18 въглеродни атоми. При това, като правило хидроксилната група при първия въглероден атом на глицерола е естерифицирана с наситена киселина, а при втория - с ненаситена мастна киселина.

Най-разпространени фосфолипиди в животните и растенията са фосфатидилетаноламин, наречен тривиално кефалин и фосфатидилхолин, наречен лецитин. Тези фосфолипиди в организмите са метаболитно свързани един с други. Фосфатидилхолинът се среща в жълтъка на яйца на птици, в мозъчната тъкан у човека и животните, в соята, слънчогледа, зародиша на пшеницата и др. Много рядко се среща в бактерии и други микроорганизми. Фосфатидилхолинът намира приложение в хранителната, текстилната и козметичната промишленост.

Други важни фосфолипиди са фосфатидилинозитолите. Намират се както в животните и растенията така и в микроорганизмите. Тези фосфолипиди се считат като предшественици на простагландините - важни регулатори на метаболитните процеси в живите организми.

Фосфатидилглицеролите са фосфолипиди, при които фосфорната киселина е естерифицирана с още една молекула глицерол. Тези фосфолипиди се срещат в някои бактериални мембрани като аминокиселинни производни. Растенията съдържат фосфатидилглицероли в хлоропластите.

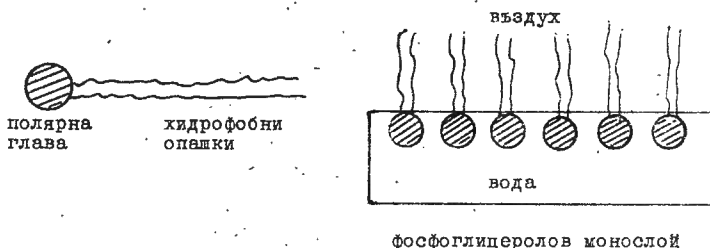
При нагриване с киселини и основи, а също под действието на фосфолипаза, фосфолипидите се хидролизират. При мека алкална хидролиза от тях може да се откъснат само мастнокиселинните им остатъци, а останалата част да остане незасегната.

Сфинголипидите представляват важен клас мембранны липиди и също като фосфолипидите притежават полярна глава и две неполярни хидрофобни опашки, от които едната е мастна киселина, а другата ^{остатък на} _{на} аминокиселина сфингозин.

Ганглиозидите са най-сложно построени сфинголипиди. Техните полярни глави са съставени от няколко захарни остатъка. Характерно е, че те съдържат и сиалова киселина, която при рН 7 също носи заряд. Ганглиозидите представляват до 6% от мембранните липиди на сивото вещество на мозъка.

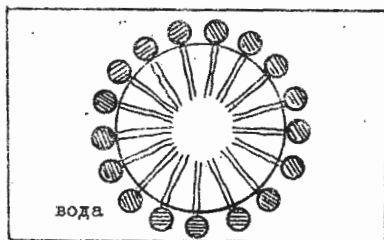
Някои автори отделят така наречените гликолипиди в отделен клас към който причисляват всички липиди, които не съдържат фосфорна киселина, но съдържат въглехидратни остатъци /най-често галактоза и нейни производни/ и остатъци на мастни киселини. Съгласно тази класификация тук се причисляват разглежданите цереброзиди и ганглиозиди, а също така съдържащите глицерол вместо сфингозин гликолипиди. Последните са разпространени предимно в растенията.

Мембрани. Благодарение на специфичните си свойства полярните липиди изграждат необходимите за живата клетка мембрани. По своята структура полярните липиди приличат на сапуните, т.е. притежават полярни глави и хидрофобни опашки и във водни разтвори образуват монослой, мицел и бислой.

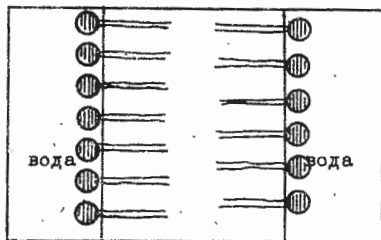


фосфоглицеролов монослой

Монослой се получава когато полярните липиди са разположени на водна повърхност. При това полярните глави на липидите са ориентирани към водната повърхност, а хидрофобните опашки, поради несъвместимост с водата са насочени към въздуха. Този слой е мономолекулен. При разклаждане с вода и водни разтвори полярните липиди образуват мицели. Това са образувания, в които полярните глави са насочени към водната фаза, а хидрофобните части към вътрешността на мицела, където няма водна фаза. Мицелната структура е аналогична на структурата на маслена капка, емулгирана със сапун /сол на мастна киселина/. В този случай хидрофобните опашки на солта на мастната киселина са "потопени" в маслената капка.

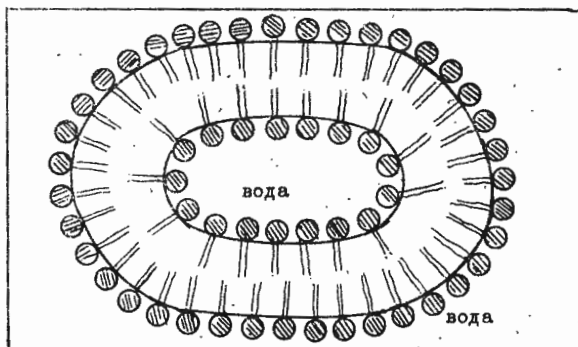


фосфоглицеролов мицел



фосфоглицеролов бислой

На повърхностния раздел между две водни фази полярните липиди образуват така наречения бислой. В този слой полярните глави са разположени към водните фази, а във вътрешността на слоя се насочват хидрофобните опашки. По подобие на тези бислоеве са изградени клетъчните мембрани. Получаване на бислой, наподобяващ мембрания такъв, се постига чрез силно разбъркване на водна суспензия на фосфолипиди. Получават се така наречените липозоми, в които капка вода или воден разтвор на определено вещество се обгръща от непрекъснат фосфоглицеролов бислой. Наноследък се провеждат широки проучвания върху липозомите, тъй като те дават данни за свойствата на природните мембрани и освен това тези проучвания намират практическо приложение.



липозома

Установено е, че чрез липосоми могат да се вкарват в човешкия организъм лекарства със специфично предназначение, например да проникват през прегради в организма и да постъпват на недостъпни за обикновения начин на приемане на лекарства места. Установено е, че чрез липосоми лекарствата постъпват в организма с намалена токсичност и увеличена ефективност. Намерено е също, че липосомите могат да се сливат с биологичните мембрани и по този начин да изменят липидния им състав, което има голямо научно и практическо значение.

Биологичните мембрани, които представляват високоорганизиранни структури, независимо от предназначението им /клетъчна, ядрена, митохондриална и др./ имат сходен състав и структура. Те са изградени основно от полярни липиди и белтъци в съотношение 1:4 до 4:1. Мембраната не е ципа или преграда, а бариера с високоизбираема пропускливост. Това се отнася както до клетъчната мембрана, така и до изградените отделни органели на клетъчната мембрана. Мембраните регулират обмена на информация между клетките и околната среда. На това почива движението на бактериите към храната, възприемане към светлина и т.н. Някои мембрани сами генерират химични и електрически сигнали. В тях се осъществява и трансформация на енергия. Мембраните се характеризират със следните особености :

- структурните им елементи са полярни липиди и белтъци, като едните или другите в различни случаи достигат до 80% от състава на мембраната;

- представляват плоски структури с дебелина 6-8 нм. Това е бислои - бариера за полярни съединения;

- функциите на мембраните се определят от белтъците, които влизат в състава им. Те изпълняват роля на помпи, канали, биокатализатори, преобразуватели на енергия и т.н.;

- мембраните са надмолекулни структури, в които белтъците и липидите се задържат в резултат на нековалентни взаимодействия;

- мембраните са течни структури с несиметрични външна и вътрешна повърхност. Ако се нарушат специфичните взаимодействия между липидите и белтъците мембраните дифундират и се разпадат;

Белтъчните вещества, които участват в структурите на мембраните играят важна роля за протичащите в тях процеси.

Някои от белтъците са свързани много здраво с мембраните и могат да се отделят само след обработка с детергент или органичен разтворител и се наричат интегрални. Други се отделят лесно при екстрахиране с разтвор на натриев хлорид с по-висока концентрация и се наричат периферни. Интегралните белтъци са свързани с мембранните липиди чрез многобройни връзки от най-различен характер, докато периферните се свързват главно чрез йонни и водородни връзки.

Освен липиди и белтъци в мембраните са намерени ^{мембрани} въгле-хидрати, неорганични соли и други съединения, дори в някои са открити до 0,1% РНК.

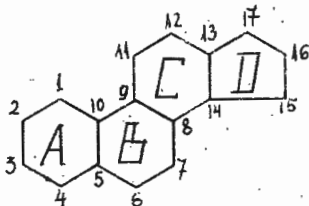
Мембраните на различните клетки и клетъчни органили изпълняват различни функции. В еукариотните организми се различават следните групи мембрани: външна клетъчна мембрана, ядрена мембрана, ендоплазмен ретикул, мембрани от апарата на Голджи, митохондрии, хлоропласти, миелинови обвивки и възбудими мембрани. Най-добре са изучени мембраните на еритроцитите, тъй като те се получават сравнително лесно в чист вид.

Много мембрани съдържат ензими, ^{някои от} които си взаимодействуват със субстрати от външната страна на мембраната, а други взаимодействуват със субстрати от вътрешната страна на същата. В мембраните са включени транспортни системи, осигуряващи приемането на хранителни вещества /глюкоза/ и спомагат за изхвърлянето на отделените в резултат на нейната жизнена дейност продукти. Повърхността на мембраните носи заредени групи, които помагат да се поддържа разлика в потенциалите на същите. Това свойство е особено важно за предаване на импулси при нервните клетки. Посредством мембраните някои бактерии възприемат разлики в концентрацията на хранителните вещества, което ги стимулира да се движат. С помощта на мембрани определени участъци от повърхността на клетките свързват хормони като инсулин, глюкагон и адреналин, предават се сигнали които постъпват във вътрешноклетъчни ензимни системи и регулират тяхната активност. Посочените примери не изчерпват разнообразните функции, изпълнявани от мембраните в сложната организация на клетката.

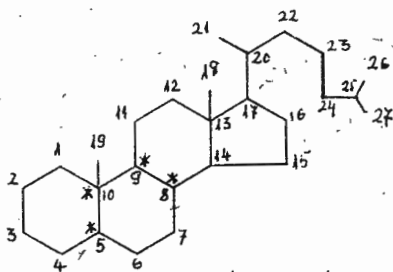
2.3. Стероиди. Стероли. Жлъчни киселини.

Стероидите спадат към неосапунаемите липиди т.е. за разлика от разглежданите мазнини, фосфолипиди и сфинголипиди при нагряването им с основни ^{не} дават сапуни. Стероидите са важни

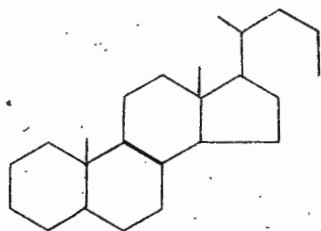
биологично активни съединения, които изпълняват разнообразни функции в живите организми. Едни от тях участват в структурата на клетъчните мембрани /стероли/, други са витамини, трети — хормони. Някои стероиди не са биологично активни съединения, обаче в организма по метаболитен път се превръщат в такива. Стероидите са причислени към изопреноидните съединения, въпреки че строго погледнато не притежават чисто изопренова структура. Всички стероиди имат четири кондензирани ядра А, В, С и D — диклопентаперихидрофенантрен. Тази структура е наречена за краткост стеран или гонан.



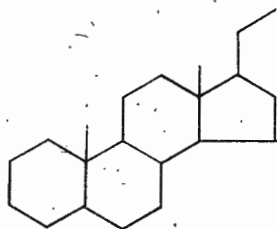
В структурата на отделните стероидни съединения се наблюдават известни закономерности. Това се отнася до заместители при номерираните въглеродни атоми в кондензираната система. Така при 3 С-атом има обикновено хидроксилна, карбонилна група или Н-атом. При 10 С-атом има метилова група или Н-атом. При 13 С-атом има винаги метилова група. При 17 С-атом може да има алкилова група /наситена или ненаситена/ с различна дължина, свързана с хидроксилна, карбонилна, карбоксилна група или различни техни комбинации, както и само хидроксилна, карбонилна и карбоксилна група. Пръстенната система може да има двойни връзки или ароматни ядра.



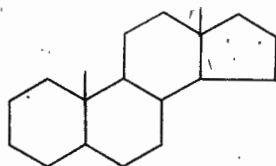
холестан /стероли/



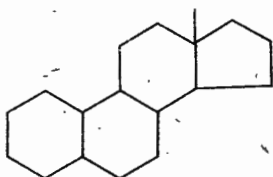
холан /жлъчни киселини/



прегнан
/гестогенни хормони и
хормони на надбъбреч-
ните жлези/



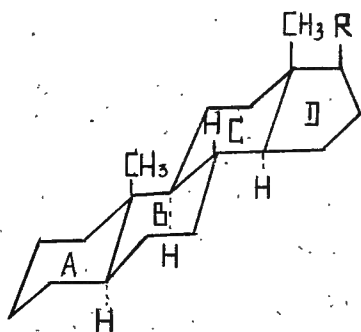
андростан
/андрогенни хормони/



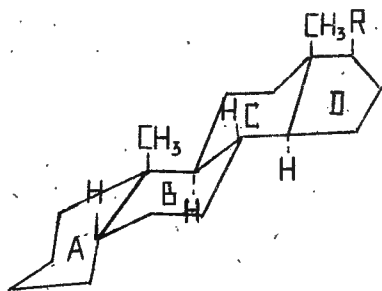
естран /естрогенни хормони/

Независимо, че всички стероидни съединения са производни на стерана, за да не се получи усложнение при названията на отделни представители, от ИУРАС са приети горните тривиални названия на стероидите, явяващи се родоначалници на групи.

Дихлохексановите пръстени при стероидите са в конформация стол. Свързването на пръстените А и В може да бъде цис или транс /аналогия с декалина, като се сравнява разположението на Н-атоми и CH_3 -групи при С-С моста/. За пример могат да ни послужат типовите структури холестеран и копростан, които се срецат при стероидите :



транс - холестеран



цис - копростан

Останалите пръстени В и С са свързани транс, а С и D в повечето случаи са транс, но се среща и цис свързване. Въпросът какво е свързването ^{между} отделните ядра, цис или транс, се решава по няколко начина :

1. Окислителна деструкция - разрушава се пръстен /напр. А/ и се определят остатъците на другия пръстен, дали са цис или транс.

2. Определяне разположението на атомите в двата пръстена чрез рентгеноструктурен анализ.

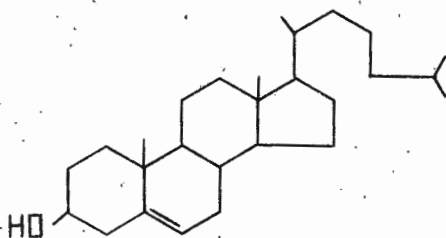
3. Прави се аналогия със съединения с установена структура, като чрез допълнителни реакции се получават еднакви продукти.

Освен по стереохимия на скелета, стероидите се различават и по разположение на заместителите. Заместителите в циклохексановите ядра например могат да бъдат екваториални или аксиални. Прието е заместител, който се намира до най-близкия метилов радикал в транс положение да се означава като α и обратното в цис положение - β . За определяне дали заместителят е алфа или бета се използват характерни реакции.

Към стероидите спадат много природни съединения, които се обединяват в стероли /стерини/, жлъчни киселини, стероидни хормони, някои растителни и животински отрови и др.

Стероли /стерини/. Тези съединения са много разпространени в природата. Съдържат ОН - група при 3 С - атом. В зависимост от местонахождението си се разделят на зоостероли /жи-

вотински/, фитостероли /растителни/ и микостероли /гъбни/.



холестерол /холестерин/

Холестеролът е най-широко разпространеният зоостерол. Открит е за първи път в жлъчните камъни. Намира се във всички тъкани на тялото, но количеството му е най-голямо в гръбначния и главния мозък, от където се получава /екарисажи/. В организма холестеролът, както и другите изопреноиди, се синтезира от оцетна киселина, което се доказва чрез вкарване на оцетна киселина с C^{14} в метиловата група. Холестеролът спада към полярните липиди. При него полярната глава представлява хидроксилната група, а останалата част на молекулата е хидрофобна. Холестеролът участва в структурата на мембраните предимно в нервните тъкани. Той е източник от друга страна за изграждането на жлъчните киселини, половите и кортикостероидните хормони в организма. У по-възрастни хора се наблюдава натрупване на холестерол върху артериите, което намалява пропускливостта и еластичността им /атеросклероза/. По-ново схващане за причината на атеросклерозата е неправилната обмяна на холестерола в организма, водеща до натрупването му по артериалните съдове, а не консумация на богати на холестерол храни.

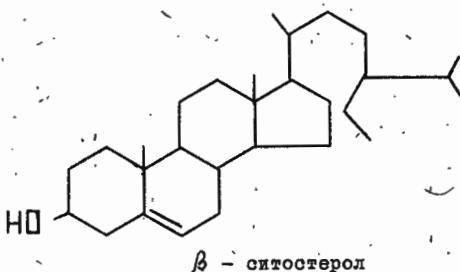
В животинските тъкани холестеролът се намира както в свободно състояние, така и естерифициран с мастни киселини, най-често с ненаситени /олеинова/ и наситени /палмитинова и стеаринова/. В кръвната плазма само една трета от него е свободна, а останалите две трети са естерифицирани с мастни киселини на които се явява преносител в обменните процеси. Той регулира ^{този} проницаемостта на клетъчните мембрани и предпазва еритроцитите

от хемодитичното действие на някои отрови. Освен в животинските тъкани холестерол е намерен във водорасли и в съвсем незначителни количества в някои растения.

Холестеролът намира приложение за полусинтеза на други стероиди. За тази цел дългата му странична верига при C-17 се къса и заменя с подходяща карбонилна или друга група.

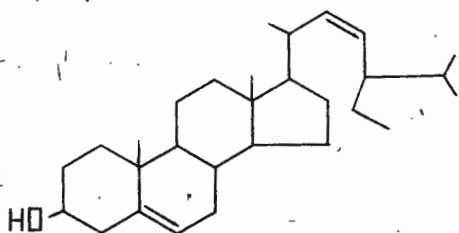
Познат е и друг зоостерол, а именно 7-дехидрохолестеролът, който се съдържа в кожата, нервната тъкан у животните и особено в голямо количество в мекотелите. 7-дехидрохолестеролът може да се получи и синтетично от холестерол чрез бромиране с бромсукцинимид и последващо отнемане на бромоводород с помощта на третичен амин.

β - ситостерол. Този стерол е най-разпространен в растенията. В тях той се среща сам в свободно състояние или в смес с други стероли.

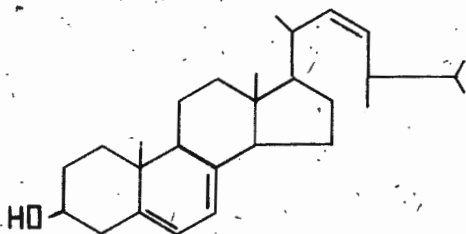


Стигмастеролът се различава от β - ситостерола по наличие на една двойна връзка в повече. Този фитостерол се изолира в големи количества от соята. Поради тази достъпност намира приложение за синтеза на други ценни стероиди. Различието на стигмастерола от холестерола - една двойна връзка и една етилова група в повече, е доказано чрез озонлиза и идентифициране на получените продукти.

Ергостеролът е най-важният микостерол. Изолиран е за първи път от моравото рогче, от където носи името си. Този стерол има три двойни връзки - две са спрегнати в ядрото B /влиза в реакцията диенова синтеза/ и една в страничната верига. Освен това при 24 C - атом има метилова група вместо етиловата група при ситостерола и стигмастерола.



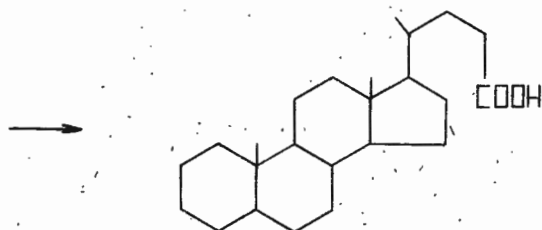
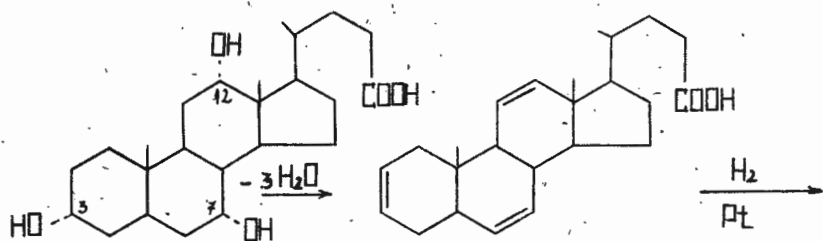
стигмастерол



ергостерол

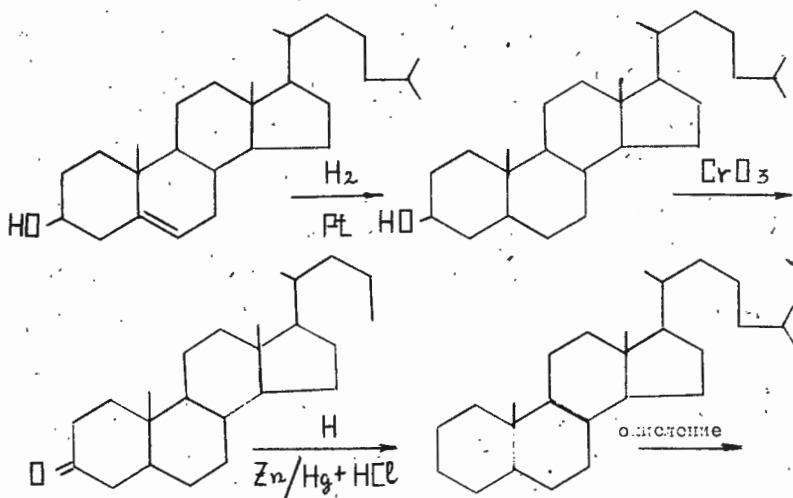
Ергостеролът е важен продукт с голямо приложение, тъй като се явява провитамин на витамин D_2 . По тази причина днес големи количества от него се получават промишлено от дрожди.

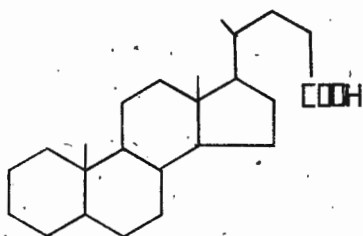
Жлъчни киселини. Те се секретират от черния дроб и се свързват в жлъчното мехурче. Обикновено са свързани с глицин $/H_2NCH_2COOH/$ или таурин $/H_2NCH_2CH_2SO_3H/$. Поради повърхностноактивните им свойства алкалните соли на жлъчните киселини действуват като емулгатори на мазнините в храната и с това спомагат за усвояването им в червата. Същите соли активират ензима липаза, който хидролизира мазнините. Познатите 12 природни жлъчни киселини са производни на холановата и алохоланова киселина. Така от холова киселина след дехидратиране и следващо хидриране се получава холанова киселина :



холанова /дис/ киселина

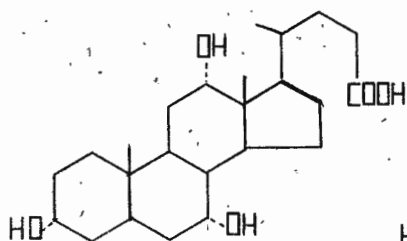
Структурата на жлъчните киселини е установена чрез реакции на окисление, редукция, деградация и др. Така например аллохоланова киселина се получава от холестерол :



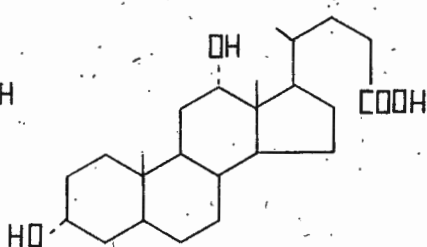


алохоланова /транс/ киселина

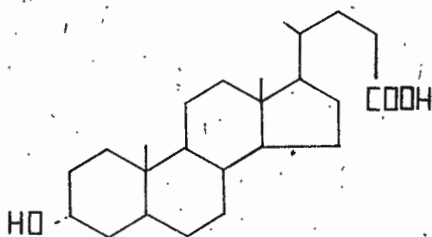
В човешкия организъм най-често се срещат киселините: холова с OH - групи при 3, 7 и 12 C атоми, дезоксихолова с OH групи при 3 и 12 C атом, литохолова с OH - група при 3 C атом.



холова К-на

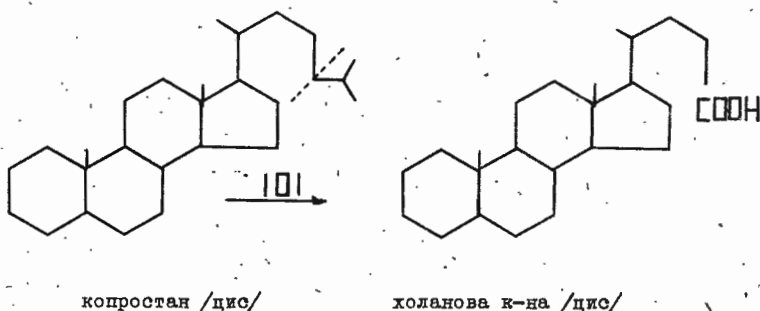


дезоксихолова К-на

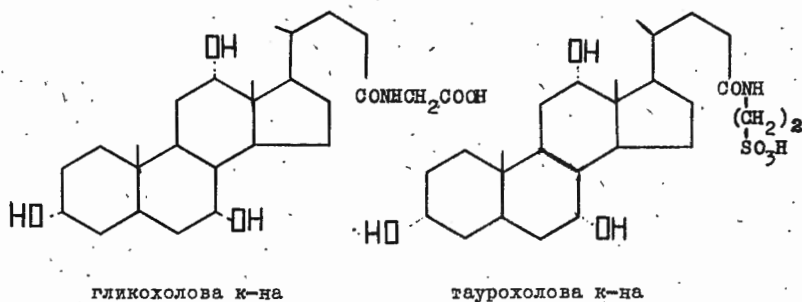


ЛИТОХОЛОВА К-НА

Холанова киселина е получена при окисление на копростан /дис/ :



От всички жлъчни киселини най-важна е холановата. В жлъчката се намира свързана с глицин или таурин като гликохолова или таурохолова киселина.



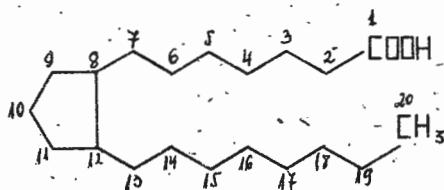
Тези киселини не се разтварят във вода, но техните натриеви или калиеви соли се разтварят много добре във вода.

2.4. Простагландини. Сведения за тези биологично активни вещества могат да се търсят в началото на ХХ век, през 1913г когато се установява, че екстракт от простатата жлеза снижава кръвното налягане у кучета. По-широки сведения за тях и тяхното действие се дадоха много по-късно. Счита се, че съединенията са известни от 1934г, когато им се дава названието простагландини от названието на жлезата **Glandula prostata**. Тогава се е считало, че тези вещества се намират само в тази

жлева. По-късно това твърдение е било опровергано тъй като простагландини са били намерени в различни органи и тъкани като кръв, бели дробове, бъбреци, различни жлези и др. Индивидуални простагландини са били изолирани през 1957г., а именно E_1 и $F_{1\alpha}$ на които през 1962г. е установена структурата. Тези биологично активни съединения се синтезират в организмите в много малки количества /у човека 100mg в денонощие/.

След установяването на структурата на някои простагландини са били проведени изследвания за тяхното синтезиране, както и за синтезирането на техни аналози. Едновременно с това е било изследвано тяхното биологично действие.

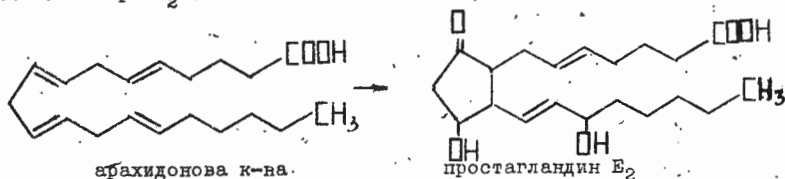
Днес простагландините обединяват безазотни биологично активни съединения, които могат да се отнесат към ненаситените киселини и които притежават циклопентанов пръстен. За родоначалник на всички простагландини се приема простаноевата к-на :



простаноева киселина

Прието е 20 известни простагландини да се означават с букви E, F, A, B и т.н., което означава към коя група принадлежат. Броят на двойните връзки в съединението се означава с малка цифра например E_1 , A_2 и т.н., а положението на OH-групата при C атом с α или β като $E_{1\alpha}$, $F_{1\beta}$ и т.н.

Установено е, че простагландините се синтезират в клетъчните мембрани от предшественици - ненаситени киселини. Такива предшественици са 8,11,14-ейкозантриеновата, 5,8,11,14-ейкозантетраеновата и 5,8,11,14,17-ейкозанпентаеновата киселина. Така от 5,8,11,14-ейкозантетраеновата /арахидонова/ киселина се синтезира E_2 :



арахидонова к-на.

простагландин E_2

Предполага се, че основната киселина за синтезата на всички ненаситени киселини - предшественици на простагландините е линоловата киселина.

Биосинтезата на простагландините не е така схематична както е показано по-горе. Първоначално се затваря циклопентановият пръстен, след това чрез хидроксилиране и хидратиране се вкарват ОН - групи, създават се допълнителни двойни връзки, хидроксилните групи се окисляват до карбонилни и т.н.

Простагландините се получават по няколко метода :

1. Екстрахиране от животински източници /семенна течност, животински тъкани и др./ Методът е трудоемък, продължителен и скъп, тъй като количеството на простагландините в тъканите е нищожно.

2. Биосинтеза, при която се използват съответни ненаситени киселини в контакт с ензими. Наподобява се биосинтезата в организма, тъй като ненаситените киселини се инкубират с хомогенати от животински тъкани /семенни жлези/. Добивът зависи от много фактори: рН, среда, аерация и т.н.

3. Химична синтезата на простагландини. Би могло да се очаква, че това ще бъде най-добрият метод, тъй като води до получаване на определен продукт. За съжаление синтезирането на простагландини включва около 20 - 30 стадия и освен това се получават различни изомери, които от своя страна трябва да се разделят. Всичко това води до минимални добиви и прави за сега метода неизгоден.

Изолираните чисти простагландини представляват бели кристални вещества, добре разтворими в органични разтворители. Простагландините влияят върху съкратителната способност на гладката мускулатура, върху функциите на нервната система, сърдечно-съдовата система, кръвообращението, имат бронхолитично и бронхосвиващо действие, оказват благотворно влияние върху възпалителните процеси и др. Характерно е влиянието на простагландините върху сърдечната дейност. При усилена работа на сърцето се наблюдава увеличаване съдържанието на простагландините в кръвта, която храни сърцето. Това увеличение може да достигне до 10 - 20 пъти от нормалното им съдържание и доказва тяхното влияние върху сърдечната дейност при претоварване.

Простагландините играят важна роля и в процеса на отделяне на женски полови хормони и родовата дейност. По тази причина,

някои от тях намират приложение в медицината. В последно време се отдава голямо значение на проучванията върху по-прости синтетични аналози на простагландините, също с оглед приложението им в медицината.

3. ТЕРПЕНИ.

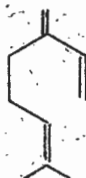
Терпени бяха наречени някои ациклични и циклични въглеродороди, които имат родствена връзка с изопрена / C_5H_8 /. В последствие към тези въглеродороди бяха причислени и техните кислородни производни като алкохоли, алдехиди, кетони и др., с което броят им нарасна много и всички тези съединения бяха обединени с общото название терпеноиди.

В зависимост от броя на изграждащите ги изопренови остатъци терпените биват : монотерпени / $C_{10}H_{16}$ /, сескитерпени / $C_{15}H_{24}$ /, дитерпени / $C_{20}H_{32}$ /, тритерпени и т.н. В зависимост от структурата си, терпените се групират в ациклични/алифатни/ - моно-, сески-, ди-, три- и т.н. терпени и в циклични - моноциклични монотерпени, бициклични монотерпени, моноциклични сескитерпени, бициклични сескитерпени и т.н.

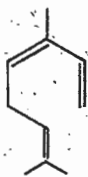
Терпените са разпространени много в растителното царство /етерични масла, иглолистна смола и др./ от където се получават. Има схващане, че и стероидите са изградени по така наречения "изопренов принцип"/съдържат определен брой изопренови остатъци/макар и не безупречно, поради което терпените и стероидите се наричат общо "ИЗОПРЕНОИДИ"

3.1. Монотерпени. Алифатни, моноциклични и бициклични.

Представители на алифатните монотерпени са мирцена и оцимена, които влизат в състава на някои етерични масла, като хмелово и др.



мирцен

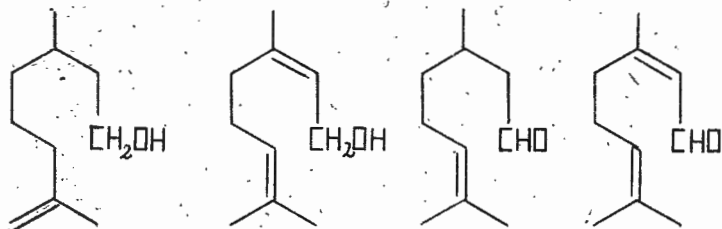


оцимен

Разположението на двойните връзки в тези съединения се определя чрез окисление с калиев перманганат. При това от първото съединение се получава ацетон и янтарна киселина, а от

второто ацетон и малонова киселина. Мирценът се получава при пиролиза на β -пинен, а оцименът - при пиролиза на α -пинен.

Природните хидроксилни и карбонилни производни на алифатните терпени се срещат в много етерични масла - масла, които образуват мазни петна изчезващи след време без остатък.



цитронелол

гераниол и
нерол

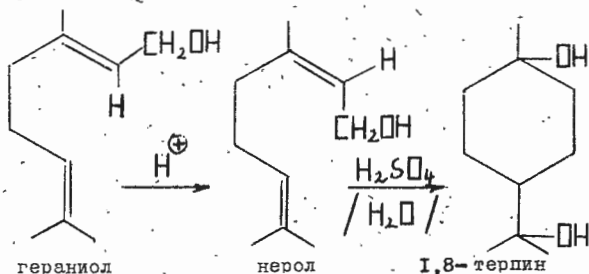
цитронелал

цитрал

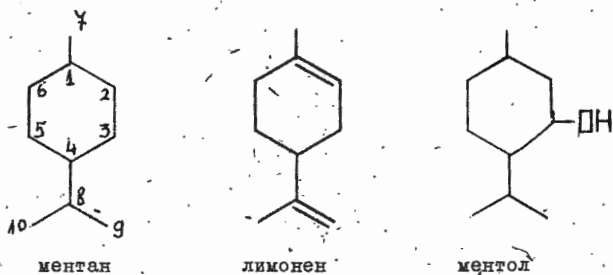
Те притежават приятна миризма и се употребяват в парфюмерията. Цитронелолът, както и гераниолът и неговия изомер нерол се срещат в розовото масло. Цитронелалът се намира в цитронеловото масло, което се получава от маточина. Цитралът се получава от лимонграсово масло.

Гераниолът и неролът имат еднаква химична структура, тъй като при озониране, от тях се получават едни и същи продукти. Разликата е, че те са цис-транс изомери. Неролът се циклизира лесно и следователно е цис формата.

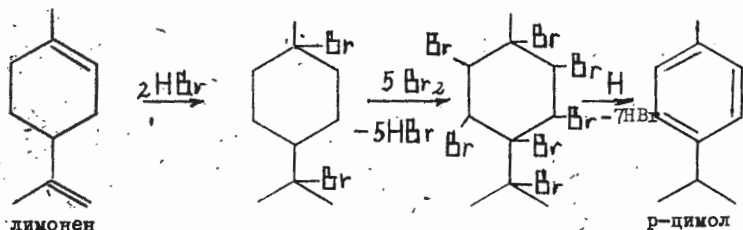
При внимателно окисление на гераниол се получава цитрал - характерен с лимонена миризма. При действие с разредена сярна к-на гераниолът ^{предварително} преминава в цис изомера нерол и след хидративане при двойните връзки и обезводняване се циклизира в 1,8-терпин.



В медицината намират приложение като физиологично активни съединения представители на едно- и двупръстени терпени. Най-разпространените моноциклични монотерпени са производни на ментана - 1-метил-4-изопропил-циклохексан. Вглевоородите производни на мента са съдържат две двойни връзки, като мястото им се номерира и пред цифрите се поставя гръдката буква Δ . Най-разпространеният цикличен монотерпен е лимонен /мента $\Delta^{1,8/9/}$ -диен/. Лимоненът може да бъде *d*- или *l*- форма; а също и рацемат, като последната форма се нарича дипентен.



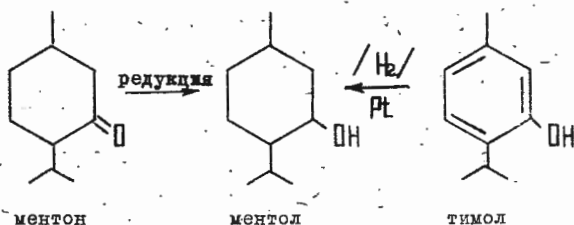
d- лимоненът е главна съставна част на лимоненото, портокаловото, ментовото и други етерични масла. *l*- лимоненът се съдържа в масла от листата на боб, ела и други иглолистни дървета. Дипентенът се получава при рацемизиране на *l*- и *d*- формите, а също при термична обработка на други терпени като пинен и камфен. Структурата на лимонена се доказва чрез превръщането му в *p*-цимол, което може да се проведе чрез bromиране и отнемане на бромоводород :



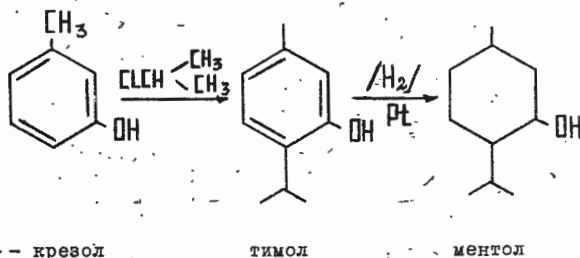
От моноцикличните монотерпени в медицината е намесил приложение ментолът. Той съдържа три асиметрични въглеродни

атома, но в природата се среща главно *l*-ментол – главна съставна част на получаваното от растението мента / *Menta piperita* / ментово масло. Представлява бели кристали с т.т. 43°C с приятна специфична /ментова/ миризма. Има антисептични свойства. В ментовото масло ментолът в по-голямата си част е свързан като ацетат.

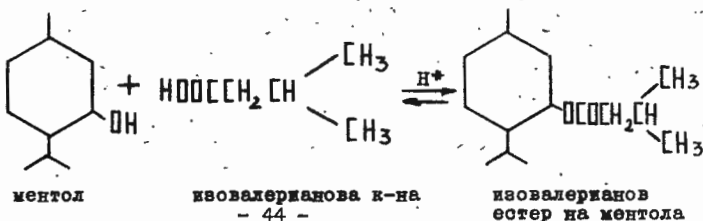
Ментол може да се получи от ментон чрез редукция или от тимол чрез хидриране. Ментонът се съдържа в ментовото масло, а тимолът е синтетичен продукт :



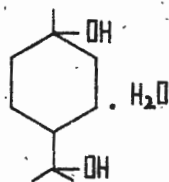
Ментол може да се получи и от :



Ментолът намира приложение и в препарата валидол. Това е 25%-ен разтвор на ментол в изовалерианов естер на ментола. Използва се като се накапва върху захар или като таблетки, които се поставят под езика. Има спазмолитично действие при стенокардии.

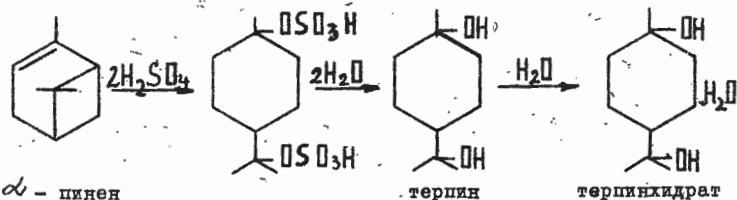


Хидратът на двувалентния алкохол на ментана, наречен терпинхидрат, се получава от колофон, който съдържа като основен компонент пинен. Колофонът се дестилира, събира се фракция с т.к. 155 - 161°C съдържаща главно пинен. Полученият



терпинхидрат

α -пинен се хидратира до терпинхидрат със сярна киселина. За получаването на добър контакт колофоновата фракция се смесва с дървесни трици и се залива с 25 - 35% на сярна киселина. След извършване на реакцията сместа се неутрализира със сода и отделеният терпинхидрат се прекристализира.

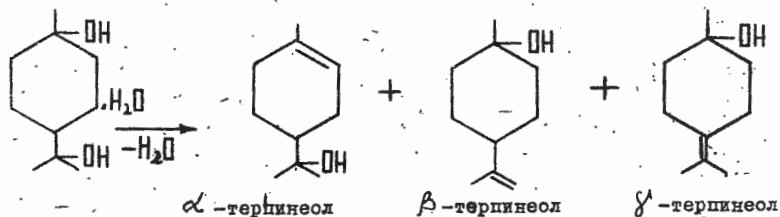


α - пинен

терпин

терпинхидрат

Терпинхидратът намира приложение в медицината като откашлятелно средство при хронични бронхити. От терпинхидрат чрез дехидратиране се получават три изомерни алкохола - α , β и γ терпинеоли, които притежават приятен мирис и намират приложение в парфюмерията :



α -терпинеол

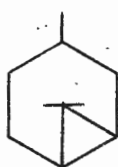
β -терпинеол

γ -терпинеол

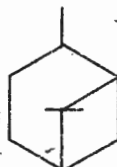
Видцикличните монотерпени се разделят на седем основни групи, четири от които са по-разпространени - туян, каран, пинан и камфан.



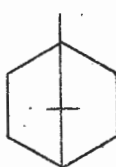
туян



каран

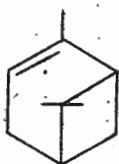


пинан



камфан

Много разпространени в иглолистните дървета са ненаситените двупръстени терпени - α - и β -пинен, производни на пинана:



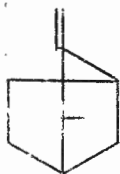
α - пинен



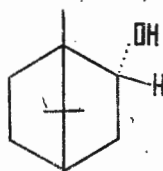
β - пинен

При дестилация с водна пара на смолите от иглолистните дървета се получават два основни продукта - терпентиново масло и колофон. Колофонът намира приложение в картонната промишленост. Терпентиновото масло съдържа различни съединения, като в по-голямо количество е α -пиненът. Някои дървесни видове обаче дават терпентиново масло което съдържа β -пинен. β -пиненът може гладко да се превърне в α -пинен с помощта на катализатори. α -пиненът е широко разпространен в природата, поради което са разработени много технологии за получаване на ценни продукти от него като α -терпинесол, терпин хидрат, камфор и други.

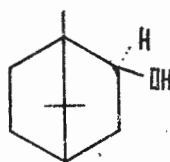
Въглеродородът камфан не е намерен в природата. Срещат се обаче негови производни - алкохоли и кетони. Така алкохолите / + / борнесол и / - / изоборнесол се съдържат в терпентинови и етерични масла.



камфен



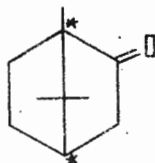
/+/ борнеол



/-/ изборнеол

В някои иглолистни дървета се среща камфен – ненаситен въглеродород от групата на двупръстенните терпени с характерен скелет.

Най-важното съединение от групата на камфана е кетонът камфор:



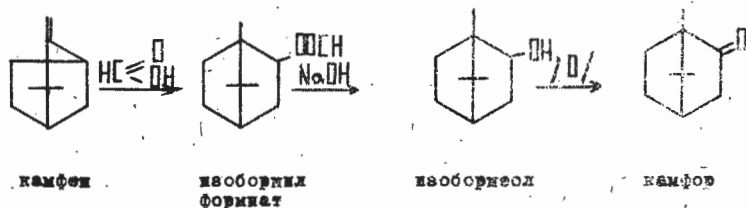
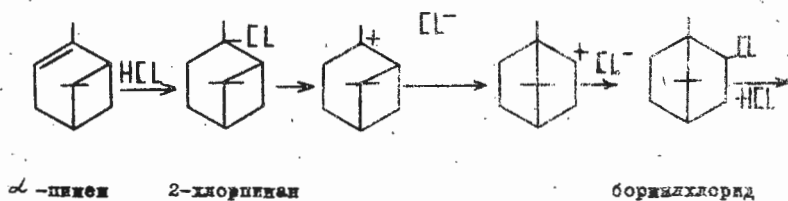
камфор

В молекулата на камфора има два асиметрични въглеродни атома, означени със звездички на показаната формула, на които отговарят четири оптични антипода. В действителност са познати само два антипода, в които циклопентановите пръстени са в цис положение. При транс положение се създава голямо напрежение в молекулата, поради което такива форми не съществуват.

По-често срещаният / + / камфор дълги години се е получавал от камфоровото дърво / *Cinnamomum camphora* /, което вирее в Тайван, Япония, Китай, Виетнам и др. Впоследствие, дървото е било култивирано и в други страни с тропичен климат. Камфорът се получава от смляното на трици дърво чрез дестилация с водна пара. Пречиства се чрез сублимация. Поради голямото приложение естествените източници се оказали недостатъчни за получаването на камфор и се потърсеха технологии за полусинтез и синтез на съдия.

Лявовертящият камфор, наречен "матрикарски камфор" е получен от растителни видове, които се срецат по-рядко в природата. По-важни технически методи за добиване на камфор са следните :

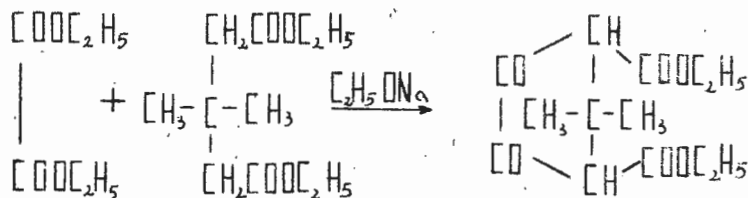
1. От α -пинен, който претърпява Мервайл - Вагнерова прегрупиране:

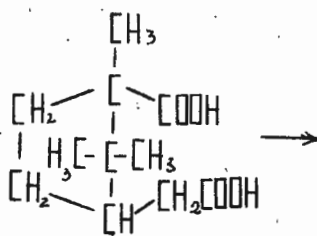
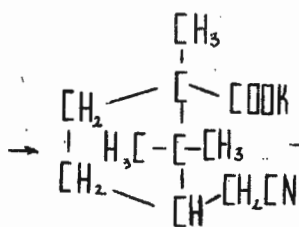
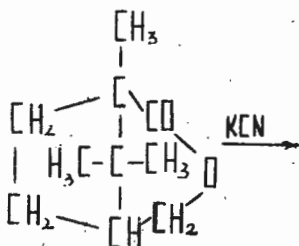
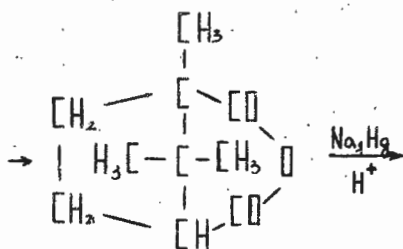
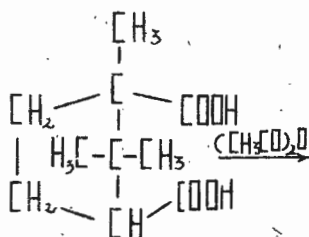
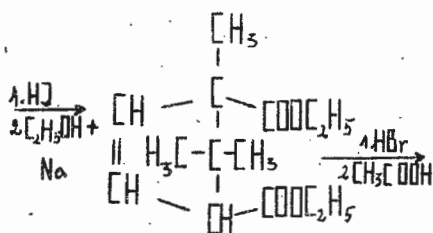
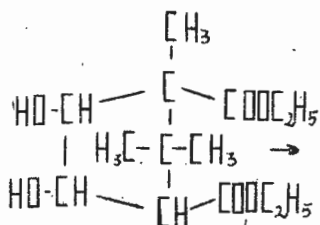
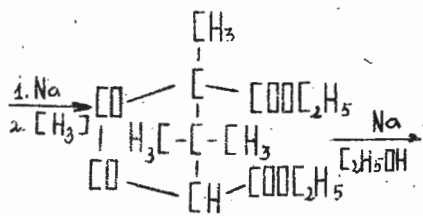


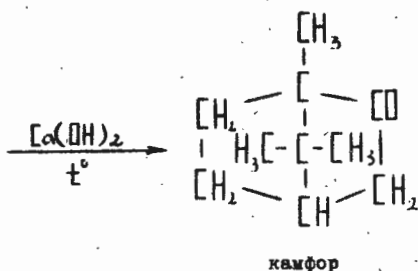
2. Каталитично изомериране на терпентинов масла, богати на α -пинен, в камфен. За реакцията се използват катализатори като силикати, борфофорна киселина и други. Следва хидратиране на камфена до борнеол и окисление на последния с Cr_2O_3 до камфор.

3. Разработени са методи за директно превръщане на α -пинен в борнилацетат или формиат, следващо осаждане до борнеол и окисление до камфор /нисък добив/.

Пълната синтеза на камфора, наричана "синтеза на Компа" в същност е дело на няколко последователи - Бредт, Халер и Компа :

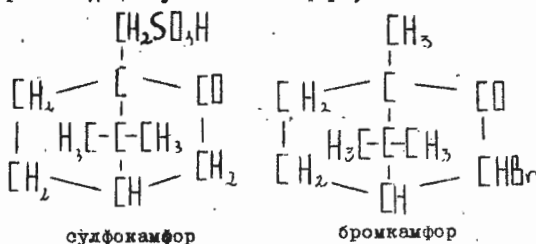






Бромкамфорът се получава при взаимодействие на Br_2 върху камфор в среда от хлороформ или хлоралхидрат. Разтворителят се отдестилира, а бромкамфорът – прекристализира.

Камфорът представлява бели кристали които се сбиват на бучки. Има характерна мириса и т.т. 179°C . Бромкамфорът има същия мирис и разхлаждащ вкус както камфора, но по-слаби.

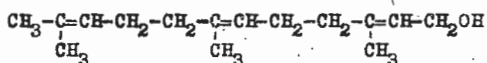


Сулфокамфорът се характеризира с добра разтворимост във вода и алкохол за разлика от камфора и бромкамфора, които се разтварят в масла.

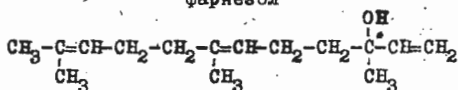
Камфорът се използва като стимулатор на централната нервна система и като кардиотонично средство. Под формата на спиртни разтвори се използва за разтривки /затошници и антисептични свойства/. Бромкамфорът се прилага за успокояване на централната нервна система. Сулфокамфорът се използва за получаване на инжекционни водни разтвори в комбинация с новокаин. Действието на сулфокамфора е аналогично на това на камфора, но поради по-добрата си разтворимост във вода се резорбира бързо и може да се употреби за получаване на инжекционни разтвори за подкожно, мускулно и венозно приложение.

3.2. Сескитерпени. Алифатни, моноциклични и бидиклични.

Сескитерпентите / $C_{15}H_{24}$ / в зависимост от структурата си се разделят на алифатни, едно-, дву- и трипръстенини. Те заедно с различни кислородни производни се срещат в много етерични масла. Най-важни алифатни сескитерпени са алкохолите фарнезол и неролидол. И двата алкохола имат по три двойни връзки, като неролидолът има асиметричен въглероден атом и е познат в двете си антиподни форми.

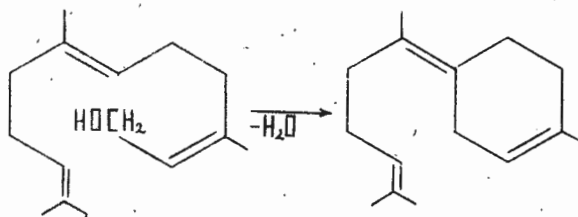


фарнезол



неролидол

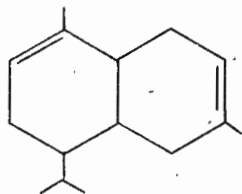
Към моноцикличните сескитерпени спада бизаболен / $C_{15}H_{24}$ /, който се намира в лимоненото масло и може да се получи от фарнезол или неролидол с помощта на мравчена киселина.



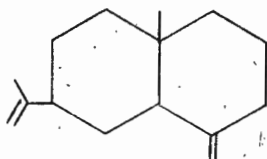
фарнезол

бизаболен

От бидцикличните сескитерпени важни представители са кадинен и β -селинен. Чрез дехидриране със сярна или селена те се превръщат в съответните нафталинови деривати с което се доказва структурата им.

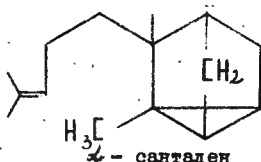


кадинен



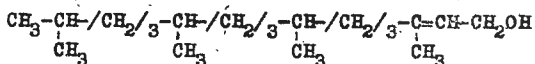
β -селинен

От сандалово масло е изолиран сложно построеният трицикличесък сескитерпен α -сантален.



3.3. Ди-, три-, и политерпени.

От дитерпените най-важно биологично значение има алкохолът фитол, който се получава при хидролиза на хлорофил.



Към тритерпените спада важният ненаситен въглерод оквален, който се счита за предшественик на холестерола при неговата биосинтеза.

Към тетратерпените са причислени преди всичко каротеноидите – широко разпространени растителни багрила. Каротеноиди се срещат и в животните.

Към политерпените се причислява естественият каучук.

4. ГЛИКОЗИДИ. СЪРДЕЧНИ ГЛИКОЗИДИ.

Гликозидите са широко разпространени в природата органични съединения с разнообразна структура. Те притежават задължително захарен остатък – монозахарид или свързани няколко захарни остатъци и незахарен компонент – агликон. Агликонът е свързан със захарта посредством кислороден, серен или азотен атом. Захарта е в циклична форма и може да бъде фуранозид или пиранозид / петчленен или шестчленен пръстен /. Незахарният компонент – агликонът може да бъде алифатно, ароматно или хетероциклично органично съединение.

Разкъсването на гликозидната връзка / връзката при карбохилния С атом / може да се осъществи с киселини, основи или ензими.

В зависимост от свързващия атом гликозидите се делят на

O-гликозиде, S-гликозиди и N-гликозиди, като най-разпространени в природата са O-гликозидите.

В зависимост от агликоните O-гликозидите се разделят на: моногликозиди с агликон фенолов радикал. Тук спадат гликозиди на които захарният остатък е свързан с едновалентни или многовалентни феноли.

Антрахинонгликозиди - съдържат като агликон производни на антрахинона.

Флавонови гликозиди - O-гликозиди, които съдържат производни на флавоните /рутин, катехин и др./.

Към азотсъдържащите O-гликозиди спадат:

Цианогенни гликозиди - амигдалин /в горчивите бадеми/.

Гликоалкалоиди - O-гликозиди, при които агликонът представлява някакъв алкалоид както при соласодина.

Стероидни гликозиди или сърдечни гликозиди - O-гликозиди агликоните на които имат стероидна структура. Действуват върху сърдечния мускул.

Тиогликозиди - S-гликозиди. Те са малко разпространени в природата. Такъв гликозид е синигрина в семената на синапа.

N-гликозиди - това са вторични и третични гликозиламинни, които се разглеждат като производни на първичните гликозиламини. Тук спадат разпадни продукти на нуклеиновите киселини и нуклеопротеидите, някои коензими и антибиотици /аминогликозиди/.

Към гликозидите могат да се причислят дъбилните вещества и сапонините, които се хидролизират от киселини и ензими до захари и агликони с фенолен характер.

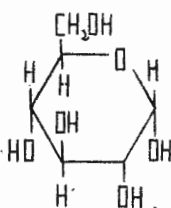
Тук не бъдат разглеждани по-подробно стероидните O-гликозиди, тъй като N-гликозидите се разглеждат в раздела за нуклеиновите киселини и раздела за антибиотици, а споменатите по-горе други гликозиди не притежават особени биологични свойства.

Стероидните или сърдечните гликозиди се срещат в различни видове от растенията Adonis, Strophanthus, Digitalis и други. В растенията гликозидите са във форма на първични гликозиди, които са лабилни и под действието на топлина, ензими, киселини и основи преминават във вторични гликозиди. Вторичните гликозиди по-нататък могат да се хидролизират на агликон и захарен компонент. Примерна технология за

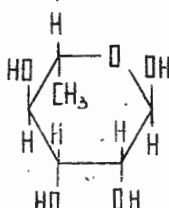
получаване на сърдечни гликозиди от растения е следната:

Растителната суровина се обезмаслява с етер или лигроин. След това се накисва в 70% етанол при което гликозидите се извличат от етанола. Следва филтруване, алкохолът се капалява под вакуум, а от остатъка първичните гликозиди се екстрахират чрез накисване в топла вода. От получения извлек смолите се извличат с етер, а сапонините се утаяват с оловен ацетат. След филтруване гликозидите се утаяват с амониев сулфат. От получената утайка се изолират отделните гликозиди чрез екстракция с различни разтворители или чрез хроматографски методи.

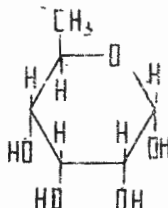
По-важни монозахариди, влизащи в състава на сърдечните гликозиди са:



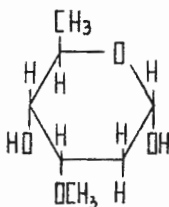
D -глюкоза



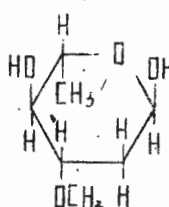
L-фруктоза



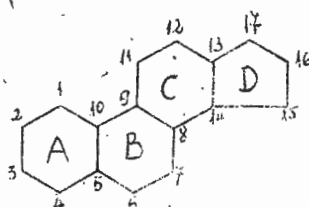
D -дигитоксоза



D -диметилглюкоза

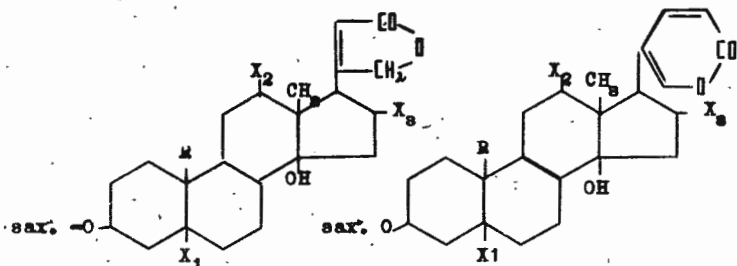


L-олеандроза



стеран

Агликоните на сърдечните гликозиди имат характерната стероидна структура. Техен родоначалник е стеранът. В зависимост от лактона който е присъединен към С 17, агликоните се разделят на карденолиди с петчленен лактонен пръстен и буфаденолиди с шестчленен лактонен пръстен. И при карденолидите и при буфаденолидите захарните компоненти са свързани при третия въглероден атом посредством кислороден мост. При това R може да бъде $-SE_3$ или $-SEO$, а X_1 , X_2 и X_3 могат да бъдат $-H$ или $-OH$. Общите формули на карденолидите и буфаденолидите представляват:



карденолиди

буфадиеколиди

Карденолидите се намират в растенията от р. *Digitalis*, *Strophantus* и др., а буфадиеколидите се срещат освен в растения /морски лук и др./ и в задните жлези у някои жаби /буфобаи/. Те също действуват на сърцето, но не са гликозиди а естери на корковата киселина.

Много добре е изучена връзката между структурата и биологичните свойства на сърдечните гликозиди. Отговорен за биологичните свойства е агликонът. Захарният остатък спомага за резорбиране в организма и съедновременно определя продължителността на действие. Колкото повече захарни остатъци има съединението, толкова е по-активно. Специфично действие на сърцето оказва пет или шестатомния лактон и хидроксилната група при С 14. За кардиотоничното действие е отговорен заместителя при С 10, който е $-CH_3$ или $-CHO$. Окисленето на алдехидната група до карбоксилна води до отслабване на действието. Проведени са опити за замяна на стероидния агликон с бензол, нафталин и др., но получените съединения са се оказали неактивни.

Сърдечните гликозиди се прилагат в медицинската практика от дълги години, но докато в миналото се използваха галенови препарати - настойки, отвари, екстракти и др., в по-ново време чрез съвременните методи за разделяне се получават и прилагат индивидуални съединения. Болшинството от употребяваните сърдечни гликозиди са от групата на карденолидите.

Отделните агликози на срещаните в споменатите по-горе растения гликозиди се различават по радикалите, означени в общата формула на карденолидите с R, X₁, X₂ и X₃.

В молекулата на сърдечните гликозиди освен агликоза се

Заместители на някои агликози

Агликози	Радикали				Агликози	Радикали			
	R	X ₁	X ₂	X ₃		R	X ₁	X ₂	X ₃
Дигитоксигенин	-СН ₃	-	-	-	Олеандригенин	-СН ₃	-СОСН ₃	-	-
Гитоксигенин	-СН ₃	-ОН	-	-	Строфантидин	-СНО	-	-	-ОН
Дигоксигенин	-СН ₃	-	ОН	-					

включват един, два или три захарни остатъци в положение 3, като гликозидната връзка може да е α или β . Сърдечните гликозиди в *Digitalis lanata* имат по-сложна структура. Освен агликон и захари при тяхната хидролиза се отделя оцетна киселина, която е естерифицирала някои от захарните остатъци. Както вече се каза, в растенията се съдържат първични гликозиди, които под влияние на различни фактори се превръщат във вторични гликозиди.

Химичен състав на първични гликозиди от р. *Digitalis*

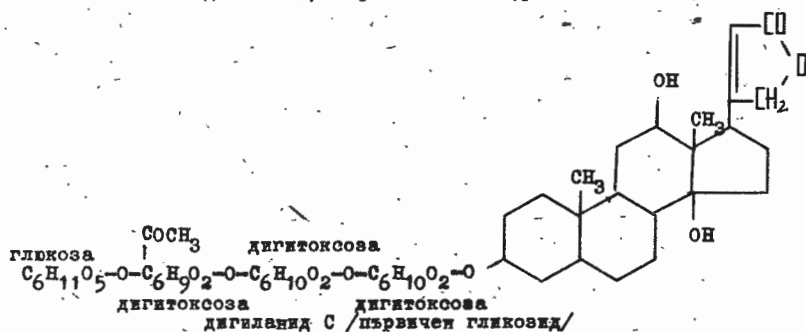
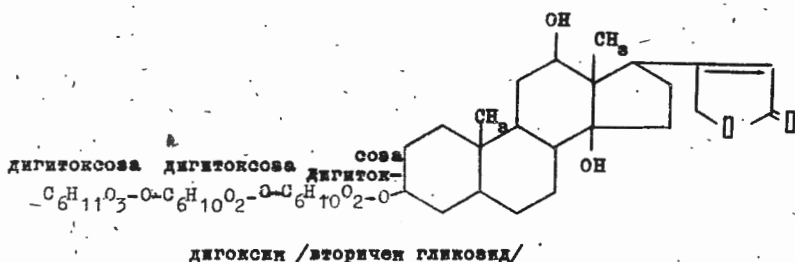
Вид растение	Първични гликозиди	Продукти след хидролиза	Вторични гликозиди
<i>Digitalis purpurea</i>	Пуриуреагликозид А	Гликоза	Дигитоксин
	Пуриуреагликозид В	Гликоза	Гитоксин
<i>Digitalis lanata</i>	Дигиламид А	СН ₃ СООН+Гликоза	Дигитоксин
	Дигиламид В	СН ₃ СООН+Гликоза	Гитоксин
	Дигиламид С	СН ₃ СООН+Гликоза	Дигитоксин

Вторичните гликозиди от споменатия род растения се състоят от агликон и захарни остатъци.

Химичен състав на вторичните гликозиди в р. *Digitalis*

Вторичен гликозид	Агликон	Захарна част
Дигитоксин	Дигитоксигенин	Три молекули дигитоксова
Гитоксин	Гитоксигенин	Три молекули дигитоксова
Дигоксин	Дигоксигенин	Три молекули дигитоксова

Примерни структури на първичен и вторичен гликозид са представените по-долу формули:

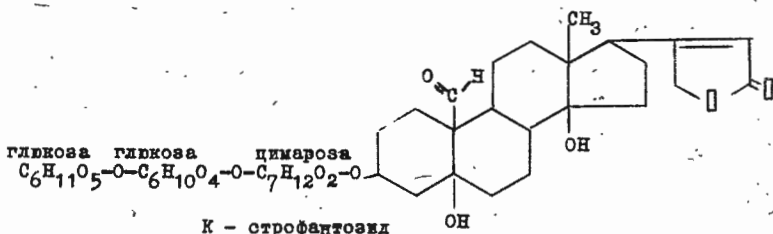


От растението *Strophantus combe* са изолирани важни сърдечни гликозиди.

Химичен състав на гликозидите от *Strophantus combe*.

Гликозид	Агликон	Захарна част
К-строфантин-β	Строфантинин	Глюкоза, димароза
К-строфантозид	Строфантинин	Две молекули глюкоза, димароза

К-строфантин-β фактически представлява вторичен гликозид, който се е получил от първичния гликозид К-строфантозид. Структурата на К-строфантозида е следната:



Лекарствените препарати - първичният гликозид дигиталид С /целанид/, вторичният гликозид дигитоксин и строфантин К /смес от К-строфантозид и К-строфантин-β / представляват бели или безцветни прахове, малко или практически нерастворими във вода. Употребяват се за възстановяване на сърдечната дейност при декомпенсация /кардиотонични средства/. Отделните препарати се различават по сила и бързина на действие и влияние на централната нервна система. Те се поемат бавно от стомашно-чревния тракт, поради което действуват по-слабо. За по-бързо и по-силно действие се прилагат възможно. Трябва да се има предвид, че усещат натрупват /кумулират/ в организма.

5. ХОРМОНИ.

5.1. Механизъм на хормоналното регулиране.

Понятието хормон се свързва с вещество, което изпълнява регулиращи функции. Думата хормон има гръцки произход и означава "възбуждач", "раздражител". Обикновено хормоните се отделят в едни органи и тъкани, а действуват на други такива, наречени "мишени".

Днес се знае, че хормоните регулират не само обмяната на веществата в организма, но притежават и много други функции, като влияние върху растежа на клетките и тъканите, ритъма на сърцето, кръвното налягане, работата на бъбреците, пересталтиката на червата, отделянето на храносмилателни ензими и др.

Ендокринологията е раздел от медицинската наука, която изучава както жлезите, произвеждащи хормони, така и нарушенията, които се налагат на организма под формата на заболявания, когато хормоналната дейност не е нормална.

Хормоните в организма се отделят освен от ендокринните

жлези /жлези с вътрешна секреция/ още и в тъкани, например тимуса, клетки в стомашно-чревния тракт и други.

Цялата ендокринна система на организма се кординира от специализирана област в мозъка, наречена хипоталамус. След получаване на сигнали от централната нервна система, последният отдели различни хипоталамични хормони, които постъпват в предния дял на хипофизата /хипофизата има тегло 0.6g/. Всеки хипоталамичен хормон регулира отделянето на определен хормон от предния дял на хипофизата. При това някои хипоталамични хормони стимулират, а други тормозят отделянето на съответни хипофизни хормони.

Произведените хипофизни хормони достигат чрез кръвата до други ендокринни жлези — надбъбречни, подстомашна, щитовидна и др. Те на свой ред започват да отделят хормони, които се отправят до крайните "мишени" — органи и тъкани. От казаното се вижда, че ендокринната система представлява система от релета, чрез които се предава сигнала от централната нервна система. Така по сигнал в хипоталамуса се произвежда първичен хормон, който задействува производството на вторични хормони в други ендокринни жлези. Когато количеството на вторични хормони надхвърли определена граница, производството на първичния хормон в хипоталамуса се затормозва. В резултат крайното производство на вторични хормони намалява и спира, тъй като съответният първичен хормон в хипоталамуса не се произвежда. Цикълът се повтаря при нови сигнали в хипоталамуса.

Действието на хормона върху "мишените" се свежда до пренасяне на определен сигнал, което се осъществява чрез свързването му с високо специфичен рецептор. В резултат на това се иницират процеси, които имат разнообразен характер в зависимост от хормона и "мишена" които ги предизвикват.

Тъй като хормоните имат сравнително краткотраен живот /обикновено концентрацията им намалява на половина за един час/, те трябва непрекъснато да се синтезират и секретират.

Някои хормони с пептидна структура се синтезират в организма във вид на неактивни прохормони или препрохормони. При нужда от тези неактивни форми на хормони чрез ензимни разграждания се получават активните им форми.

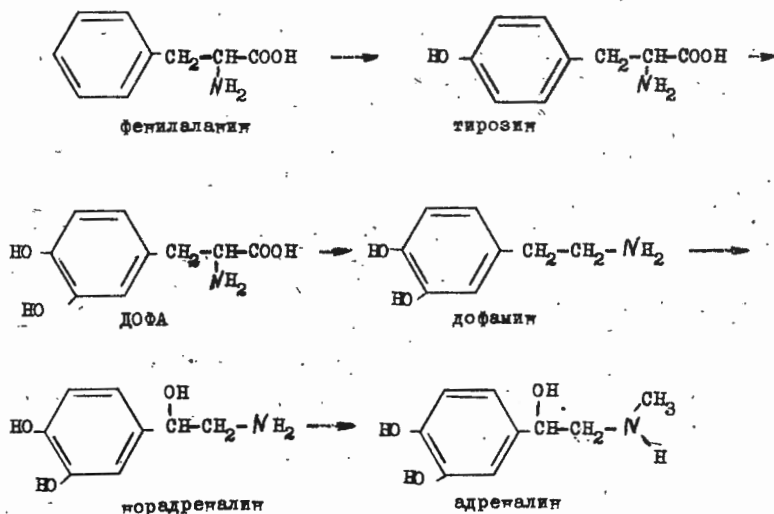
Хормоните се синтезират в организма в някои количества. За получаването на 1mg тиролиберин е необходимо да се преработи

4 тона тъкан на хипоталамуса. Хормоните действуват в организма в много малки концентрации - от 10^{-6} до 10^{-12} мол, което затруднява много количественото им определяне в кръта. Действието им протича с различна скорост. Адреналинът например действува за секунди, докато други хормони като тиронидите действуват часове и дни.

В зависимост от клезите, които ги произвеждат хормоните се класифицират на хипоталамични, хипофизни, надбъбречни и т.н. По-правилна е класификацията по химична структура на хормоните, спадащи към ароматни аминни, хормони с пептидна структура и стероидни хормони.

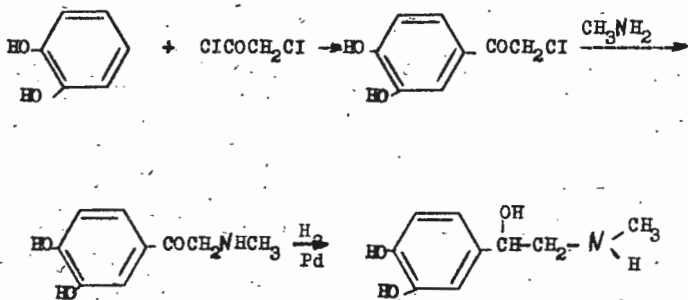
5.2. Хормони от групата на ароматните аминни. Хормоните от тази група са продукт на метаболизма на аминокиселините. Те са високомолекулни, водноразтворими съединения.

АДРЕНАЛИН - този хормон, както и близкостоящият по структура норадреналин се синтезират в мозъчния слой на надбъбречните клези от фенилаланин. Този слой представлява част от нервната система и се регулира от нея.



Адреналинът и норадреналинът могат да се разглеждат като производни на двувалентния фенол катехол, за което ги наричат катехоламини.

Адреналинът може да се синтезира по следната схема, която няма и практическо приложение:



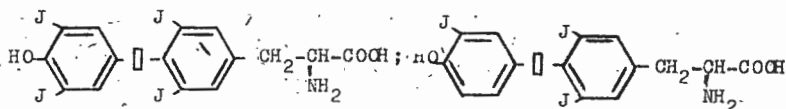
Адреналинът представлява безцветни кристали с т.т. 215 - 216°С. Има асиметричен въглероден атом и са познати две оптичноактивни форми. Лявовъртящият адреналин $[\alpha]_D^{20} = -53.50^\circ$, който се синтезира в организма има 15 пъти по-голяма активност от дясновъртящия.

Адреналинът се натрупва в клетките на мозъчния слой на надбъбречните жлези в така наречените хромафинови гранули. Те представляват мембранни структури, съдържащи около 20% адреналин и около 4% АТФ. При сигнал /нервен импулс/, достигай до мозъчния слой на надбъбречните жлези, от тези гранули се освобождава адреналин, който излиза от клетката и попада в кръвта. Обикновената концентрация на адреналина в кръвта е около 0.06 mg/l. При стресови ситуации тази концентрация се увеличава до 1000 пъти. Адреналинът има за задача да подготви човека или животното за борба, при страх, при бягство и т.н. Адреналинът оказва влияние върху различни звена от обмена на веществата, но повече влияе върху обмена на енергията. Повишава кръвното налягане и ритма на сърдцето, ускорява разграждането на гликогена в черния дроб, в резултат на което се повишава концентрацията на глюкоза в кръвта. Адреналинът за разлика от хормона гликотон ускорява разграждането на гликогена и в мускулите. Тези свойства го правят незаменимо лекарство при кри-

тични ситуации, като например сърдечен колапс. Поради своето си да разхлабва гладката мускулатура на белите дробове, той намира приложение против астматични пристъпи.

НОРАДРЕНАЛИН - също се намира в мозъчния слой на надбъбречните жлези. По своето биологично действие норадреналинът прилича на адреналина, но е по-силен и ефективен медиатор. Това се вижда от факта, че при раздразване на симпатичните нерви той се образува в по-голямо количество. В мозъчния слой на надбъбречните жлези количеството на адреналин е четири пъти по-голямо от това на норадреналин. В организма двата хормона могат да преминават един в друг по метаболитен път.

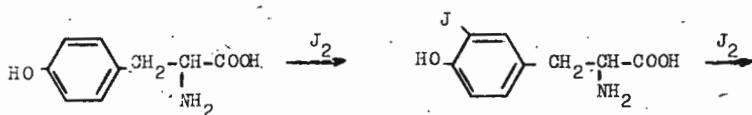
ТИРОКСИН. Щитовидната жлеза секретира два хормона - тироксин и трийодтиронин, регулиращи скоростта на метаболитните процеси в организма.



тироксин

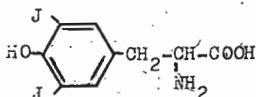
трийодтиронин

Като предшественик на тиронидните хормони се явява моноидтирозинът, който се получава при йодиране на тирозин. Схемата на биосинтезата на тироксина е следната:

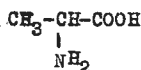
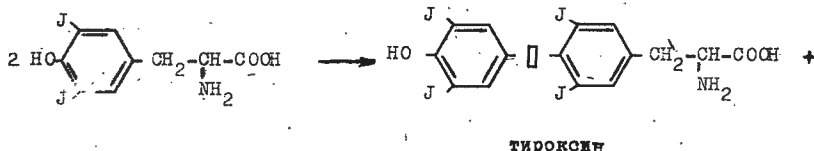


тирозин

моноидтирозин



3,5-дйодтирозин



аланин

Когато ^{се} кондензират две молекули диодтирозин се получава тироксин, а когато ^{се} кондензират една молекула диодтирозин с една молекула монодтирозин се получава триодтирозин.

Иодирачето на тирозина започва още когато тази аминокиселина е в състава на тироглобулина - белтък, който се намира в житовидната жлеза с молекулна маса 650.000. Необходимият за Иодирачето Иод постъпва в житовидната жлеза с кръвта. По този начин този гликопротеид - тироглобулин натрупва всички Иод, който постъпва в организма под формата на Иодирач тирозин. При сигнал от хипоталамуса, който започва да продуцира тиролиберин, се стимулира предния дял на хипофизата и той започва да продуцира тиротропин. Последният се свързва с рецептори в житовидната жлеза и стимулира продуцирането на тироксин и триодтирозин. Когато количеството на последните достигне определена гранична концентрация в кръвта, те започват да кихибират продуцирането на тиролиберин и тиротропин, с което намалява, а може и да спре продуцирането на хормони от житовидната жлеза. След това цикълът за производството им се подновява и съответно прекратява.

Когато с храната или водата в организма не постъпва достатъчно Иод житовидната жлеза нараства многократно, за да могат да се уловят попадналите от въздуха Иод. В миналото съществуваша населени места, в които всички страдаха от увеличена житовидна жлеза /гуша/. Днес Иод се прибавя най-често към солта, която се употребява в случаите на недостиг на Иод в питейната вода.

Действието на тироидните хормони се изразява в това, че

при взаимодействието им със специфични гени в клетките-мишени рязко се увеличава синтеза на определени ензими и ензимни системи. В резултат от действието им се увеличава скоростта на основния обмен в организма.

Недостатъчната секреция на тироидни хормони /хипотиреоза/, поради атрофия на жлезата или по други причини води до отслабване на активността на много ензими, следствие на което отслабват метаболитните процеси, особено окислително-редукционните. При вродена недостатъчност на тироидни хормони се наблюдава преустановяване на растежа на тялото и нарушения в психическото развитие.

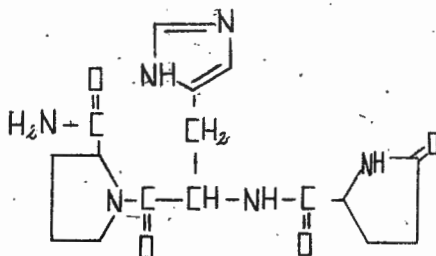
При хиперфункция на жлезата се наблюдава базедова болест. Повишава се активността на ензимните системи, което води до разграждане на тъканни белтъци, въглехидрати и мазнини. В резултат на това се появява загуба на телесно тегло, учестен пулс, изпотяване, лок сън, треперене на крайниците, силна дразнимост и други. За лечение на болестта се прилага химиотерапия или лъчева терапия, а също и хирургическа намеса.

5.3. Хормони с пептидна структура.

5.3.1. Хормони изолирани от хипоталамуса. Тиролиберин и соматостатин.

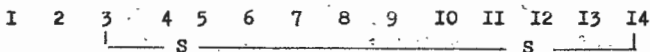
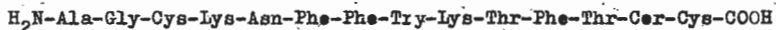
Хормоните с пептидна структура се синтезират главно в хипоталамуса и хипофизата. Характерно е, че хипоталамичните хормони не постъпват в кръвния поток, а чрез специални съдове влизат в контакт с близкостоящата хипофиза. Тези хормони обикновено са къси пептиди и количеството им е незначително. За определяне на хипоталамичните хормони се прилага радиоимунологичният метод за анализ.

ТИРОЛИБЕРИН.



Тиролиберинът се синтезира в много малки количества и действа строго специфично върху хипофизата. Той предизвиква отделянето на тиротропин от предния дял на хипофизата, което води по-нататък до отделяне на тироксин от щитовидната жлеза. За изолацията и доказването на структурата на някои хипоталамични хормони през 1977г беж дадена Нобелова премия.

СОМАТОСТАТИН.



Соматостатинът е полипептид състоящ се от 14 аминокиселини. За първи път е открит в екстракти от хипоталамус и инхибира секретията на соматотропина и някои други хормони от предния дял на хипофизата. Той инхибира и секретията на тиролиберина. Впоследствие се установи, че соматостатин се синтезира и в Д-клетките на Лангерхансовите острови на подстоманната жлеза. Тук той по сложен механизъм действа на секретията на инсулин и глюкагон. Соматостатинът се използва за лечение на някои форми на захарен диабет.

5.3.2. Хормони изолирани от предния дял на хипофизата.

Кортикотропин /адренокортикотропен хормон-АКТХ/,
соматотропин и тиротропин /тиреотропин/.

Хипофизата е една от най-важните жлези с вътрешна секретия. Тя се намира в основата на главния мозък и се състои от три дяла - преден, среден и заден, които имат различен ембрионален произход. Хипофизата, която е 25 пъти по-малка от надбъбречните жлези влияе върху много звена на обмяната на веществата, а също за формиране на функциите и структурата на организма. При намалена дейност на хипофизата се нарушава функцията на много жлези с вътрешна секретия, което води до големи разстройства в живия организъм. Така при отстраняване на предния дял на хипофизата се угнетяват функциите на щитовидната, половите и надбъбречните жлези. При опитни животни се наблюдава затормозване на растежа, като рязко се нарушава обмяната на веществата. В един случай се наблюдава отслабване, а в други затлъстяване. Поради връзката между хипофизата и жлезите с вътрешна секретия, хормоните произвеждани от нея се на-

ричат оме тропни хормони.

КОРТИКОТРОПИН /адренкортикотропен хормон - АКТХ/.

H₂N-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Thr-Gly-Lys-Pro-Val-
I 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asn-Gly-Glu-
14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27

Ala-Gly-Asn-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe-COOH/от бие/
28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39

Образува се в предния дял на хипофизата. Има 39 аминокиселинни остатъци и молекулна маса 4600. Необходим е за формирането на структурата и функционирането на кората на надбъбречните жлези. Този хормон има време на полуразпадаче 10 минути, което показва, че той непрекъснато се синтезира и разпада. Той стимулира образуването на стероидни хормони, повишава количеството на холестерола в надбъбречните жлези и способствува за отщепване на страничната верига на последния като го подготвя за синтезата на стероидни хормони. Предполага се, че кортикотропинът стимулира секретията на стероидните хормони и регулира тяхното съотношение.

Кортикотропинът в човека и някои животни се различава по подреждането на аминокиселините с номер от 25 до 33. Пептидната групировка от 19 аминокиселини /21-39/ може да бъде отделена без хормонът да загуби активността си. Тя обаче има значение за неговата имунна специфичност.

СОМАТОТРОПИН /растежен хормон/.

Синтезира се в предния дял на хипофизата и представлява полипептид от 191 аминокиселини и молекулна маса 21000. Хормонът е необходим за оформянето и растежа на мъжкото и женското тяло. Излишната секретия на този хормон в млади индивиди води до така наречения гигантизъм. В зряла възраст излишъкът на хормон води до неравномерно израстване на някои части от тялото /горна челюст, нос, ръце и други/. Недостатъчното количество растежен хормон в детска възраст води до недоразвитост на тялото /джуджета/. Хормонът активира синтезата на белтъци и нуклеинови киселини в организма. Той влияе върху редица звена на обмена на въглехидратите и мазнините и по-точно подобрява усвояването на глюкозата от тъканите. От друга

страна, соматотропинът затормозва секретията на инсулин и при инжектиране в опитни животни предизвиква така наречения хипофизен диабет.

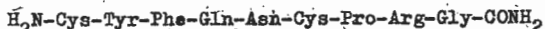
ТИРЕОТРОПИН /тиротропин/.

Структурата на този полипептиден хормон не е известна /1982г./, има молекулна маса 28000. Секретира се в предния дял на хипофизата и е необходим за нормалната дейност на щитовидната жлеза. При отстраняване на предния дял на хипофизата намалява секретията на тироксина и количеството му в кръвта. Едновременно настъпва и атрофия на жлезата. При вкарване на количества хормон отвън описаните явления се отстраняват.

5.3.3. Хормони изолрани от задния дял на хипофизата.

Вазопресин и окситоцин.

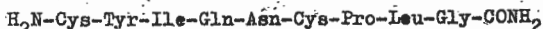
ВАЗОПРЕСИН.



Секретира се в задния дял на хипофизата. Представлява състои се от девет аминокиселини пептид. Молекулната маса на вазопресина е 1082. Той повишава кръвното налягане и способствува, за обратно всмукуване на течност в капилярите на бъбреците те канал. Това свойство на вазопресина е причина той да се нарича още антидиуретичен хормон. Ако при нарушение на функциите на хипофизата намалее продукцията на вазопресин настъпва диуреза – болестно състояние съпроводено с обилно отделяне на урина / 5 до 10 литра в денонощие/, което се нарича още незачарен диабет.

ОКСИТОДИН.

Секретира се също в задния дял на хипофизата. Съдържа девет аминокиселини и има молекулна маса 1007. Ускъпява тонуса на гладката мускулатура на матката и мускулните влакна около млечните жлези.



Окситоцилинът и много негови изомери са синтезирани по химичен път. Изучено е влиянието на структурата върху биологичните свойства на този хормон. Така разкъсването на дисулфидния мост води до пълна инактивация на окситоцина. Намаляване

H₂N-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asn-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asn-
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asn-Phe-Val-Gln-Tyr-Leu-Met-Asn-Thr-COOH
16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29

ната - еса/. Гликогонът е получен като хомогенен кристален продукт от Драуб през 1953г, а няколко години по-късно му беше определена първичната структура. Представлява едноверижен пептид от 29 аминокиселини с молекулярна маса 3500. Напоследък беше доказано, че в организма гликогонът се синтезира под формата на два предшественика - прогликогон и препрогликогон. При нужда след определени сигнали в два етапа, чрез отцепване на два пептида се получава активния хормон. Гликогонът предизвиква повишаване на концентрацията на глюкозата в кръвта - противно на инсулина. Той способствува за разпадането на чердробния гликоген до глюкоза и инхибира разпадането на глюкозата до млечна киселина. По първия си ефект на действие гликогонът прилича на адреналина, но се отличава от него по това, че не предизвиква разпадане на гликогена в мускулите. Вторият ефект на действие на гликогона го отличава от адреналина, който не инхибира разпадането на глюкозата до млечна киселина. Освен това гликогонът действа много по-продължително от адреналина и не повишава честотата на пулса и кръвното налягане.

В някои случаи установен диабет може да се дължи на голямо количество продуциран гликогон, а не на недостиг на инсулин.

ИНСУЛИН.

Още в XIX век било установено, че у кучета, на които е отстранена подстомашната жлеза се развива състояние подобно на захарен диабет у човека. Това състояние се характеризира с увеличено съдържание на глюкоза в кръвта и урината, като последната придобива сладък вкус. Установено било, че състоянието на диабетно болни се подобрява след инжектиране с екстракти от подстомашна жлеза. В 1922г е било изолирано в чист вид активното вещество от подстомашната жлеза, което регулира съдържанието на глюкоза в кръвта и което нарекли инсулин.

Инсулинът представлява белтъчно вещество с молекулярна маса 5700, състоящо се от две полипептидни вериги - А от 21 аминокиселини и В - от 30 аминокиселини. Двете вериги са свързани с два дисулфидни моста, а А веригата има един вътрешен дисулфиден мост.

A - верига

B - верига

I	Gly			I	Phe
2	Ile			2	Val
3	Val			3	Asn
4	Glu			4	Gln
5	Gln			5	His
6	Cys			6	Leu
7	Cys	S	S	7	Cys
8	Ala			8	Gly
9	Ser			9	Ser
10	Val			10	His
11	Cys			11	Leu
12	Ser			12	Val
13	Leu			13	Glu
14	Tyr			14	Ala
15	Gln			15	Leu
16	Leu			16	Tyr
17	Glu			17	Leu
18	Asn			18	Val
19	Tyr		S	19	Cys
20	Cys	S		20	Gly
21	Asn			21	Glu

C - край на A-веригата

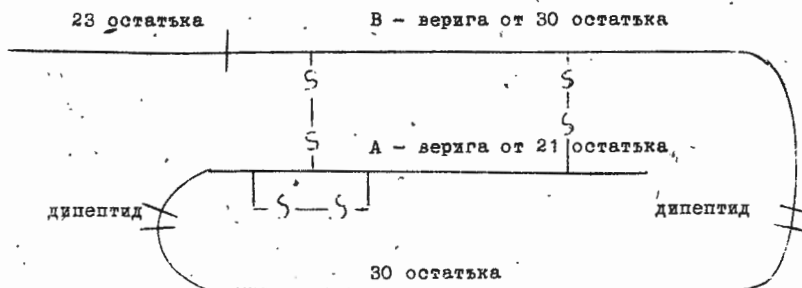
22 Arg
23 Gly
24 Phe
25 Phe
26 Tyr
27 Thr
28 Pro
29 Lys
30 Ala

C - край на B-веригата

инсулин

Инсулинът е първият белтък, на който Сандер /1953г/ определи последователността на изграждащите го аминокиселини. В медицината се използва инсулин изолиран от подстомашната жлеза на животни /свише и говеда/. Напоследък се синтезира по пътя на генното инженерство човешки инсулин с помощта на микроорганизми.

В организма инсулинът се синтезира в β -клетките на Лангерхансовите острови на подстомашната жлеза. Първоначално се синтезира неактивен хормон, който представлява една полипептидна верига, съдържаща 23 аминокиселини в повече от другата неактивна форма на инсулина – проинсулин. Първоначалната форма е наречена препроинсулин. След получаването на определени сигнали, в резултат на ерзимни реакции, от първоначално синтезирания препроинсулин се къса пептид съдържащ 23 аминокиселини и се получава проинсулин. След подаване на допълнителни сигнали от проинсулина се късат два дипептида и съдържащ 30 аминокиселини пептид, при което се получава активният хормон инсулин. Следващата фигура илюстрира казаното:



Основната задача на инсулина е да поддържа определена концентрация на глюкоза в кръвта. При повишение на тази концентрация секретирането на инсулин се засилва и това спомага глюкозата да се превърне в полизахарида гликоген в черния дроб и мускулите. С намаляване на концентрацията на глюкозата намалява и секретирането на инсулин, с което се поддържа една определена, постоянна концентрация на глюкоза в кръвта.

При недостиг на инсулин концентрацията на глюкоза в кръвта се повишава над нормалната, която е 4.5 mmol . Когато концен-

трацията на гликоза надхвърли 10mmol, бързците не са в състояние да я отделят и тя преминава в урината. В същото време тъканите се нуждаят остро от гликоза и черният дроб я синтезира усилено, но вместо да постъпва по предназначение голяма част от нея е загубена за организма поради изхвърлянето ѝ с урината.

Недостигът на инсулин в организма води до заболяването диабет, което освен с повишеното захарно съдържание в кръвта се характеризира и със следните белези и симптоми:

- загубва се способността за синтез на мастни киселини и липиди от гликоза;
- ускорява се окислението на мастните киселини, което води до получаване на кетонни тела;
- намалява се скоростта на пренасяне на аминокиселините в клетките, което води до забавяне на синтеза на белтъци;
- увреждат се сърдечно-съдовата система, бързците, зрението и т.н.;

5.4. Стероидни хормони.

Хормоните от тази група носят названието си поради връзката им със стероидните съединения.

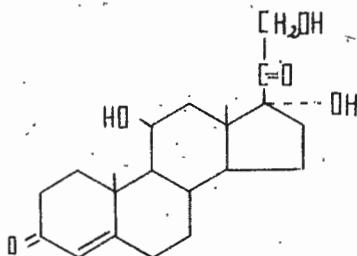
5.4.1. Кортикостероидни хормони. Кортизол, алдостерон и кортикостерон.

Тези хормони притежават много различни функции, между които и влияние върху обмяната на веществата в организма.

Кортикостероидните хормони се секретират в кората на надбъбречните жлези при команда от хипофизата, посредством отделяния от нея кортикотропин в кръвта. Хипофизата от своя страна произвежда кортикотропин при наличието на кортиколиберин, отделен от хипоталамуса. Кората на надбъбречните жлези синтезира около 40 стероидни съединения, притежаващи биологична активност. Повечето от тях са получени като чисти кристални съединения, на които е определена структурата. В зависимост от действието си кортикостероидните хормони се разделят на три основни групи: гликостероиди, минералкортикоиди и хормони с междинно действие. Най-важни представители на тези три групи са кортизол, алдостерон и кортикостерон.

КОРТИЗОЛ /17-хидроксикортикостерон, хидрокортизон/.

Представлява кристален продукт с температура на топене 220°C. Структурата му е определена през 1937г. За едно денонощие надбъбречните жлези произвеждат 4.9 - 27.9mg кортизол.

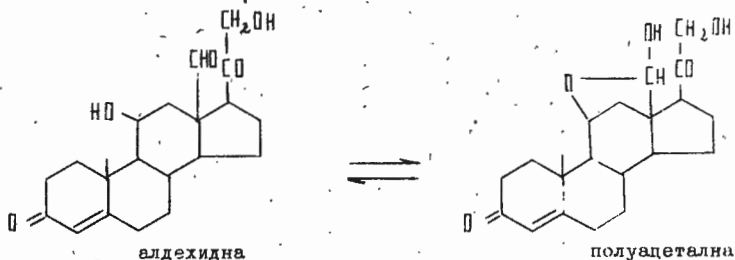


Нормалното съдържание на хормона в кръвта е $11 \mu\text{g}\%$. Този хормон, както и другите кортикостероидни хормони, има комплицирани биологични свойства. При недостиг на хормона в организма се наблюдава нарушение в обмена на въглехидратите поради което този хормон спада към групата на гlikокортикоидите. Под влияние на кортизола се стимулира превръщането на аминокиселини и белтъци във въглехидрати /гlikоногенез/. Той способствува за натрупването на гlikоза в кръвта и забавя използването ѝ в периферните тъкани. По тази причина излишек на хормона може да предизвика така наречения "стероиден диабет". При това се наблюдава загуба на мускулна маса, затлъстяване, умора и др. Кортизолът притежава антиалергично и противовъзпалително действие, за което намира приложение в медицината.

Поради свойството на гlikокортикоидите да стимулират процесите на разпадане, особено на белтъците, често ги означават като хормони с катаболитно действие.

АЛДОСТЕРОН.

Този хормон спада към втората група кортикоидни хормони - минералокортикоиди. Идентифициран е през 1952г, също кристалино вещество с температура на топене 219°C . Във воден разтвор съществува в две форми:

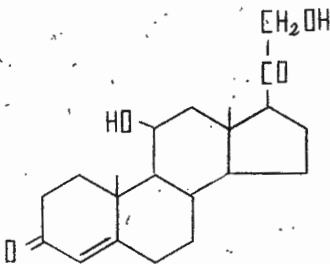


В надбъбречните жлези се синтезира 0.15 - 0.4mg алдостерон за едно денонощие. Нормално в кръвта неговата концентрация е 0.08 $\mu\text{g} \%$.

Алдостеронът и другите минералокортикоиди способствуват за задържане на натриевите йони и отделяне на калиевите йони от бъбреците, следователно способствуват за поддържане на водно-солевия баланс в организма. Алдостеронът притежава слаба гликокортикоидна активност, а кортизолът слаба минералокортикоидна активност.

КОРТИКОСТЕРОН.

Кортикостеронът заема междинно положение по своята активност между гликокортикоидите и минералокортикоидите и се причислява в междинната група хормони. Представлява кристално вещество с температура на топене 182°C . В нормално състояние надбъбречните жлези у човека синтезират 0.84 - 4mg кортикостерон в денонощие.

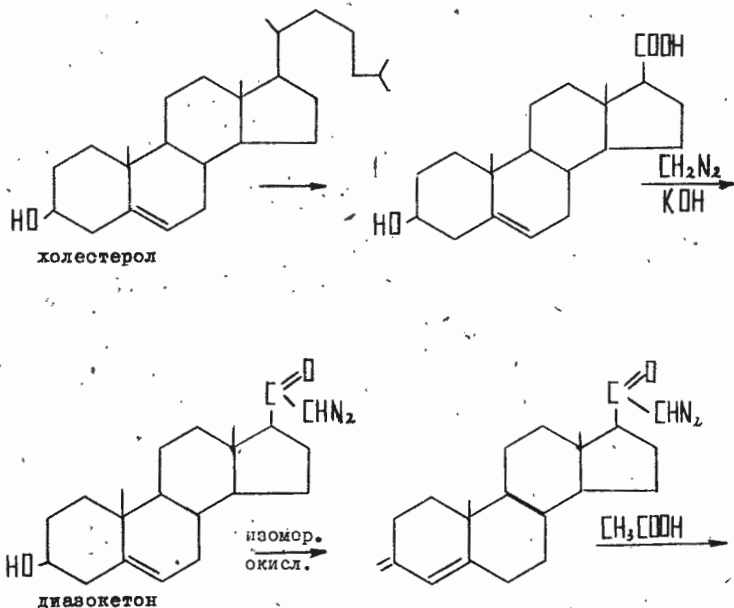


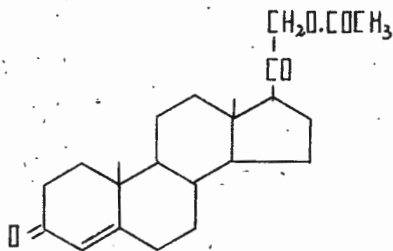
При недостатъчно постъпление на кортикостерон в кръвта, а от там и в тъканите се наблюдават нарушения в обмена както на въглехидратите и белтъците, така и на липидите и минералните елементи. Вследствие на нарушения обмен намаляват запасите от гликоген в черния дроб и мускулите, намалява концентрацията на глюкоза в кръвта, усилява се разпадането на белтъците до аминокиселини, нарушава се минералния обмен. В резултат се получава сърдечна недостатъчност, образуват се отоци, появяват се мускулна слабост, усилена пигментация и други патологични явления.

Всичките няколко десетки хормони, синтезирани в надбъбреч-

ните жлези, спадат към посочените три групи. Всичките са разтворими в липиди и преминават през клетъчните мембрани. Съединяват се с вътреклетъчни белтъци и способствуват за синтеза на специфични ензими, участващи в метаболитните процеси. Интересен е механизмът на действие на кортикоидните хормони. Те влияят върху биосинтеза на белтъците чрез въздействието си върху генетичния апарат на клетката. Освобождават участъци на ДНК от блокиращи белтъци - репресори /хистони/ и на освободените участъци започват да се синтезират м-РНК, а от там и съответни белтъци.

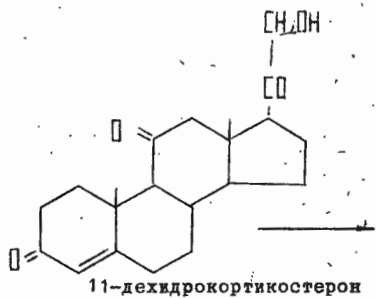
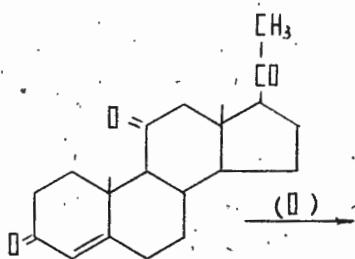
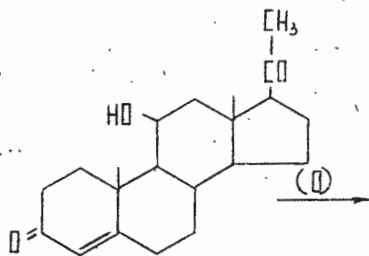
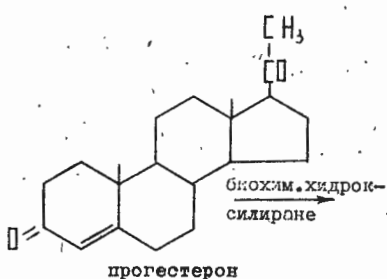
Тъй като кортикостероидните хормони се намират в много малки количества в надбъбречните жлези, последните са неподходяща суровина за получаването им. За нуждите на медицинската практика са създадени много методи за тяхното получаване чрез полусинтеза от други суровини. По подобни методи се получават и аналози на тези хормони, които също намират приложение в медицината. Това става ясно от следните полусинтези:

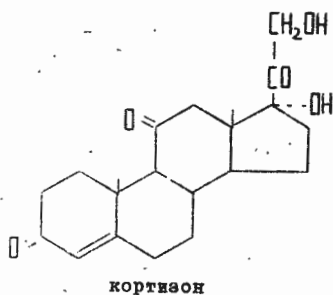




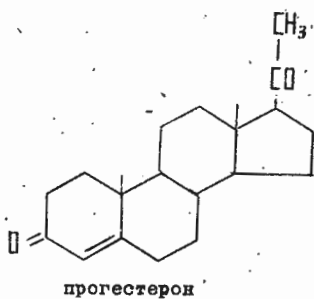
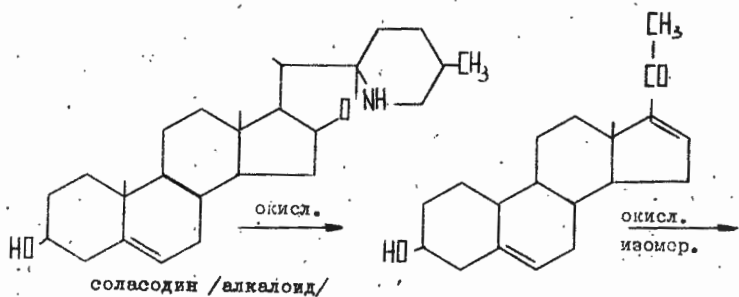
девоксикортикостеронацетат

2.

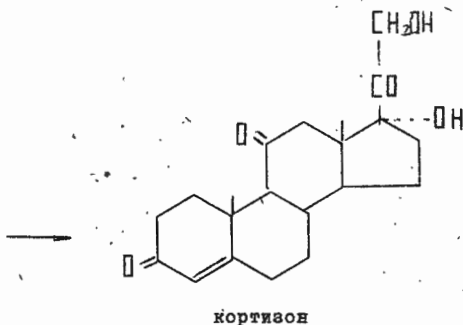
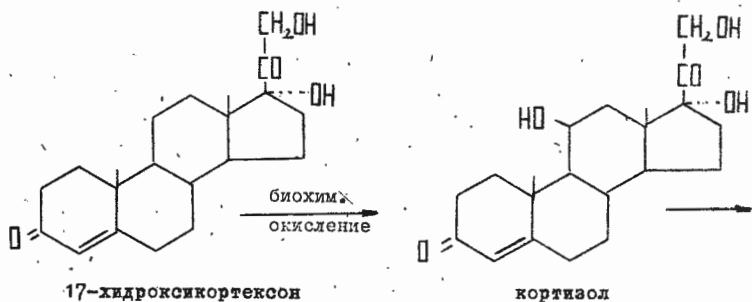
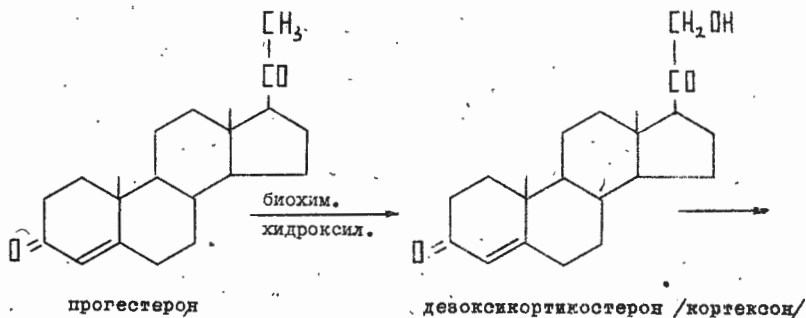




3.



4.

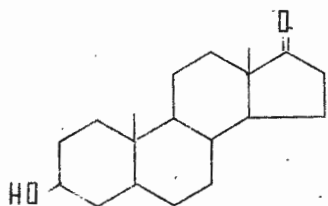


5.4.2. Хормони от полови жлези.

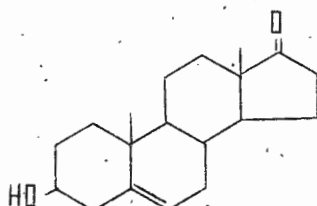
Половите хормони, които биват мъжки /андрогенни/ и женски /естрогенни/ спадат към стероидните съединения. Те се продуцират

в съответни жлези на мъжките и женски индивиди. Мъжки полови хормони се продуцират и в женски полови жлези и обратно, но съществува различие в количественото им съотношение. Полови хормони се продуцират и в надбъбречните жлези.

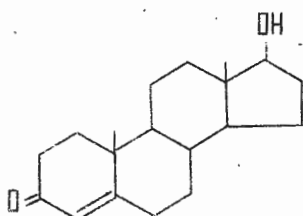
5.4.2.1. Андрогени. Андростерон, дехидроандростерон, тестостерон и метилтестостерон. Синтетични и полусинтетични мъжки хормони. Анаболни препарати.



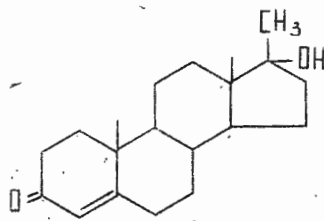
андростерон



дехидроандростерон



тестостерон



метилтестостерон/синтетичен/

Мъжките полови хормони са изолирани през 1931-1935г. През 1931г от 15000л урина е изолиран 15mg кристален андростерон, на който през следващата година е установена структурата, а две години по-късно Ружичка докладва частичната му синтеза.

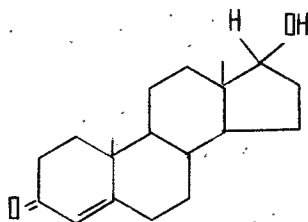
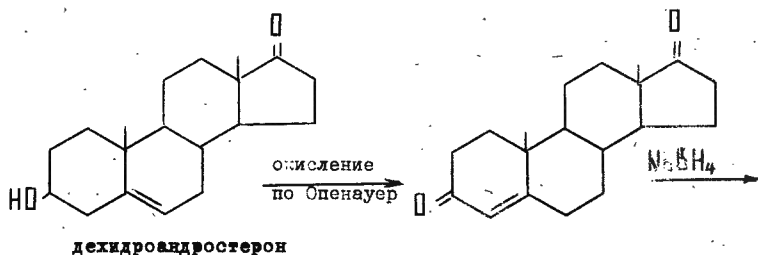
Мъжките полови хормони поддържат функционирането на репродуктивните системи, определят формирането на вторичните полови белези, стимулират синтеза на белтъци и оказват влияние върху нервната система. Дават се при преумора, нарушени функции на половите жлези и други.

Андрогенните хормони, както и техни производни и аналози, поради стимулиране на синтеза на белтъци се наричат анаболни стероиди. Те се вземат от много зангисти, борци, футболисти и други спортисти с цел получаване на по-голяма мускулна маса и сила. Прилагането на анаболни препарати се разпространи и върху жени - атлетки. Не трябва да се забравя обаче, че тези хормони освен анаболен ефект дават вредни странични явления при по-продължително приемане.

АНДРОСТЕРОН. Кристално вещество с температура на топене $182 - 183^{\circ}\text{C}$. Хидроксилната му група е в α -положение. От мляка урина е изолиран и 5-дехидроепиадростерон с температура на топене 148°C , който освен двойна връзка между петия и шестия въглероден атом има хидроксилна група в β -положение.

ТЕСТОСТЕРОН. Изолиран е през 1935г от Е.Лакър. Кристално вещество с температура на топене $154 - 155^{\circ}\text{C}$. Както всички стероиди не се разтваря във вода. Разтворим е в масла и органични разтворители. Той е най-активният от андрогенните хормони.

Една по-съвременна синтеза на тестостерон е осъществена през 1954г от Нюримберски и сътрудници по следната схема:

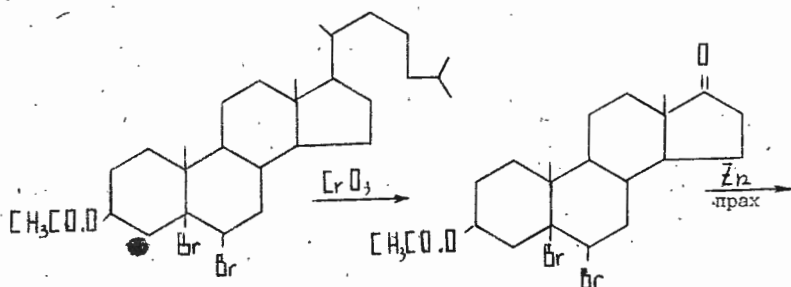


тестостерон

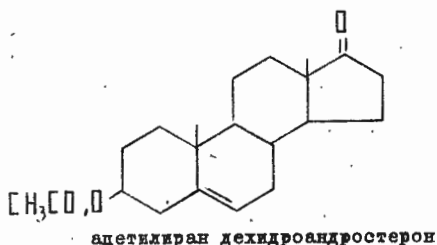
Днес има предложени многобройни синтети и полусинтети на андрогенни хормони. Тъй като крайният продукт е скъп, много от синтезите независимо от ниския му добив се явяват рентабилни и се прилагат на практика.

Метилтестостеронът за първи път е синтезиран от Ружичка. Днес и за този хормон са предложени няколко схеми за частичен синтез които намират приложение в практиката.

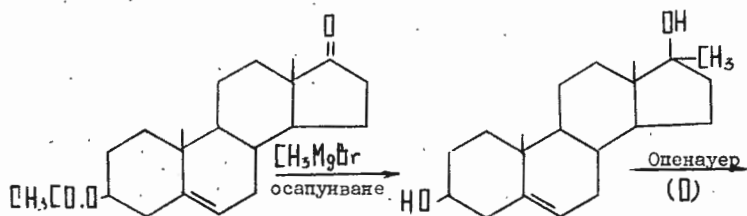
1.

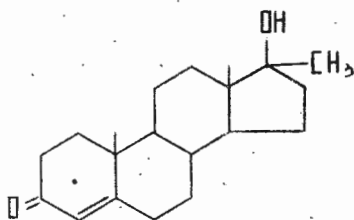


ацетилян дибромхолестерол



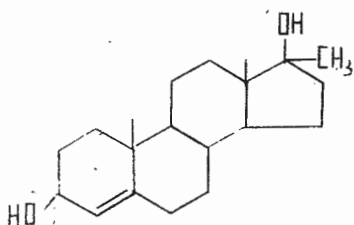
2. Метилтестостерон се синтезира от ацетилян дехидроандростерон:



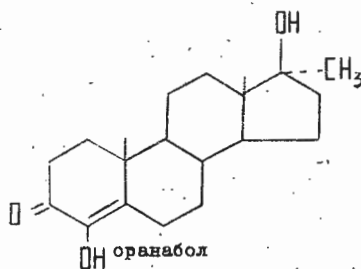


метилтестостерон

Много аналози на метилтестостерона притежават анаболен ефект.

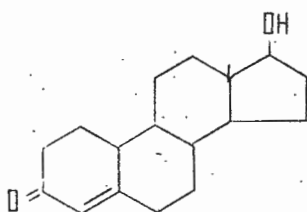


протандрен /Дибя/

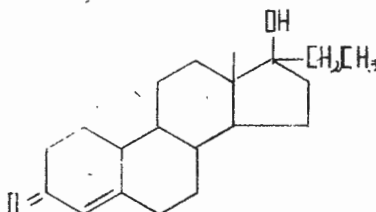


ОН орвобол

С ниска андрогенна активност се отличават деривати на тестостерона и метилтестостерона, които нямат метилова група:



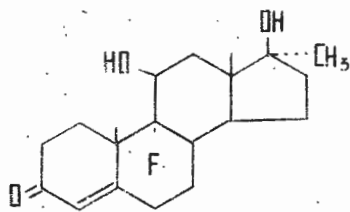
нандролон



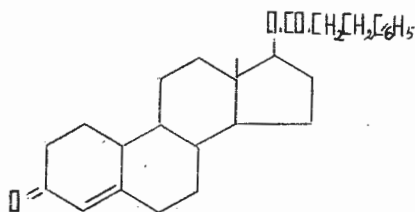
норетандролон

Вкарването на халоген изменя свойствата на хормоните. Така флуоксиместеронът притежава десет пъти по-голяма андрогенна активност и двадесет пъти по-голям анаболен ефект от метилтес-

тостерона. Синтезирани са препарати със значителен анаболен ефект като феноболин.

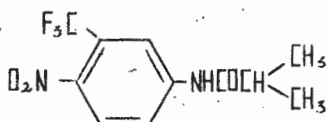


флуоксиместерон



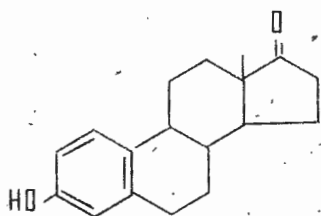
феноболин

ФЛУТАМИД - съединение с антиандрогенна активност. Употребява се при карцином на простатата.

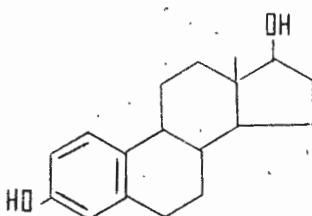


флутамид

5.4.2.2. Естрогени. Естрон, естрадиол, естриол. Синтетични и полусинтетични женски хормони.

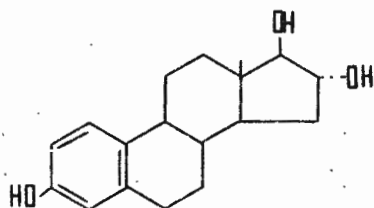


естрон



естрадиол

Женските полови хормони се секретират от съответни жлези, но както и мъжките хормони се продуцират и от надбъбречните жлези. Изолират се от урина на бременни жени, тробци и бременни



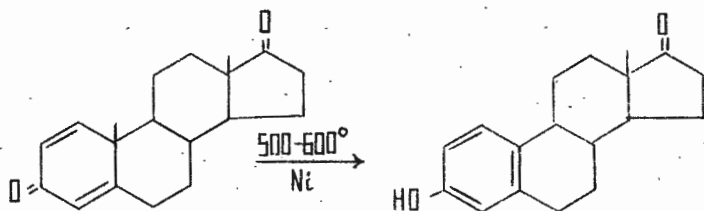
естриол

кобили. Влияят на развитието на детородните органи и стимулират нормалната им функция. Необходими са за растежа на епитела на матката и за развитие и функция на млечните жлези. Женските полови хормони влияят и върху нервната система.

Естрогенните хормони са изолирани през 1929-1930г, а структурата им е установена през 1934-1935г. При тези хормони в стероидната система има ароматно ядро, поради което хидроксилната група при третия въглероден атом има фенолен характер.

В някои растения са намерени вещества с естрогенна активност. Тези вещества са от типът на гликозидите и флавоните.

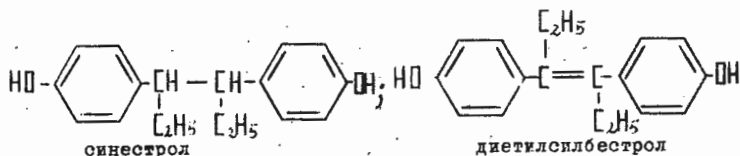
Пример за частична синтеза на естрон е следната реакция:

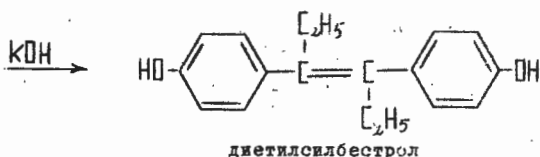


1,4-андростадиеи 3,17-дион

естрон

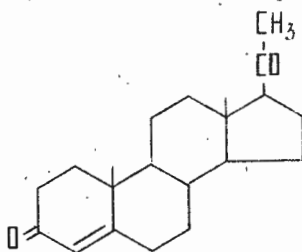
Синтетични заместители на естрогенните хормони са :



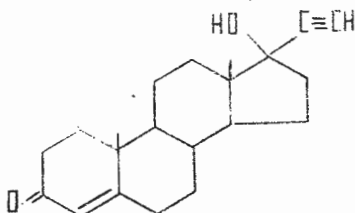


Транс-изомерът на диетилстилбестрола е по-активен от цис-изомера. По тази причина, той се изолира като се използва различната разтворимост на изомерите в дихлоретан:

5.4.2.3. Гестогени. Прогестерон и синтетични аналози.



прогестерон



прегнин

Прогестеронът е хормон на жълтото тяло. Заедно с естрогените регулират менструалния цикъл. Открит е през 1928 г. Изолирането му от жълтото тяло не е рентабилно, поради незначителните количества, в които се съдържа. Използват се полусинтези от достъпни органични съединения като томатидин, соласодия и други природни продукти.

Синтетичният прегнин притежава 5-6 пъти по-слаба активност, но може да се приема през устата.

6. В И Т А М И Н И .

Витамините представляват разнородна група сложни органични съединения, притежаващи различни химични и физикохимични свойства. Причина да се обединят всички тези съединения в отделна група е признакът, че са абсолютно необходими за хетеротрофните организми като допълнение към белтъците, мазнините, въглехидратите и минералните вещества – основни съставки на храната.

Количеството на необходимите витамини, които човек трябва да приема ежедневно е незначително в сравнение с количеството на необходимите основни хранителни вещества. Необходимостта от хранителни вещества пресметнати като сухо вещество е около 600g, а за витамините тя е - 0.1 - 0.2g. С това се обяснява каталитичната функция, която витамините изпълняват в организма. Те влизат в състава на коензимите на някои ензими и се явяват безусловно необходими за извършването на редица каталитични реакции в организма. Ролята на витамините е или пряко участие в каталитичните процеси или служат за пренасяне на функционални групи от молекулата на субстрата към ензима. В повечето случаи хетеротрофните организми не могат да синтезират необходимите им витамини и те трябва да се набавят с основната храна, тъй като в противен случай настъпват патологични явления.

В последно време се изучава значението на витамините и за автотрофните организми, в частност за растенията, които синтезират повечето от тях. Оказва се, че витамините са абсолютно необходими и за живеещността на растенията, където също изпълняват каталитична функция.

Установено е, че витамини са необходими и за микроорганизмите като млечнокисели бактерии, дрожди, гъби и др. Проучвания в тази насока се правят във връзка с промишленото приложение на редица ферментационни технологии.

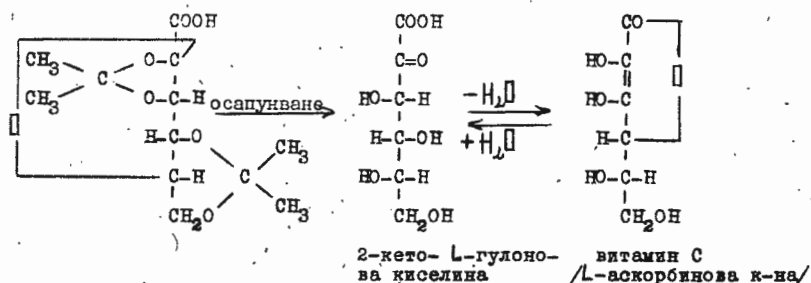
Главен източник на витамини са растенията. Най-много витамини се произвеждат в зелените им части, а се отлагат в плодовете, корените и другаде.

Източници на витамини са и някои микроорганизми, особено тези, които се намират в стомашно-чревния тракт и осигуряват определени витамини за човека и животните.

Други витамини се синтезират само от животни, риби и птици.

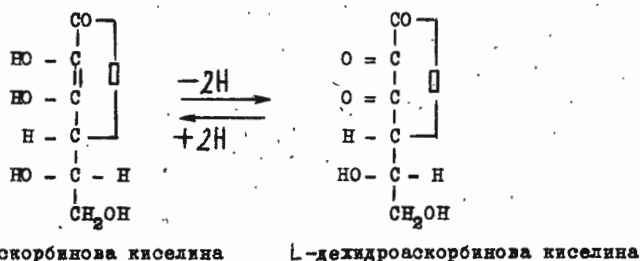
Химичната природа на основните 13 и няколко допълнителни витамини е добре изучена. Изучена е в значителна степен физиологичната роля на същите, както и явленията, които настъпват при недостатъчно количество или предозироване. Определено трябва да се каже обаче, че познанията ни относно ролята и значението на витамините в живите организми са все още недостатъчни, особено по отношение механизма на тяхното действие.

Витамините могат да се класифицират по различен начин -



D-глицкозата се хидрира до D-сорбитол най-често с никелов катализатор. По-нататък с помощта на микроорганизми се извършва селективно дехидриране до L-сорбоза. След защита на четирите хидроксилни групи се извършва окисление на хидроксилната група при първия въглероден атом с калиев перманганат. В присъствие на разредени киселини продуктът от окислението се превръща в L-кетогулонова киселина, която след отделяне на вода преминава в своя лактон – витамин C /L-аскорбинова к-на/.

Витамин C представлява безцветни кристали с температура на топене 192°C. Има кисел вкус, добре разтворим във вода и алкохол, но не се разтваря в бензол, хлороформ и етер. В отсъствие на кислород L-аскорбиновата киселина е неограничено стабилна. В присъствие на кислород, основи и йони на тежки метали /желязо, мед и др./ бързо се разрушава. В природата се среща само L-формата. Витамин C лесно отдава водородни атома :



Витамин C участва в окислително-редукционните процеси в организма. Ускорява дехидрирането на редуцираната форма на НАД в черния дроб, бъбреците и главния мозък. Предиазва от

окисление еритроцитите. Редуцира дисулфидни връзки и активира по този начин някои ензими. Витамин С е необходим за нормалния белтъчен обмен - при недостиг се усилва разпадането на тъканните белтъци и се увеличава креатина в урината. Недостиг на витаминна влияе върху синтеза на белтъците от съединителната тъкан и по-специално проколлагенът не може да се превърне в колаген. Затормозва се хидроксилирането на пролина и лизина в колагена. Витамин С влияе върху процесите на обмен на адреналина, както и върху хидроксилирането на хормоните от надбъбречните жлези.

При недостиг на витамин С се забавя и обмена на въглехидратите, биосинтеза на гликогена, обмена на калция и калието, обмена на нуклеиновите киселини и т.н.

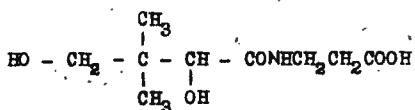
Както се вижда от казаното витамин С има много широк диапазон на биологично действие, обаче все още недостатъчно е научен механизма на това действие.

За денонощна потребността от витамин С е 50-70mg - относително голямо количество в сравнение с другите витамини.

Недостигът на витамин С предизвиква скорбут, кръвотечения, кръвоизливи, разрушаване на зъбите, костите и др.

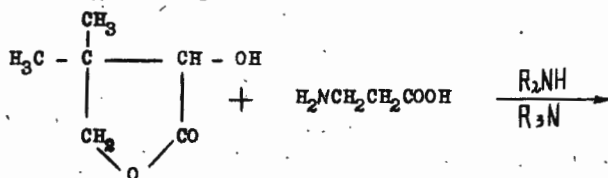
Няма сведения, че приемането на голямо количество витамин С е вредно.

ВИТАМИН В₃ /пантотенова киселина/. Коензим А. През 1938г е изолирана за първи път пантотенова киселина от дрожди и черен дроб. Впоследствие е установено, че тя се съдържа във всички тъкани от животни и растения, от където е получена и името си /представката пан- означава повсеместно/.

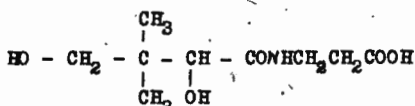


Свободната пантотенова киселина представлява нестабилно хигроскопично масло, поради което не се използва в тази си форма. Използва се като калциева или натриева сол, а също така намира приложение и D/+ пантенолът, който вместо карбоксилна група има -CH₂OH група. Витаминно действие имат само D/+ пантотеновата киселина и D/+ пантенолът. Защитени от влага и съхранявани на студено калциевата и натриевата сол на D-пантотеновата киселина и D/+ пантенолът са устойчиви на кислорода от въздуха и светлина.

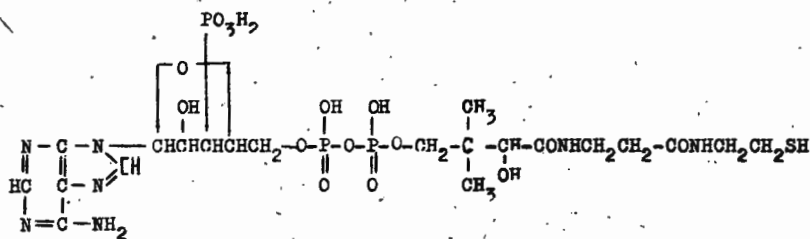
Всичките споменати съединения търпят хидролитно разпадане във водни разтвори, особено в присъствие на алкалии и киселини /пептидна връзка/. Структурата на пантотеновата киселина се доказва чрез синтеза :



α -хидрокси β,β -диметилбутиролактон + β -аланин

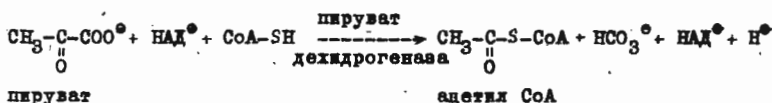


Двадесет години след като пантотеновата киселина беше получена в чист вид се установи, че в организмите тя не се съдържа в свободно състояние, а влиза в състава на коензим А.



коензим А

Коензим А, който се означава с $\text{CoA} - \text{SH}$, изпълнява широки функции в организма, участвайки в многобройни ензимни реакции на ацетилиране и ацилиране. Като пример за ролята на коензим А може да ни послужи реакцията :



С тази реакция започва цикълът на лимонената киселина, който е основен път за окислителното разграждане на въглехидрати и мастни киселини в аеробни условия.

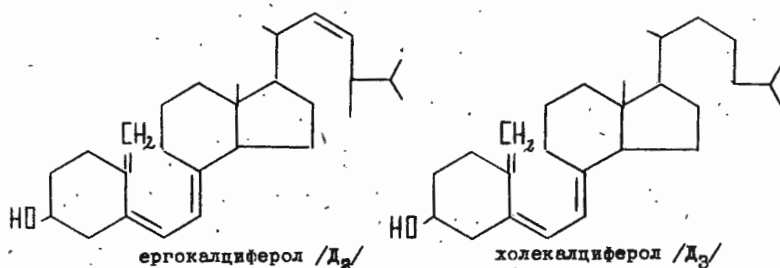
При недостиг на пантотенова киселина се наблюдават поражения на кожата, слизестата покривка на вътрешни органи, дегенерация на органи и тъкани.

Витаминът се дава като лекарство при полиневрит, невралгии, екземи, алергии, патологични състояния, дължащи се на нарушена обмяна, рани, изгаряния, възпаление на горните дихателни пътища, язви и т.н.

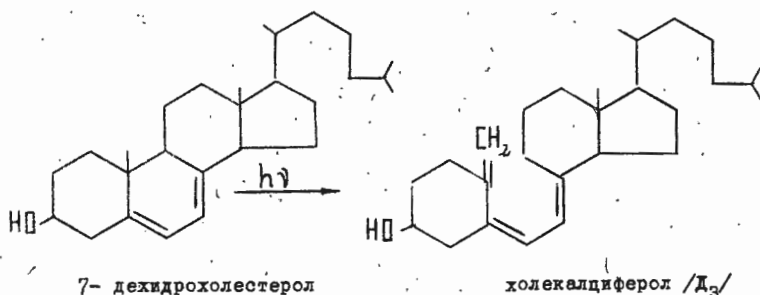
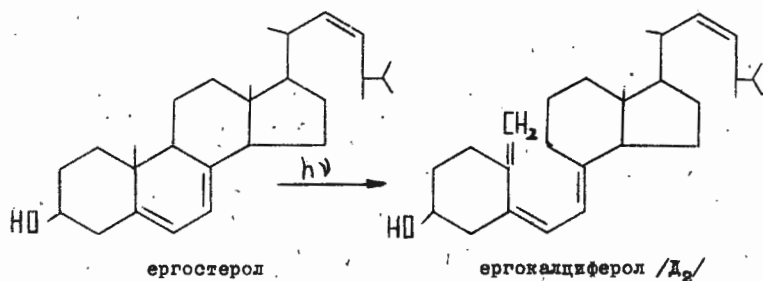
Вогасти източници на пантотенова киселина са дрожди, черен дроб, яйчен жълтък, зелени части на растения. Пантотенова киселина се синтезира и от микрофлората на червата.

6.2. Алицикленн. Витамин Д₂, Д₃ и А.

Под названието витамини Д /калцифероли/ се обединяват съединения с определено антирахитично действие. Най-разпространени са Д₂ - ергокалциферол и Д₃ - холекалциферол, спадащи към масленоразтворимите витамини.



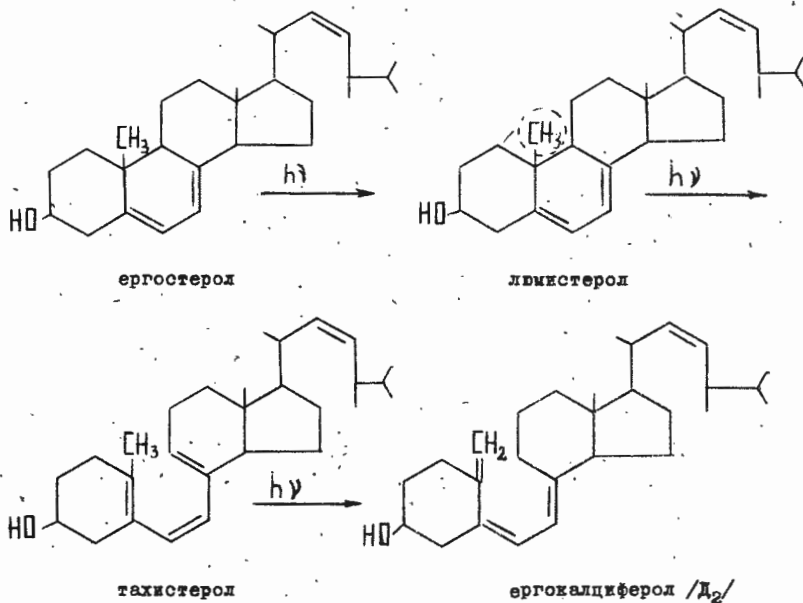
Отдавна е известно, че при недостатъчна консумация на мляко, масло, яйца, риба и някои други продукти от животински произход се нарушава фосфорно-калциевият обмен, което засяга образуването на костите. Заболяването се среща по-често у децата и при еднакви други условия е по-тежко зимно време. Това заболяване е наречено рахит и има следните характерни признаци: размекване на тилната част на черепа, намаляване на плътността на костите на крайниците, които стават меки и порести, поради загубата на минерални вещества. Причина за появата на рахит е липса или недостатъчно количество на съдържащите се в посочените по-горе хранителни продукти витамин D_2 и витамин D_3 . Тези витамини се получават при облъчване с ултравиолетова светлина на съответните стероли /провитамини/ - ергостерол и 7-дехидрохолестерол.



При човека необходимото количество D_3 може да се получи след половинчасово облъчване на слънце.

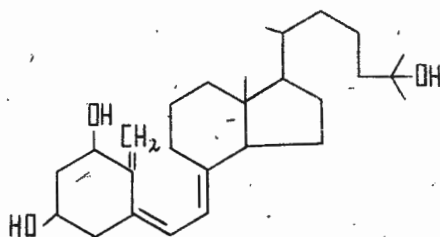
Промените, които настъпват при облъчването с ултравиолетова светлина на стероли са сложни и протичат в няколко ста-

дния, както се вижда, от получаването на витамин D_2 :



Необходимите количества от витамините Д се набавят чрез приемане на достатъчни количества храни, които ги съдържат.

По-нови изследвания показваха, че не D_3 е биологичноактивното съединение, а негови хидроксилни производни и по-специално 1,25-дихидроксиголекалциферола.



1,25-дихидроксиголекалциферол

В черния дроб D_3 се превръща в голе 25-хидроксиголекалциферол, ком-

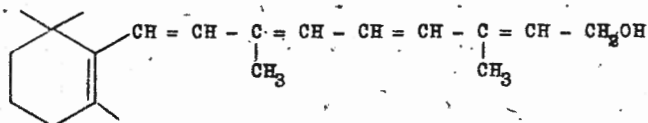
то от своя страна се превръща в бъбреците в 1,25-дихидроксихолекалциферол. Тези производни улесняват поемането на калция от тънките черва и отлагането му в костите. Напоследък се установи, че паратхормонът способствува за превръщането на витамин D_3 в неговите активни хидроксилни производни.

Необходимото количество витамин D_3 за възрастен човек е 22-30 μg за денонощие, което се набавя отчасти от микроорганизмите в човешкия организъм.

Хипервитаминовата от D_3 води до калцификация на бъбреци, кръвоносни съдове, сърдечен мускул, бели дробове, черва и др. У децата хипервитаминовата води до вкостеняване на хрущяли и в задържане на растежа.

Промышлено витамин D_2 се получава от дрожди.

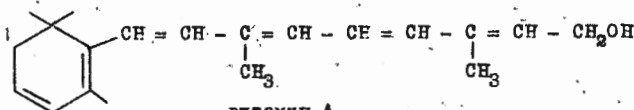
ВИТАМИН А /ретинол/. Витамин А спада към масленоразтворимите витамини и стои в близка родствена връзка с каротените. Когато се говори за витамин А, трябва да се разбира по-широко разпространеният, така наречен витамин A_1 , защото е познат и негов аналог A_2 , който е изолиран от сладководни риби и съдържа една двойна връзка в пръстена си в повече. Този аналог е синтезиран през 1952г, с което е доказана и структурата му. Витамин A_1 представлява един първичен ненаситен дитерпенов алкохол, който се среща в кръвта, черния дроб на рибите, яйчния жълтък и др. Изграден е съгласно изопреновия принцип :



A_1 - Мононов пръстен

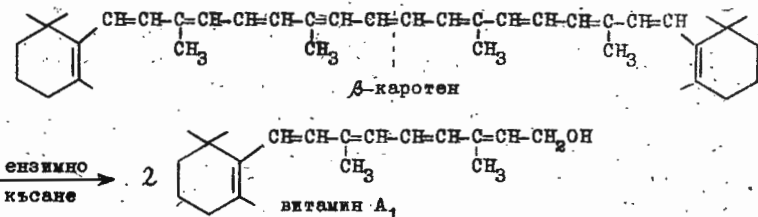
витамин A_1

Витамин A_2 има в пръстена си опрегнати двойни връзки. Той също притежава биологична активност, но тя е една трета от тази на A_1 .



витамин A_2

В растенията не се среща витамин А₁ в тази форма. В тях са много разпространени одветени органични съединения със спрегнати двойни връзки - каротени, които могат да се считат като провитамина на А₁. Много животни и човекът синтезират от тях витамин А₁, както се вижда от следната реакция :



Каротени съдържат много плодове и зеленчуци като ябълки, чушки, праскови, портокали, моркови, спанак, тикви и др. Полученият от растителни или животински източници витамин А₁ има свойството да се натрупва и в някои случаи не е необходимо цели месеци да се приема с храната. В организма витамин А₁ не се съдържа в свободно състояние, а главно под формата на естер на мастни киселини.

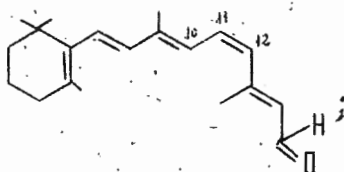
В промишлеността витамин А₁ се получава чрез химична синтеза или от природни източници - лъцерна, моркови, тикви и др. За сега ферментационното получаване на витамина не е намерило приложение въпреки, че е възможно.

Все още не са изучени всички биохимични и коензимни функции на мастноразтворимите витамини, включително и на витамин А₁.

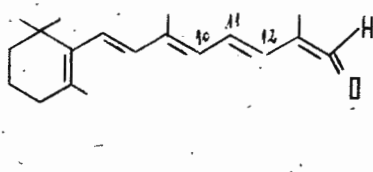
При недостиг на витамин А₁ се наблюдават признаци между които на пръв поглед няма връзка: сухост на кожата, ксерофталмия /сухи очи/, сухост на лигавиците, задържане на растежа, стерилност при мъжете, загуба на тегло, изтощаване на организма, отслабване на сумрачното зрение /кокоша слепота/ и др. Последният ^{признак} служи за ранна диагностика на недостатъчност от витамин А₁.

За сега най-добре е изучено значението на витамин А₁ при зрителния процес и по-точно при изграждането на зрителния пигмент родопсин. В този случай витамин А₁ се окислява до ал-

дехида ретинал, който участва в зрителния процес в двете си форми - 11-цис ретинал и пълен транс ретинал.



11-цис ретинал



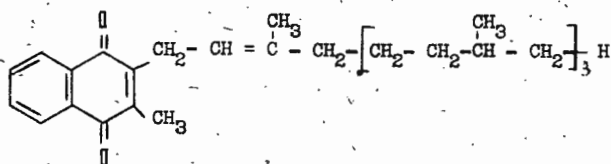
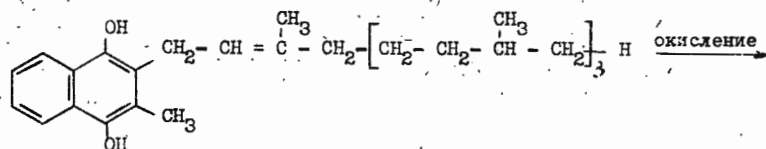
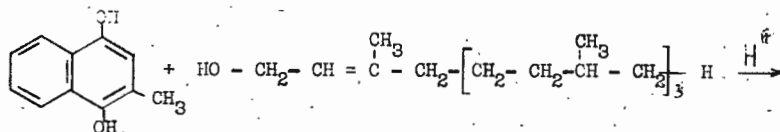
пълен транс ретинал

Тъй като ретиналът притежава няколко двойни връзки, са възможни различни цис-транс изомери. От съществено значение при зрителния процес са двата изомера: пълен-транс-ретинал, при който всички двойни връзки са в транс конфигурация и 11-цис-ретинал, при който само една двойна връзка /при 11^{ти} въглероден атом/ е в цис конфигурация, а останалите са в транс конфигурация.

При зрителния процес 11-цис-ретиналът се свързва с очния белтък опсин и образува с него хромопротеид - родопсин, наречен зрителен пурпур - основното светочувствително вещество на очната ретина. Връзката между 11-цис-ретинала и опсина се осъществява между алдехидната група на първия с ϵNH_2 - групата на 295-тия Lys /опсинът има 374 аминокиселинни остатъци/. Под действието на светлината ретиналът преминава в транс-форма и се отцепва от опсина, при което се излъчва нервен импулс. Това превръщане от цис- в транс-ретинал пречи последният да остане свързан с опсина и той се отделя от него. Излъченият нервен импулс постъпва в мозъка. На тъмно транс-ретиналът чрез двустепенна ензимна реакция с помощта на ретиналредуктаза и ретинализомераза се превръща в 11-цис-ретинал, който отново се свързва с опсина в родопсин в очакване на нов светлинен импулс, след който процесите се повтарят. От казаното става ясно защо при недостиг на витамин A_1 се наблюдава кокожа слепота, т.е. окото не е в състояние да реагира на слаба светлина.

Ретиналът се съдържа също в светочувствителния пигмент - бактериородопсин в клетъчната мембрана на някои прокариотни

Синтезата на витамин К₁ е направена от Фризер и Доъзи от 2-метил-1,4-дихидроксинафталин и фитол или фитил бромид:



витамин К₁

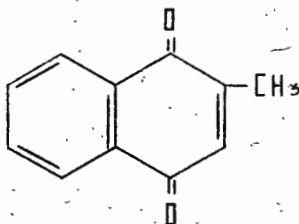
Витамин К₁ представлява вискозно жълто масло, нерастворимо във вода. Много неустойчив по отношение на алкалии и светлина. Витамините К₂ са кристални продукти с ниска температура на топене /например К₂/35/ има т.т. 54°С/ и са също неустойчиви органични съединения.

Действието на витамина е установено като на опитни животни и птици се дава храна, лишена от витамин К, при което се наблюдават кръвоизливи, забавяне на съсирването на кръвта, намаляване на хемоглобина и еритроцитите. При прибавяне към храната на боледите животни на люцерна, спанак и др. се наблюдава облекчаване или преустановяване на патологичните симптоми.

Така се стига до понятието антихеморагичен фактор или витамин К.

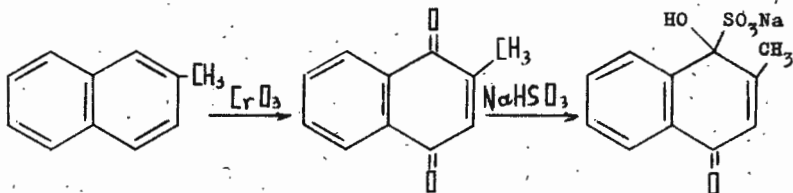
Наскоро беше установена биохимичната функция на витамините К. Те са необходими за нормалното образуване в кръвната плазма на белтъка протромбин, който е предшественик на ензима тромбин. Тромбинът от своя страна способствува за превръщането на разтворимия фибриноген в плазмата в неразтворимия белтък фибрин, на който се дължи съсирването на кръвта.

Установено е също така, че и органични съединения с по-проста структура притежават биологично действие, аналогично на това на витамините К. Така се стигна до съединението менадион, притежаващо по-голяма активност от природните витамини К, което се оказва обаче значително токсично :



менадион /2-метил-1,4-нафтохинон/

С цел да се намери подходящ заместител на витамините К бяха проведени изследвания, които доведоха до синтезата на витаминоподобния препарат викасол :



викасол

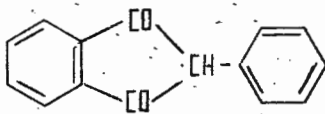
От описаните природни витамини най-активен е витамин К₁, а от синтетичните препарати най-активен и най-малко токсичен е викасолът.

Витамините К освен че способствуват за съсирването на кръвта, ускоряват зарастването на рани, язви, регенерацията на

тъкани след изгаряне и т.н. /спомогат за синтеза на редица белтъци/. Хората си набавят витамина с храната и от чревната микрофлора, като се предполага, че последната играе голяма роля за неговото осигуряване. Повод за това предположение е, че при бебета на 3-5 дни се наблюдават кръвоизливи, които престават след развъждане на микрофлората в червата.

Витамини К се дават преди раждане, при операции и т.н.

В някои случаи в човешкия организъм може да се появи излишок от витамин К. Тогаваш съществува опасност от появата на тромби, емболии, тромбофлебети и инфаркти. За предотвратяване на последните е необходимо да се дава антивитамин К или антагонисти на витамин К. Такъв препарат е фенилин.

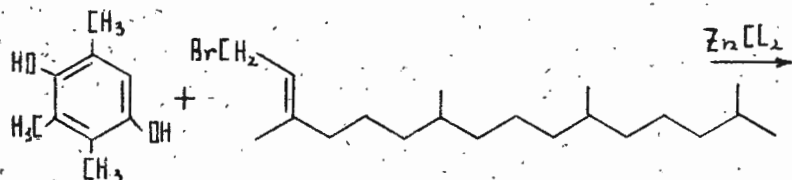


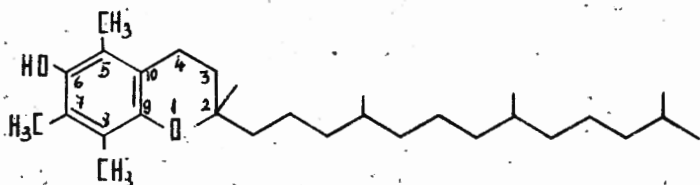
фенилин

6.4. Хетероцикленни. Витамин Е, витамин РР /коензим НАД⁺/, витамин В₆, витамин В₁, витамин Н, витамин В_с /СМН и ФАД/ и витамин В₁₂.

ВИТАМИН Е /токофероли/, антистерилен витамин.

Първи сведения за витамин, който регулира процеса на размножението се появяват в 1922г. Липсата на този витамин при женските индивиди води до неспособност да дават потомство. Впоследствие от пшенични масла били изолирани три притежаващи биологична активност производни на хромана, съответно α -, β - и γ -токофероли /токос - раждане/. Структурата на тези хроманови производни е установена след синтеза на α -токоферола, направена от Карер през 1938г от триметилхидрохинон и фитил бромид в присъствие на цинков хлорид :





α,1 α-токоферол

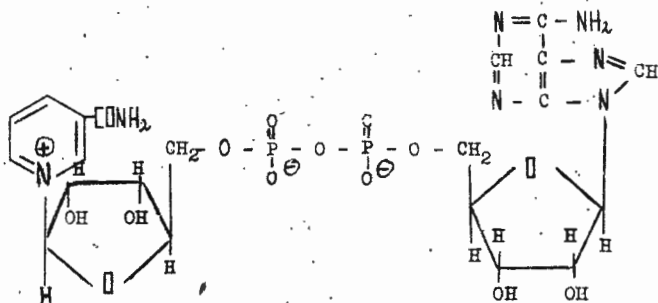
По-късно се установи, че в бензолното ядро на β-токоферола има две метилови групи в положение 5 и 8, а при γ-токоферола двете метилови групи са в положение 7 и 8. По аналогичен начин са синтезирани и β и γ-токофероли от съответните метилови производни на хидрохинона и фитил бромид.

Днес токофероли се изолират от пшенични и царевични зародъци. Представяват оцветени масла, които се разтварят в растителни масла, алкохол, етер и др. Сравнително устойчиви съединения, разрушават се обаче от действието на ултравиолетова светлина.

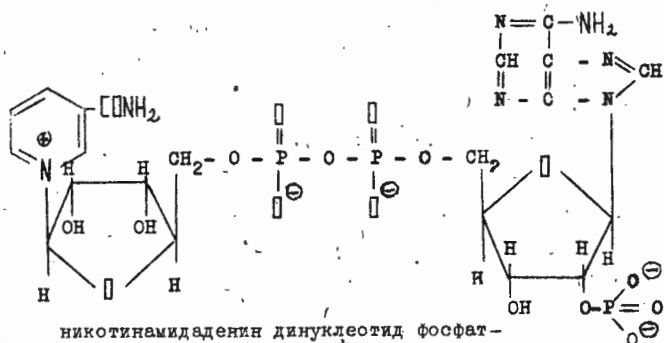
При недостиг от витамин Е освен смущения в родовия процес се наблюдава нарушаване на структурата на някои тъкани, мускулна дистрофия, дегенерация на гръбначния мозък, намаляване на концентрацията на белтъчините в кръвния серум, намаляване на съдържанието на нуклеинови киселини в черния дроб, парализа на крайници и т.н. Витамин Е способствува за синтеза на коензими с тиолови групи като например коензим А и глутатион. Предпазва клетъчните мембрани от окисление, а също и други лесно окисляеми вещества. От всички токофероли най-голямо значение има α-токоферолът. Витамин Е се прилага при заболяване на нервната и мускулна система, сърдечносъдови заболявания, атеросклероза, нарушаване на функциите на половите жлези и т.н.

ВИТАМИН РР /никотинова киселина и никотинамид/, НАД⁺ и НАДФ⁺. Въпреки че никотиновата киселина и нейният амид са познати отдавна, едва в 1937г беше установено, че тези две съединения са витамини и лекуват кожното заболяване пелагра. Те имат еднаква биологична активност поради това, че никотиновата киселина в организма лесно се амидира. Тъй като алкалоидът никотин в организма не преминава в никотинова киселина, за да не се получава недоразумение между алкалоида и витамина, нико-

тиновата киселина наричат ниацин, а амидът ѝ ниацин амид. Двете съединения са кристални като никотинамидът има по-добра разтворимост във вода - 100g/100ml срещу 1.7g/100ml за никотиновата киселина. Двете съединения и като кристали и във водни разтвори са устойчиви спрямо кислорода на въздуха, светлина и повишена температура. Никотинамидът е намерен във всички живи клетки предимно в свързана форма като коензими. Това са предимно коензимите НАД⁺ и НАДФ⁺.

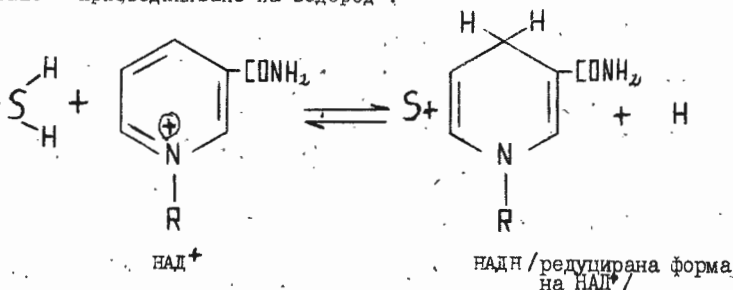


НИКОТИНАМИДАДЕНИ ДИНУКЛЕОТИД -
НАД⁺

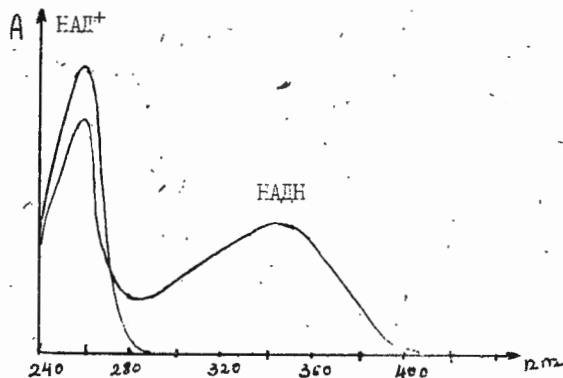


НИКОТИНАМИДАДЕНИ ДИНУКЛЕОТИД ФОСФАТ -
НАДФ⁺

Коензимите NAD^+ и NADH^+ влизат в състава на много дехидрогенази, в които никотинамидът участва в процеса на обратимо присъединяване на водород :



Тази реакция може да се регистрира с помощта на спектрофотометър, тъй като пиридиновото и хидрираното пиридиново ядро имат максимум на поглъдане при различни дължини на вълните.



Увеличението на поглъдането при 340 nm за единица време позволява да се измерва скоростта на реакцията.

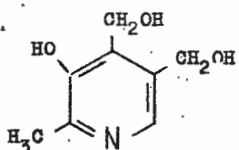
Тъй като никотинамидът е отговорен за действието на много ензими /дехидрогенази, които се различават по субстратната си специфичност/, неговото значение за обменните процеси в организма е голямо. При недостатъчно количество /20-30 mg никотинамид за денонощие/ се появяват болезнени изменения на кожата - дерматити. Кожата става рохкава, нарушава се пигментния обмен, а при тежки случаи се появяват и язви, наблюдават се изменения на слизестата повърхност на устата, нарушения в

действието на нервната система, отслабване на умствената дейност. Установено е, че организъмът може да синтезира никотинова киселина ако приема богата на триптофан храна /млечни и месни белтъчини/. По тази причина споменатите патологични явления се наблюдават при хора употребяващи бедна на триптофан храна /царевично брашно в Южна Америка/.

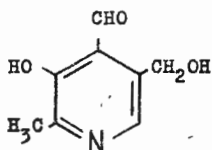
Витамин РР влиза в състава на около 100 ензима.

ВИТАМИН В₆ /пиридоксин, адермин/.

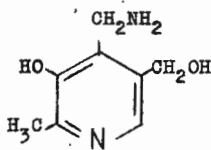
Витамин В₆ е изолиран за първи път през 1932г от ориз. През 1942-1944г се доказва, че считаният за индивидуално съединение витамин представлява смес от три производни на пиридина съединения със сравнително проста структура :



пиридоксол
/пиридоксин/



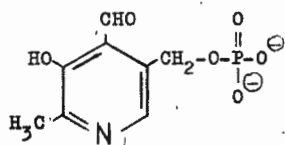
пиридоксал



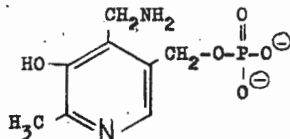
пиридоксамин

Те лесно образуват разтворими във вода соли. Така хидрохлоридът има разтворимост 20g/100ml и препаратът витамин В₆ представлява обикновено тази сол. Хидрохлоридът е стабилен при повишена температура и спрямо кислорода на въздуха. В алкални, слабо кисели или неутрални разтвори витаминът се разрушава при излагане на светлина. В биологичните системи тези три съединения - пиридоксол, пиридоксал и пиридоксамин лесно преминават едно в друго.

Активните форми на витамин В₆ са пиридоксал фосфат и пиридоксамин фосфат :



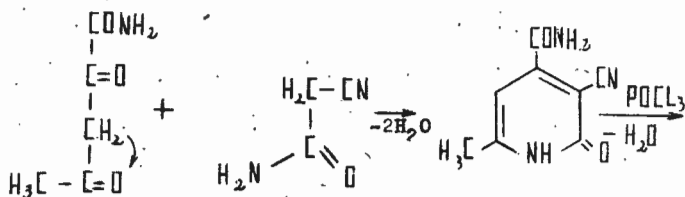
пиридоксал фосфат
/акцептор на аминогрупи/



пиридоксамин фосфат
/донор на аминогрупи/

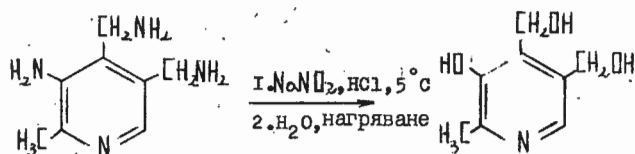
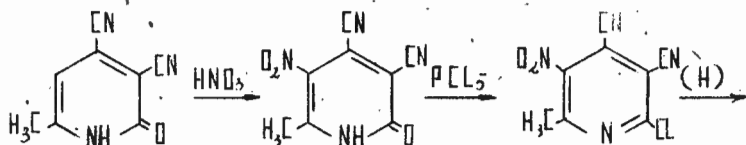
Тези активни форми на витамин В₆ влизат в състава на много ензими, които катализират процеси, в които участвуват аминокиселини.

Химична синтеза на пиридоксол може да се осъществи по следната схема :



амид на 2,4-диоксо-пентанова киселина

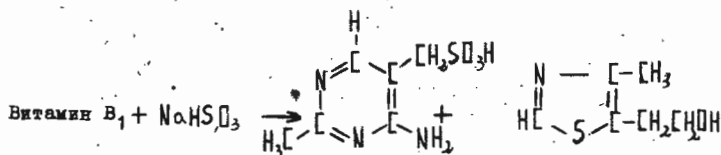
дианацетамид



пиридоксол

Предложени са и много други подобни синтези за получаване на пиридоксол, а също и такива, при които се използват съответни пиридинови производни.

От процесите на белтъчния обмен, които се катализират с ензими, в които влизат активните форми на витамин В₆, най-добре са изучени реакциите на преаминиране. При тези реакции аминогрупата на α-аминокиселина се пренася обратимо на α-въглеродния атом на кетокиселина. Активните форми на витамин В₆ като

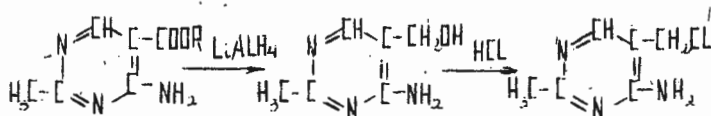
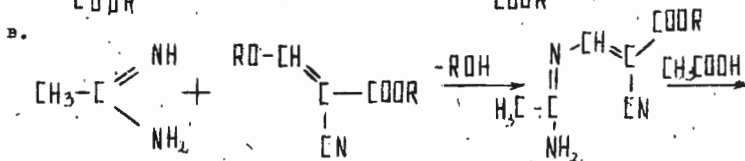
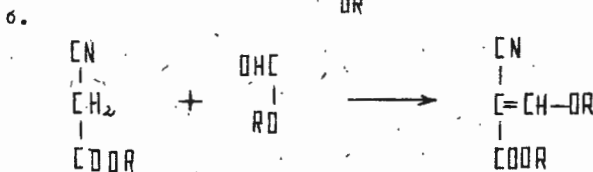
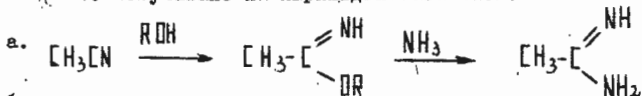


сулфонова к-на на 4-метил-5-β гид-
2,5-диметил-4-амино рокси-етилтиазол
пиримидин

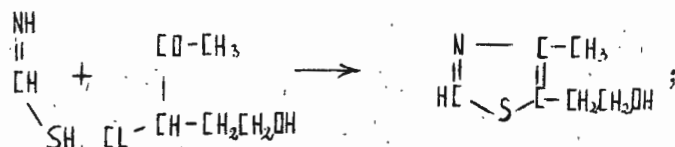
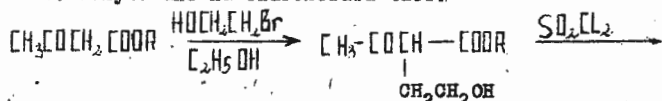
Въз форма на сол витамин В₁ се разтваря добре във вода. Неговите разтвори в кисела среда са устойчиви и издържат нагряване до висока температура. В неутрални и особено в алкални разтвори витаминът бързо се разрушава.

Наскоро след установяването на структурата на витамин В₁ беше осъществена и синтезата му. Днес се предлагат различни синтези, които независимо от изходните продукти и хода на реакциите имат общия принцип да се синтезират по отделно пиримидиновата и тиазоловата част на молекулата, след което те се свързват. Една от синтезите на витамин В₁ е следната :

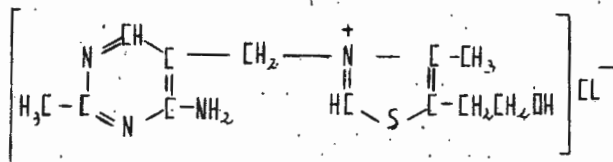
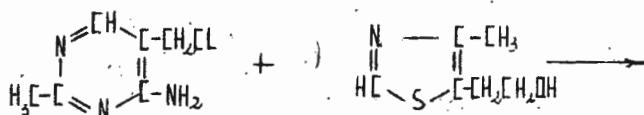
1. Получаване на пиримидиновата част.



2. Получаване на тиазоловата част.

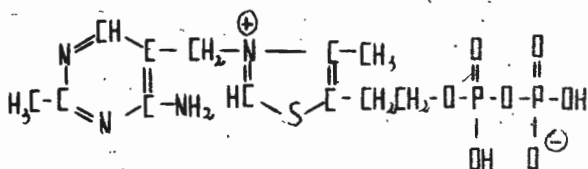


3. Получаване на витамин В₁.



Освен в оризовите трици, витамин В₁ се съдържа в пшенични зародиши, някои плодове, мляко, прясно месо, дрожди и др. Като кокарбоксилаза /тиамин дифосфат/ той е активната част на ензима карбоксилаза. Този ензим катализира процеса на декарбоксилиране на много кетокиселини. При недостиг на витамин В₁ се увеличава количеството на кетокиселините /особено на пироглюковата/ в кръвта, мозъка и други тъкани, което е причина да

се появяват нарушения в нервната система.



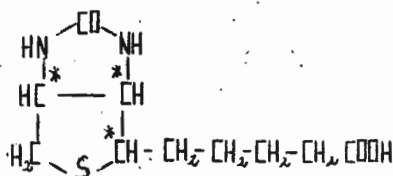
Тиамин дифосфатът е коензим и в редица ензими за пренос на алдехидна група от молекула донор на молекула акцептор, участва като коензим в сложните реакции при основното окисление на въглехидратите в организма и т.н.

Дневната доза е 1.2 - 2.0мг. При интензивна работа е необходимо по-голямо количество - 2.5 - 5.0 мг.

Тиамин и тиамин дифосфат се употребяват срещу заболявания на нервната система, възпалителни процеси в нервнотрансмитерните пътища, неврити, сърдечносъдови заболявания и др.

ВИТАМИН Н /Биотин/

Това е един от най-късно откритите водноразтворими витамини. Още през 1920г. се е знаело за витаминните свойства на биотина, но едва през 1936г. от 250 kg яйчен жълтък са били изолирани 1.1 mg кристален продукт. Витамин Н се явява фактор за растежа на дрожди и отстранява дерматити у човека, предизвикани от употреба на сурови яйца като храна. През 1942г. бе установена структурата на витамина, а една година по-късно направена и синтезата му.



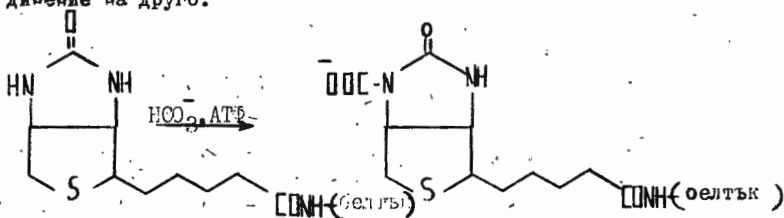
Витамин Н представлява два кондензирани хетероатомни пръстена, към които е прикачен остатък на валериановата киселина. Има три асиметрични въглеродни атома и би трябвало да има осем

оптични изомера. Познат е обаче само един природен D-биотин - диспозвртан. Витаминът е разтворим във вода /20mg/100ml/, по-добре в алкални разтвори и трудно в етер. Сухият биотин е устойчив на въздух, светлина и нагряване. В слаби киселини и основи е относително устойчив. Ултравиолетова светлина и силни киселини и основи го разрушават.

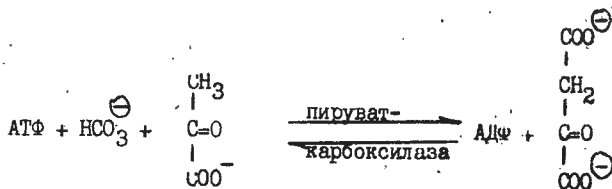
При недостиг на биотин се получава възпаление на кожата, опадане на косми, себорея /отделяне на мазнини от кожата/ и др.

Известно е, че яйцата са превъзходен хранителен продукт. Ако се хранят животни със суров яйчен белтък, съдържащ както се знае биотин, у тези животни се наблюдава недостиг от витамин - появяват се посочените патологични признаци. На пръв поглед се получава парадокс - животните приемат биотин с храната, а страдат от липса на същия. Впоследствие е установено, че биотинът в суровите яйца е свързан с белтъка авидин. Този витамин - белтъчен комплекс не може да преминава през тънките черва и по този начин витаминът остава неизползван. При нагряване на яйцата авидинът се денатурира, а биотинът като термостойчив остава непроменен.

Биотинът в организма се свързва с белтъци и образува ензимни системи, които катализират главно реакциите на карбоксилиране. Това свързване се осъществява посредством амидна връзка между α -аминогрупата на лизина от страна на белтъка с карбоксилната група на биотина. Карбоксилирането е важна реакция в обмена на веществата, тъй като чрез него се осъществява взаимното превръщане на въглехидрати и белтъци. Биотинът участва в предаването на карбоксилна група от едно съединение на друго.

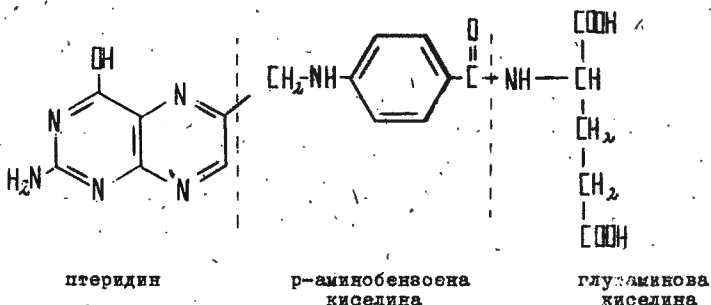


Като пример може да послужи карбоксилирането на пирувата в оксалацетат - важен стадий от биосинтезата на глицерата от пируват :



Източници на витамин Н са черен дроб, бъбреци, яйца, мляко, домати, соя, моркови, картофи и др. Дневна необходима доза е 10-20 мг.

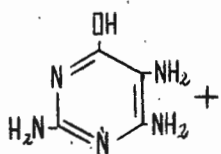
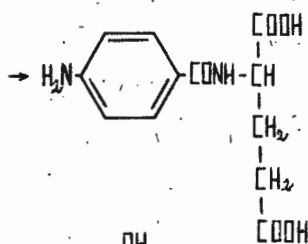
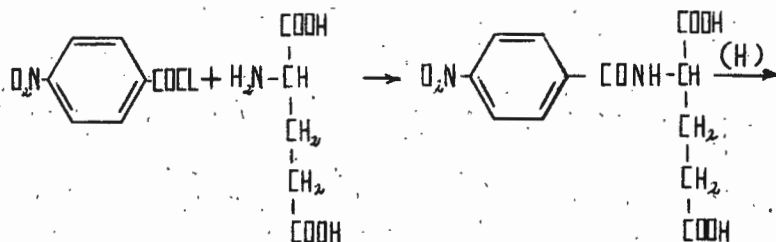
ВИТАМИН В₆ /фолиева киселина, птероилглутаминова к-на/.
 Витамин В₆ е известен с името фолиева киселина, тъй като е широко разпространен в листата на растенията /пшеница, цв. лист/. Този важен за човека, животните и някои микроорганизми витамин се състои от птеридинов пръстен и остатъци на p-аминобензоена и глутаминова киселина.



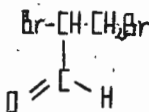
Намерени са фолиевы киселини /от дрожди/, които съдържат от 3 до 6 глутаминови остатъци, свързани един с друг пептидно. По тази причина фолиева киселина с един глутаминов остатък наричат птероилмоноглутаминова киселина за разлика от другите, които съдържат повече такива остатъци. Всички конюгати на фолиевата киселина са фактор за растежа на някои микроорганизми.

Фолиевата киселина представлява жълти кристали, стабилни на въздуха; с неопределена температура на топене, поради разлагане преди стапене. Има ограничена разтворимост във вода /25 мг в 1 л/, не се разтваря в етанол и хлороформи, но се разтваря добре в алкални разтвори. Неутралните разтвори на фолиевата киселина са относително стабилни, но киселини, ал-

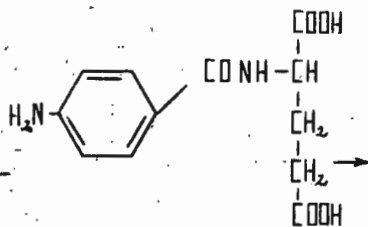
калии, окислител и редуктори я разрушават. Обикновено, фолиевата киселина се синтезира чрез едновременна кондензация на компонентите: 2,4,5-триамино-6-хидроксипиридин / синтезира се по общите методи за получаване на пиридинови производни/, 2,3-дибромпропанал / получава се чрез бромиране на акролеин/ и p-аминобензоилглутаминова киселина, която се получава от p-нитробензоилхлорид и глутаминова киселина:



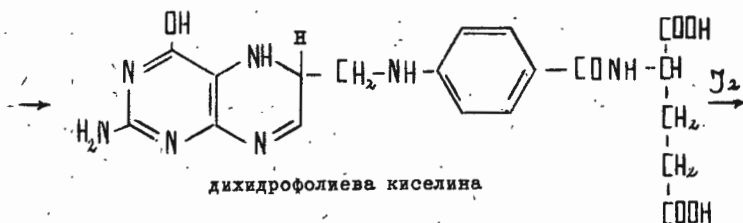
2,4,5-триамино-6-хидроксипиридин



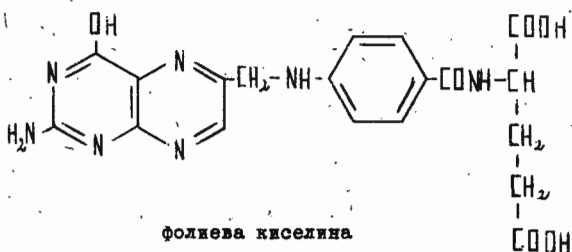
2,3-дибромпропанал



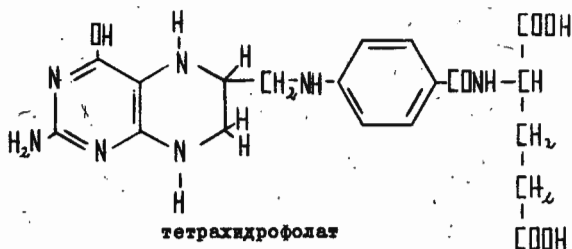
p-аминобензоил-глутаминова к-на



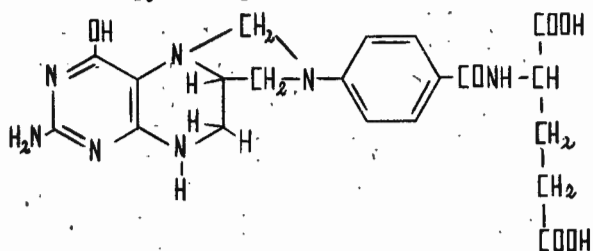
дихидрофолиева киселина



Самата фолиева киселина няма коензимна активност, обаче в тъканите с помощта на ензими се хидрира до тетраhydroфолиева киселина /тетраhydroфолат/, която вече е активен коензим.

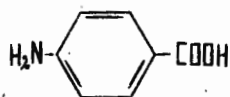


Тетраhydroфолатът служи за пренасяне на едновъглеродни групи при сложни ензимни реакции. Такви групи са метилова $-\text{CH}_3$, метиленова $-\text{CH}_2-$, метилна $-\text{CH}$, формилна $-\text{CHO}$ и др. Метиленова група се пренася както следва :

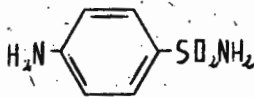


Много микроорганизми сами синтезират фолиева киселина, за което им е необходим един от компонентите й - p-аминобензоена киселина. Ако тези микроорганизми разполагат с друго

сходно на р-аминобензоената киселина съединение, те вместо фолиева киселина синтезират неактивно съединение, от което техният растеж се изхибна. На този факт почива борбата срещу патогенни микроорганизми с помощта на сулфамидни препарати, които конкурират р-аминобензоената киселина поради сходството на структурите им :



р-аминобензоена к-на

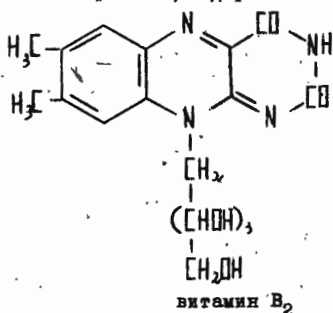


сулфаниламид

Хората рядко страдат от липса на фолиева киселина, тъй като тя се синтезира от микроорганизмите в стомашно-чревния тракт. При недостиг на витамин В₉ се наблюдава задържане на растежа /у птици/ и образуването на кръв. Фолиевата киселина взема участие при биосинтеза на пуриновите и пиримидиновите бази, а също и на някои аминокиселини. Дневната доза е 0.2 - 0.5 мг. При анеми се препоръчва фолиева киселина, съвместно с витамин В₁₂. Източници на фолиева киселина са спанак, цветно зеле, черен дроб, хляб и др.

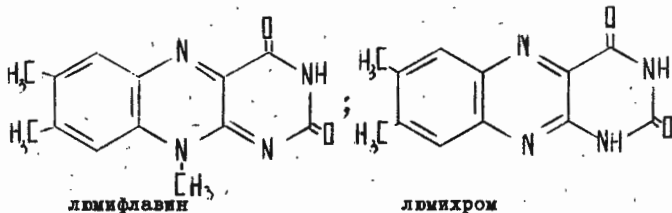
ВИТАМИН В₂/рибофлавин, лактофлавин/.

Този жълто оцветен витамин, широко разпространен в природата, е изолиран от суроватка през 1933г. От 1000 l суроватка са получени 70 mg витамин. През 1935г е установена и структурата му, от която е получен името си рибофлавин /съдържа рибоза/ или лактофлавин /съдържа се в млякото/.

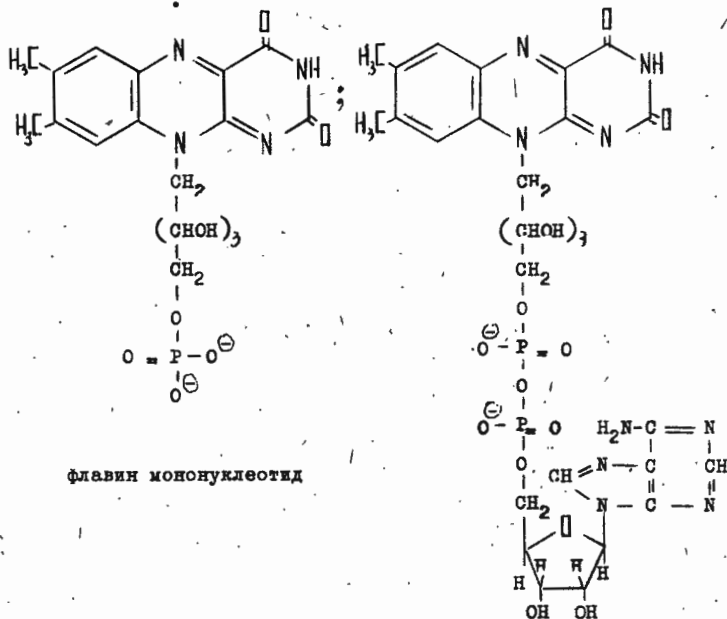


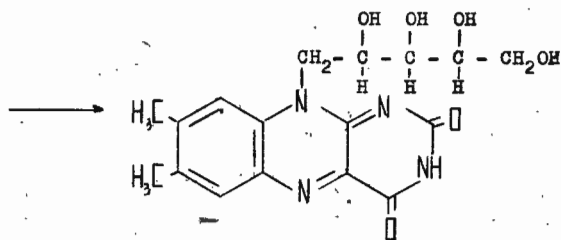
Характерна за този витамин е жълтозелената флуоресценция на

разтворите му и силна светочувствителност. При облъчване на алкалните му разтвори витамин В₂ се разгражда на Д-еритроза и лумифлавин - добре разтворим в хлороформ. При облъчване на неутрални разтвори на витамина се отделя лумихром.



По-късно беше установено, че рибофлавинът влиза в състава на два коензима, означени като ФМН /флавин мононуклеотид/ и ФАД /флавин аденидинуклеотид/.





рибофлавин

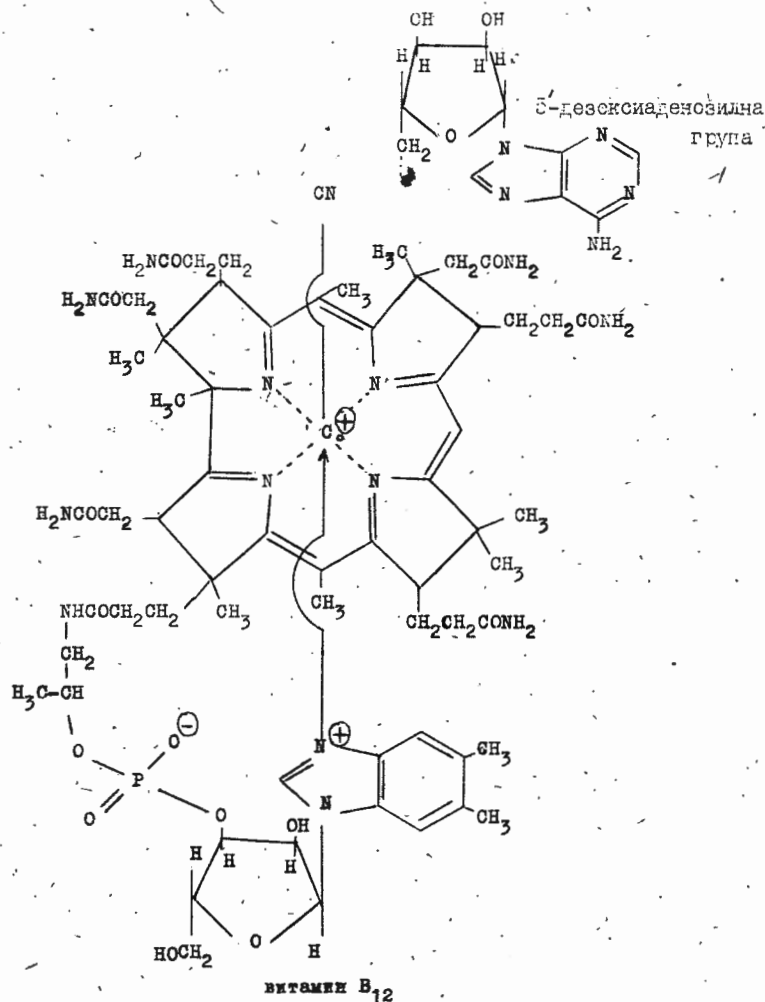
ФМН е коензим на дезаминиращи дехидрогенази, които катализират окислителното дезаминиране на аминокиселини и други съединения. ФАД катализира окислението на мастните киселини и участва в други окислително-редукционни процеси. С това се обяснява защо при недостиг на витамин B_2 отслабват процесите на тъканното дишане, задържа се растежа, усилва се разпадането на тъканните белтъци, настъпват и други нарушения. Редица ензими, съдържащи рибофлавин участват в обмена на някои витамини като пиридоксол, пантотенова киселина, фолиева киселина и др.

Витамин B_2 се препоръчва при хиповитаминоза, очни заболявания, незарастващи рани, язви, лъчева болест, нарушения в процеса на храненето и др. Дневна доза е 2-3 mg. За набавяне на необходимото количество B_2 имат значение храни като черен дроб, бъбреци, месо, риба, мляко, яйца, плодове и др.

ВИТАМИН B_{12} /цианкобаламин/.

Откриването на витамин B_{12} е свързано с различни видове анемии, включително и злокачественото малокръвие. За лечението на анемии първоначално били използвани екстракти и галенови препарати от животински черен дроб. През 1948г от екстракти на черен дроб бил изолиран кристален антианемичен фактор. Впоследствие, същият продукт бил изолиран и от други биологични материали като мляко на прах, месни екстракти, културална течност на определени шамове гъби, бактерии и др. През 1955г с помощта на рентгеноструктурен анализ е установена структурата на този антианемичен фактор, който е известен днес като витамин B_{12} или цианкобаламин. Той има най-сложната структура от всички известни днес витамини. Притежава характерна особеност - съдържа кобалт и цианова група. Този витамин не се синтезира

ни от растения, ни от животните /включително и човека/, а само от някои видове микроорганизми. Сложната структура на витамин В₁₂ /коринова циклична система/ прилича на порфирино-вата структура на хлорофила и хемоглобина.



Витамин В₁₂ представлява тъмни червенивиолетови кристали,

растворими във вода /1.2g/100ml/, алкохоли, ниски органични киселини, но не се разтваря в ацетон, хлороформ, етер и бензол. На светлина губи активността си, но на тъмно при рН 4 - 4.5 издържа на стерилизация. Витаминът е нестабилен спрямо киселини, основи и окислителни. Намерено е, че в природата има редица сходни по структура на витамин В₁₂ вещества, които притежават неговата биологична активност. Получава се главно по ферментативен път, тъй като в природните източници се съдържа в много малки количества. Първоначално се е получавал като страничен продукт при производството на стрептомицин. По-късно, за получаването му се използват специализирани продуценти. От получената културална течност витамин В₁₂ се изолира посредством хроматографски методи. Недостиг от него предизвиква нарушаване на процеса на образуване на кръв, вследствие на което се появяват анемии.

Биологичната роля на витамин В₁₂ все още не е изучена добре. Участва в реакции на пренос на метилови групи. Коензимната форма на витамина представлява съединение, в което циановата група е заменена с 5'-дезоксиаденозилна група. Човек има способност да натрупва в черния дроб до няколко милиграма витамин В₁₂. Дневната доза е ниска и възлиза на около 3 µg, които се доставят или от резервите в черния дроб или от чревната микрофлора.

В последните години беше открито, че не достатъчното количество на витамин В₁₂ води до анемии, а липсата на така наречения вътрешен фактор, който е белтък - мукопротеид и който спомага за всмукването на витамина от червата.

6.5. Авитаминоза, хиповитаминоза и хипервитаминоза.

Авитаминозите представляват заболявания, които възникват при липса на съответни витамини. Терминът хиповитаминоза означава също нарушения и заболявания причинени от недостатъчност на съответните витамини.

Авитаминозата и хиповитаминозата могат да бъдат първични и вторични. Първични са когато в постъпващата в организма храна липсва или е в недостатъчно количество определен витамин. Например, в миналото моряците са страдали от скорбут поради липса на пресни плодове и зеленчуци, а от там липса или недостатъчност на витамин С. В южните райони на САЩ се е появило масово заболяване от целагра, поради употреба като основна

храна на царевично брашно, което не съдържа триптофан. Това води до невъзможност да се синтезира витамин РР. В Италия се наблюдавало заболяване на децата от рахит и други болести, поради употреба на бедни на витамин А и Д храни. Първична хиповитаминоза и авитаминоза могат да възникнат поради повишена обмяна на веществата, вследствие усилен труд, бременност, кърмаче и др. В тези случаи нормалното необходимо количество от много витамини като С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, А и Д се явява недостатъчно и трябва да се увеличи. Повишена обмяна на веществата се предизвиква и от нервно-психически напрежения, спорт и т.н. Във всички тези случаи витаминната терапия подобрява самочувствието и работоспособността на индивидите.

Вторична хиповитаминоза и авитаминоза се наблюдават когато е затруднено усвояването на постъпващите в нормални количества с храната витамини. Например, при операция на стомаха се нарушава секрецията на солна киселина и някои ензими, което води до лошо усвояване на витамин С и РР. По същата причина намалява синтеза на мукопротеидите, които защитават витамин В₁₂ от консумацията му от чревната микрофлора. При възпаление на черния дроб се нарушава нормалното отделяне на жлъчна течност, с което се пречи на усвояването на мазнините и заедно с това и на масленоразтворимите витамини. Наружено усвояване на почти всички витамини се наблюдава и при чревни инфекции. Особено вредно се отразяват на организма дълготрайни възпалителни процеси в червата.

Хиповитаминози настъпват когато витамините не могат да се усвояват в тъканите. Причина за това са възпалителни процеси в черния дроб, в резултат на които намалява или прекъсва фосфорилирането на много витамини т.е. намалява превръщането на витамините в коензими. При заболяване на черния дроб намалява натрупването на витамини в него, а също и превръщането на β -каротена във витамин А.

Много витамини проявяват своето биологично действие когато са в контакт с необходимите за целта белтъци. Ако поради неподходящ хранителен режим липсват такива белтъци, споменатите витамини напускат организма без да бъдат оползотворени.

Установено е, че излишно количество от даден витамин е причина за неусвояването на друг витамин. Такива случаи се наблюдават, например при излиък на В₂ в урината се отделя по-

голямо количество B_1 , а голям излиък на B_6 води до усилено отделяне от организма на B_1 и B_2 .

Хиповитаминоза и авитаминоза могат да настъпят при известни болестни състояния у човек, свързани със съответна диета при хранене. В такъв случай някои витамини трябва да се поемат в по-големи количества.

Авитаминозата и хиповитаминозата могат да се дължат на генетични увреждания. Така ако не се синтезира "вътрешният фактор" т.е. необходимият за усвояването на B_{12} белтък, следствието е поява на анемии и т.н.

Продължителното лечение с медикаменти също може да причини хиповитаминоза и авитаминоза. Антибиотиците с широк спектър на действие унищожават почти цялата чревна микрофлора, което от своя страна води до синтеза на по-малки количества витамин К, р-аминобензоена киселина, фолиева киселина и др.

При лъчева болест се развива полихиповитаминоза. В такъв случай е по-целесъобразно да се дават готови коензими или смеси от витамини и коензими.

Хипервитаминози се наблюдават най-често при злоупотреба с приемането на витамини. Предозирането на някои витамини, особено на тези от масленоразтворимата група като А и Д могат да предизвикат твърде големи смущения в организма. При хипервитаминоза на витамин Д се усилва отлагането на калций в меките тъкани, особено в бърбедите, което води до сериозни нарушения на функциите им. При хипервитаминоза на витамин А се наблюдава сухост на кожата, отслабва растежа на косми, намалява остротата на зрението, появяват се изменения на скелета и също така камъни в бърбедите. Високото съдържание на витамин Е нарушава количественото съотношение на белтъците в кръвната плазма. Особено опасна е хипервитаминоза на K_1 и K_2 , тъй като това води до увеличение на протромбина в кръта до 1.5-2 пъти, с което се появява опасност от тромби, тромбофлебити и други болестни прояви, дължащи се на получаване на кръвни съсиреци в организма.

7. АНТИБИОТИЦИ. КЛАСИФИКАЦИЯ.

Микроорганизмите, които се срещат навсякъде в природата /почва, въздух, вода/ влизат непрекъснато в контакти помежду си. При тези контакти между различни микроорганизми могат да възникнат различни взаимоотношения, като например :

- симбиоза, характеризира се с това, че съвместното съжителство на два или повече вида микроорганизми се оказва благоприятно за тях. Неко повече съвместното съжителство се оказва по-благоприятно, отколкото ако отделните видове микроорганизми се развиват самостоятелно. Като пример може да послужи съжителството на млечнокисели бактерии и дрожди. Първите създават много благоприятна за развитието на дрождите кисела среда, докато последните доставят необходимите за развитието на млечнокиселите бактерии витамини;

- антагонизъм, диаметрално противоположни на симбиозата взаимоотношения, при които едни микроорганизми подтискат или напълно унищожават други. Антагонизмът се проявява в различни форми като паразитизъм, хищничество и др. От друга страна, антагонизмът може да бъде пасивен и активен. В първия случай обикновено различните видове микроорганизми консумират едни и същ субстрат. Преимущество в този случай имат тези от тях, които се развиват по-бързо. Те се размножават по-бързо и овладяват субстрата за сметка на другия вид. При активния антагонизъм даден вид микроорганизми отделят вещества, които оказват вредно влияние върху други видове микроорганизми. Отделените съединения могат да бъдат киселини, алкохоли, антибиотици и др.

Антибиотици се произвеждат от някои микроорганизми в резултат на еволюционното им развитие. Тази специализация на някои микроорганизми да произвеждат антибиотици е с цел запазване на съществуването на вида. Названието антибиотици произлиза от антибиоза. Съществуват редица дефиниции за това название като например: "Антибиотици са химико-терапевтични вещества, получени от микроорганизми или други природни източници, а също и техни синтетични аналози или производни, притежаващи способността избирателно да подтискат или спират растежа на съответни микроорганизми, причинители на инфекциозни заболявания /бактерии, вируси, гъби и т.н./ или злокачествени образувания" /Егоров/.

Механизмът на действие на антибиотичите е твърде различен. Едни антибиотици действуват върху клетъчните стени на микроорганизмите, правят ги рожкави и пропускливи, вследствие на което те загиват. Други антибиотици инхибират съответни метаболитни процеси в микроорганизмите, в резултат на което не могат да се синтезират необходими ензими, РНК и др.

Биосинтезата на антибиотиците може да се разглежда като резултат на вродена грешка в обмяната. Такива метаболитни грешки могат да бъдат задълбочени и подсилени чрез мутагенна обработка на жамовите. Именно на такава селективна генетична обработка на оригиналните жамове се дължи получаването на много високоактивни мутанти. Като добър пример за това служи увеличеният добив на пеницилин от патентни жамове, превъзхождащи 1000 пъти оригиналния жам NRRL от 1951г.

Антибиотиците не трябва да се разглеждат като метаболити /някои автори ги наричат метаболити, други вторични метаболити/, тъй като не са междинен продукт на обмяна на веществата. Те трябва да се разглеждат като краен продукт на обмяна в даден организъм /Егоров/ и са по-скоро антиметаболити.

За начало на приложението на антибиотиците в медицината се счита 1940г, когато за първи път е бил изолиран кристален пеницилин. Сведения за антибактериални свойства на някои плесени са дадени още от Авицена - X-XIV, който ги е използвал за лечение на гнойни рани. В работите на Пастър също се съобщава за антибактериални свойства на плесени от рода *Penicillium*. Тези сведения се потвърждават от руските учени В. Манасеин и А. Полотебнов, като последният също е лекувал гнойни рани чрез прилагане на плесени. През 1928г английският микробиолог А. Флеминг изучава антибиотичните свойства на *Penicillium notatum* спрямо златистия стафилокок. Той не е успял да изолира антибиотик при тези изследвания. Х. Флори и Дж. Чейн успяват през 1940г да изолират пеницилин от културална течност, с което се открива периода на бурното развитие на производството на антибиотици.

Понастоящем са познати над 6000 различни антибиотици, поради което е необходимо те да бъдат класифицирани по някакви принципи. Има няколко начина за класификация на антибиотиците, които се правят от различните специалисти, имащи отношение към тях.

а. В зависимост от продуцентите на антибиотици, например бактериални, гъбни и т.н. Тази класификация задоволява микробиолозите, които изучават организмите-продуценти.

б. В зависимост от микроорганизмите, върху които действуват, например антигъбни, антибактерийни, антивирусни и др. Такава класификация е удобна за медиците.

в. В зависимост от химичната им структура – алицикленни /тетрациклини/, ароматни /хлорамфеникол/, хетероцикленни /пеницилини, цефалоспоринови/, гликозидни /стрептомицин/, аминокликовидни /гентамицин/, макролиди /еритромицин/ и т.н. Тази класификация е подходяща за химиците, тъй като детайлно разглежда строежа на антибиотиките. Ние също ще възприемем тази класификация.

Повече от половината произведени днес антибиотици се продуцират от рода *Streptomyces* – актиномицети. Тук спадат антибиотиките стрептомицин, неомицин, канамицин, тетрациклини еритромицин, олеандомицин и много други. Друг важен продуцент на антибиотици е родът *Penicillium*. Към този род принадлежат продуцентите на пеницилини, на някои противогуморни и противовирусни антибиотици.

Антибиотиките се получават по следните методи:

1. Микробиален синтез. Чрез провеждане на определени ферментативни процеси с използване на високо продуктивни щамове се получават природните тетрациклини, пеницилини, гликозидни антибиотици, макролидни антибиотици и други.
2. Химичен синтез. По този метод се синтезират антибиотици със сравнително проста структура, като например хлоромицетин.
3. Полусинтетични методи. Чрез допълнителни трансформации на природни антибиотици се получават съединения с по-широк спектър, по-висока устойчивост, по-голяма продължителност на действие и по-малка токсичност.

Ферментационният /микробиологичен/ синтез на антибиотиците включва няколко обособени процеси: избор на продуктивен щам, избор на подходяща хранителна среда, ферментация при спазване на определени условия; изолиране и пречистване на получените антибиотици.

Изборът на подходящ високо продуктивен щам е много важен етап при производството на антибиотици. Работата по изолиране и селектиране на производствени щамове е един непрекъснат процес. Така, чрез използването най-често на изкуствени мутации са получени щамове, превъзхождащи 100, а даже и 1000 пъти продуктивността на нативни или използвани в производството преди 10-20 години щамове.

Биосинтезът на антибиотиките се извършва в специални апарати – ферментатори. В тях се провежда така наречения

"дълбочинен" синтез при използване на определени хранителни среди и строго спазване на определен режим. Всеки чам микроорганизми изисква оптимално подобрена хранителна среда и оптимален режим за развитие (температура, количество кислород, рН и т.н.).

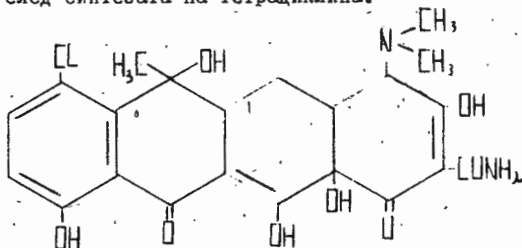
Полученият чрез биосинтеза антибиотик трябва да се изолира от културалната течност, да се пречисти до изискваната чистота и от него да се приготви съответната лекарствена форма. Изолирането и пречистването на антибиотиците се осъществява чрез подходящи методи, от които могат да се споменат: екстракционни /с различни органични разтворители и при различно рН/, хроматографски, адсорбционни и т.н. Изолираните кристални продукти се анализират и от тях се приготвят лекарствени форми - инжекционни разтвори, дражета, капсули, таблетки и други.

7.1. Алицикленни антибиотици. Тетрациклини. Полусинтетични тетрациклини.

Тетрациклиновите антибиотици могат да се разглеждат като производни на нафтацена - ароматна система от четири линейно кондензирани бензолни ядра. Самите тетрациклини са полихидроксиполикарбонилни хидронафтацени, съдържащи и други заместители. Тези антибиотици са намерили голямо приложение благодарение на широкия спектър на действие и сравнително ниска токсичност.

ХЛОРТЕТРАЦИКЛИН /ауреомицин, биомицин/.

Това е първият изолиран тетрациклинов антибиотик от *Streptomyces aureofaciens*. Структурата на антибиотика е установена през 1952г, а пълната му химична синтеза направена през 1967г след синтезата на тетрациклина.



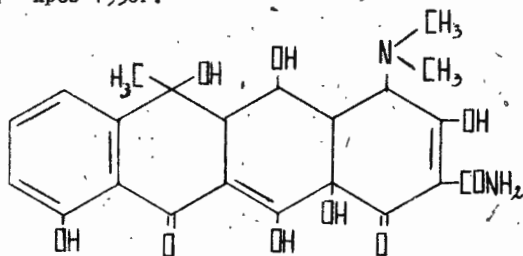
хлортетрациклин

Обикновено в практиката се използва хидрохлоридната му сол, която представлява жълти кристали с горчив вкус. Слабо разтворим във вода - 1.3%. Устойчив в слабо кисела среда, но в присъствието на силни киселини и алкалии се разрушава.

Продуктът на хлортетрациклина се развива добре в хранителна среда от соево брашно, нишесте, царевичен екстракт, захароза, аминокиселини, соли и др. Продължителност на ферментацията 24-72 часа при 24-30°C. Установени са някои съединения, които стимулират биосинтезата на хлортетрациклина. Това са р-диметиламинобензалдехид и бензилсулфонанид. В някои случаи тези съединения повишават добивите на антибиотика от 40 до 200%. Хлортетрациклинът се извлича от нативния разтвор чрез утаяване като калциева сол или екстракция с органични разтворители. Пречиства се чрез хроматография, прекристализация и други.

ОКСИТЕТРАЦИКЛИН /терамицин/.

За първи път този антибиотик е изолиран от *Streptomyces rimosus* през 1950г.

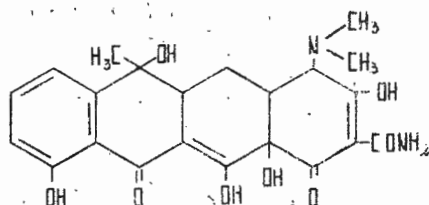


окситетрациклин

Приложение намират неговият хидрохлорид и дихидрат. Окситетрациклинът представлява жълти кристали с горчив вкус. За разлика от хлортетрациклина, той не се разрушава така бързо в алкални разтвори. По-стабилен е и в кисели разтвори. По своите биологични и фармакологични свойства окситетрациклинът е близък до хлортетрациклина.

ТЕТРАЦИКЛИН.

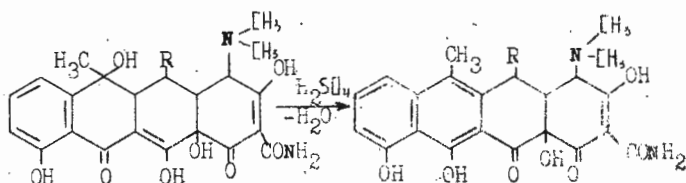
Този тетрациклинов антибиотик е открит през 1953г и в началото се получаваше чрез каталитично хидриране на хлортетрациклин.



тетрациклин

По-късно се установи, че той може да се получи директно чрез биосинтеза от мутантни дамове на *Streptomyces aureofaciens*, като се подбират оптимални условия /99%. Така хранителната среда не трябва да съдържа хлорни йони, а определени количества микроелементи. Тетрациклинът е най-слабо токсичен от всички описани тетрациклини. По свойства малко се отличава от хлортетрациклина и окситетрациклина, но е по-добре разтворим, по-устойчив и при употреба дава по-малко странични явления.

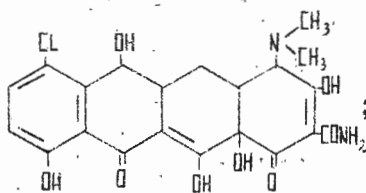
Специфична качествена реакция за тетрациклините е взаимодействието им със сярна киселина:



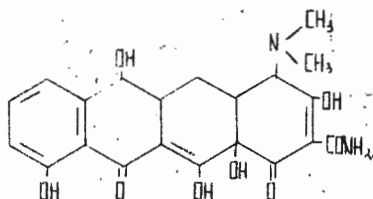
Разтворът на полученото дихидропроизводно на тетрациклина е оцветен виолетово, а на окситетрациклина пурпурночервено. Ако към виолетовия разтвор на тетрациклина се прибави ферихлорид /разтвор/ цветът преминава в кафеникъв или червенокафеникъв.

През 1957г бяха изолирани и идентифицирани деметилхлортетрациклин и деметилтетрациклин. Тези деметилirани тетрациклини първоначално бяха получени от мутантни дамове *Streptomyces aureofaciens*, на които е нарушен преноса на метилови групи. Впоследствие, микробалният синтез на тези деметилirани

тетрациклини бже осъществени и с обикновени камове *St. aureo -*
faciens при условие в средата да се поставят антимаболити
на метисина, който се явява основен донор на метилови групи
при синтеза на тетрациклините. Получените тетрациклини прите-
жават по-висока устойчивост към киселини и основи и намират
приложение като орални препарати.



демтилхлортетрацилин

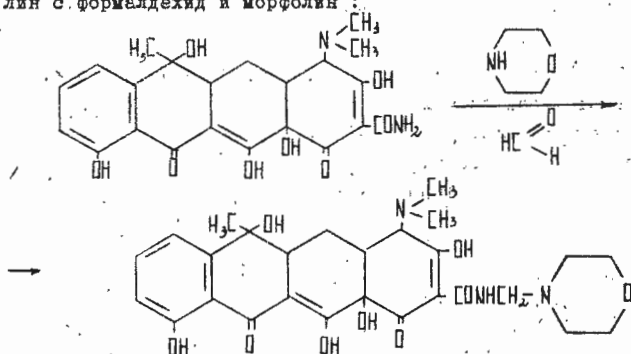


демтилтетрацилин

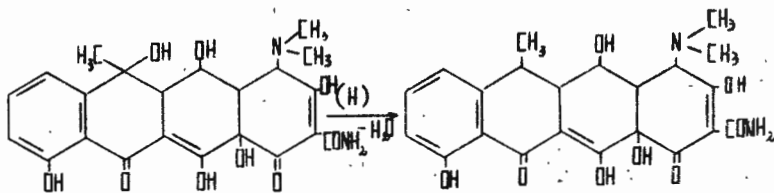
ПОЛУСИНТЕТИЧНИ ТЕТРАЦИКЛИНИ.

Независимо, че тетрациклините притежават широк спектър
на действие, те имат сравнително голяма токсичност, която се
проявява особено при по-продължително приложение. По тази при-
чина са направени опити, за модифициране на структурата на при-
родните тетрациклини за да се получат притежаващи подобрени
свойства производни - полусинтетични тетрациклини. От тях са
намерили приложение морфоцилин, доксицилин, метацилин /рон-
домидин/ и др.

Морфоцилин се получава при взаимодействие на тетрацик-
лин с формалдеhid и морфолин:



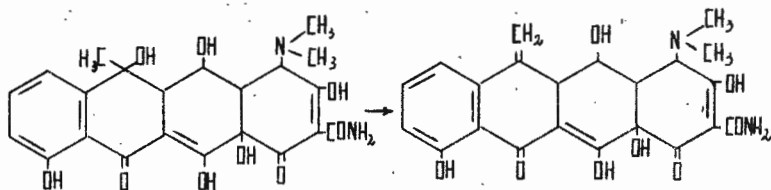
От окситетрациклин чрез заместване на една хидроксилна група с водород се получава доксициклин :



окситетрациклин

доксициклин

От окситетрациклин чрез химична трансформация се получава метациклин :



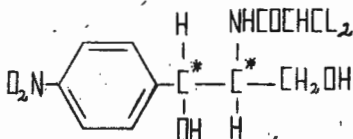
окситетрациклин

метациклин /рондомицин/

Полусинтетичните тетрациклини се прилагат успешно срещу резистентни спрямо природните тетрациклини болестотворни микроорганизми.

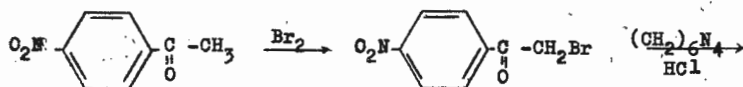
7.2. Ароматни антибиотици. Хлоромидетин /хлорамфеникол/.

За първи път този антибиотик е изолиран през 1947г от културалната течност на *Streptomyces venezuelae* , продуцент изолиран от почва във Венецуела.

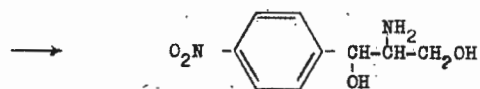
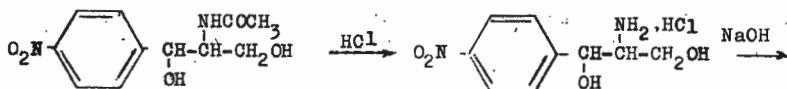
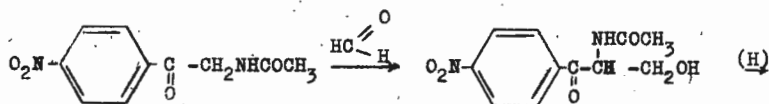
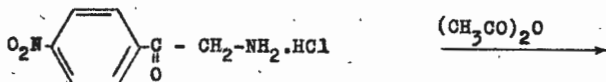


D/-/-трео 1-р-нитрофенил/-2-дихлорацетиламино -I,3-пропандиол /хлоромидетин/.

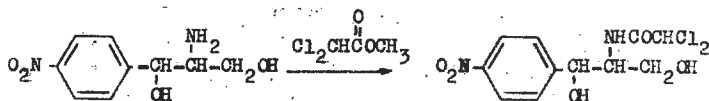
През 1949г е установена структурата на този антибиотик, съдържащ два асиметрични въглеродни атома и рядко срещаната в природата нитро група. Установено е, че антибактериалната активност на хлоромидетина зависи от пространствената конфигурация на молекулата. Така формата *L*-трео не притежава биологична активност. Структурата на хлоромидетина е сравнително проста, поради което бяха предложени няколко метода за синтеза му. Скоро след това някои от тях бяха приложени в производството. Хлоромидетинът е първият промишлено произвеждан чрез химичен синтез антибиотик. Полученият по този начин антибиотик, известен под името синтомицин е рацемичен. Тъй като рацематът притежава по-слаба активност, се прилагат методи за изолиране на активния *D*-трео от неактивния *L*-трео изомер.



p-нитро ацетофенон



От получения D, L-трео-р-нитрофенил-2-амино-1,3-пропандиол с D-винена киселина се изолира D-трео формата, която чрез взаимодействие с метилов естер на дихлороцетна к-наре превръща в хлоромидетин / D-трео форма/.



D-/-трео 1-р-нитрофенил/-
2-амино-1,3-пропандиол

D-/-трео 1-р-нитрофенил/-
2-дихлорацетиламино-1,3-пропандиол

Полученият продукт е идентичен с природния хлоромидетин и се нарича левомидетин за разлика от рацемата - синтомицин.

Хлоромидетинът представлява бял кристален прах със слабо жълт оттенък, който има горчив вкус. Малко разтворим е във вода, добре се разтваря в алкохол. Действува на много устойчиви спрямо други антибиотици микроорганизми.

Хлоромидетинът се използва за лечение на дизентерии, паратиф, бруцелоза, коклиз, пневмония и други инфекциозни заболявания. Лесно се поема от стомашно-чревния тракт, при което запазва своята активност. Това го прави приложим за вземане през устата. Приложение намират и естери на хлоромидетина с мастни киселини. Естерът със стеариновата киселина има пролонгиращо действие и не е горчив.

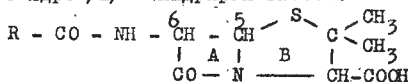
7.3. Хетероциклени антибиотици.

Към тази група спадат различни по строеж антибиотици, които съдържат в пръстенната си структура азот, кислород, сяра и др. Най-разпространени са пеницилините и цефалоспорините, които ще бъдат разглеждани.



7.3.1. Пеницилини. Видове. Получаване на 6-АПК.

Полусинтетични пеницилини.

Пеницилините спадат към β -лактамните антибиотици, които притежават освен β -лактамно ядро /А/ и кондензирано с него тиазолидиново ядро /В/ - хидриран тиазол.



В зависимост от вида на заместителя R се различават няколко природни пеницилина :

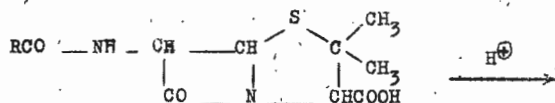
пеницилин	заместител R	
F	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	пентенилов -
G	$-\text{CH}_2$ 	бензилов -
X	$-\text{CH}_2$  -OH	p-хидроксибензилов -
K	$-\text{CH}_2/\text{CH}_2/5\text{CH}_3$	хептилов -
дихидроF	$-\text{CH}_2/\text{CH}_2/3\text{CH}_3$	пентиллов -
V	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	феноксиметиллов -

Биологичната активност на пеницилините се дължи основно на тиазолидиново ядро и β -лактамния пръстен. Нарушаването на тези цикли води до пълна загуба на активност. Освен това, промяна на заместителите при втория и третия въглеродни атоми не води до съществени промени в биологичните свойства. Много съществени промени на тези свойства предизвикват заместители при азотния атом при местия въглероден атом.

Промиялено се произвеждат бензилпеницилинът /G/ и отчасти феноксиметилпеницилинът /V/. При производството на тези пеницилини към хранителната среда на микроорганизмите - продуценти трябва да се прибавят съответни предмественици. За бензилпеницилина такъв предмественик е фенилоцетна киселина или фенилацетамид, а за втория-феноксиоцетна киселина. Хранителната среда за производство на бензилпеницилин съдържа основно глюкоза и фруктоза в съотношение 1:1, царевичен екстракт, предмественик и минерални соли.

Натриевата и калиевата соли на бензилпеницилина представляват бели кристали с горчив вкус и са малко хигроскопични. Много добре разтворими във вода, разтворими са и в алкохол. лесно се разрушават при действието на киселини, основи и окис-

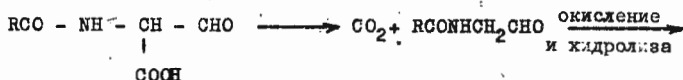
лителите, при нагряване на водните им разтвори, а също и от ензима пеницилиназа. При обработка на пеницилините с горещ разтвор на разредени минерални киселини те се разпадат на пенициламин и пенадинови киселини. Впоследствие се установи, че пенициламинът представлява D-β,β-диметалдистейн.



пенициламин

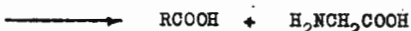
пенадинови киселини

Пенадиновите киселини се декарбоксилират до пенилоалдехиди, които след окисление и хидролиза се разпадат на гликокол/глицин/ и съответна карбоксилна киселина.

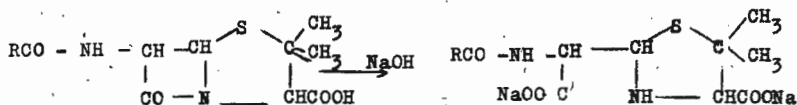


пенадинови киселини

пенилоалдехид



При взаимодействие на пеницилини с натриева основа се получават производни на пеницилоиновата киселина. На тази реакция почива и един от методите за определяне на пеницилините.

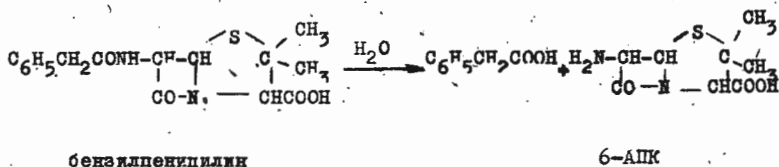


пеницилоинова киселина

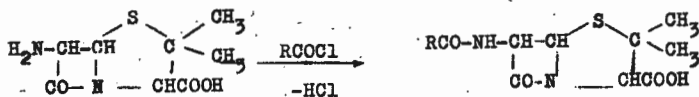
Бензилпеницилинът и създадените на негова основа лекарствени форми притежават висока химиотерапевтична активност и съвременно малка токсичност. С течение на времето, обаче, поради голяма вирулентност много от микроорганизмите придобиват резистентност и не се поддават на третиране с бензилпеницилин. Като се има пред вид и това, че много хора станаха алергични към бензилпеницилина се наложи да се търсят други пеницилини. База за получаване на такива стана 6-АПК / 6-аминопенициланова киселина / - основно звено във всички пеницилини.

Получаване на 6-АПК.

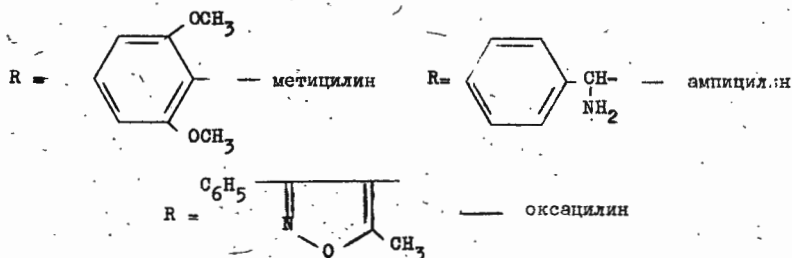
6-АПК е изолирана за първи път от културална течност на *Penicillium chrysogenum*, в която не е имало предшественик. Това съединение е показало висока активност, определена по йодомеричния метод и ниска активност при микробиологично определение. Впоследствие е определена структурата на 6-АПК и са описани нейните свойства. Тя е получена и чрез химични методи от бензилпеницилин и тези методи се оказали икономически изгодни за промишлено производство.



Самата 6АПК притежава слаба антибактериална активност. Чрез ацилиране с помощта на киселинни хлориди обаче бяха получени много пеницилинови деривати /полусинтетични пеницилини/, някои от които имат много ценни терапевтични свойства /ампицилин, метицилин, оксацилин и др./. Това стана причина за бурно развитие на производството на полусинтетични пеницилини. Схематично ацилирането се представя с реакцията :



В зависимост от R са получени следните по-значими полусинтетични пеницилини :



В някои случаи е необходимо преди ацилирането да се защитят карбоксилната и amino групата. За целта се употребяват силициеви производни като CH_3/SiCl и други.

Производството на полусинтетични пеницилини се увеличи още повече след като за получаване на 6-АПКот бензилпеницилин и за ацилиране на същата бяха приложени ензими /пеницилинамидаза, пеницилинацилаза/. За целта се използват имобилизирани ензими, а също така и имобилизирани клетки на микроорганизмите, произвеждащи пеницилинамидаза.

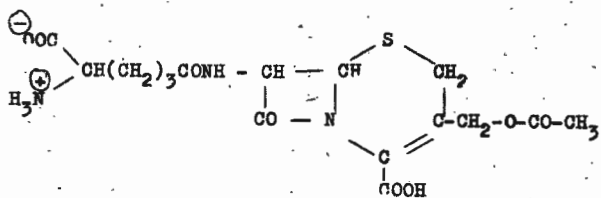
Полусинтетичните пеницилини имат по-добри свойства от природните. Някои от тях са киселинно устойчиви, а други са активни срещу резистентни спрямо бензилпеницилина щамове.

След откриването на пеницилина бяха извършени изследвания за синтетичното му получаване. Независимо, че бяха изразходвани големи средства до промишлен синтез не се стигна. През 1957г Шеан и сътрудници синтезираха феноксиметилпеницилин, но поради незначителния добив методът няма практическо значение.

7.3.2. Цефалоспоринови 7-АПК и 7-АДПК. Полусинтетични цефалоспоринови.

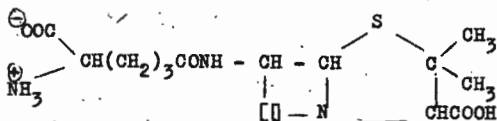
Цефалоспориновите са голяма група хетероциклически антибиотици, които както пеницилините имат β -лактамния пръстен. Те са по-многобройни и с по-разнообразна структура от пеницилините.

За първи път през 1947г Brotzu изолира от почва на о-в Сардиния *Cephalosporium salmosynematum*, микроорганизъм който синтезира цефалоспоринови. Впоследствие се установява, че и други видове *Cephalosporium* продуцират цефалоспоринови. Днес главен продуцент на цефалоспоринови е *Cephalosporium acremonium* който като форма на мутантни щамове произвежда основния цефалоспорин — цефалоспорин С.



цефалоспорин С

Продуктентите на цефалоспорин С едновременно с него произвеждат и цефалоспорин *N* /пеницилин *N*/. Това съединение представлява 6-аминопенициланова киселина адилрирана с аминок-адипинова киселина.

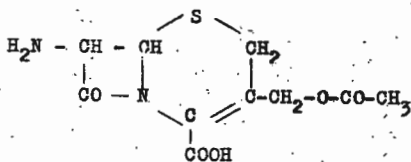


пеницилин *N*

До сега пеницилин *N* не е намерил приложение.

Цефалоспорин С е изолиран през 1956г от Newton и Abraham които определят и структурата му. В началото той не намери приложение, тъй като е по-слабо активен и по-токсичен от пеницилините.

През 1960г от цефалоспорин С чрез киселинна хидролиза е получена 7-аминоцефалоспороанова киселина - 7-АЦК.

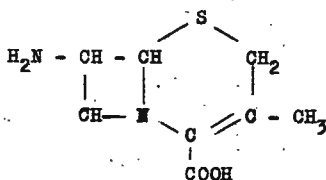


7-аминоцефалоспороанова к-на

Това даде възможност за получаване на полусинтетични цефалоспорици, подобно на синтезите осъществени с 6-АПК. Бяха получени

антибиотици с много ценни свойства и това стана причина за бързото им внедряване в практиката.

През 1963г чрез химична трансформация на пеницилин G беже получена 7-аминодезаетоксицефалоспоронова киселина - 7-АДЦ.

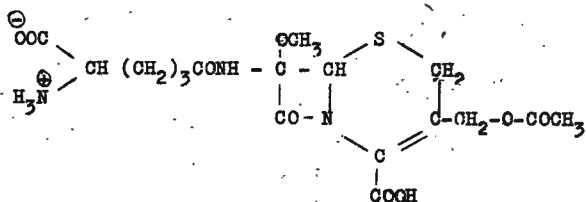


7-аминодезаетоксицефалоспоронова к-на

От 7-АДЦ бяха синтезирани нова поредица ценни цефалоспоринови антибиотици, които също намериха широко приложение в практиката.

През 1970г беже осъществена пълната синтеза на цефалоспорин С, която има само теоретична стойност.

През 1970г беже изолиран нов цефалоспоринов антибиотик от *Streptomyces lipmanii* и *Streptomyces clavuligerus*, наречен цефамидин.



цефамидин

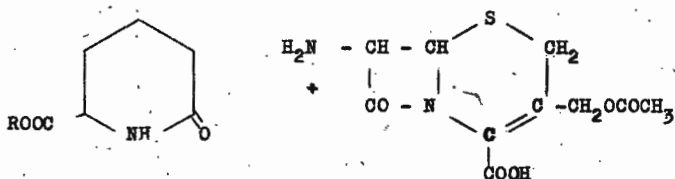
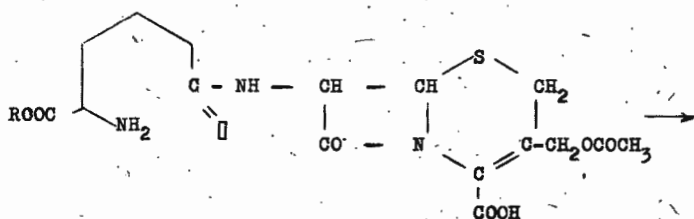
С откриването на цефамидина броят на цефалоспориновите антибиотици се увеличи още повече, тъй като той се явява родоначалник на цяла нова група означена като цефамидини. В крайна сметка броят на цефалоспориновите антибиотици надхвърли чувствително този на пеницилиновите.

По аналогия с ензимното получаване на 6-АПК от бензилпеницилин бяха проведени опити за ензимно късане на амидната връзка в молекулата на цефалоспорин С с освобождаване на 7-АДЦ. Поради пространствено пречене ензимно късане на връзката в

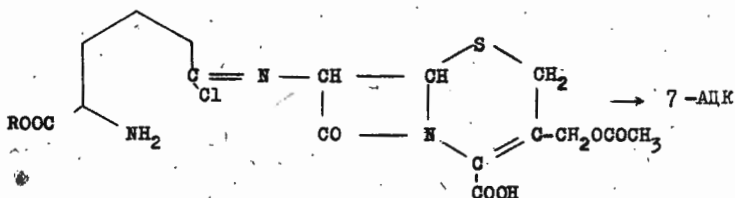
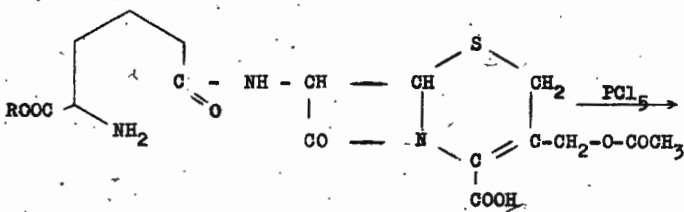
случая не се осъществява. Полусинтетични цефалоспорици на основа на 7-АЦК и 7-АДЦК, обаче, се получават успешно с помощта на ензими.

Получаване на 7-АЦК.

1. Чрез вътрешномолекулярна аминолиза:

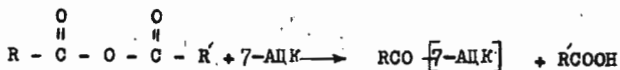


2. Чрез хидролиза на иминохлорид :

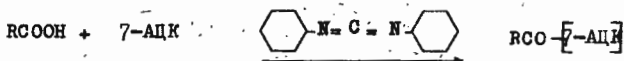


Ацилирането на 7-АЦК се извършва по различен начин в зависимост от ацилиращия агент. Най-често се прилага реакцията на

Мотен - Бауман, при която се използват киселинни хлориди в присъствие на съединения, свързващи отделения хлороводород /виж полусинтетични пеницилини/. Ако получаването на киселинни хлориди е затруднено се използват смесени анхидриди:



В други случаи при ацилиране с карбоксилни киселини се използва дидиклокарбодимид:

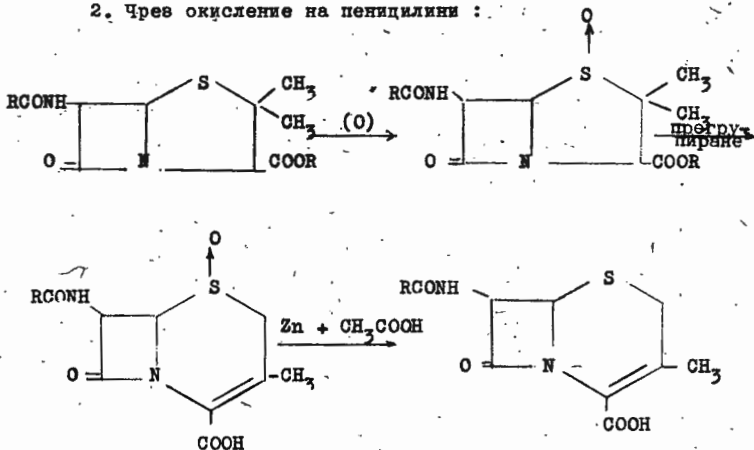


Напоследък за ацилиране на 7-АЦК се използват ензими и активирани карбоксилни киселини /естери и амиди/.

Получаване на 7-АЦК.

1. Каталитично хидриране на 7-АЦК или цефалоспорин С при което се отцепва групата $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$. Като катализатор се използва $Pd/BaSO_4$.

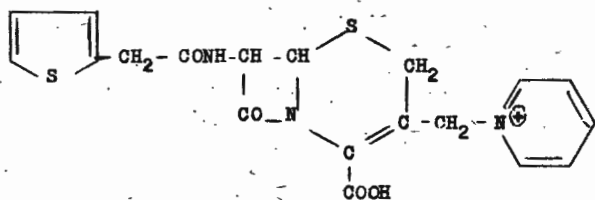
2. Чрез окисление на пеницилини:



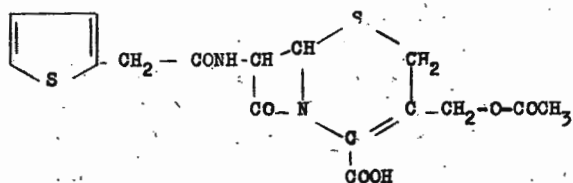
Методите за ацилиране на 7-АЦК са аналогични на тези при 6-АЦК и 7-АЦК.

Полусинтетични цефалоспорини.

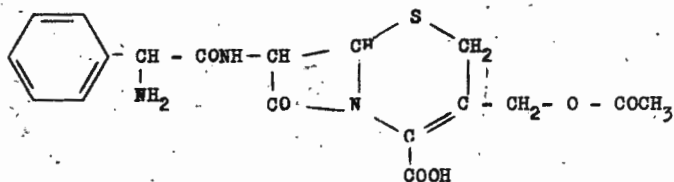
Броят на полусинтетичните цефалоспорини е твърде голям, но няколко представители производни на 7-АЦК и 7-АДЦК дават представа за структурата на този вид антибиотици.



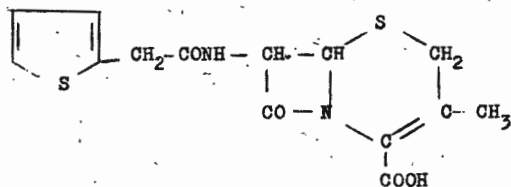
цефалоридин



цефалотин



цефалоглицин



цефалексин

Първите три съединения са неустойчиви в кисела среда, но се използват успешно срещу стафилококи, които продуцират пеницилиназа, вследствие на което са устойчиви срещу пеницилините. И трите съединения са производни на 7-АЦК.

Цефалексинът, който е произведен на 7-АДЦК, е устойчив на киселини и освен това подтиска щамовете стафилококи, които произвеждат пеницилиназа.

Цефалоридинът се получава от цефалоглидин като му се действа с пиридин. При тази реакция пиридинът измества оксиацилната група от изходното съединение.

Всички цефалоспоринови антибиотици притежават по-широк спектър на действие от пеницилиновите и имат по-малка токсичност.

7.4. Гликозидни антибиотици.

В тази група се причисляват голям брой антибиотици, открити в различни периоди от време, притежаващи различни свойства и спектър на действие. Общото при всички тях е, че са изградени главно от гликозидно свързани въглехидратни остатъци.

7.4.1. Стрептомицини.

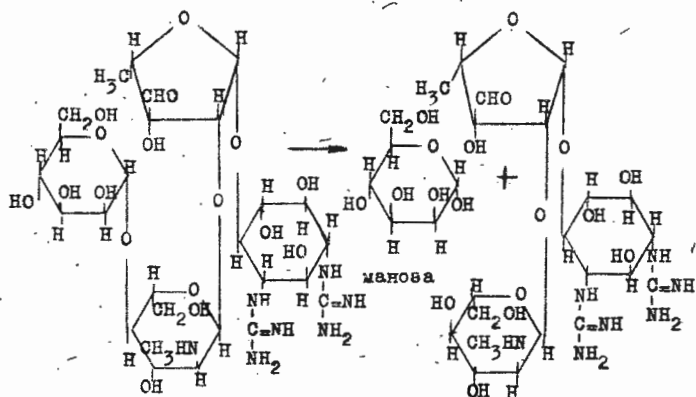
Поради особеното им значение стрептомицините са обособени в отделна група. За първи път Ваксман описва антибиотика стрептомицин, изолиран от актиномицети от рода *Streptomyces*. Това откритие е послужило за активно проучване на актиномицетите, довело до получаването на редица други ценни антибиотици като хлоромидетин, неомидин, хлортетрациклин, тетрациклин и др.

За един период от десет години след откриването на стрептомицина са изолирани и други антибиотици от тази група, обаче само стрептомицинът и дихидрострептомицинът притежават биологична активност.

Днес стрептомицин се произвежда от шам продуцент *Streptomyces griseus*, а също и от други сродни микроорганизми. Хранителната среда съдържа основно соево брашно, царевичен екстракт, глюкоза и неорганични соли.

При ферментацията заедно със стрептомицина се получава и така наречения манозидострептомицин, който е по-слабо активен от стрептомицина. Манозидострептомицинът или както го означават стрептомицин В се разгражда от отделени от актиномицетите ензими и чрез подборане на подходящи условия за култи-

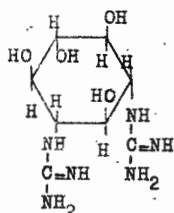
виране на *Str. griseus* може да се постигне минимално образуване на нежелания продукт.



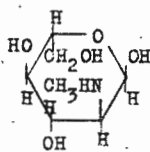
маннозидострептомицин

стрептомицин

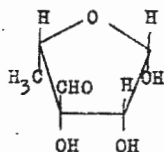
Стрептомицинтъ представлява свързани помежду си агликона стрептидин и двата захарни остатъка *N*-метил-*L*-глюкозамин и *L*-стрептоза.



стрептидин



N-метил-*L*-глюкозамин

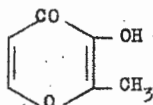


L-стрептоза

При кисела хидролиза стрептомицинтъ се разпада на стрептидин и дизахарида стрептобизосамин, който дизахарид както се вижда е съставен от *N*-метил-*L*-глюкозамин и *L*-стрептоза.

В медицината най-често се използват солите на стрептомицина - сулфат, хидрохлорид, хлоркалциев комплекс и др. Сулфатът представлява бял хигроскопичен прах, без мириса, с горчив вкус. Лесно се разтваря във вода, не се разтваря в алкохол, хлороформ и етер. Устойчив е в слабо кисела среда, но лесно се разрушава при нагряване в разтвори на силни киселини и основи. При алкална хидролиза стрептозата в молекулата

на стрептомицина се изомеризира в малтол / α -метил- β -хидрокси пирон/. Тази реакция служи за количествено определяне на стрептомицинови препарати.



малтол

Към групата на стрептомицините спадат хидроксистрептомицинът, при който метиловата група в стрептовата е заменена с метилолна / $-\text{CH}_2\text{OH}$ / и дихидрострептомицинът, при който алдехидната група в стрептовата е заменена с метилолна.

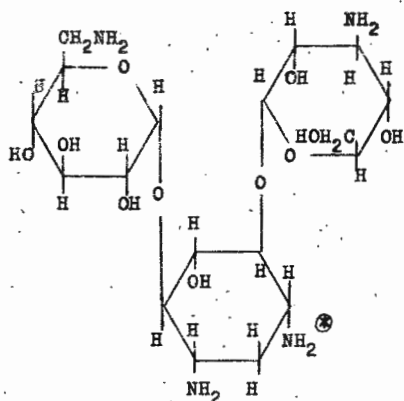
Стрептомицинът се характеризира с широк спектър на действие и е приложим при различни заболявания, но при продължителна употреба уврежда слуховия нерв.

7.4.2. Аминогликозидни антибиотици. Канамицин, неомидин и гентамицин.

В резултат на изследвания след откриването на стрептомицина и широкото му приложение в медицинската практика се появила редица родствени на него антибиотици, които се продуцират от различни микроорганизми. В молекулата на всеки от тях се съдържат агликопи – производни на иноzitола, в които две от хидроксилните групи са заменени с аминогрупи. Захарните остатъци на тези аминогликозидни антибиотици са аминоксахаари /аминопиранози/, а също рибоза и др.

КАНАМИЦИН.

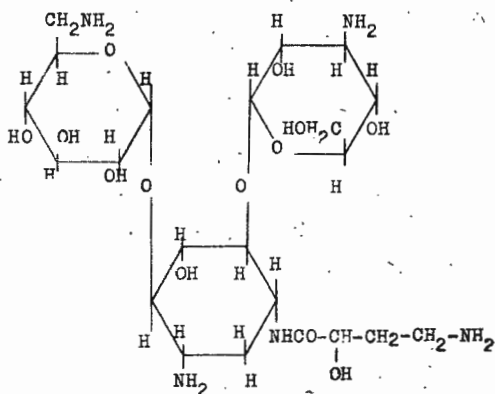
През 1957г Умегава и сътрудници описаха антибиотика канамицин, изолиран от културалната течност на *Streptomyces samauensis*. Впоследствие се установи, че този продуцент синтезира три сродни антибиотика – канамицин А, канамицин В и канамицин С. От тях най-малко токсичен е канамицин А и той представлява 94% от препарата, известен като канамицин сулфат. Той представлява бял прах, без мирис и вкус, лесно се разтваря във вода, нерастворим в алкохол. Устойчив⁶ в алкални разтвори. Ефективен е при лечение на туберкулозата както стрептомицина



канамицин А

и освен това намира приложение за лечение на заболявания при които много антибиотици не са активни. По-малко токсичен е от стрептомицина. Действието му срещу микроорганизмите се основава на инхибиране на белтъчния им синтез /възпрепятства преноса на аминокиселини в рибозомите/.

През 1972г чрез химична модификация на канамицин /ацелиране на аминогрупата, означена със звездичка/ беже получен полусинтетичния амикацин.

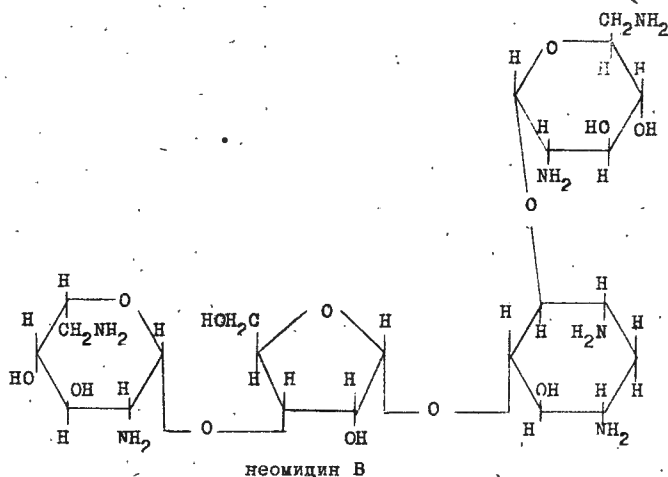


амикацин

Амикацилинът е един от най-ефективните аминогликозидни антибиотици. Притежава широк спектър на действие и се прилага за лечение на заболявания, причинени от резистентни към другите аминогликозидни антибиотици микроорганизми.

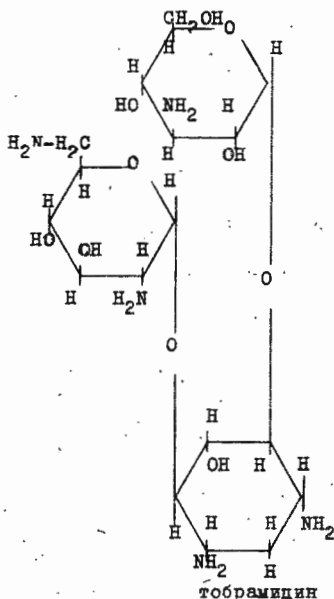
НЕОМИДИН.

През 1949г. Ваксман и сътрудници получиха от изолирана от почва култура на *Streptomyces fradiae* нов широко спектърен антибиотик - неомидин. Впоследствие се установи, че изолираният антибиотик представлява смес от неомидини А, В, С, Д, Е и F. Тази смес от антибиотици се означава като неомидинов комплекс. Най-добре са изучени неомидини А, В и С. Те имат близки структури.



Разликата между отделните неомидини се състои в замяна на аминогрупата в някои от компонентите на молекулата с хидроксилна или обратно. Препаратът неомидин сулфат /комплекс от неомидини/ представлява бял до леко жълтеникав прах почти без мириса. Лесно се разтваря във вода и много малко в алкохол. Антибиотикът се характеризира със стабилност и най-активно действа в алкална среда. Характерен е и с това, че трудно създава резистентни щамове и има широк спектър на действие. Нотоксичен е от стрептомицина, за което трябва да се държи сметка при прилагането му.

отрицателни микроорганизми. По отношение на някои щамове *Ps.aeruginosa* е един от най-ефективните аминогликозидни антибиотици. Тобрамицинът е противопоказан при чувствителни към тази група антибиотици болни.



7.5. Макролидни антибиотици. Еритромицини А, В, С, олеандомицин и тилозин.

Към тази група принадлежат антибиотици, съдържащи голям /макро/ лактонен пръстен с 12 - 17 въглеродни атоми, който е свързан с един или няколко въглехидратни остатъци. Въглехидратните остатъци в повечето случаи са аminosахари. Към тази група се причисляват около 100 антибиотика, от които най-голямо приложение имат еритромицинът, олеандомицинът, тилозинът.

Макролидните антибиотици са ефективни в много случаи срещу щамове микроорганизми, които са резистентни към широко използваните пеницилини, стрептомицин, тетрациклини и др.

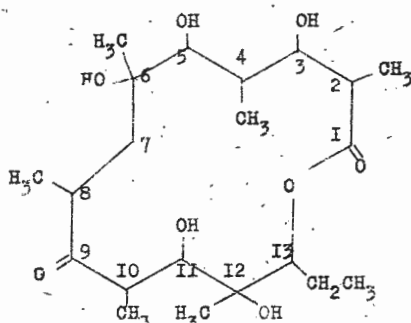
ЕРИТРОМИЦИН.

Под това название са известни три антибиотика, които се

означават с букви А, В и С. За първи път през 1952г беше получен от културалната течност на *Streptomyces erythreus* еритромицин А. По-късно като кристален продукт от същата културална течност беше изолиран и еритромицин В. На края от матерните луги на еритромицин А и В беше получен и еритромицин С. Отделните разновидности еритромицини се отличават по своя агликон /макролактонен пръстен/ и по вида на неутралната захар, което е представено в таблицата :

Вид антибиотик	Агликон	В ъ г л е х и д р а т и	
		Аминозахарна част	Захарна част
Еритромицин А	Еритронолид А	Дезозамин	Кладиноза
Еритромицин В	Еритронолид В	Дезозамин	Кладиноза
Еритромицин С	Еритронолид С	Дезозамин	Микароза

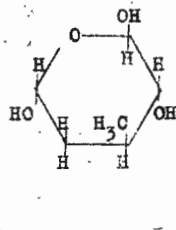
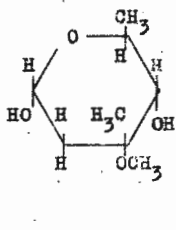
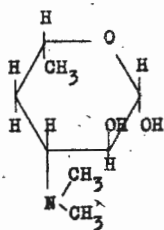
Незахарният компонент на тези антибиотици представлява лактонов пръстен с 13 въглеродни атома /полихидрокси лактон/ като например еритронолид А :



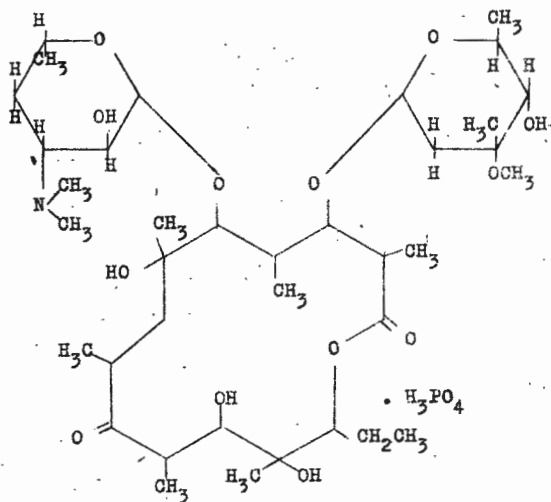
еритронолид А

Еритронолид В се отличава от еритронолид А с това, че при 12^{тия} въглероден атом вместо хидроксилна група има водороден атом. Еритронолид С се отличава по пространственото

разположение на някои от заместителите на лактоновия пръстен. Въгледриатните компоненти на еритромицините са дезозамин, кладиноза и микароза.



В молекулата на еритромицините въгледриатните компоненти са свързани при третия и петия въглеродни атома на лактоновия пръстен, като при петия въглероден атом се свързва аминокхарта, а при третия въглероден атом - неутралната захар.



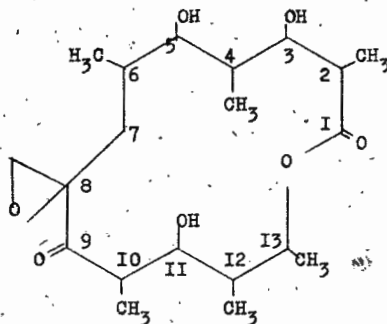
Свойствата на отделните еритромицини са много близки, обаче еритромицин В има 20-25% по-ниска антибактериална ак-

тивност от еритромицин А, като съдвременно е и два пъти по-токсичен. Ето защо в препаратите еритромицин се следи за максимално съдържание на еритромицин А, което се установява чрез хроматография при използване на свидетели.

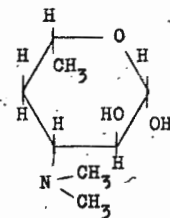
Еритромицин сулфатът представлява бял прах, без мирис с горчив вкус. Разтваря се във вода, но по-добре в алкохол. По своя спектър на действие еритромицинът е близък до пеницилините. Понася се по-добре от тях и се използва в случаите на алергии спрямо пеницилиновите препарати. Самият той рядко дава странични явления и алергии.

ОЛЕАНДОМИЦИН.

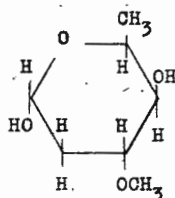
Този макролиден антибиотик е описан през 1954г като продукт на *Streptomyces antibioticus*. Агликонът на олеандомицина е олеандолид, а въглехидратните компоненти съответно — дезозамин и L-олеандроза.



олеандолид



дезозамин

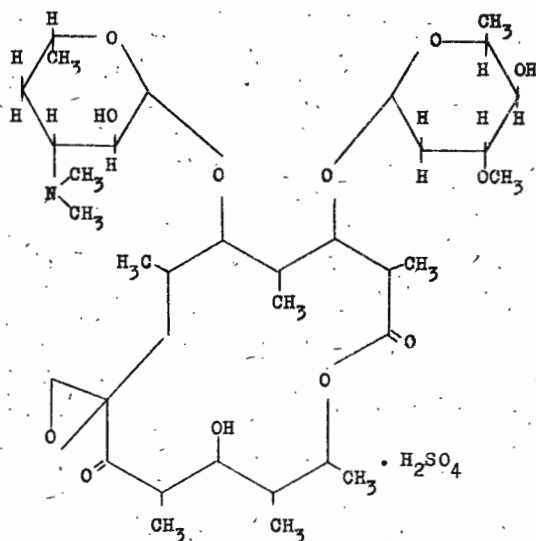


L-олеандроза

И при олеандомицина, както и при еритромицините, аминокиселинната част е свързана при петия въглероден атом.

Олеандомицин сулфатът представлява бял прах понякога с бледожълт оттенък, с горчив вкус. Препаратът лесно се разтваря във вода и в разредени киселини. Добре се

разтваря в алкохол. Поради хигроскопичност трябва да се предпазва от влага.



олеандомицин

Прилага се при различни заболявания, тъй като има широк спектър на действие. Понася се добре от организма и създава висока концентрация в кръвта. Малко токсичен и рядко дава странични явления. Много често се употребява в комбинация с други антибиотици като пеницилини, тетрациклини и други.

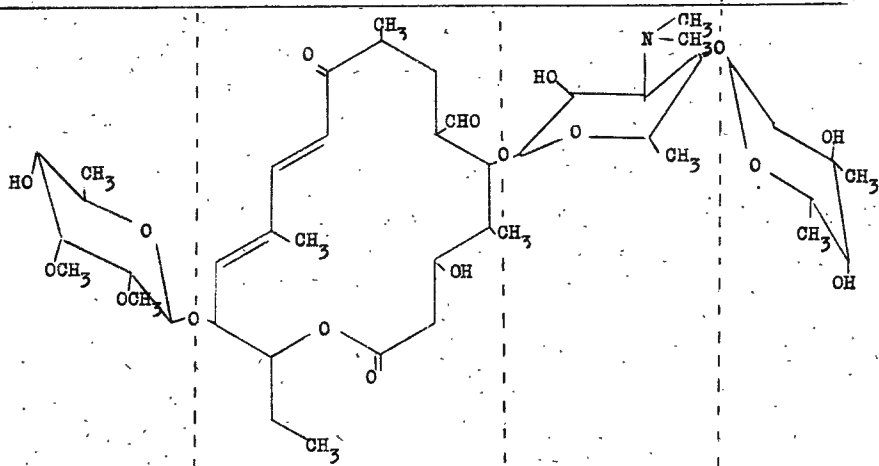
ТИЛОЗИН.

Този антибиотик е описан през 1961г., след като бе изолуиран от култура на *Streptomyces fradiae*. Структурата му е установена по-късно през 1970г. Тилозинът представлява макролиден антибиотик. Агликонът му има 15 въглеродни атома и е свързан с три въглехидратни остатъка – мициноза, микаминоза и микароза.

При хидролиза в присъствие на киселини от тилозина се откъсва въглехидратът микароза и се получава остатък – десмикозин. Този остатък има също антибиотични свойства, като по спектър на действие не се различава от тилозина. Тилозинът не се използва в медицинската практика, обаче намира голямо при-

ложение във ветеринарната медицина и животновъдството.

ДЕСМИКОЗИН



МИЦИНОЗА

ТИЛОНОЛИД

МИКАМИНОЗА

МИКАРОЗА

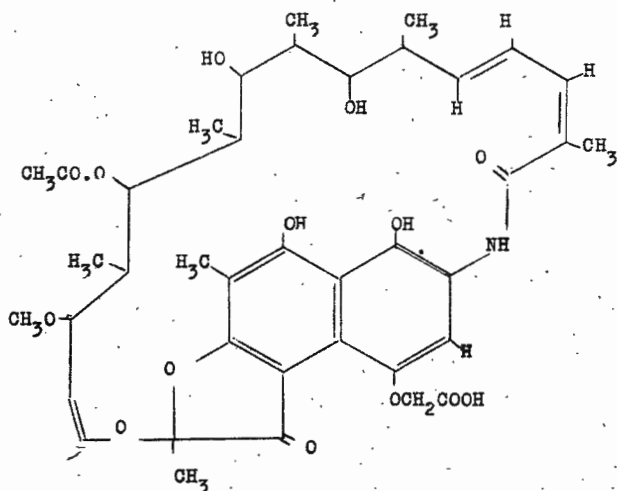
ТИЛОЗИН

7.6. Анзамицини. Рифамицини.

Анзамицините се характеризират с ароматна система /нафталин или нафтохинон/ и макроциклична алифатна верига /анзаверига/, която не съдържа характерните за макролидните антибиотици лактонни връзки.

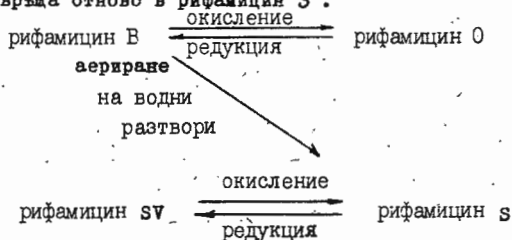
През 1959г беле изолиран антибиотика рифамидин от култура на *Streptomyces mediterranei*. При культивирането на този продуцент на среда, съдържаща царевичен екстракт, соево брашно и други съставки се получават няколко съединения, които се означават като рифамицини А, В, С, Д и Е. Сместа от природни рифамицини - наречена рифамицинов комплекс се характеризира с голяма нестабилност. Чай-стабилно съединение от тази смес е рифамидин В.

При енергично аериране на воден разтвор на рифамидин В, той се превръща в по-активния рифамидин S. Междувременно беле

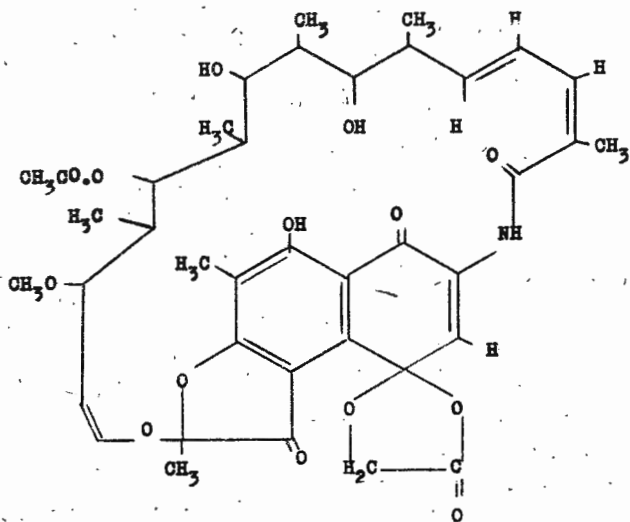


рифамидин В

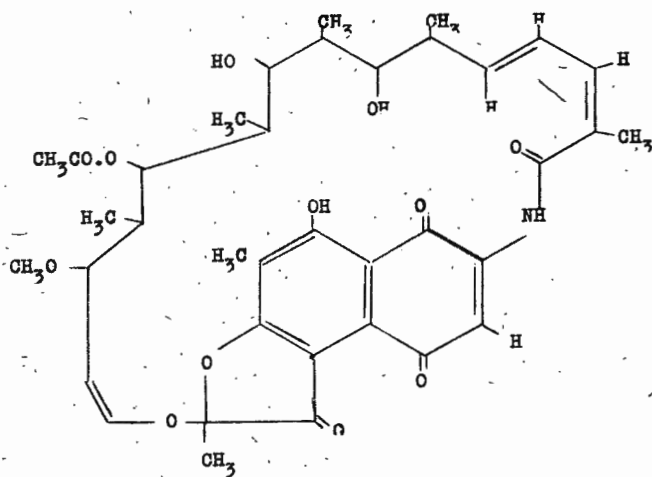
изолирано и друго производно на рифамидин В, а именно рифамидин О. Последният се получава при окисление на рифамидин В, а при редукция се превръща отново в рифамидин В. При редукция на рифамидин S се получава рифамидин SV, който при окисление се превръща отново в рифамидин S.



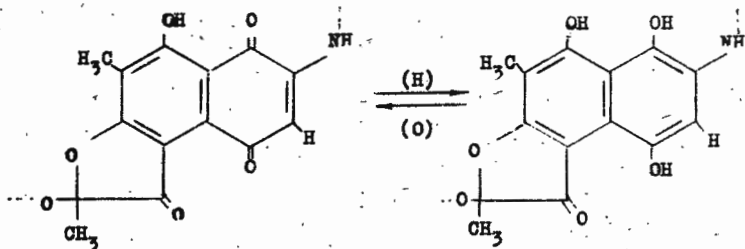
От всички рифамидини най-активен се явява рифамидин SV. Той има ниска токсичност, действа на много грам положителни и грам отрицателни микроорганизми. Особено ценен антибиотик се оказва рифамидин SV при третиране на резистентни спрямо пеницилин, еритромицин, олеандомицин, стрептомицин и др. грам



рифамидин O



рифамидин S



рифамидин S

рифамидин SV

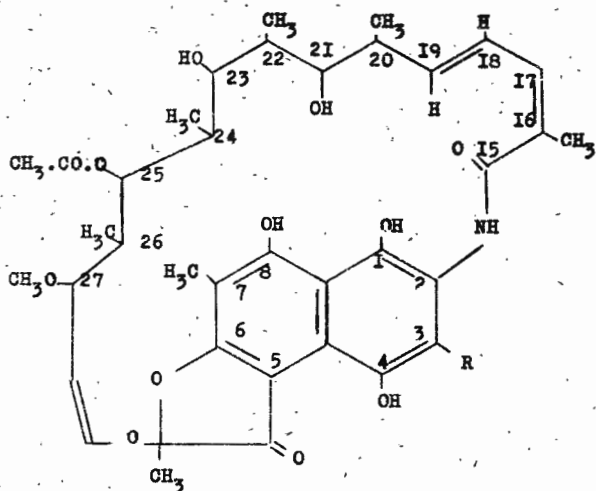
положителни микроорганизми.

Поради много добрите си свойства като лекарство препарат, рифамидин SV е бил подложен на задълбочени изследвания с цел изясняване влиянието на различните заместители и функционални групи в молекулата върху биологичната му активност. При това бе установено, че модификация на анза веригата при заместване или отделно на заместителите в положение C₂₁ и C₂₃ води до снижене или загуба на активност. Деацетилирането при C₂₅ или заманата на ацилната група с друга не се отразява върху активността. Най-ценни продукти се получават при замяна на радикалите при C₃ и C₄. Заместването при тези въглеродни атоми с подходящи групи позволи да се получат антибиотици с подобрени биологични свойства. Така се стигна до получаването на полусинтетичен рифампидин /римактан/, който е един от най-добрите антибиотици намерил приложение през последните години.


Рифампидинът представлява кристален прах с керемиден до кафяво-червен цвят. Не се разтваря във вода, слабо се разтваря в алкохол. Чувствителен е към светлина, кислород и влага. Има по-широк спектър на действие от рифамицина и е по-ефективен при приемане през устата./вж. стр. 157/

7.7. Полиенови антибиотици.

Към тази група спадат голяма част от противогъбичните антибиотици като нистатин, амфотерицин В, леворин, микохептин и др. Всички тези антибиотици представляват смес от много близки по строеж съединения, които много трудно се разделят. Така нистатинът се състои от компоненти, означавани с A₁, A₂ и



Рифамицин SV — R = H

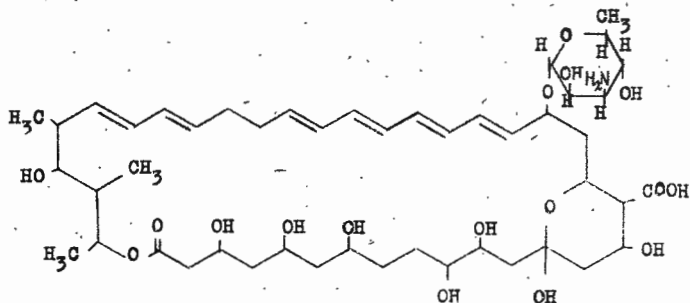
Рифампицин R = -CH = N -  - N - CH₃

А₃, които се различават по биологична активност, фармакокинетични свойства и стабилност. Антибиотиците от тази група имат в молекулата си макроцикличен агликон и свързана с него аминокозахар. Независимо че приличат на аминогликозидните и макролидните антибиотици, те са включени в групата на полиеновите, тъй като в пръстена си имат много спрегнати двойни връзки. Характерно за всички полиенови антибиотици е, че имат 6-7 двойни връзки, 35-40 въглеродни атоми в пръстена си, 1-3 кетонни групи и 8-9 хидроксилни групи.

НИСТАТИН.

При нистатин А към агликона нистатинолид е свързана аминокозахарта микозамин.

Нистатинът представлява светложълт прах със специфична миризма, горчив вкус и е неразтворим във вода. Разтваря се малко в алкохол. Чувствителен е към висока температура, светлина и кислорода на въздуха. Лесно се разрушава в кисела и алкална среда, а също и от окислителни. Успешно се прилага

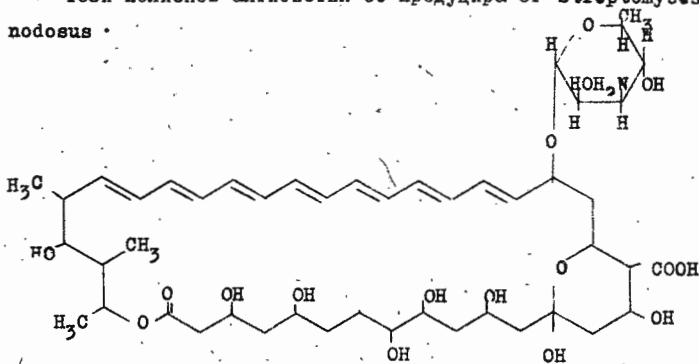


нистатин А

срещу гъбни заболявания, особено срещу гъбички от рода *Candida*.
Продукент на нистатина е *Streptomyces noursei*.

АМФОТЕРИЦИН В.

Този полиенов антибиотик се продуцира от *Streptomyces nodosus*.

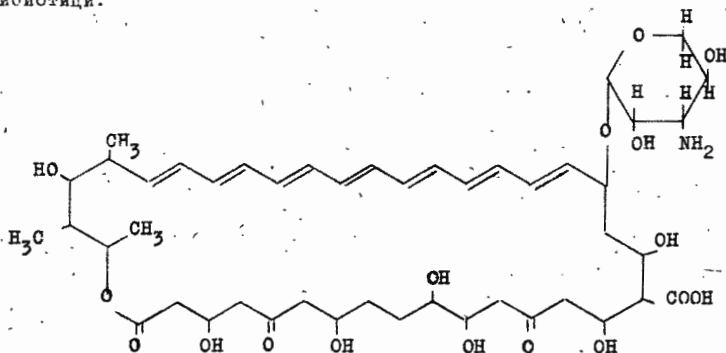


амфотерицин В

От амфотерицин В са приготвени препарати за венно приложение. Той се различава от нистатина по разположението на хидроксилните групи и наличие на една двойна връзка в повече.

МИКОХЕПТИН.

През 1965г от културална течност на *Streptovercillum micohepticum* беше получен полиеновия антибиотик микохептин. По вся строж той е близък до вече споменатите полиенови антибиотици.



микохептин

Микохептинът е ефективен срещу причинителя на кокцидиоза, както и срещу дерматофити и др. При лечение на тежки микози микохептинът е по-ефективен от амфотерицин В.

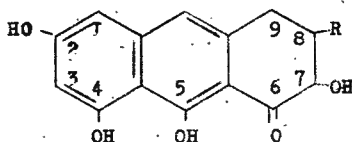
7.8. Противотуморни антибиотици.

За противотуморни антибиотици се съобщава след като се установи през 1952г, че откритият от Вакман през 1940г актиномцин има противотуморно действие. Фактът, че микроорганизмите са в състояние да синтезират подтискащи злокачествените образувания вещества послужи като стимул за разгръщане на огромна научноизследователска работа в много страни с цел търсене на подобни вещества. Днес се прилагат много противотуморни антибиотици, чиято ефективност нараства когато се комбинират с други химиотерапевтични средства.

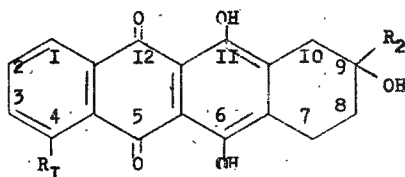
Към противотуморните антибиотици се предявяват особени изисквания във връзка със специфичното им приложение. Така, всички антибиотици с противотуморна активност се изследват със специални тестове за тяхното биологично действие. Те притежа-

ват често значителна токсичност и при прилагането им трябва да се съблюдава дозировката и продължителността на лечение. Противотуморните антибиотици спадат към различни класове органични съединения, но във връзка с казаното по-горе те са отделени, независимо от структурата им в отделна група със съответни подгрупи. Тук ще бъдат разгледани производни на ауреоловата киселина, антрациклинови антибиотици, производни на 5,8-хинолиндиона и актиномицини. Характерно за тези антибиотици е, че притежават хромофорна група с хиноидна структура. Някои от тях освен хромофорна група притежават и въглехидратни остатъци и могат да бъдат причислени към гликозидните антибиотици.

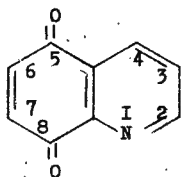
Производни на ауреоловата киселина /6,7,8,9-тетрахидро-2,4,5,7-тетрахидрокси-6-антраценон/.



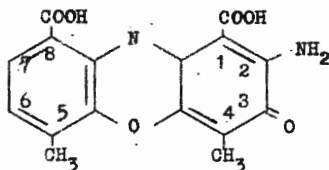
Антрациклинови антибиотици. Производни на 7,8,9,10-тетрахидро-6,9,11-трихидрокси тетрацен хинон.



Производни на 5,8-хинолиндион.

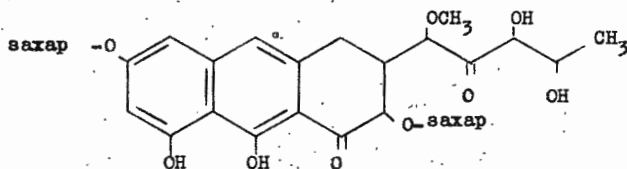


Актиномицини - производни на 2-амино-4,5-диметил-3-феноксазон-1,8-дио̀ва киселина.



7.8.1. Производни на ауреоловата киселина. Оливомицин.

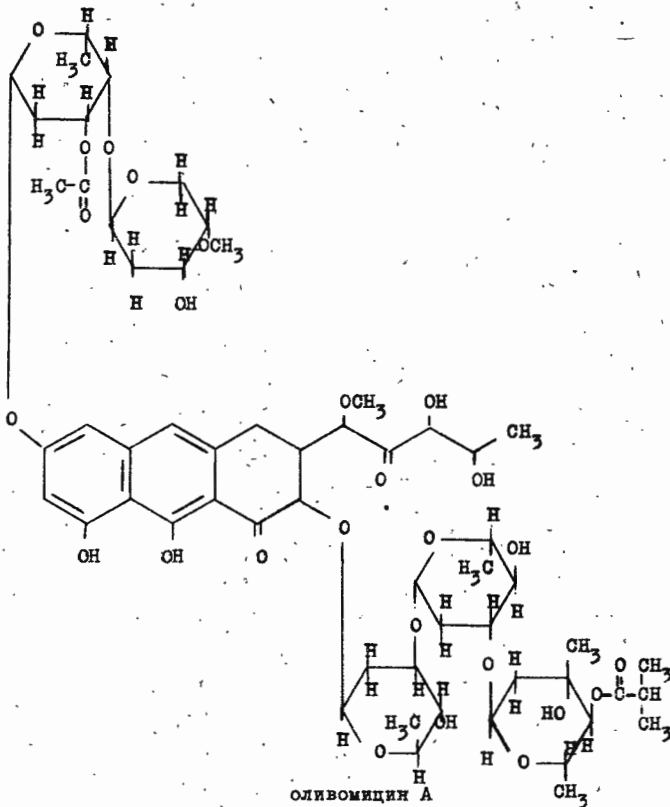
Тези противогуморни антибиотици съдържат аглико̀н с антрацено̀ва структура, който е свързан с няколко захарни остатъци. Към тези антибиотици спада оливомицинът, открит през 1962г, съдържаш аглико̀на оливин и няколко захарни остатъци - олиоза, оливо̀за, оливо̀мова и оливо̀микова. Впоследствие се установи, че препаратът оливомицин съдържа четири сходни по строеж вещества - оливомицини А, В, С и Д. Всичките съдържат аглико̀на оливин.



оливин

Отделните оливомицини се различават по това, че аглико̀нът е свързан с фенолни или гликозидни връзки с различни комбинации на посочените захари. Оливомицинът има хът дьят, оптично активен е, разтворите му имат кисел характер. Търговският препарат оливомицин е смес главно от натриевите соли на оливомицин А и оливомицин В, но се контролира само съдържанието на оливомицин А, което не трябва да е по-малко от 75%.

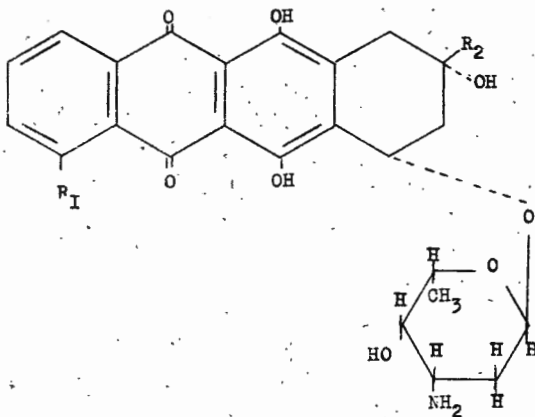
Оливомицинът се употребява само вено̀зно, тъй като в противен случай дава странични явления. При лечение, в началото се започва с малки количества и при поносимост от пациентите, дозите се увеличават до лечебните. Оливомицин А има следната структура :



7.8.2. Антрациклинови антибиотици. Рубомицин, адриамицин и карминомицин.

Противотуморните антибиотици рубомицин, адриамицин и карминомицин се продуцират от различни видове лъчисти гъби. И трите антибиотици имат много бляка структура, която се състои от агликон с тетраценова структура и захарен остатък — аминокхарта даунозамин. Тези антибиотици се различават по заместителите в тетраценовия агликон.

В СССР от 1966г намира приложение антибиотика рубомицин, изолиран от *Actinomyces coeruleorubidus*. При изследване на хомогенността на този антибиотик се установи, че той представлява смес от три компонента — А, В и С. Тъй като най-ефективен е рубомицин С, в търговските препарати се следи неговото

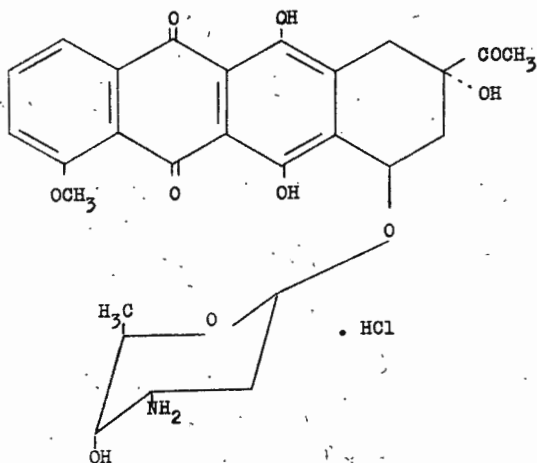


Рубомицин : $R_I = -OCH_3$; $R_2 = -\overset{O}{\parallel}C-CH_3$

Адриамицин : $R_I = -OCH_3$; $R_2 = -\overset{O}{\parallel}C-CH_2OH$

Карминомицин : $R_I = -OH$; $R_2 = -\overset{O}{\parallel}C-CH_3$

съдържание да бъде 98%. Като препарат намира приложение рубомицин хидрохлорид :



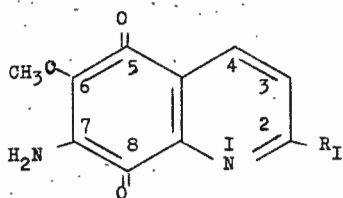
рубомицин хидрохлорид

Оказа се, че рубомицин С е идентичен с произведания в чужбина дауномицин. Представлява кристален прах с червен цвят. Разтваря се добре във вода, етилов и метилов алкохол. Малко се разтваря в хлороформ. Примесите в рубомицин С се доказват хроматографски.

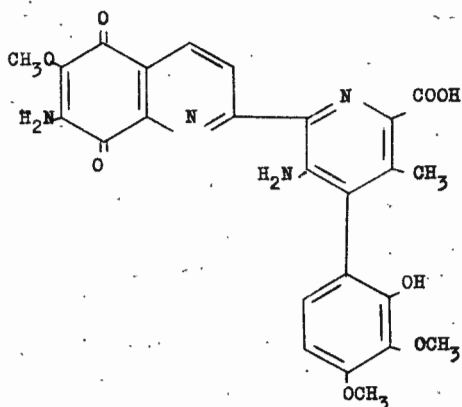
Противотуморната активност на антрациклиновите антибиотици се дължи на блокиране на матричната активност на ДНК и нарушение на синтеза на нуклеиновите киселини. Тъй като отделните антрациклинови антибиотици имат различен спектър на действие те се прилагат при различни заболявания.

7.8.3. Производни на 5,8-хинолиндиона, Брунеомицин.

Антитуморните антибиотици от тази група имат обща формула:



В САЩ беше произведен стрептонигрин, който се произвежда и в СССР под названието брунеомицин :



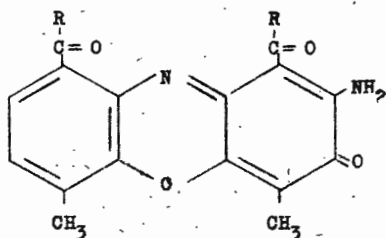
брунеомицин /стрептонигрин/

Брунеомицинът /киселина/ представлява кристален прах с кафеникав цвят, нерастворим във вода и алкохол, малко в ацетон, добре се разтваря в диметилформамид. Натриевата сол на брунеомина представлява пореста маса с кафеникав цвят, лесно разтворима във вода.

Брунеомицинът притежава цитостатично действие, което се дължи на инхибирането на синтеза на ДНК.

7.8.4. Актиномицини. Дактиномицин.

Тази група антибиотици има обща формула с централна феноксазинова система :



Означеният с R остатък на актиномициновите антибиотици представлява пептидната част на молекулата. Обикновено, това са два пентапептид лактони съдържащи следните аминокиселини: треонин, валин, левцин, изолевцин, N-метилвалин, пролин и саркозин в различни комбинации в отделните антибиотици. Актиномицетите произвеждат смес от няколко антибиотика и чрез изменение на режима на ферментация и състава на хранителната среда се дава предимство за синтеза на един или друг антибиотик.

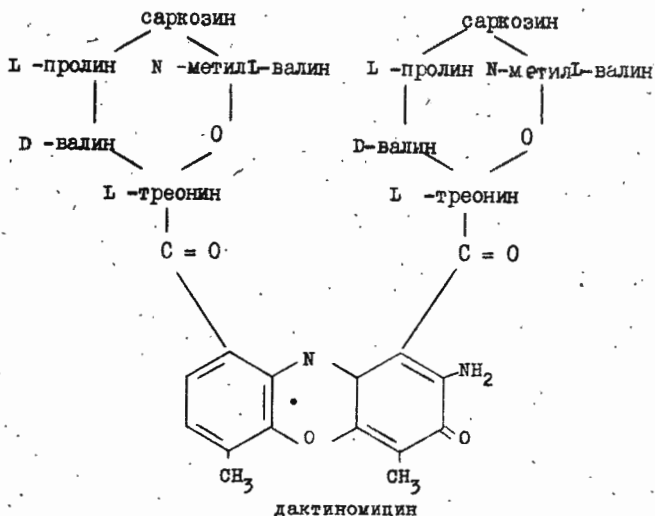
Структурата на пептидната част на актиномицините се оказва решаваща за тяхната токсичност. Така, беше установено, че най-малко токсични са актиномицините съдържащи D-левцин, а особено токсични са тези съдържащи D-валин.

Действието на актиномицините се дължи на инхибиране на синтеза на нуклеиновите киселини /ДНК или РНК/ на раковите клетки, което води до потискане на техния растеж /цитостатичен ефект/

В СССР са открити актиномицините хризомалин и аурантин.

В медицинската практика намира приложение дактиномицина, в чиято белтъчна част на молекулата влизат аминокиселините

L-треонин, D-валин, L-пролин, саркозин и N-метил-L-валин:



Дактиномицинът е оранжево-червен прах, трудно разтворим във вода при 8-10°C и неразтворим при 37°C. Произвежда се от *Streptomyces parvullus*. Дактиномицинът по структура е сходен на аурантина.

Освен противотуморно действие, актиномицините притежават антибактериално и антифунгицидно действие. Така например, аурантинът действа бактериостатично върху грам положителни коки /стрепто-, стафило-, пневмококи и др./. Активен е срещу някои микобактерии и гъбички.

Броят на откритите актиномицини надхвърля 100.

7.8.5. Други противотуморни антибиотици. Саркомицин и азасерин.

САРКОМИЦИН.

Саркомицинът е произведен от *Streptomyces erythrochromogenes*. Това е биологично активно съединение, което притежава сравнително проста структура:

като инхибират синтеза на белтъците и нуклеиновите киселини. Някои от тези антибиотици оказват влияние върху клетъчните мембрани и са способни да подтискат растежа на злокачествени образувания.

ГРАМИЦИДИН С.

Този полипептиден антибиотик, открит през 1942г, намери също приложение в медицината. Продуцира се от *Bacillus brevis*, изолиран щам от подмосковска почва. Още в 1939г Дъбо е получил антибиотика тиротрицин от друг щам *Bacillus brevis*, също изолиран от почва. Впоследствие се установи, че тиротрицинят представлява смес от близки по строеж полипептиди, които съставят двете основни фракции на тиротрицина - тироцидинова и грамицидинова. След задълбочени изследвания беше намерено, че тироцидиновата фракция се състои от няколко пептиди, означени като тироцидини А, В и С. От своя страна, грамицидиновата фракция също не е еднородна и се състои от грамицидини А, В, С₁ и D. Най-голямо е количеството на грамицидин А /85%. Грамицидин D е в най-малко количество във фракцията. Грамицидини А, В и С₁ имат линейна структура. От проведените изследвания върху щамове *Bacillus brevis*, изолирани от Дъбо и от почви в СССР се установи, че те се различават по морфологични особености и способността да разграждат желатин. Установи се също, че грамицидин С представлява цикличен пептид от 10 аминокиселини, докато грамицидин С₁ се състои от 15 аминокиселинни остатъци. Освен това грамицидин С се получава лесно в кристална форма, докато грамицидин С₁ остава при аналогични условия като аморфна маса. Тиротрицинят и неговите компоненти, а също и грамицидин С притежават антисептично действие срещу гъбни процеси.

Грамицидин С представлява декапептид, който съдържа по две от следните аминокиселини: L-валин/I/, L-орнитин/II/, L-левцин/III/, D-фенилаланин/IV/ и L-пролин/V/. Тази структура на грамицидин С беше потвърдена със синтеза през 1956г. От него се употребява 2% стерилен алкохолен разтвор в ампули само за мускулно приложение. Венозно не се прилага поради опасност от флебит. Устойчив е на нагряване, кристалите му издържат нагряване до 160°C, а разтворите до 130°C.

Структурата на грамицидин С е следната :

гичната активност на грамицидин С се определя не само от наличието на свободни аминогрупи, но и от тяхното разположение в цикличната молекула. Всичко това определя природната структура на антибиотика като оптимална за антимикробната му активност.

През 1973г в Масачузетския технологически институт беше осъществен ензимен синтез на грамицидин С чрез използване на няколко имобилизирани ензими.

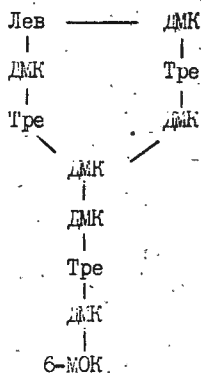
ПОЛИМИКСИН М.

Полимиксини са група пептидни антибиотици изолирани главно от *Bacillus polyshuxa* и *Bacillus circulans*. Описани са 22 полимиксинови антибиотици, които се различават по подреджване и състав на изграждащите молекулата им аминокиселини. Те са изолирани от различни щамове на посочените продуценти. В началото бяха определени структурите на пет различни полимиксини, означени като полимиксини А, В, С, D и Е. През 1956г беше изолиран полимиксин М от щам *Bacillus polyshuxa* от московска почва. Всички известни полимиксини се различават, както беше споменато, помежду си по наличните аминокиселини, обаче като задължителен компонент всеки от тях съдържа L-треонин, β , γ -диаминомаслена киселина /ДМК/ и една мастна киселина, например метилоктанова, метилхептанова или някоя друга.

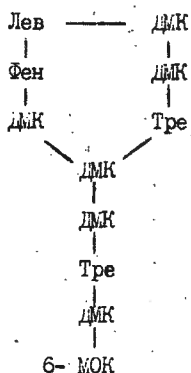
Характерна особеност на полимиксините е, че в молекулата им има 4 - 5 свободни аминогрупи, което им придава свойства на детергент. Това благоприятствува взаимодействието с фосфолипидните мембрани на грам отрицателни бактерии, което води до унищожението на последните.

Полимиксините се различават и по характера на страничните действия които причиняват. Така полимиксини А и D имат висока нефротоксичност, докато полимиксини В и Е са най-малко токсични. Ензимите действуват различно на различните полимиксини. Така например полимиксин А и D са устойчиви на действието на липаза, докато полимиксин В бързо се инактивира от този ензим.

Показаната предполагаема структура на полимиксин М съдържа β , γ -диаминомаслена киселина /ДМК/, треонин, левцин и 6-метилоктанова киселина /6-МОК/. Доказано е, че в молекулата на полимиксин М има мест остатък ДМК, три остатъка на треонин, един остатък на D-левцин и един остатък на 6-МОК.



полимиксин М



полимиксин В₁

Установено е, че активността на полимиксин М не зависи от размера на цикличната част на молекулата, не зависи и от конфигурацията на аминокиселините. Активността определено зависи от наличието на остатъци на мастни киселини в молекулата.

Полимиксин М сулфат представлява бял с кремов оттенък прах, който има сладко-горчив вкус. Лесно разтворим във вода. Полимиксин М е слабо токсичен при мускулно прилагане. При вземане през устата, поради бавно приемане от стомашно-чревния тракт, също е малко токсичен. Поради силна токсичност при парентерална употреба на препарата, такава терапия е забранена.

РИСТОМИЦИН.

Този полипептиден антибиотик има по-сложна структура, тъй като в молекулата му се съдържат освен аминокиселини от глицил фенолен тип, аминокиселини /ристокзамин/, неутрални захари и други компоненти. Има молекулна маса 2200 – 2300. Продуцира се от *Nocardia fructiferi var. ristosomicina* и то като две разновидности – ристомицин А и ристомицин В. Ристомицин В има два пъти по-голяма активност от ристомицин А. Чрез промяна

на рН на средата по време на култивирането на продуцента се постига получаването на по-голямо количество ристомицин В. Антибактериалното му действие се дължи на свойството да влиза в състава на пептидогликана, изграждащ клетъчните стени на микроорганизмите и те загиват.

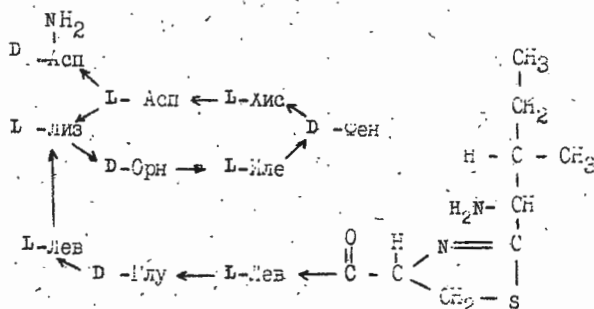
Препаратът ристомицин сулфат е разтворим във вода и се прилага само венозно. Бързо /3 часа/ се отделя от организма. Употребява се главно при тежки септични заболявания.

БАЦИТРАДИН.

Бацитрадините са изолирани за първи път през 1945г от култура на *Bacillus licheniformis*. Характерно за продуцента е, че той синтезира бацитрадин само когато има условия за спорообразуване. В спорите се задържа 15% от общото количество антибиотик, което показва, че синтезата му се осъществява в края на цикъла на развитие на бактерията и, че той е необходим за спорите на същата.

По своя спектър на действие бацитрадините са сходни на пеницилините, но имат преимущество, че действуват на много микроорганизми, устойчиви на последните. Намират приложение в животновъдството.

Чрез противоположно разпределение са получени десет индивидуални бацитрадини, които се означават с А, А₁, В, С и т.н. Най-добре е изучен бацитрадин А, който представлява основна фракция — до 37%. Отделните бацитрадини се отличават както по антибиотична активност така и по степен на токсичност. Най-малко токсични са бацитрадините от група F /F₁, F₂ и F₃/. Строежът на бацитрадин А може да се представи както следва:



8. АЛКАЛОИДИ. ИЗОЛИРАНЕ И КЛАСИФИКАЦИЯ.

Към алкалоидите се причисляват различни по структура азотсъдържащи органични съединения с базични свойства, които се срещат предимно в растенията и които притежават силно биологично действие върху човека и животните. Това определение не е много прецизно, тъй като допуска пропуски при определението на някои пиримидинови, пуринови и други производни, но въпреки това може да се приеме за задоволително.

Още от дълбока древност хората са използвали растителни екстракти, съдържащи алкалоиди за различни цели. Населението от Понтийска Азия е използвало опиума като сънотворно средство, инките са използвали отвара от кора на хининово дърво против маларията. Има данни, че растения съдържащи алкалоиди са били използвани найорико в народната медицина в Гърция и Китай. Алкалоиди са употребявани от различни племена за намазване на стрелите при ловуване.

За начало на химията на алкалоидите се счита изолурането в чисто кристално състояние на морфин от опиум през 1806г от фармацевта Ф. Сертърнер, който го е описал и установил базичните му свойства. От тогава тези съединения се наричат алкалоиди т.е. притежаващи основен /алкален/ характер. Впоследствие, химията на алкалоидите се развива все по-нашироко с откриването и наследването на нови и нови съединения от растения, известни със своята физиологична активност. Така бяха открити стрихнин, бруцин, хинин, колхицин и т.н., за да се стигне до днешното състояние, когато са известни над 1000 алкалоида, на значителна част от които се знае и химичната структура.

Известни са семейства растения, които имат многобройни, съдържащи алкалоиди представители като например макови /Papaveraceae /, лютикови /Ranunculaceae /, картофени /Solanaceae / и др. При други семейства като розови /Rosaceae / до сега не са открити алкалоиди. Въпросът за броя на алкалоидите не е решен, тъй като много растения и до сега не са изследвани за алкалоидно съдържание, следователно може да се очаква, че той ще нарастне значително. Относно разпространението на алкалоидите е известна следната закономерност - обикновено алкалоиди с по-проста структура се срещат в повече видове и родове растения, докато такива със сложна структура се намират в един вид или род растение /колхицин, кокаин, хинин и др./.

При това, в първи случай видовете и родовете растения могат да стоят далече един от друг. Известно е също, че докато някои растения съдържат един или няколко алкалоида, други съдържат по над 20 алкалоида.

Алкалоиди са открити в различни части на растенията. Така в хитиново дърво хининът се намира главно в кората. В други растения алкалоидите се съдържат в корените, листата, семената и т.н. Известен е случай, когато в една част на растението се съдържа голямо количество алкалоид, а в други той липсва напълно. Нежоповече, възможно е в една част на дадено растение да се съдържа даден алкалоид, а в други части друг алкалоид.

Съдържанието на алкалоиди в растенията зависи от много фактори, като климатични условия, географско положение и др. Често пъти алкалоидоносни растения, пренесени при други климатични условия престават да синтезират алкалоиди и обратно, някои пренесени растения продуцират много повече алкалоиди отколкото в началните им местонахождения.

За сега не може да се твърди със сигурност каква роля изпълняват алкалоидите за живота на растенията. Те са продукти на обмяната на веществата, но не са животно важни както аминокиселини, въглехидрати и др., тъй като растенията могат да съществуват и без тях.

Алкалоидите в повечето случаи представляват третици или вторични, обикновено свързани като соли на органични киселини. Твърдите алкалоиди са безцветни или жълтокафяви вещества /някои алкалоиди са течни - никотин, анабазин и др./, с горчив вкус, лесно разтворими в органични разтворители /алкохол, етер, бензол/ и в повечето случаи малко разтворими или практически нерастворими във вода.

Методите за извличане и пречистване на алкалоидите се избират съобразно техните свойства. Така, ако те са летливи с водна пара, съответните части на растението се сивлят, получената маса се алкализира, за да се превърне алкалоидът в съответна база и се дестилира с водна пара. От полученния дестилат алкалоидът се екстрахира с подходящ неполярен разтворител. След одестилиране на разтворителя алкалоидът остава ^{като} остатък.

Повечето алкалоиди не са летливи с водна пара и при тях се прилагат екстракционни методи. При тези методи алкалоидът

се екстрахира под формата на сол /кисела екстракция/ или под формата на база /алкална екстракция/. При киселата екстракция към разтворителя /вода или алкохол/ се прибавя киселина /количество, отговарящо на количеството алкалоид, който ще се екстрахира/ и с този кисел екстрагент се екстрахира надробената растителна маса. В зависимост от случая употребената киселина може да бъде минерална или органична. Екстракцията обикновено се провежда противоточно. Полученият екстракт съдържа освен твърдения алкалоид и много странични органични съединения, като въглеводороди, белтъци, смоли и др., което изисква прилагането на съобразени с дадения случай методи за разделяне и изолиране на чист алкалоид.

При алкалната екстракция растителната суровина /дроба/ се обработва предварително с амоняк, основи или окиси и се екстрахира с органични разтворители, като ниски алкохоли /метиллов, етилов и др./, халогенирани въглеводороди /хлороформ, дихлоретан, тетрахлорметан и др./, ароматни въглеводороди, етери и др. Подборът на разтворител за извличане на даден алкалоид под форма на база се извършва според свойствата на същия, неговата цена, възможност за извличане на по-чист продукт и т.н. Характерно за алкалната екстракция е, че се извличат по-малко примеси отколкото при киселата.

Независимо дали алкалоидите са извлечени чрез кисела или алкална екстракция, те трябва да бъдат пречистени от примесите. В отделните случаи се прилагат различни методики, като се използва свойството на алкалоидите да преминават във форма на сол или база и се употребяват селективни разтворители за изолирането им в чист вид.

По-трудно е отделянето на индивидуални алкалоиди, когато са извлечени под формата на смес. В тези случаи, освен споменатите методи за екстракция и утаяване се използват адсорбционна-, разпределителна-, Ионнообменна хроматографии, противоточно разпределение, реакции с определени реагенти и т.н. Използват се минималните различия в свойствата на отделните алкалоиди с цел ефективното им разделяне.

Алкалоидите притежават някои характерни общи свойства :

- алкалоидите, които не съдържат кислород са течни и летливи с водна пара;
- алкалоидите, които съдържат кислород са кристални съ-

днения с определена температура на топене;

- повечето алкалоиди съдържат терциерен азотен атом, имат горчив вкус и са оптично активни;

- всички алкалоиди са отровни за човека и животните, но в подходящи концентрации някои от тях имат лечебен ефект, за което намират приложение в медицината;

Алкалоидите дават общи и специфични реакции, които служат за тяхното идентифициране и охарактеризиране. Към общите реакции, които се дават и от някои други съединения спадат главно утаечни реакции, като реакция с танин, пикринова киселина, фосфомолибденова киселина, фосфоволфрамова киселина и други. Към специфичните реакции спадат характерни за даден алкалоид реакции, които в повечето случаи са цветни.

Както и при другите биологично активни съединения и при алкалоидите съществуват различни класификации. Едни се основават на биологичното действие, други на растенията, от които се получават, трети в зависимост от структурата им. Една класификация според химичната структура на алкалоидите е следната:

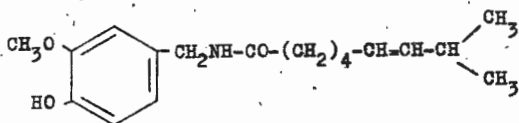
1. Група на ароматните, арилалкилатни и други амини.
2. Пирролидинова група.
3. Пиридинова група.
4. Хинолинова група.
5. Изохинолинова група.
6. Акридинова група.
7. Индолова група.
8. Имидазолслова група.
9. Хиназолинова група.
10. Стеранова група.
11. Алкалоиди с неустановена структура.

8.1. Група на ароматни, арилалкилатни и други амини.

Капсаицин, тирамин, ефедрин, мецкалин, колхицин и сферофизин.

КАПСАИЦИН. $C_{18}H_{27}O_3N$.

Капсаицинет се съдържа в червените чулки /Capsicum annuum/ в количество около 0.03%, на които придава характерен лътив вкус. Открит е едновременно от няколко учени през 1875г. Установената структура на капсаицина от разпадни продукти е:



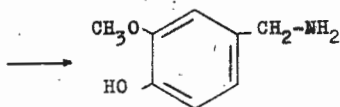
КАПСАЦИН

За синтезирането на капсаicina се излиза от ванилиламин и киселинен хлорид на съответната дециленова киселина, които се свързват с отделяне на хлороводород.

а. Ванилиламин :

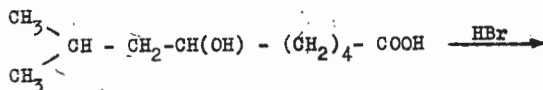
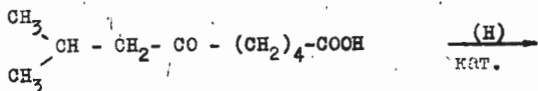
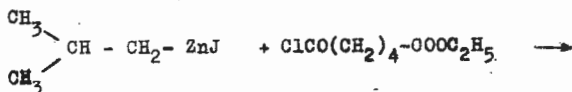


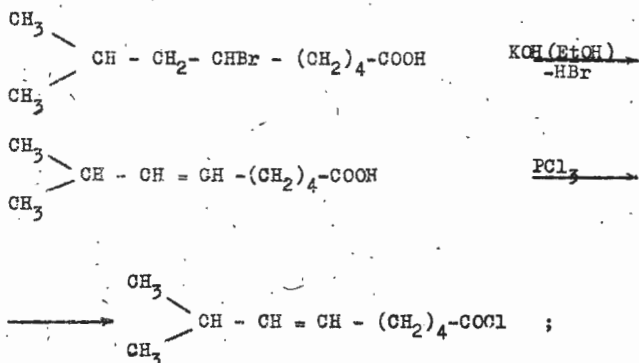
ВАНИЛИН



ВАНИЛИЛАМИН

б. 8-метил-6-ноненова киселина.





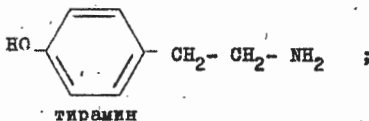
8-метил-6-ноненоил хлорид

Капсаицинът се получава при взаимодействие на ванилиламина с 8-метил-6-ноненоил хлорида.

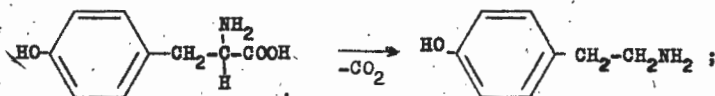
Капсаицинът се отделя от петролев етер като безцветни кристали с т.т. 63 - 64°C. Разтваря се лесно в етер, етилов алкохол и бензол. Почти не се разтваря в студена вода. Една милионна част от грама е в състояние да предизвика опарване на езика. Установено е, че и други съединения, които представляват амиди на ненаситени киселини притежават лътив вкус.

ТИРАМИН. /p-хидроксифенил етиламин/. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ON}$.

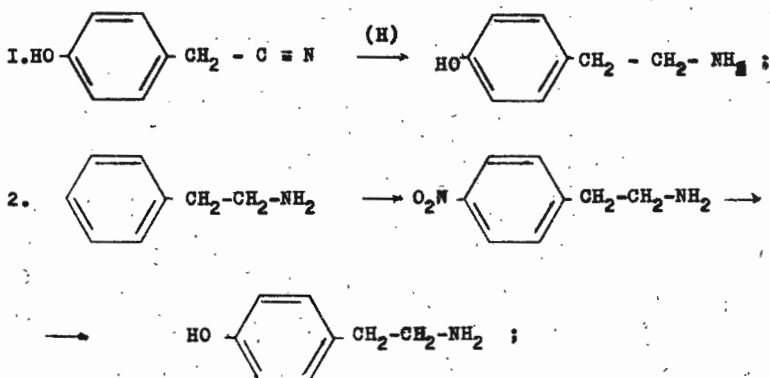
Тираминът се среща до 1% в моравото рогче. Получава се при декарбоксилиране на тировин, поради което се намира в гни-



ещи белтъчни вещества :



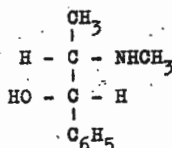
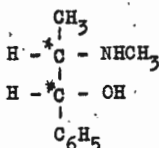
Тираминът се синтезира чрез редукция на *p*-хидроксиацетонитрил или от фенилетиламин по схемите:



Тираминът представлява кристални листенца с т.т. 161°C и кипи при 279 - 281°C. Действува свивачо, на периферните кръвоносни съдове, с което повишава кръвното налягане. Намира широко приложение в медицината.

ЕФЕДРИН. C₁₀H₁₅ON.

Ефедринът и неговият стереоизомер псевдоефедрин се намират в различни ефедри, разпространени в зони с умерен и субтропичен климат. Тези растения още от дълбока древност /3000г преди нашата ера/ са били използвани от народната медицина. За първи път ефедрин е бил изолиран от Нагаи в 1887г от китайската ефедра /*Ephedra sinica* /. Псевдоефедринът е бил изолиран от Мерк през 1893г от европейска ефедра /*Ephedra helvetica* /.



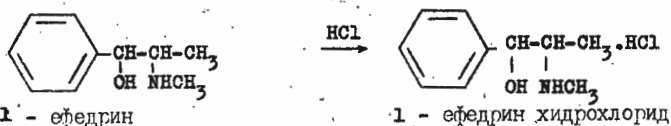
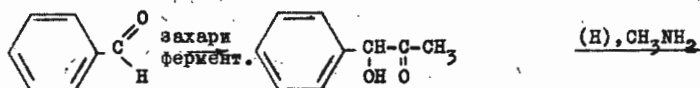
ефедрин /еруптро/
т.т. 40°C

псевдоефедрин /трео/
т.т. 118°C

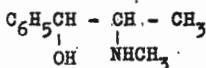
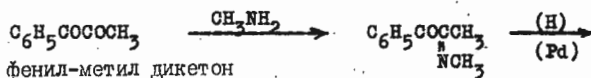
От двата стереоизомера са възможни ляво въртяща, десно въртяща и рацемична форми. Освен ефедрин и псевдоефедрин в растенията ефедрин са намерени метилефедрин, норепфедрин и норпсевдоефедрин. Освен в различните ефедрин споменатите по-горе алкалоиди са открити и в други семейства растения. От друга страна не всички видове ефедрин съдържат ефедрин и сходните на него алкалоиди.

Природният ефедрин /еритро изомер/ е ляво въртящ и се съдържа в растенията от 0.2 до 2.5%. Тъй като ефедринът намери приложение в медицината, бяха потърсени и други източници за получаването му - насочен биосинтез, химичен синтез и др.

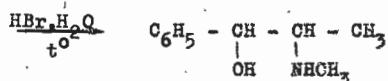
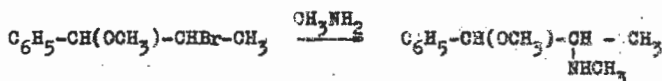
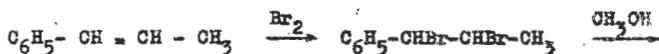
1. Ферментация на патоки от производство на захари с дрожди в присъствие на бензалдеhid. Получава се 1-ацилоил/1-фенилацетил карбинол/, който се превръща в ефедрин с помощта на химични методи :



2. Предложени са няколко синтетични методи за получаване на ефедрин. Посоченият по-долу е много прост и има преимущество, че крайният продукт не съдържа псевдоефедрин. По този метод се получава около 50% рацемичен ефедрин, който може да се раздели с помощта на винена киселина на оптични антиподи.



3. Псевдоефедрин може да се получи по предложен от Шпет метод :



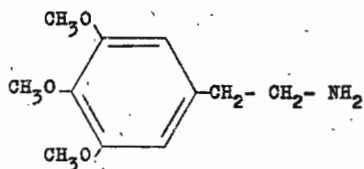
Полученият рацемичен псевдоефедрин може да се раздели на оптични антиподи с помощта на d-винена киселина. При загряване в 25% солна киселина ефедринът се превръща отчасти в псевдоефедрин. Възможно е и обратно превръщане на псевдоефедрин в ефедрин, но то става по-трудно.

Лекарственият препарат ефедрин обикновено е под формата на сол - хидрохлорид. Тази сол е лесно разтворима във вода и алкохол, практически неразтворима в етер. Солта представлява бели иглести кристали с т.т. 216 - 218°C, без мирис с горчив вкус.

Ефедринът още от древността е бил известен в Китай и Япония като средство против кашлица и други болести. В Европа започва да се употребява след като се е установило неговото възбуждащо действие върху симпатичните нерви и оттам влияние на кръвообращението. Използва се главно при бронхиална астма, алергични заболявания, за свиване на кръвоносни съдове при травми и загуба на кръв. Псевдоефедринът има аналогично действие, но по принцип по-слабо.

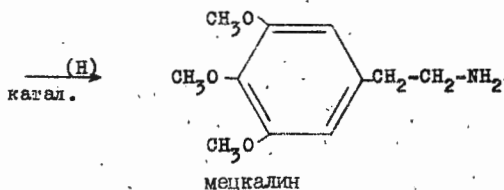
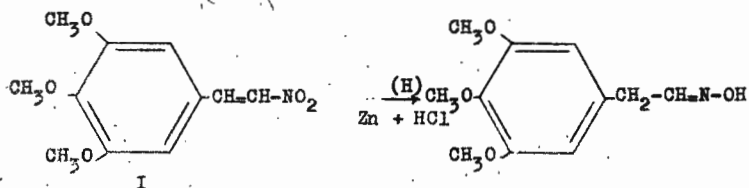
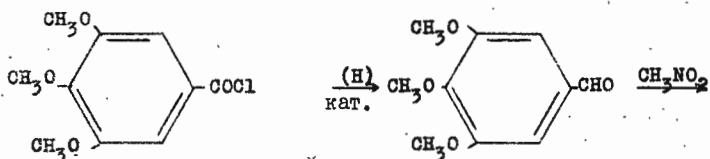
МЕЦКАЛИН. $C_{11}H_{17}O_3N$.

В някои кактуси от семейство *Anhalonium*, които се срещат в Мексико, се съдържа алкалоида мецкалин. Той има наркотично действие, като предизвиква у човек омайване и характерни цветни халюцинации. Екстракти от тези кактуси се използват от местните племена при култови празници.



МЕЦКАЛИН

При окисление на мецкалин с калиев перманганат се получава С-триметил галова киселина /3,4,5-триметокси бензоена киселина/. Това окисление, заедно с предложената от Шпёт синтеза доказват строгостта на този алкалоид.

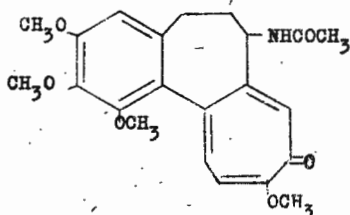


Съединението I може директно да се хидрира до мецкалин с LiAlH_4 .

Мецкалийнът представлява маслообразна течност /т. . 35 - 36°С/. Неговите соли /хидрохлорид, сулфат и др./ кристализират добре. Алкалоидът се употребява за лекуване на болезнена меланхолия!

КОЛХИЦИН. $C_{22}H_{25}O_6N$.

Колхицинът, който се намира във всички части на есенния миназухар /*Colchicum autumnale* / е бил открит още в 1819г от Пелетие и Кавенту. Поради сложната му структура е трябвало да минат 180 години докато съдата е била определена.



КОЛХИЦИН

Първоначално при дестилация на едно от производните на колхицина е бил получен 9-метилфенантрен, което е дало основание да се предположи, че колхицинът спада към феноантроновия ред. Обаче, следващите изследвания върху структурата му отхвърлили това предположение. Доказано е било, че един от трите пръстена е седематомен, а впоследствие, че два от пръстените са седематомни, като единият е трополоков. Така са могли обяснени специфичните отнасяния на този алкалоид при третирането му с различни реагенти.

През 1950г от цветовете на есенния миназухар, освен колхицин, са били изолирани още седем базични съединения, на които впоследствие е установена структурата. Така, алкалоидите означени с В, С, G, J, D, E и F представляват изомери и хомолози на колхицина, т.е. притежават сходна структура.

Колхицинът представлява бели до слабо жълти кристали с т.т. 154 - 156°С, разтворими във вода /с неутрална реакция/ и алкохол, неразтворими в бензол. Образува с различни разтворители /вода, хлороформ, алкохол и др./ добре кристализиращи

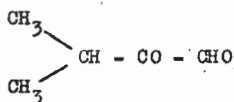
Съединения.

Колхидинът е силна отрова. Предизвиква възбуждане, а след това парализа на централната нервна система. Предизвиква също повръщане, гадене, парализа на сърцето и дишането. Отравянето с колхидин настъпва бавно. Поради свойството му да задържа делението на клетките и развитието на тумори в опитни мишки, интересът към този алкалоид е нараснал. В малки дози колхидинът се употребява за лечение на подагра и ревматизъм, главно като болкоуспокояващо средство.

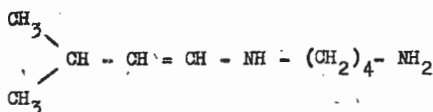
СФЕРОФИЗИН. $C_9H_{20}N_4$

Алкалоидът е изолиран от средноазиатското растение *Sphaerophyllum salisula* през 1944г. Същият алкалоид се намира и в някои бобови растения.

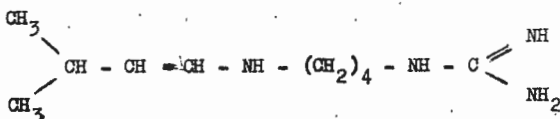
Силната основност на този алкалоид и наличиостта на четири азотни атома в молекулата му са дали основание да се предположи, че той е производно на гуанидина. Действително при нагряване на сферофизин с бариев хидроксид се получава карбамид и ненаситен диамин $C_9H_{20}N_2$. Структурата на ненаситения амин била установена чрез внимателно окисление, при което се отделя:



Така, че ненаситеният диамин представлява:



и от тук пълната структура на алкалоида:



Сферофизинът е силно хигроскопична база, която енергично свързва въздухоукиса от въздуха. Изолиран е като карбонат с т.т. 192 - 195°C. Известни са и други негови съединения като дипикрат с т.т. 154 - 155°C и дибензоат с т.т. 149 - 150°C. Алкалоидът снижава кръвното налягане, усилва родовата дейност, за което намира приложение в медицината.

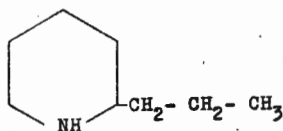
8.2. Група на пиперидина и пиридина. Кониин, N-метилкониин, β -конициин, конхидрин, псевдоконхидрин, анабазин, никотин, пиперин, лобелин.

КОНИИН. $C_8H_{17}N$.

В растението бучиния /*Conium maculatum* /, широко разпространено в областите с умерен климат, се намират пет сродни алкалоида от групата на пиперидина. Тези алкалоиди са силно отровни, поради което екстракти от бучиния още от дълбока древност са били използвани за умъртвяване. Предполага се, че и Сократ е бил принуден да пие чама екстракт от това растение.

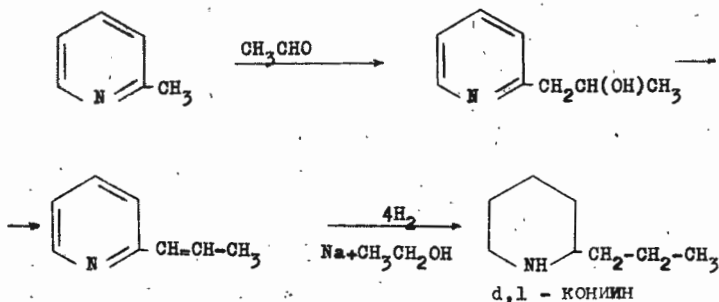
Алкалоидите в *Conium maculatum* се намират във всички части на растението в количества от 0.1 до 1%. Тези пет алкалоида са: 1-нд -кониин - $C_8H_{17}N$; 1-нд -N-метилкониин - $C_9H_{19}N$; β -конициин - $C_8H_{15}N$; конхидрин - $C_8H_{17}ON$ и псевдоконхидрин - $C_8H_{17}ON$;

При меко дехидриране на кониин / $C_8H_{17}N$ /, например при нагряване със сребърен ацетат или нагряване на неговия хидрохлорид с цинков прах, той губи мест атома водород и се превръща в конирин / $C_8H_{15}N$ /, т.е. в β -пропилпиридин. При енергично окисление кониинът се превръща в β -пиридинкарбоксилова киселина μ -пиколинова/, а при окисление с CrO_3 освен това се получава и бутанова киселина. Това доказва, че кониинът представлява β -н-пропилпиридин.

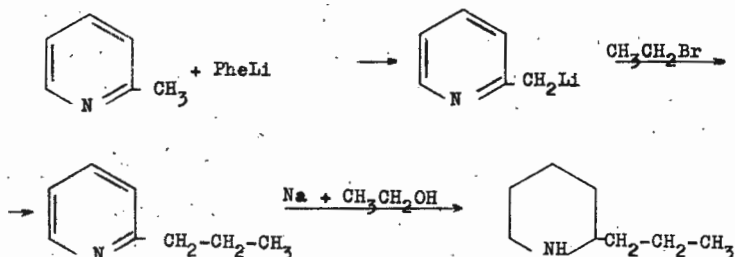


Кониинът е бил получен в чист вид в 1881г от Хофман, който е установил състава и структурата му. През 1886г Ладенбург

е осъществил синтеза му и това е първата химична синтеза на алкалоид. Изходното съединение *Δ*-пиколин е било кондензирано при ниска температура с ацеталдехид. Полученият *Δ*-2-хидроксипропил/пиридин при по-висока температура се превръща в *Δ*-пропилипиридин. Последният чрез редукция бил превърнат в *d,l*-кониин. Двата антипода са били разделени с помощта на *d*-винена киселина.



По-късно /1932г/ Бергман предложи друга синтеза на кониин от *Δ*-пиколин, на който се действа с фениллитий и етилбромид в последователни етапи. Редукцията на получения 2-*n*-пропилипиридин е извършена с натрий и алкохол, както при предната синтеза.



Кониинът представлява безцветна течност с отвратителна миризма. Разтваря се във вода и органични разтворители. В студена вода се разтваря по-добре отколкото в гореща. Кипи при 166°C, а има т.т. 2°C. Алкалоидът е силно токсичен, предизвиква парализа на централната нервна система, на окончанията на двигателните нерви и на мускулите. При по-големи дози на-

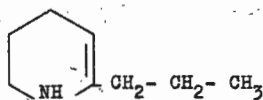
стъпва смърт вследствие задушаване, въпреки че сърцето продължава да работи още известно време. Поради своята силна токсичност конининът не се употребява за медицински цели.

Н -МЕТИЛКОНИИН. C₉H₁₉N.

Той се намира в растенията в много малки количества. Представлява безцветно масло с т.к. 173 - 174°C. Синтетично N -метилконинин може да се получи чрез метилиране на конинин. Алкалоидът има подобно на конинина действие и е силно токсичен.

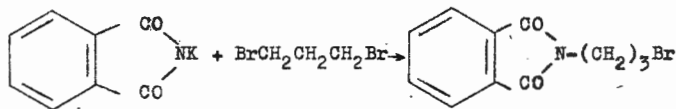
β-КОНИЦЕИН. C₈H₁₅N.

Той се намира както конинин а в по-големи количества в растенията. Свойството на β-коницеина да се превръща при хидриране в конинин, а при нагряване с цинков прах в конирин показва, че този алкалоид се различава от конинина по наличие на една двойна връзка.



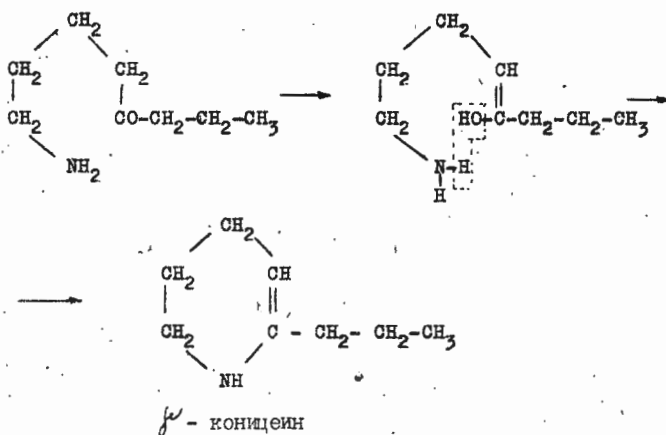
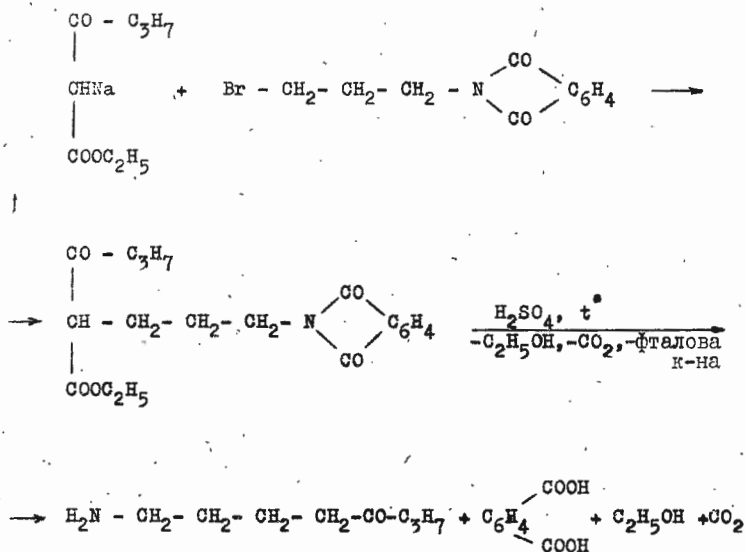
β - коницеин

Синтезата на β-коницеина се осъществява чрез кондензация на 1,3-дибромпропан с калиев фталимид, при което се получава бромпропилфталимид :



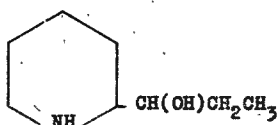
Последният кондензира с натриевото производно на етиловия естер на 3-оксохексановата киселина /бутирилоцетен естер/ и полученият δ-аминобутирил пропилкетон лесно циклизира до β-коницеин/вж. стр. 189/.

β-Коницеинът, подобно на конинина е вторична база /амин/, но поради липса на асиметричен въглероден атом е оптически неактивен. Силно токсичен с аналогични на конинина свойства.



КОНХИДРИН. $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ON}$.

Той се съдържа в бучиниша, но за разлика от конина има алкохолна хидроксилна група. Поради съдържание на кислород, конхидринът, за разлика от безкислородните алкалоиди в бучи-

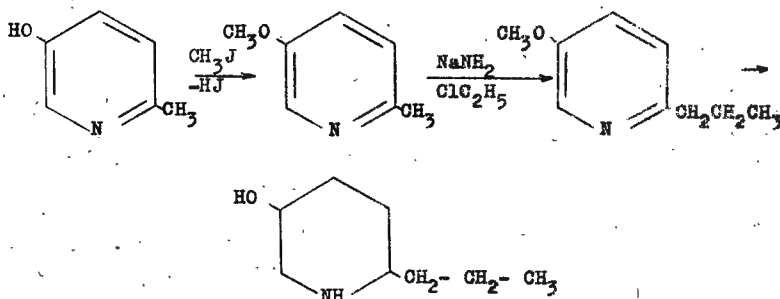


КОНХИДРИН

ния, е кристално вещество с т.т. 120 - 121°C и т.к. 225-226°C.
 В растението се съдържа в малки количества /0.01%/.

ПСЕВДОКОНХИДРИН. C₈H₁₇O₂N

Псевдоконхидринът се различава по разположението на хидроксилната си група. Синтезата му от 2-метил-5-хидроксипиридин доказва неговата структура.

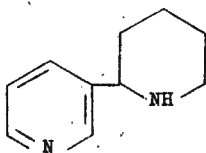


псевдоконхидрин

Намира се в малки количества в бучиниша. Кристален фрак с т.т. 105 - 106°C и т.к. 236 - 236.5°C. Свойствата му сходни с тези на конина, но е по-слабо токсичен.

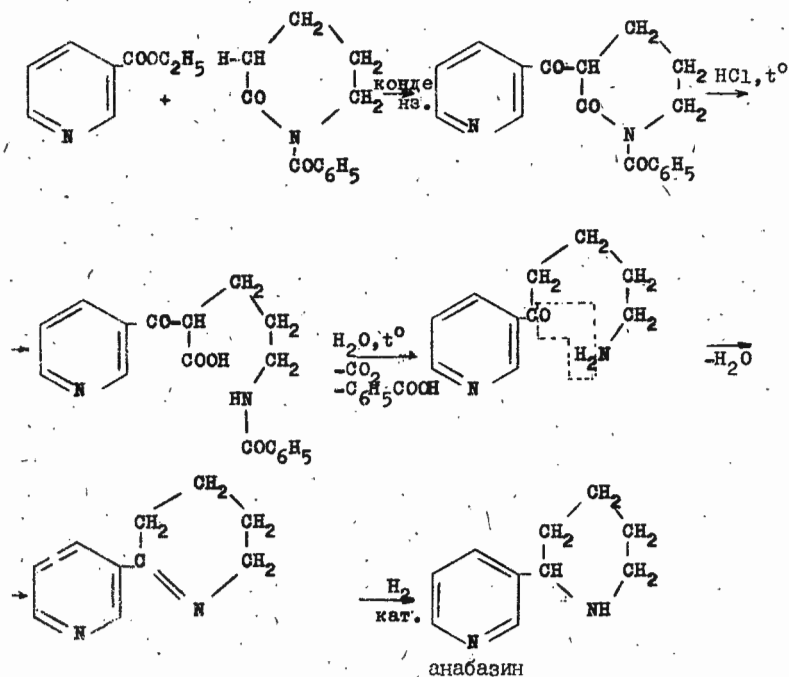
АНАБАЗИН. C₁₀H₁₄N₂

Анабазинът е открит през 1929г в средноазиатското растение *Anabasis arhilla*, което е силно отровно. Той се съдържа и в тютюна /*Nicotiana tabacum*/. Изолирането на този алкалоид, както и установяването на неговата структура е заслуга на



анабазин

А.Орехов. Указание за структурата на анабазина е продуктът, който се получава при неговото окисление – никотинова киселина / β -пиридинкарбоксилска/. В молекулата му освен пиридинен остатък има и втори остатък с обща формула C_5H_9NH /. Този остатък не може да е с права верига, тъй като би трябвало да има двойна връзка, а анабазинът е наситено съединение. С подобни разсъждения се стига до посочената по-горе структура. Впоследствие тя беше доказана с няколко синтети, една от които е тази на Шпет.



Полученото съединение е идентично с d,l-анабазин. Оптичните антиподи могат да се разделят с помощта на оптично активна киселина.

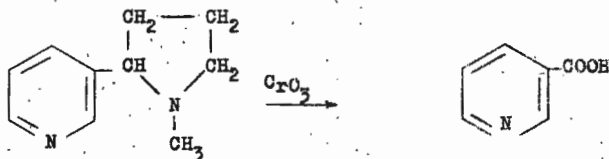
Анабазинът по своето действие е подобен на никотина.

В малки дози възбужда централната нервна система, усъхва дишането, повишава кръвното налягане, възбужда ганглиите на вегетативната нервна система. В по-големи дози оказва подтискащо и парализиращо действие. Може да действа токсично и при попадане върху кожата. Притежава по-силно инсектицидно действие от никотина, за което намира приложение.

НИКОТИН. $C_{10}H_{14}N_2$.

Този главен алкалоид в тютюна *Nicotiana tabacum* / е открит през 1828г, когато е изолиран в чист вид. Заедно с него в растението са намерени още около десет алкалоида, които имат сходна с никотина структура, обаче количеството им е много по-малко. В тютюна никотинът се намира в количество от 0.6 до 2%, но в някои видове, например *Nicotiana glauca*, съдържанието му достига 8-10%. По-добри тютюни са тези, които съдържат по-малко никотин.

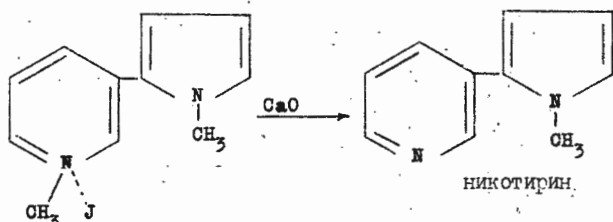
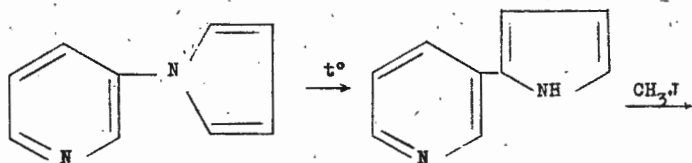
Никотинът спада към летливите с водна пара алкалоиди и за това се изолира от надробени тютюневи листа чрез дестилация с водна пара. От получения дестилат никотинът се извлича с органичен разтворител и след отдестилиране на последния алкалоидът остава като остатък. За окончателното му пречистване се извършва прекристализиране на негови соли. Структурата на никотина беше установена от получените при неговото окисление познати органични съединения. Така при окисление с хромов анхидрид се получава никотинова киселина / β -пиридинкарбоксилна/:



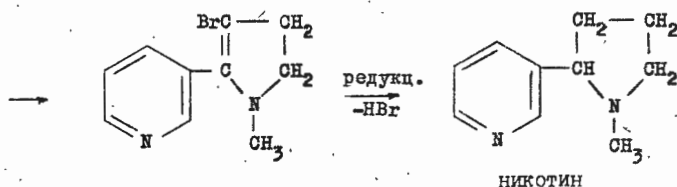
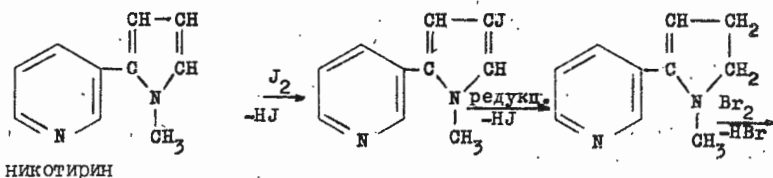
НИКОТИН

НИКОТИНОВА КИСЕЛИНА

При последователно окисление на никотин йодметилат /съединение получено чрез метилиране на никотин с метилиодид/ с калиев фероцианид и след това с хромов анхидрид се получава 1-хигринова киселина. При това окисление пиридиновият пръстен поради наличие на карбонилна група е отслабен и се разрушава.



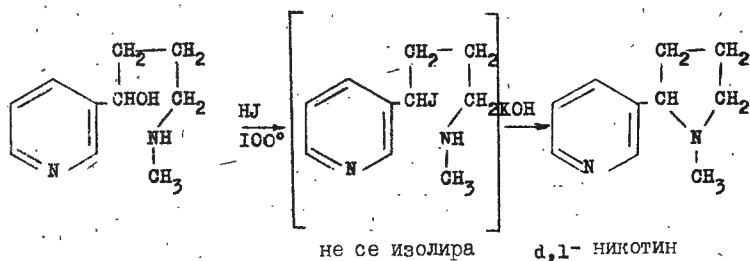
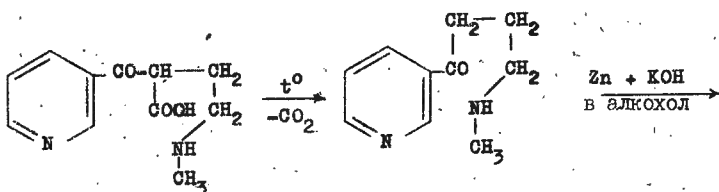
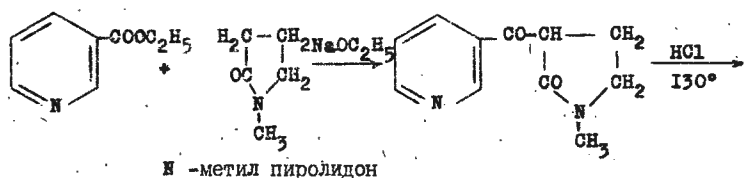
За да се получи никотин трябва да се хидрира само пиरोловото ядро на никотирина. Това е било осъществено чрез последователно получаване и хидриране на йодникотирин и бромникотирин:



Полученият d,l-никотин се разделя на оптични антиподи с помощта на d-винена киселина, при което l-никотинът е идентичен с природния. В по-ново време е постигнато директно превръщане на никотирина в никотин чрез хидриране при използване на ката-

лизатор наладил върху въглен.

През 1928г Шлет предлага друга синтеза на никотин :



Полученият никотин рацемат също се разделя на оптични антиподи с d -винена киселина.

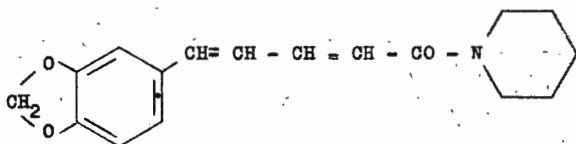
Предложени са и други синтези на никотин, като тази на Крейг /1933г/ и др.

1 -Никотинът е безцветна маслообразна течност, която бързо тъмнее на въздуха. Т.к. $246^\circ C$, върти поляризованата светлина на ляво. Лесно се разтваря в обикновените органични разтворители, във вода има ограничена разтворимост в интервала $60 - 210^\circ C$. При продължително нагриване на никотин сулфат при $200^\circ C$ се получава рацемичен никотин. Никотинът е силно токсичен, смъртоносната доза за човек е около 40 мг. В малки дози възбужда

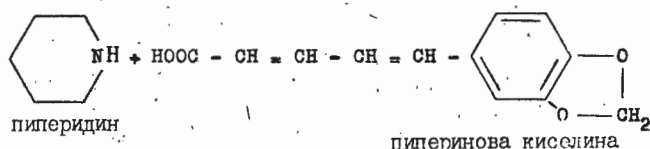
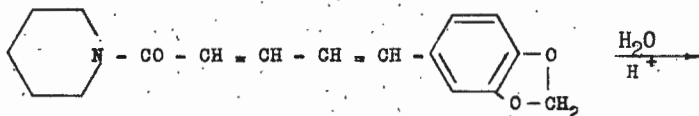
централната и периферната нервна система и свива кръвосносите съдове, вследствие на което се повишава кръвното налягане. При големи дози причинява подтискане и парализа на нервната система, спира дишането и сърдечната дейност. Поради голямата си токсичност намира приложение за борба с вредители по растенията.

ПИПЕРИН. $C_{17}H_{19}O_3N$.

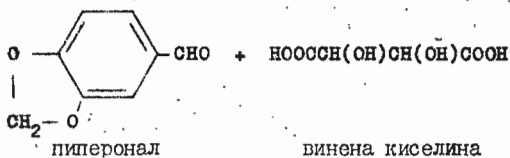
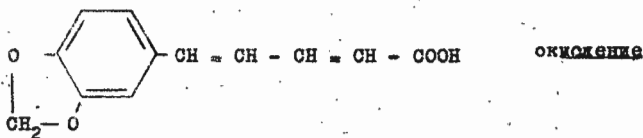
Лятвият вкус на черния пипер /*Piper nigrum* / се дължи на съдържащия се в него алкалоид пиперин. Пиперин се съдържа и в други видове пипер като *Piper longum* и др. Пиперинът е изолиран от черния пипер чрез екстракция с алкохол. Структурата му е установена още в 1857г от Бабо.



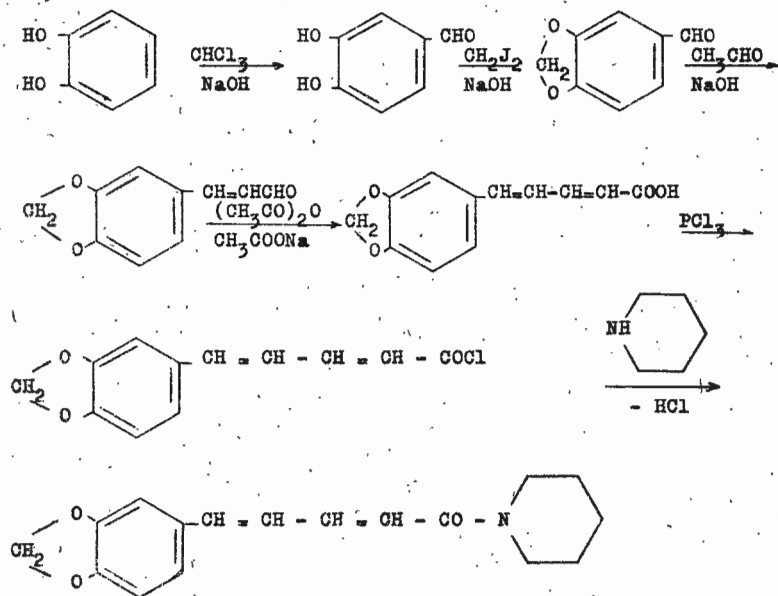
При кисела хидролиза на пиперина се получава пиперидин и пиперинова киселина.



Структурата на пипериновата киселина беше доказана чрез окисление, при което се получава вече познатия пиперонал и винена киселина.



Пипериновата киселина може да се получи от пиперонал чрез последователна кондензация с ацеталдехид и оцетна киселина. Синтезата на пиперина е осъществена по следната схема :

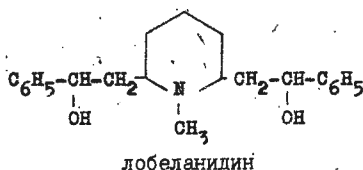
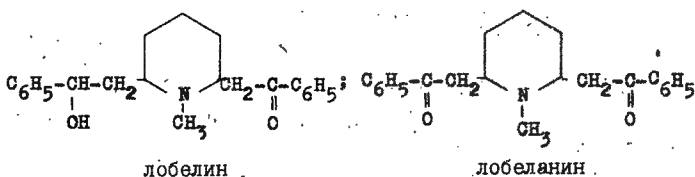


пиперин

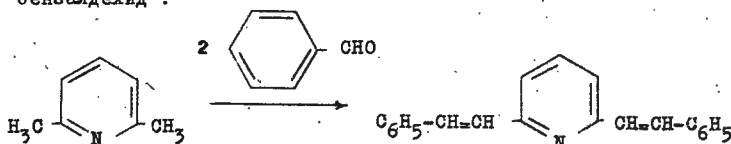
Пиперинът представлява иглести кристали с т.т. 128 - 129°C, трудно разтворим във вода, добре разтворим в алкохол, етер и хлороформ. Образува соли със силни киселини.

ЛОБЕЛИН. $C_{22}H_{27}O_2N$.

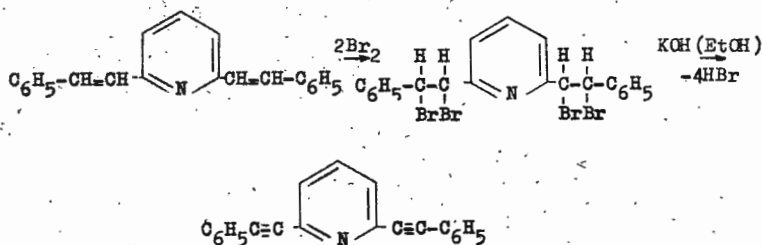
В северноамериканските растения лобелин били открити няколко алкалоида, от които в най-голямо количество се оказал алкалоидът лобелин. В *Lobelia inflata* освен лобелин са открити 14 сродни по структура алкалоиди, между които лобеланин и лобеланидин.



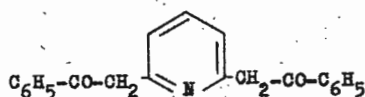
Структурата на лобелина е доказана като са съпоставени някои негови отнасяния. Така, при окисление с калиев перманганат се получават две молекули бензоена киселина. При окисление с хромен анхидрид се получава N-метилпиперидин-2,6-дикарбоксилска киселина. При внимателно окисление лобелинът се превръща в diketona лобеланин, а при редукция се получава лобеланидин - съединение с две хидроксилни групи. Синтезата на лобеланина беше осъществена през 1929г. За изходен продукт беше използван 2,6-диметилпиперидин, който се кондензира с бензалдехид :



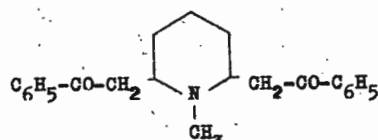
Полученото съединение се превръща в ацетиленово производно посредством бромиране и отнемане на бромоводород :



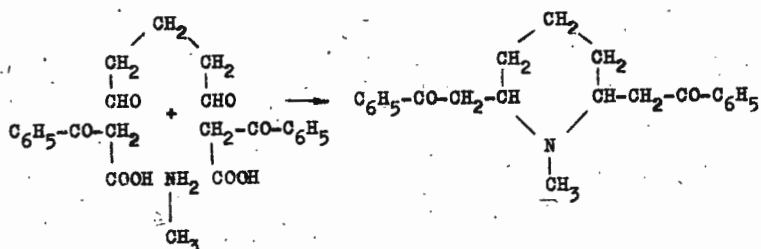
При взаимодействие с разредена сярна киселина се получава дикетон, който притежава основния скелет на лобеланина :



За да се хидрира пиридиновото ядро без да се засегнат кетогрупите, съединението се метилира с *p*-толуолсулфонова киселина и след това се хидрира до лобеланин.



Лобеланин може да се синтезира от глутаров алдеhid, бензоилкетна киселина и метиламин :



1-Лобелинът кристализира от алкохол като игли с т.т. 130 - 131°C. Трудно се разтваря във вода и петролев етер, лесно в хлороформ, бензол и алкохол. В медицината се използва хидрохлорида му с т.т. 182°C. d,l -Лобелинът има т.т. 110°C, а неговият хидрохлорид се стапя при 170°C.

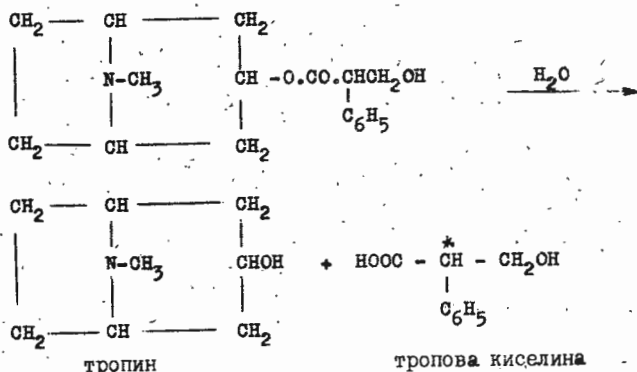
В малки дози лобелинът възбужда дишането поради което се използва в медицината при отравяне с газове и други случаи, при които е необходимо да се стимулира дишането. При големи дози лобелинът парализира дишането.

8.3. Група на алкалоиди съдържащи кондензирано пиперидиново с пиролидиново ядро. Атропин, скополамин, кокаин, псевдопелетинерин.

Тази група алкалоиди, наречена още тропанова, обхваща представители, които от векове намират приложение в народната медицина, а днес са важни лекарствени препарати.

АТРОПИН. $C_{17}H_{23}O_3N$.

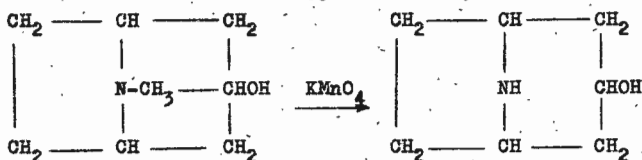
Атропинът е изолиран през 1833г почти едновременно от Майн, Гайгер и Хесе от корените на *Atropa belladonna* /лудо биле/. Впоследствие той е намерен в *Datura stramonium* /татул/, *Hyoscyamus niger* /попадийка, блен/ и др., където количеството му достига 0.5%. При хидролиза атропинът се разгражда на тропин и d,l-тропова киселина.



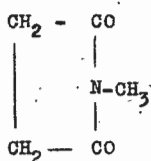
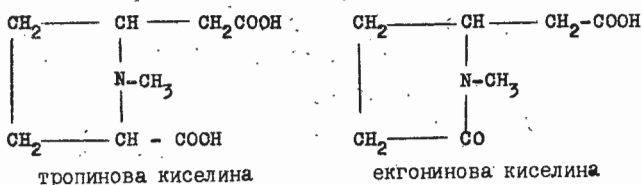
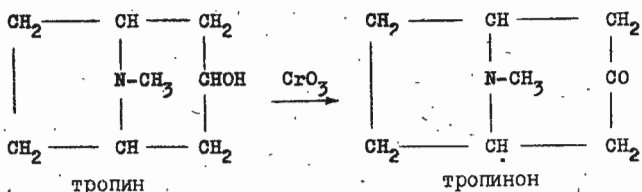
За изясняване структурата на атропина значение имат изследванията на Ладенбург, Мерлинг и Вилметер, които дават общоприетата днес структура.

При окисление на тропин с калиев перманганат в алкална

среда се отнема N-метилова^{та} група и се получава тропигенин.



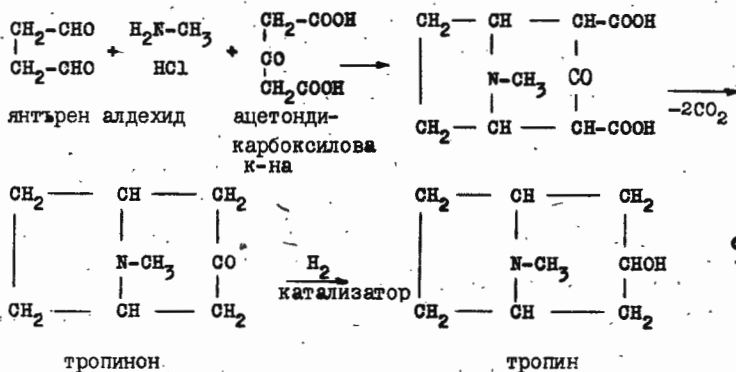
При окисление на тропин с хромн анхидрид в кисела среда, той се превръща най-напред в тропинон, а след това последователно в тропинова, екгонинова киселина и накрая в N-метилсукцинимид.



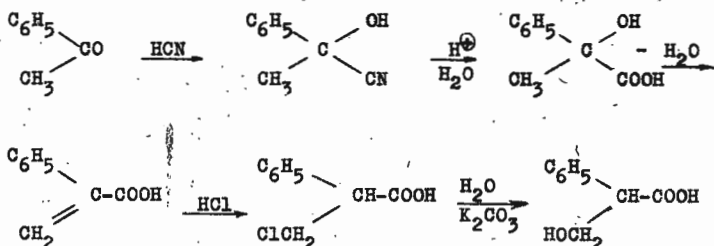
N - метилсукцинимид

Чрез подобни превръщания и изчерпателно метилиране е била установена структурата на тропина. Тази структура е доказана първоначално от Вилжетер, който използва труднодостъпния циклохептатриен и чрез сложен и многостъпален процес го превръща в тропин. По-късно Робинсон, предлага по-проста синтеза,

която е видоизменена от Шоф :



Троповата киселина беше синтезирана по достъпен метод от ацетофенон :



Атропинът се получава чрез естерифициране на тропин с тропова киселина при нагряване в присъствие на солна киселина.

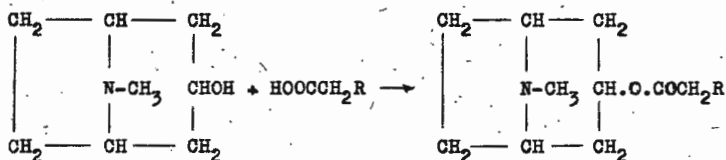
Тропинът притежава два асиметрични въглеродни атома, които структурно са еднакви, както при винената киселина и би трябвало да има три форми - лява, дясна и мезо форма. В действителност е познат само един тропин, който е неактивен и отговаря на мезо-винената киселина. Причина за това е, че мостът - $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ -, който свързва асиметричните въглеродни атоми е фиксиран във cis положение спрямо пиперидиновото ядро. Транс положение

на този мост е невъзможно, тъй като това е съпроводено с голямо напрежение в молекулата, а лява и дясна форма на тропина са възможни само при транс положение на този мост.

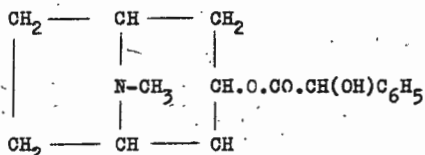
През 1833г от *Hyoscyamus niger* е бил изолиран алкалоидът хисциамин. Той притежава същата структурна формула както атропина, обаче е естер на 1-троповата киселина, докато атропинът е естер на рацемичната тропова киселина.

Атропинът представлява бели кристали с т.т. 115 - 116°C. Лесно се разтваря в алкохол и хлороформ, трудно в студена вода, етер и бензол. Солите му с органични и минерални киселини се разтварят лесно във вода. Разширява зениците, за което се употребява при изследване на очите. Разпуска гладката мускулатура, за което се използва като спазмолитично средство. Атропинът се употребява и при бронхиална астма. Хисциаминът има по-силно физиологично действие.

В медицината са намерили приложение като лекарствени препарати синтетични тропанови алкалоиди, които се получават по общата схема :

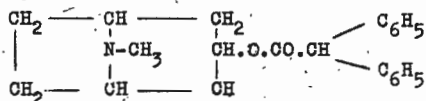


Така, естерът на тропина с бадемената киселина е препаратът хоматропин, който се употребява при очни заболявания.



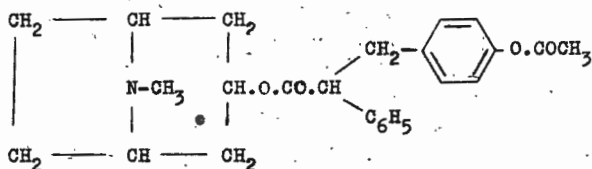
хоматропин

Естерът на тропина с дифенил оцетна киселина е препаратът тропацин, който се прилага при Паркинсонова болест.



тропацин

Тропафенът е препарат, който се прилага при нарушено периферно кръвообращение.

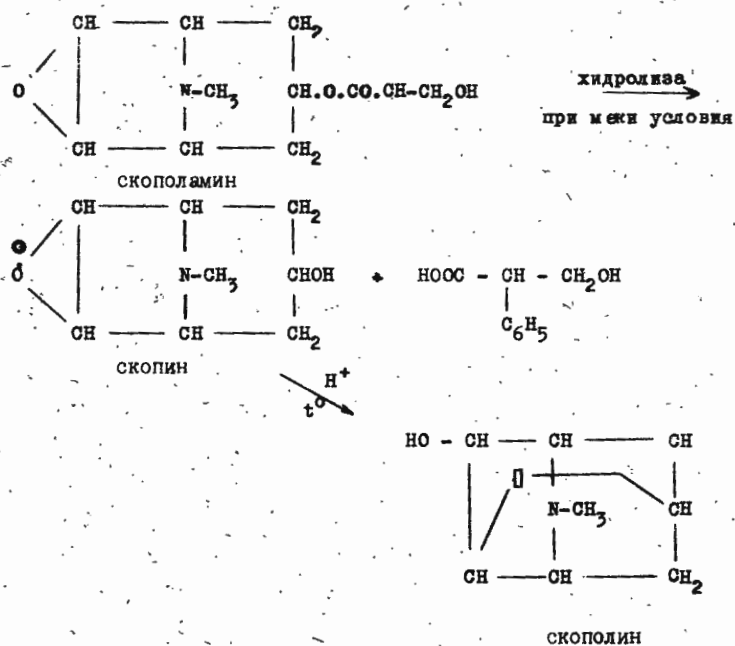


тропафен
СКОПОЛАМИН. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$.

Скополаминът е широко разпространен алкалоид, но неговото съдържание в растенията е по-малко от това на хиосциamina. Открит е от Имид в 1888г в корените на *Scopolia atropoides*. По-късно, този алкалоид беше намерен и в други видове *Scopolia*, както и в някои видове *Datura* и *Duboisia*.

При киселинна или алкална хидролиза на скополамин се получава тропановия алкохол скополин — $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$ и тропова киселина, следователно структурата му е много сходна с тази на атропина. При опитите да се синтезира скополамин от скополин и тропова киселина, обаче, се установи, че това не може да се осъществи. Със своите работи Вилцетер доказва, че скополинът не участва в структурата на скополамина, а се явява вторичен продукт при разпадането на алкалоида. Така се е стигнало до провеждане на хидролизата на скополамина при много меки условия, например с помощта на ензима липаза или с амоняк и амониев хлорид. При тези условия беше получен алкохолът скопин, който участва в структурата на скополамина и който много лесно преминава в скополин.

Скополаминът кристализира с една молекула вода и има т.т. 59°C . Трудно разтворим е във вода, но лесно се разтваря в органични разтворители. В медицината се използва най-често като сол — хидробромид. Действува обезболяващо и намира приложение особено в гинекологията при раждане. Скополаминът има успокояващо и сънотворно действие и затова се употребява ^{заедно} с морфин за наркоза. Намалява възбудането до загуба на памет, за което се прилага в криминалистиката. В комбинация с хиосциамин /аерон/ се употребява при морска и въздушна болест.

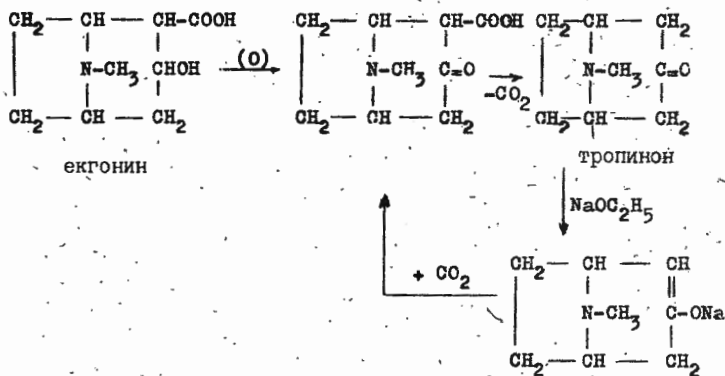


КОКАИН. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$.

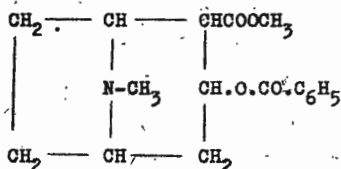
В диворастящите храсти на растението *Euglyptoxylon caca*, което вирее в Южна Америка са намерени няколко алкалоида близки по структура. Най-важният от тях е кокаинът, който достига 1 - 1.3% и е в най-голямо количество в сравнение с останалите алкалоиди. Когато това растение е било култивирано на С.Ява и някои острови в Индийския океан, съответстващите кокаина алкалоиди в него са достигнали 7%.

При хидролиза кокаинът дава бензоена киселина, метилов алкохол и азотна база - $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$, която била наречена екгонин. Екгонинът съдържа карбоксилна и хидроксилна група и при последователно естерифициране с бензоил хлорид и метанол дава кокаин. По-късно се установи близката структура на екгонина и тропинона. Така, екгонинът се окислява до кето-киселина, която лесно се декарбоксилира във воден разтвор до тропинон. Обратно натриевият енолат на тропинона при действие с възгледу-

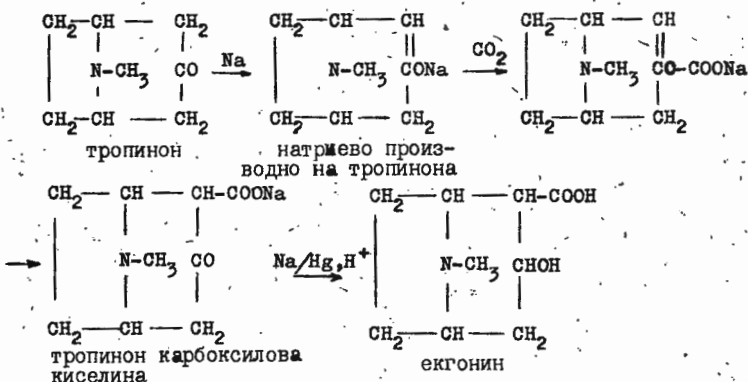
окис се превръща в изходната кето киселина.



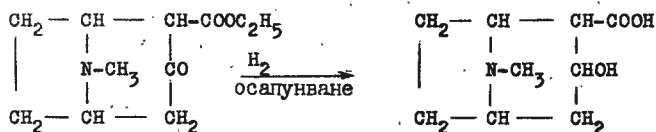
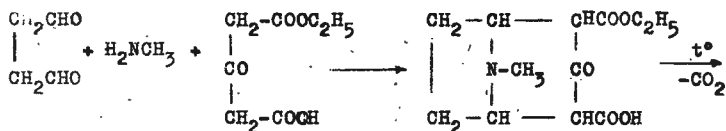
След като беше установена структурата на екгонина се изясни и структурата на самия кокаин.



Синтезата на кокаина се свежда до синтезата на екгонина, тъй като превръщането на последния в кокаин е било известно. Първата синтеза на екгонин е предложена от Вилдметер:

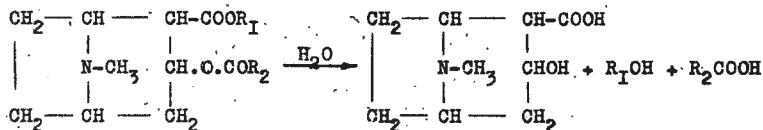


Робинсон предложил синтеза на екгонин подобна на синтеза на тропина :



ЕКГОНИН

За да се увеличи добивът на кокаин от природни източници се използват остатъците след неговото извличане. Те съдържат сродни алкалоиди и след хидролиза от тях се получава екгонин.



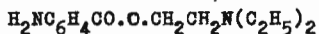
ЕКГОНИН

Полученият екгонин се естерифицира с метанол и бензоилра до кокаин.

Екгонинът има четири асиметрични въглеродни атоми и би трябвало да има 16 стереоизомерни форми. Тъй като мостът -CH₂-CH₂- и при него, както и при тропина, е в цис положение спрямо пиперидиновото ядро, броят на изомерите е 8.

Кокаинът кристализира от спиртен разтвор под формата на призматични кристали с т.т. 98°C. Трудно се разтваря във вода, но лесно в обикновените органични разтворители. В медицината се употребява неговата сол - хидрохлорид, който се разтваря лесно във вода и алкохол, но не се разтваря в етер. Кокаинът е силна отрова. В малки дози предизвиква парализа на

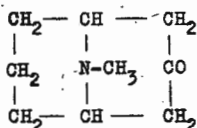
периферните нерви и води до безчувственост и приятно опиянение. Намира приложение в медицината като анестетик при хирургическа намеса. Свива кръвоносните съдове, в резултат на което предпазва от кръвоизливи. Поради опасност от привикване /наркомания/ в медицината се предпочитат синтетичните обезболяващи средства, при които такава опасност не съществува. Такова средство е новокаинът.



НОВОКАИН

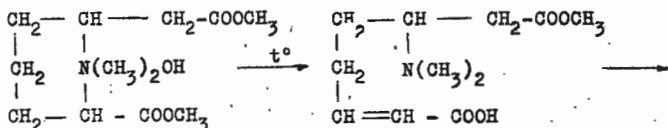
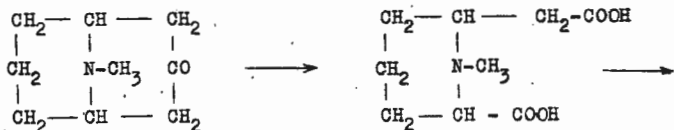
ПСЕВДОПЕЛЕТИЕРИН. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$.

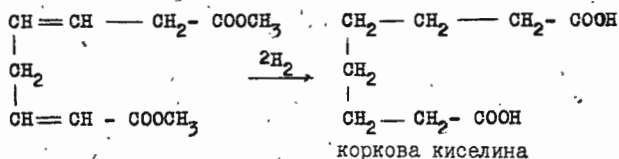
Псевдопелеттиеринът е бил открит от Танре през 1878г в кората на наровото /гранатово/ дърво *Punica granatum*. Този алкалоид представлява пръстенен хомолог на тропинона и може да се разглежда като две кондензирани пиперидинови ядра.



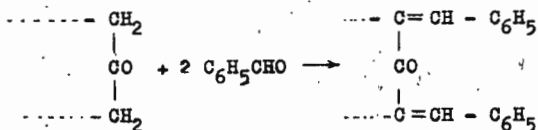
ПСЕВДОПЕЛЕТИЕРИН

При окисление алкалоидът се превръща в метилгранатова киселина, която при изчерпателно метилиране дава ненаситена дикарбоксилова киселина, а последната при хидриране се превръща в коркова киселина :

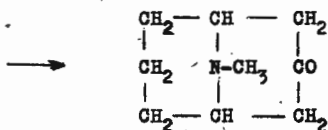
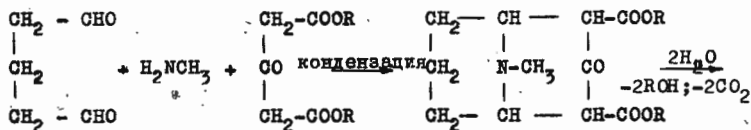




Подобно на тропинона, псевдопелетриеринът с бензалдехид дава дибензилденово производно.



При дестилация с цинков прах псевдопелетриеринът се превръща в \mathcal{L} -пропилпиридин. Накрая, Робинсон чрез синтеза докава предложена структура на алкалоида.



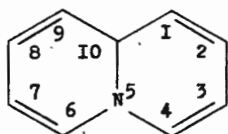
псевдопелетриерин

Псевдопелетриеринът се топи при 48°C и има т.к. 246°C. Оптично неактивно съединение. Притежава антихелминтни свойства.

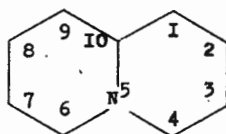
8.4. Група на хинолизина и хинолизидина. Лупинин, спартеин и цитизин.

Хинолизинът и хинолизидинът представляват две кондензи-

рани пирединови съответно пиперидинови ядра с общ азотен атом.



ХИНОЛИЗИН

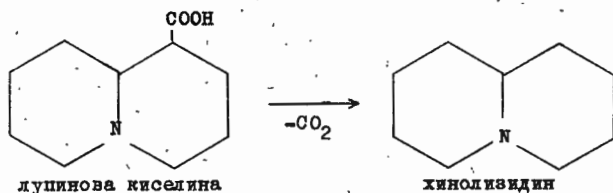


ХИНОЛИЗИДИН

ЛУПИНИН. $C_{10}H_{19}O N$.

За първи път този алкалоид е бил изолиран от Зиверт през 1865г. Той се намира в значителни количества, заедно със спартеина в някои видове лупини като *Lupinus luteus*, *Lupinus niger* и др.

Кислородът в молекулата на лупинина $/C_{10}H_{19}ON/$ е под форма на първична хидроксилна група. Това е доказано чрез въздействие с бензоилхлорид, при което се получава бензоилно производно или чрез окисление, при което се получава лупинова киселина $/C_{10}H_{17}O_2N/$. Тази киселина при нагряване лесно губи CO_2 и се превръща в норлупинин, който се е оказал идентичен с хинолизидина.



лупинова киселина

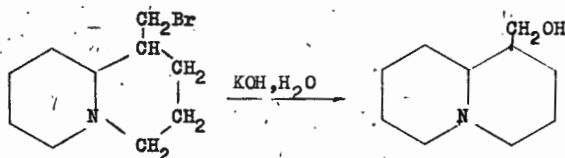
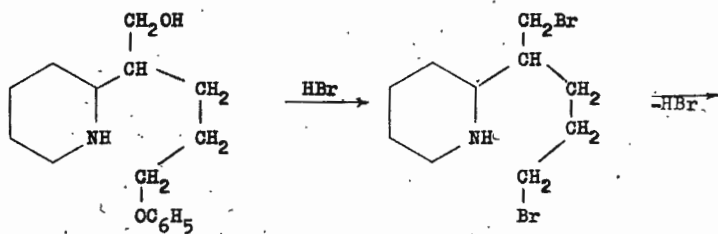
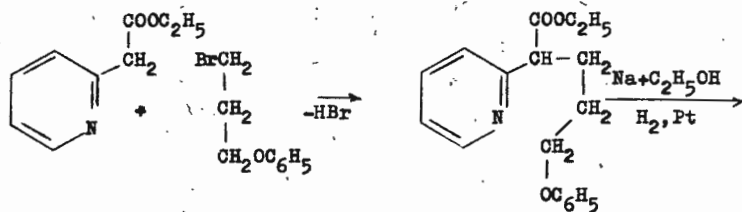
хинолизидин

От получения при провеждане на Хофманово изчерпателно метилиране наситен алкохол $/C_{10}H_{22}O/$ се вижда, че азотният атом е общ за двете кондензирани ядра.

Първоначално беше осъществена синтеза на "β-лупинан", който се различава от лупинина по наличието на Н атом вместо -ОН група. Впоследствие, Клемо осъществи синтезата на d,1 лупинин.

Лупининът е кристално вещество с т.т. 68 - 69°C и т.к. 269 - 270°C. Лесно се разтваря във вода и обикновени органични разтворители, по-трудно в петролев етер.

Естерът на лупинин с p-аминобензоената киселина, наречен лупикаин, притежава ясно изразени анестезиращи свойства.



d,l-лупинин

Той представлява кристално вещество с т.т. 162 - 163°C, трудно разтворимо във вода и петролев етер.

СПАРТЕИН. $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2$

Спартеинът и пахикарпинът са алкалоиди антиподи, т.е. различават се по въртенето на поляризованата светлина; първият в алкохолен р-р има $[\alpha]_D = -16,42^\circ$, а завтория при същите условия $[\alpha]_D = +16,3^\circ$.

Спартеинът е открит от Стенхоуз в 1851г в *Spartium scoparium*. По-късно е открит и в други растения като *Lupinus* и др.

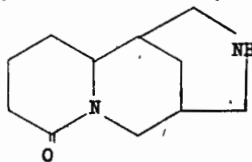
Пахикарпинът е открит през 1933г от Орехов и сътрудници в *Sarphora raphanifera*, а впоследствие и в други растения. В резултат на определяне на продуктите от окислението на спартеина

гане. Алкалоидът намалява възбудимостта на възлите на вегетативната нервна система без да предизвиква предварително възбуждане.

ЦИТИЗИН. $C_{11}H_{14}ON_2$.

Този алкалоид е бил открит в 1862г. от Скот - Грей, обаче в чист вид е изолиран в 1865г. от Гузман и Марме. Той се среща в многобройни растения от семейството бобови - Leguminosae, например различни видове Sophora, Ulex, Baptisia Genista и др. Съдържанието му се колебае между 1% и 3%.

Изследванията върху структурата на цитизина показаха, че единият азотен атом има значително по-слаби основни свойства от другия. И в този случай на изследване най-полезни се оказаха данните получени от Хофмановото разпадане, които комбинирани с други данни показаха, че цитизинът представлява:



Предложената структура беше доказана чрез синтеза.

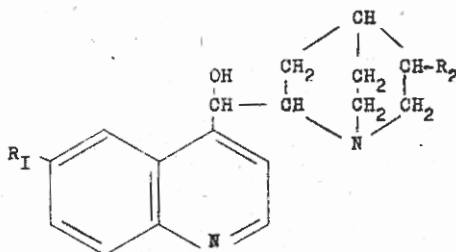
По своето действие цитизинът е близък до никотина и спада към групата на "ганглионарните отрови". Притежава по-малка токсичност от никотина. Малки дози от алкалоида възбуждат силно дишането и повишават кръвното налягане. Големи дози потискат дишането и настъпва смърт поради парализа и спиране на кръвообращението.

8.5. Група на хинолина. Хинин, цинхонин и други сродни алкалоиди.

Към тази група спадат голям брой алкалоиди. Някои от тях имат сравнително проста структура, тъй като представляват хинолин с някои заместители в молекулата, докато при други хинолиновата система е кондензирана или свързана с фуранов пръстен или друга бициклична система. Най-важни от тази група алкалоиди са хининовите.

ХИНИН / $C_{20}H_{24}O_2 N_2$ / и цинхонин / $C_{19}H_{22}O_2 N$ /.

Хининът и неговите аналози могат да се представят с общата формула :



При всички тези алкалоиди хинолинът е свързан с бициклична система с общ азотен атом, наречена хинуклидиново ядро. В различните части на дърветата от семействата *Cinchona* и *Remijia* се съдържат повече от 25 алкалоиди, най-важни от които са хининът и цинхонинът. Родината на тези дървета е Южна Америка /Перу и Боливия/. Местните жители още преди испанското владичество са използвали отвари от корите на тези дървета за лечение на малария. Приложението им за лечение на тази болест и в Европа започва още през XVII век, поради което дърветата били обречени на унищожаване. По тази причина те били култивирани в Индия, Индонезия и другаде, като количеството им нараснало значително и днес остров Ява доставя 90% от световното производство на кори от хининовото дърво.

Хининът и цинхонинът са били открити едновременно през 1820г от Пелетие и Кавенту.

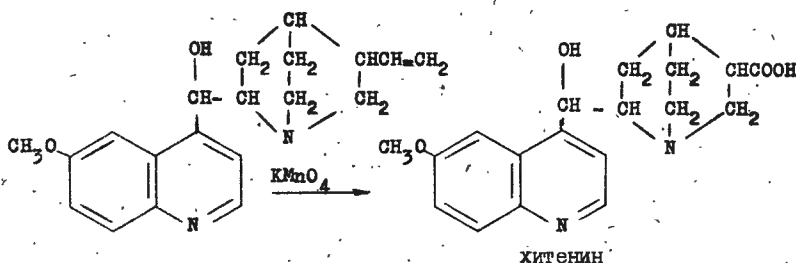
Хининовите алкалоиди се получават от кората на хининовото дърво по следния начин:

Смлените кори се алкализират с варно мляко или разтвор на натриева основа, алкалоидите се екстрахират с бензол и от този разтвор се извличат с разредена сярна киселина. При частично неутрализиране на сярнокиселия извлек хинин сулфатът се утажда като най-малко разтворим.

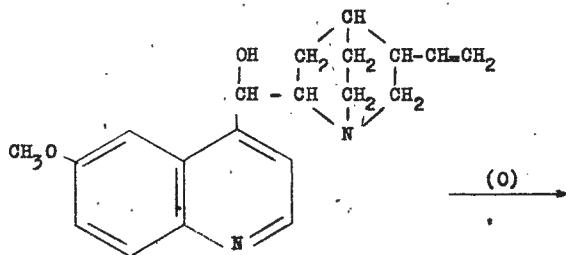
Установяването на структурата на хинина и цинхонина е струвало дългогодишни изследвания, в които са взели участие

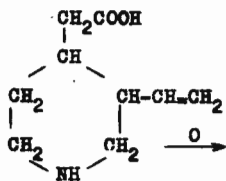
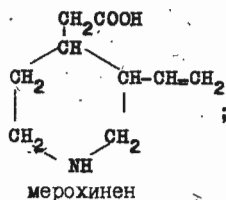
много учени - химици като Херар, Вултеров, Кьонигс, Скрауп, Рабе и др.

Първоначално е било установено, че хининът съдържа хидроксилна и метоксилна група, което е доказано чрез образуване на бензоилно производно и отделяне на CH_3Cl или CH_3I при нагряване с HCl или HI . Изучаването на продуктите от окислението на хинина дадоха много ценна информация относно неговата структура. Така, умереното окисление с калиев перманганат довежда до превръщането на виниловата група в карбоксилна и превръщането на хинина в хитенин.

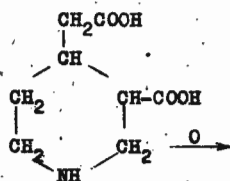


При окисление на хинина с хромен триоксид се получават свързано други продукти. От тях 50% спрямо хинина представлява хининова киселина /6-метокси-4-хинолинкарбоксилова киселина/. Останалото количество окислен продукт представлява смес от три киселини, които са отделни фази от окислението: мерохинен, цинхолойлонова и лойпонова киселина.

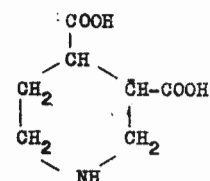




мерохинен



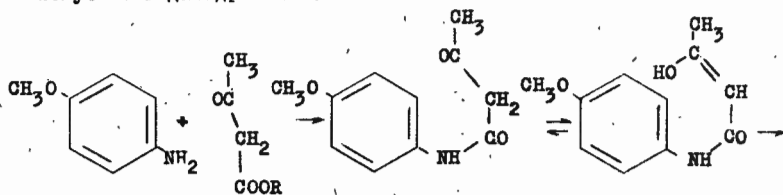
цинхолойпонова
киселина

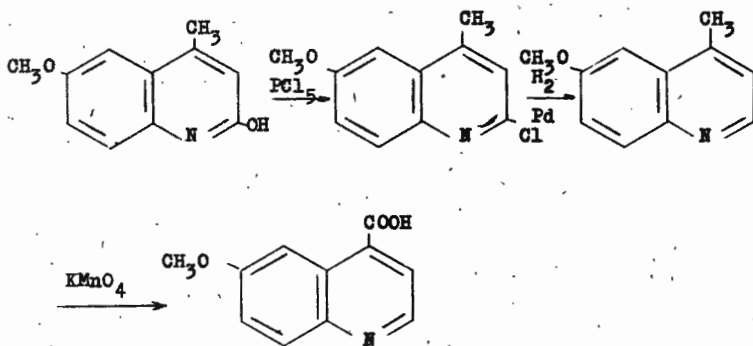


лойпонова
киселина

При окислението на цинхонина се получават същите продукти с тази разлика, че вместо хининова киселина е изолирана цинхонина киселина /4-хинолинкарбоксилова киселина/.

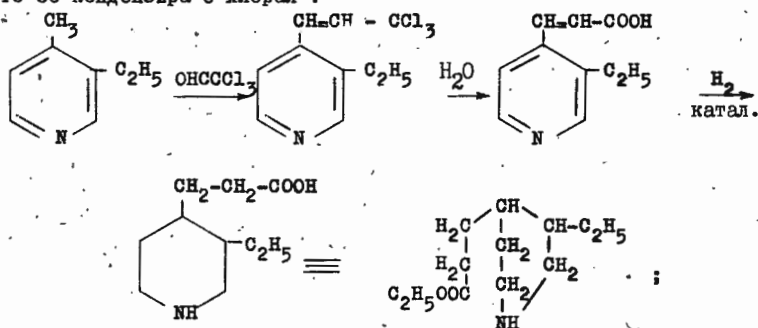
Структурата на хинина и неговите аналози е била доказана със синтеза, като първо е синтезиран дихидрохинин, а през 1944г и самият хинин. Трудност при синтезата на хинина се оказва наличието на виниловата група, ето защо Рабе е синтезирал дихидрохинин, който вместо винилова има етилова група. Рабе синтезира през 1931г първо хининова киселина, а след това като използва получения по метода на Кьонигс дихидрохомерохинен получава и дихидрохинин.



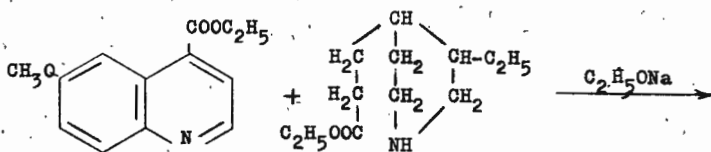


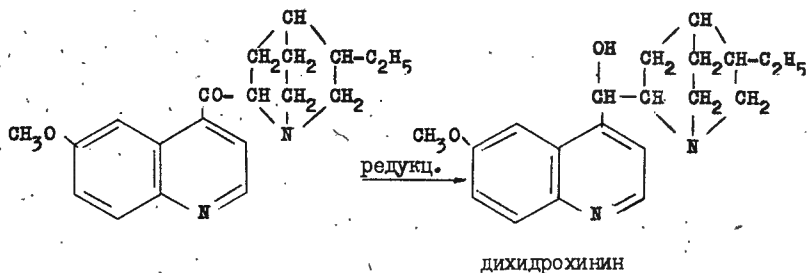
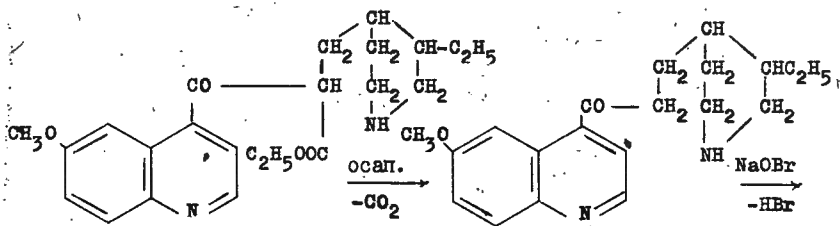
Хининова киселина, която се превръща в естер.

Дихидрохомоерохиненът се синтезира от метил-етилпирдин, който се кондензира с хлорал :

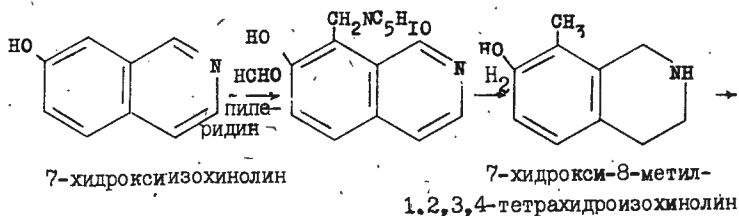


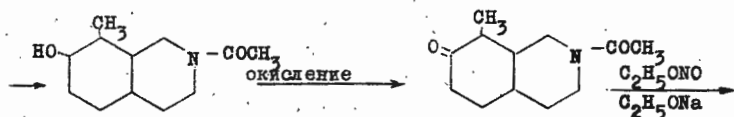
Естерите на двете киселини се кондензират:



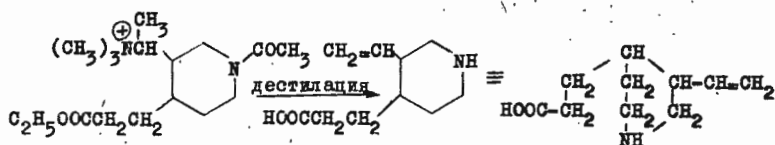
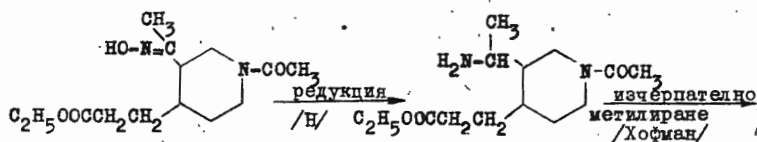


Синтетичният дихидрохинин има същите физични константи и свойства както полученият продукт след хидриране на природния хинин. Осъществената през 1944г синтеза на хинина има следния ход:





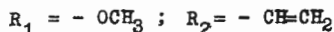
N - ацетил-7-оксо-8-метил-дека-
гидрохинолин



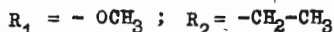
d,1- хомомерохинен

Полученият хомомерохинен се кондензира с естера на хиновата киселина по описания метод на Рабе.

Ако се заместят R_1 и R_2 в общата формула на хиновите производни /вж стр.218/ със съответните групи ще се получат следните хинови алкалоиди:



l форма - хинин

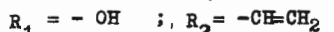


d форма - хинидин



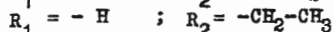
l - хидрохинин

d - хидрохинидин



l - цинхонин

d - цинхонин



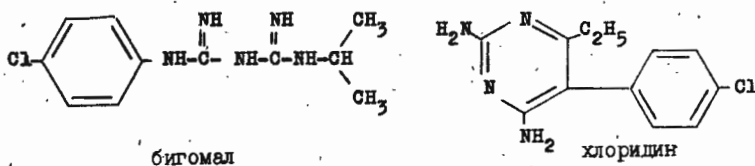
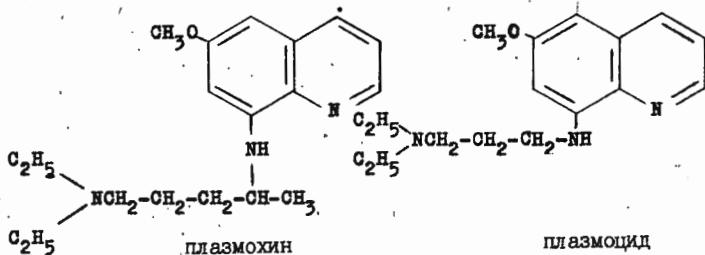
l - купреин

l - хидроцинхонидин

d - хидроцинхонин

Хининът е безцветно кристално вещество със силно горчив вкус. Безводната му форма се топи при 177°C , а трихидратът при 57°C . Алкалоидът се открива по характерното изумрудено оцветяване, което се получава ако към водния му разтвор се прибави хлорна вода и след това амоняк.

Хининът убива маларийните плазодии, за което отдавна намира приложение като ценно лекарствено средство. Освен доброто си противомаларийно действие, хининът има още антипиретично и отчасти бактерицидно действие. Освен това, той стимулира мускулната и сърдечната дейност, за което екстракти от кората на хининовото дърво са били употребявани от местните племена. В големи дози хининът е силно токсичен, действа парализиращо на сърцето и централната нервна система. При употреба на хинин понякога се наблюдават някои странични явления, като главоболие и жум в ушите. Напоследък се появиха значителен брой синтетични противомаларийни средства, които успешно заменят хинина. Това са плазмохин, плазмоцид, бигумал, хлоридин и др.



8.6. Група на изохинолина. Папаверин, наркотин, котарнин, морфин, дионин, тебаин и др.

Изохинолиновата група алкалоиди се разделя на няколко

подгрупи като папаверинова, берберинова, морфинова и др., към които спадат значителен брой алкалоиди. От изохинолиновата група ще разгледаме няколко представители.

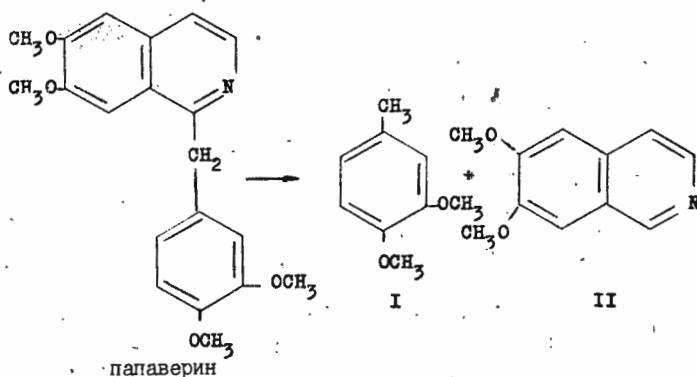
ПАПАВЕРИН. $C_{20}H_{21}O_4N$.

Недозреелите плодове на съответния мак / *Papaver somniferum* / при нарязване изпускат сок, който на въздуха се осмолжава и втвърдява до така наречения опий.

В опий са открити голям брой алкалоиди, много от които принадлежат към изохинолиновата група. Количеството на отделните алкалоиди зависи от климатичните условия, сезона и т.н. Следната таблица дава представа за съдържанието им :

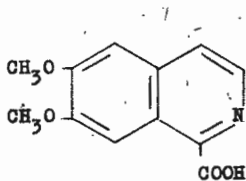
морфин	6 - 12% /в някои случаи 20%/
наркотин	10%
папаверин	0.8%
тебаин	0.5%
кодеин	0.5%
лауданозин	0.0008%

Папаверинът се получава от матерната луга след извлечението на морфина от опий. Структурата на алкалоида е дадена от Голдмид въз основа на продуктите, които се получават при неговото разпадане.

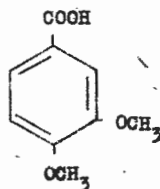


При нагряване с йодоводород от папаверина се отделят четири молекули метилйодид, което показва че има четири метоксилови

групи и че в тези групи са свързани наличните четири атома кислород. При стапване на алкалоида с алкална основа се получават диметокситолуол I /хомовератрол/ и диметоксиизохинолин II. За свързването на I и II в молекулата на папаверина дава информация окислението на последния с калиев перманганат. В реакционната смес след окислението са изолирани 6,7-диметоксиизохинолин-1-карбоксилна киселина III и 3,4-диметоксибензоена киселина /вератримова киселина/ IV.

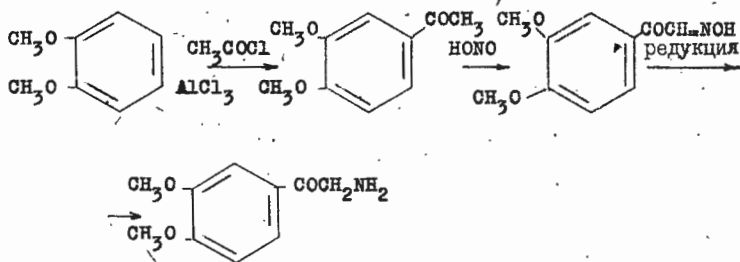


III

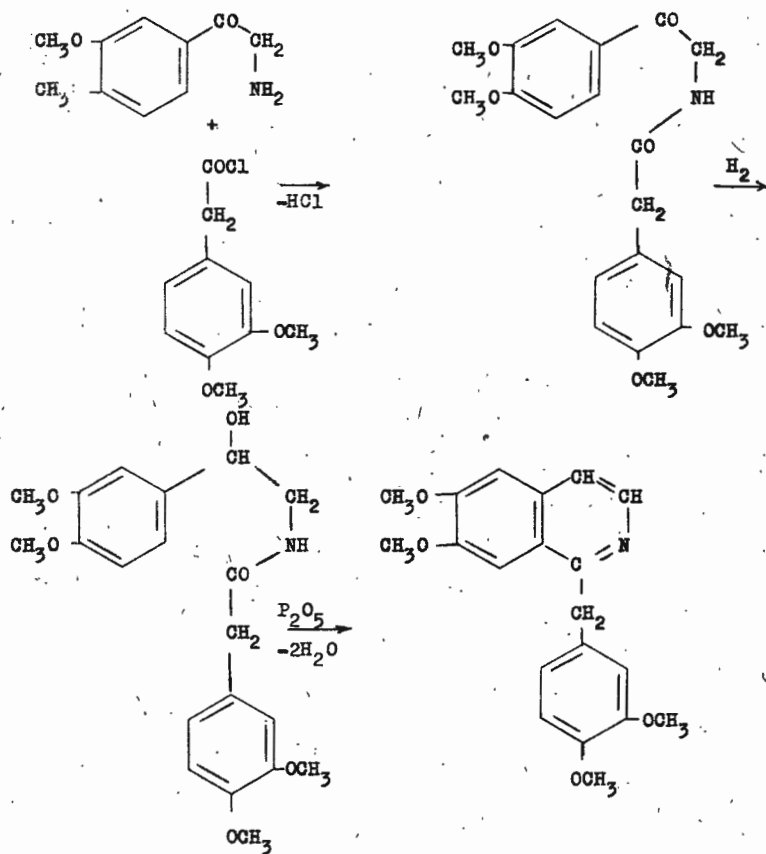


IV

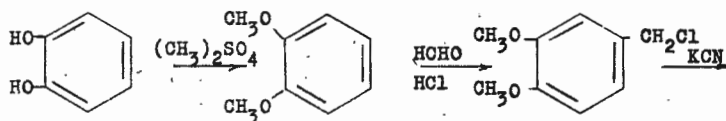
Предложената от Голдмид структура беше потвърдена чрез синтеза, предложена от Пикте и Гамс /1910г/.

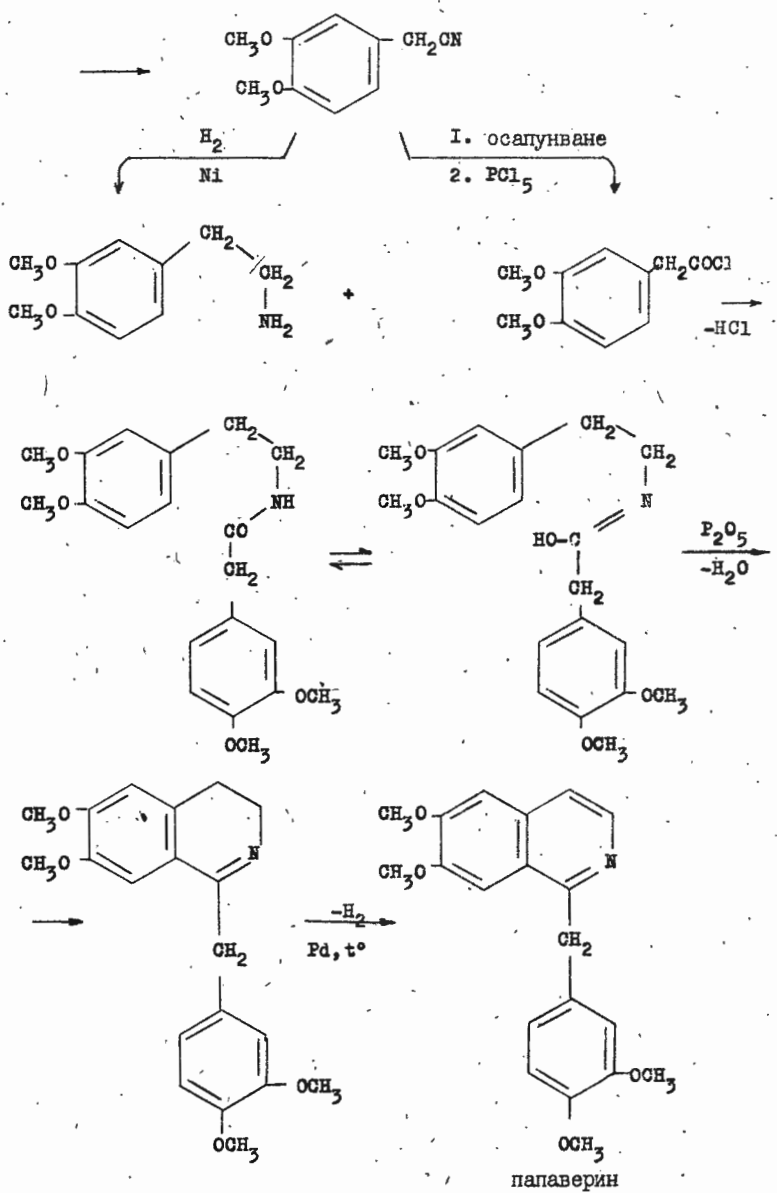


Полученият по този начин ω -аминоацетовератрол се кондензира с хоомовератроил хлорид.



През 1945г Вид и Уилкинсън предлагат по-проста синтеза.





В опия, освен многобройните алкалоиди, които представляват 25% от общата му маса, се съдържат още въглехидрати, белтъци, смоли, восъци, мазнини, пигменти и др., поради което изолирането на чисти компоненти от него е сложна и продължителна работа.

Папаверинът е открит от Мерк през 1848г. Представлява бели кристали с т.т. 147°C . Не е оптично активен, във вода почти не се разтваря, лесно се разтваря в хлороформ. С киселини образува добре разтворими във вода соли.

Папаверинът се използва като спазмолитично средство непосредствено действащо на гладката мускулатура. Използва се също при бронхиална астма и има съдоразширяващо действие. Препоръчва се при свръхкиселинност на стомаха, тъй като успокоява стомашната лигавица. Папаверинът е слаб наркотик. Количеството папаверин добивано от опия не задоволява потребностите, поради което той се произвежда и синтетично.

НАРКОТИН / $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}$ / и КОТАРИН / $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ /.

Наркотинът е изолиран от опия през 1817г от Робике. Съдържанието му в опия се колебае от 0.75 до 10%, при това алкалоидът е в свободно състояние и може лесно да се отдели с помощта на органични разтворители.

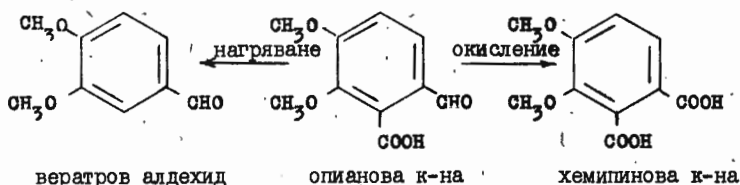
Структурата на наркотина беше установена след определяне на разпадните продукти, които се получават при нагряване с вода и висока температура / 140°C / - опианова киселина /тя може да се редуцира до меконин/ и хидрокотарнин. При окисление /азотна киселина, хромсв триоксид или др./ се получава опианова киселина и котарнин, а при редукция /цинк и солна киселина, натриево амалгама или др./ наркотинът дава хидрокотарнин и меконин. Това се вижда от дадената схема.

От друга страна е доказано, че наркотинът има три метокиселови групи, а ^{при} азотния му атом има метилова група. Образоването на соли при нагряване с основи и лесното разпадане на тези соли от гореща вода говори за присъствие на лактонен пръстен.

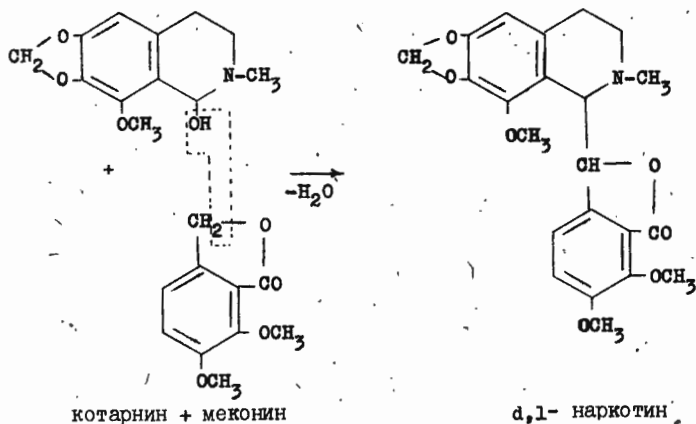
Структурата на котарнина беше определена след изследване на продуктите от неговото окисление - апофиленова киселина и котарнова киселина. Свойството му да съществува в две форми, една циклична/а/ и една отворена/б/ също допринесе за установяване на неговата структура.

Така, с киселини той образува соли с отделяне на вода /а/, а от друга страна дава оксим и реагира със съединения, които имат активирана метилова група като например ацетон /б/. Предполагаемата структура на котарнина беше доказана чрез синтеза на котарнин хлорид, който се получава при взаимодействие на котарнин със солна киселина.

Структурата на опиановата киселина $C_{10}H_{10}O_5$ съединение, което не съдържа азот и се явява втори компонент в структурата на наркотина, беше определена чрез декарбоксилиране /вератров алдехид/ и чрез окисление /хемипинова киселина/.



След като бяха детайлно изучени разпадните продукти на наркотина, Перкин и Робинсон осъществиха синтеза му чрез взаимодействие на еквимолекулярни количества котарнин и меконин.



Полученият рацемичен наркотин се нарича гроскопин и също се

намира в опия.

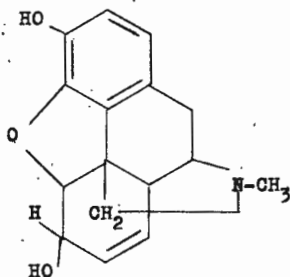
Наркотинът се топи при 176°C и се разтваря малко във вода. По физиологични свойства той е близък до морфина. Има слаби наркотични свойства и почти не се употребява в медицината.

Котарининът се топи при 133°C , лесно се разтваря в хлороформ, етер и алкохол, малко се разтваря във вода. Той има кръвоспиращо действие и стимулира родилния процес, за което се прилага в медицината и по-специално в гинекологията. На централната нервна система действува парализиращо.

Главно в опия, а също и в други растения освен мака, са намерени множество сходни по строеж на папаверина и наркотична алкалоиди, като наркотин $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{N}$, нарцеин $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{N}$, хидрастин $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}$, хидрастинин $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ и др. Някои от тези алкалоиди намират приложение в гинекологията.

МОРФИН. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$.

Морфинът е първият изолиран в чисто състояние от Сертурнер в 1806г алкалоид от опия. През 1817г той описва подробно морфина и оттогава се появява названието "алкалоид".

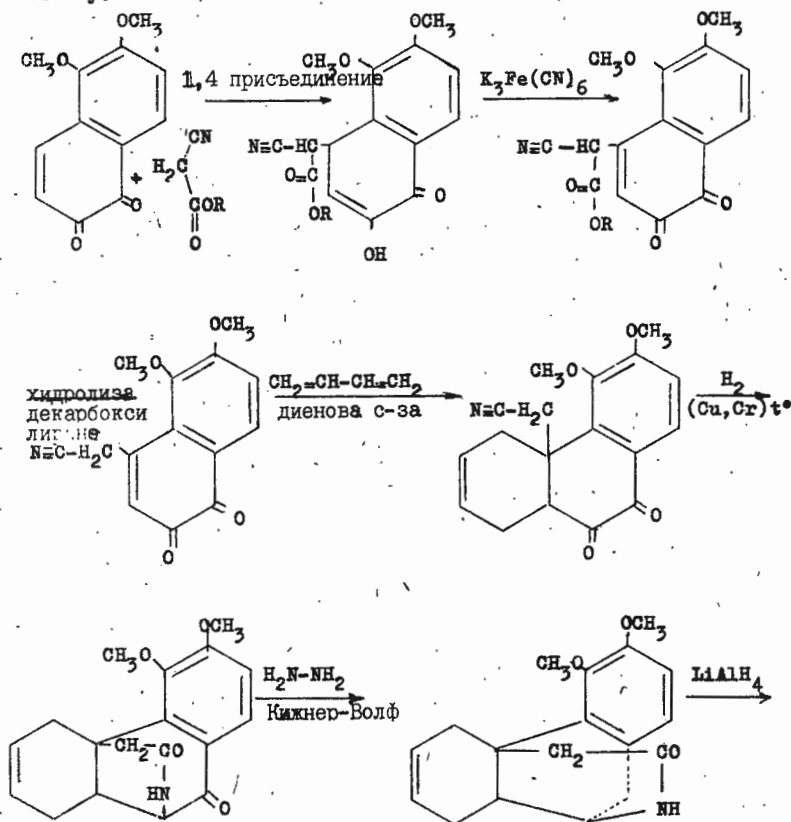


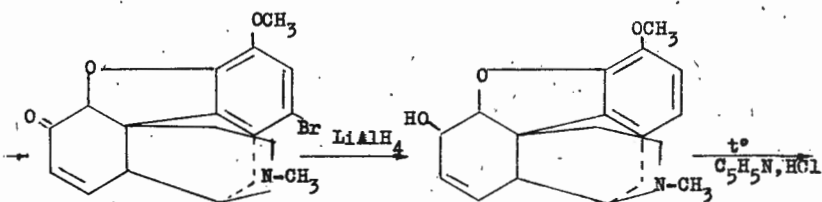
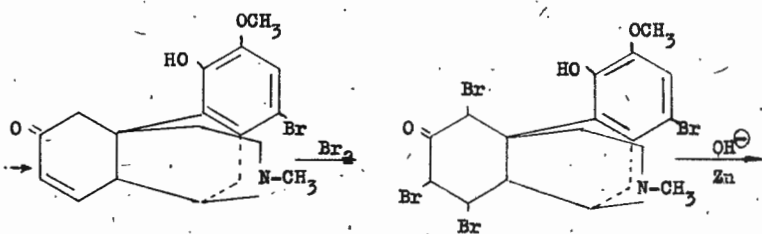
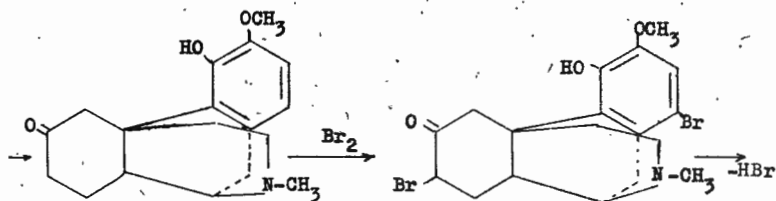
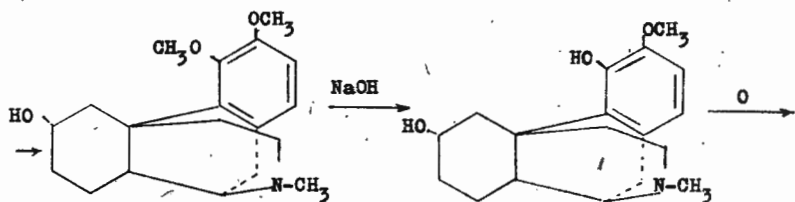
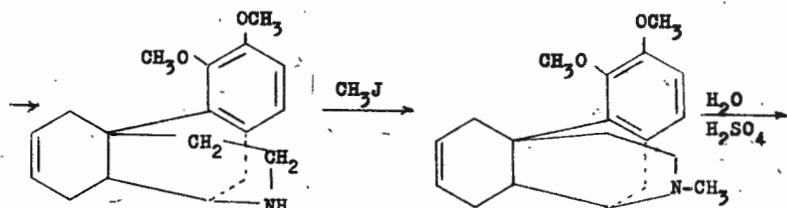
морфин

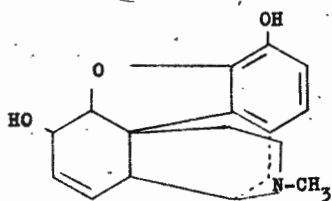
Морфинът се съдържа в опия в количество 6 - 12%, а понякога и 20%. Представлява третичен амин с метилиран азотен атом. Има две хидроксилни групи, от които едната е вторична алкохолна, а другата фенолна. В групата на морфина са алкалоидите кодеин, в който фенолната хидроксилна група е метилирана, тебаин, в който фенолната и алкохолната хидроксилни групи са метилирани и дионин, в който фенолната хидроксилна група е ети-

лирана. Освен това е познато диацетилното производно на морфина - хероин (силен наркотик, чието производство е забранено в повечето страни в света).

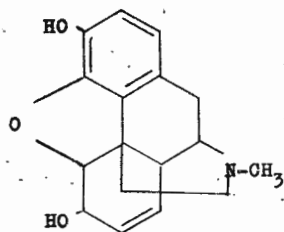
Поради близката си структура морфинът и кодеинът са били изследвани паралелно, докато през 1881г Гримо е доказал, че кодеинът е метилно производно на морфина. Указание за структурата на морфина е, че при нагряване с цинков прах от него се получава фенантрен. Едва в 1925г Робинсон предложи модел на структурата на морфина, а през 1952г Гатес осъществи синтезата му.







МОРФИН



МОРФИН

Морфинът представлява безцветно кристално вещество с т.т. 253°C . Познати са няколко пространствени изомери, които се означават като α , β и β -изоморфин. Трудно разтворим е в обикновените органични разтворители. Лесно се разтваря в алкални разтвори, поради наличието на фенолна хидроксилна група.

Морфинът отслабва и парализира дейността на мозъка, поради което се притъпява чувството за болка, а след това настъпва наркоза. Освен това, морфинът действа на продълговатия мозък и при отравяне смъртта настъпва от парализа на дишането. Употребява се в медицината като болкоуспокояващо средство. Лесно се привиква към него /морфинизъм/ и това води до отслабване на умствената дейност, отслабване на организма, ослепяване и други увреждания.

Кодеинът $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ /метилморфин/ има т.т. 152°C . Поради метилираната фенолна хидроксилна група, той не се разтваря в алкални разтвори, но има значително по-добра разтворимост от морфина в органични разтворители. Намира приложение за успокояване на дихателните пътища при кашлица. Няма наркотично действие.

Дионинът $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ /етилморфин/ има същото приложение в медицината както и кодеина.

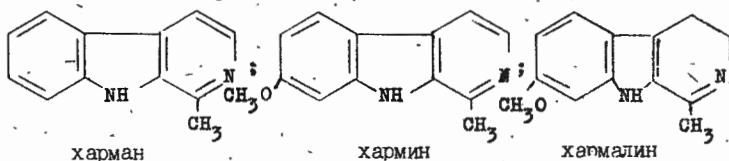
Тебаинът $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ /диметилморфин/ е открит в опия в 1835г. Представлява морфин на който и двете хидроксилни групи са метилирани, кристални листенца с т.т. 193°C . Не се разтваря във вода, амоняк и алкални разтвори. Разтваря се в алкохол, етер, бензол, хлороформ и други органични разтворители. Силна отрова. Парализира централната нервна система като действие то му се приближава до това на стрихнина.

8.7. Група на индола. Харман, хармин, хармалин, Нохимбин, резерпин, стрихнин, бруцин и физостигмин.

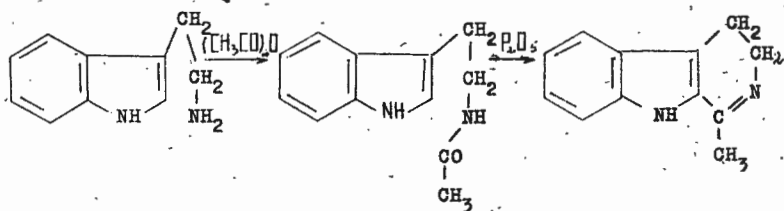
Групата на индола включва голям брой алкалоиди, които се срещат в различни растения. Структурите на индолските алкалоиди са с различна сложност, от прости производни на индолския пръстен до сложни кондензирани системи от пет и шест циклични ядра.

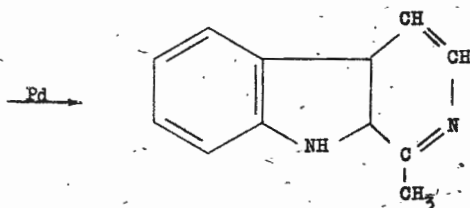
ХАРМАН/С₁₂H₁₀N₂/, ХАРМИН/С₁₃H₁₂ON₂/ и ХАРМАЛИН/С₁₃H₁₄ON₂/.

Тези най-прости индолски алкалоиди са открити през 1841-1847г в степни растения *Peganum harmala*, а също и в някои южноамерикански лиани.



Структурите на тези алкалоиди бяха доказани чрез редица синтети, които до известна степен напомнят тази на изохинолина. Така например, харманът се получава от 3-β-аминоетил-индол чрез ацелиране, циклизиране, дехидратиране с P₂O₅ и следващо дехидриране с Pd. По аналогичен път чрез използване на метоксилиран 3-β-аминоетил-индол могат да се получат хармин и хармалин. И трите алкалоида са неразтворими във вода и трудно се разтварят в обикновените органични разтворители.





харман

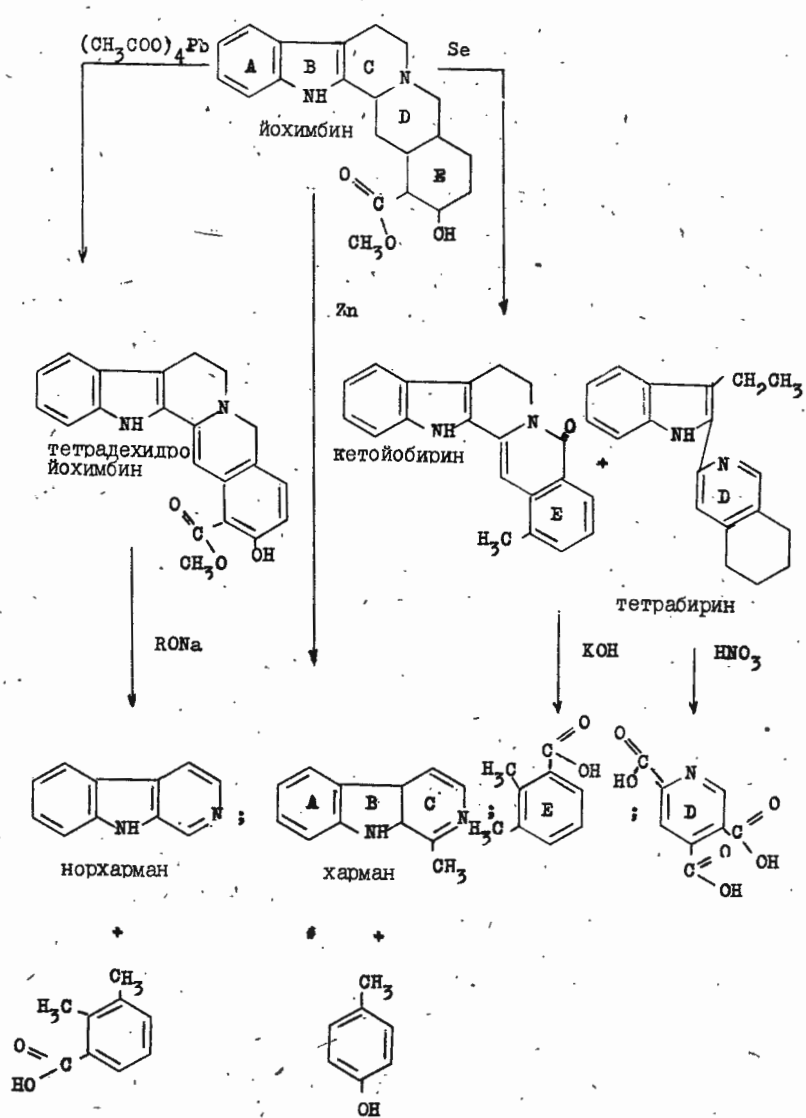
Харминът действува възбуждащо на централната нервна система, понижавя кръвното налягане и прави дишането повърхностно. Намира ограничено приложение в медицината за лечение на някои нервни заболявания /паркинсонизъм/. Хармалинът е два пъти по-токсичен от хармина и не намира приложение.

ИОХИМБИН /квебрахин/. $C_{21}H_{26}O_3N_2$.

Иохимбинът се съдържа в листата и кората на африканското дърво *Couplanthe johimbe*, от където е бил изолиран през 1896г. По-късно /1914г/ от южноамериканското растение *Quebracho blanco* е бил изолиран алкалоидът квебрахин, който както впоследствие се установява е идентичен с Иохимбина.

Иохимбинът принадлежи към сложно построените индолови алкалоиди. Структурата му беше установена при изучаване на продуктите на разпадане след реакции на дехидриране и окисление. Така, при дехидриране със селен се получава тетрабирин, който при окисление се превръща в 2,4,5-трикарбоксилова киселина на пиридина. Другият разпаден продукт от дехидрирането със селен - кетойобирин дава при окисление 2,3-диметилбензоена киселина. При дехидриране с оловен тетраацетат се получава тетрадехидро-Иохимбин / $C_{21}H_{22}O_3N_2$ /, който с алкални алколати дава норхарман / $C_{11}H_8N_2$ / и 2,3-диметилбензоена киселина.

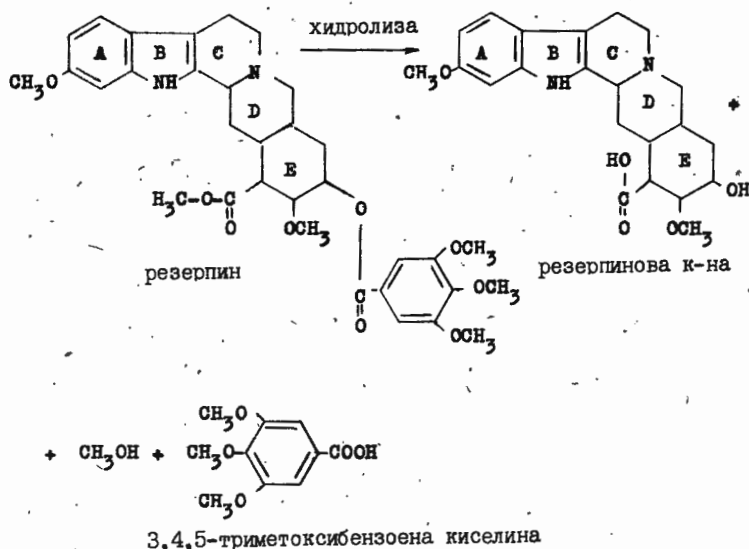
Иохимбинът кристализира от алкохолен разтвор като игли с т.т. 234 - 235°C. Разтворим е в алкохол и хлороформ. Трудно разтворим в етер. Понижава кръвното налягане и възбужда дишането. В големи дози предизвиква парализа на дихателния център. Притежава локално анестезиращо действие. Употребява се като афродизиак във ветеринарната медицина.



РЕЗЕРПИН. $C_{33}H_{40}O_9 N_2$.

В индийското растение *Rauwolfia serpentina* се намират повече от 20 родствени алкалоиди, между които и резерпинът. Последният, поради хипотензивното си действие, намери голямо приложение в медицинската практика след 1950г.

При алкална хидролиза от резерпина се отделя метилов алкохол, 3,4,5-триметоксибензоена киселина и съединението $C_{22}H_{27}O_5 N_2$, наречено резерпинова киселина. Тази киселина, метилирана с диазометан и естерифицирана с 3,4,5-триметоксибензоил хлорид, отново дава резерпин. Това показва, че при тези превръщания основният скелет на алкалоида се запазва. След провеждане на някои разпадни реакции за определяне структурата на резерпиновата киселина беже определена структурата и на самия резерпин. Тази структура беже потвърдена през 1957г със синтеза.



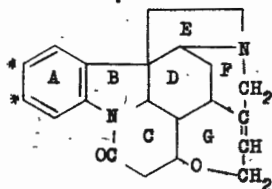
Синтезата на резерпина се оказва трудна, тъй като трябва да се има предвид пространственото разположение на заместителите в

ядро Е.

Резерпинът представлява бели кристали, малко разтворими във вода и алкохол и добре разтворими в хлороформ и оцетна киселина. Като лекарствен препарат резерпинът се употребява за понижаване на кръвното налягане и за успокояване при душевни заболявания.

СТРИХНИН / $C_{21}H_{22}O_2N_2$ / и БРУЦИН / $C_{23}H_{26}O_4N_2$ /.

Това са два много токсични алкалоида, изолирани за първи път от *Strychnos nux vomica*, растение което вирее в Индонезия и други близки острови. Поради сложната си структура тези алкалоиди са били обект на изследване на редица учени като Робинсон, Виланд, Перкин и др. Окончателната структура на стрихнина беше установена през 1945г от Робинсон. С това се докава и структурата на бруцина, който се различава от стрихнина по наличие на двете метоксилови групи на означените места в



ядрото А. За определяне на структурата на стрихнина /бруцина/ са послужили следните факти и съображения.

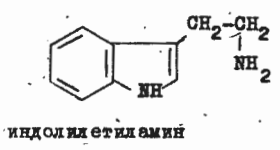
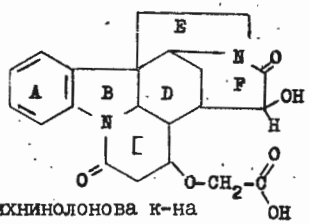
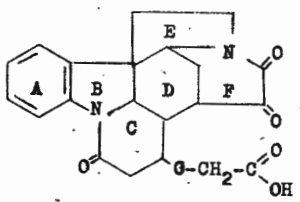
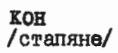
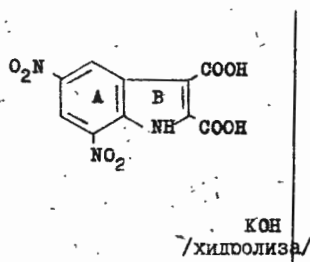
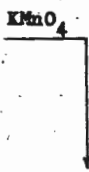
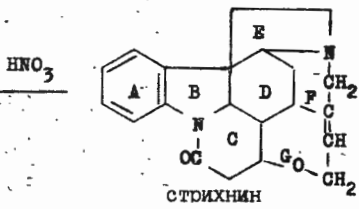
При окисление с азотна киселина стрихнинът се превръща в 5,7-динитроиндол-2,3-дикарбоксилова киселина.

При хидролиза с калиева основа от стрихнина се получава стрихнинова киселина /К-сол/, а при стапяне с калиева основа индолилетиламин.

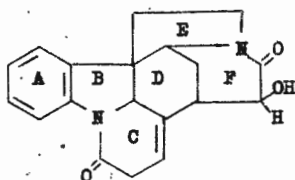
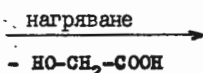
При окисление с $KMnO_4$, редукция на окисления продукт и нагряване се получава стрихнинолон.

Описаните превръщания са дадени на схемата.

Стрихнинът представлява бели кристали, малко разтворими във вода и етер, добре в бензол и алкохол. Стрихнинът е много токсичен, смъртната доза за човек е 0.03g. Причинява конвулсивно свиване на всички мускули и смъртта настъпва вследствие на



СТРИХНИНОЛОВА
киселина



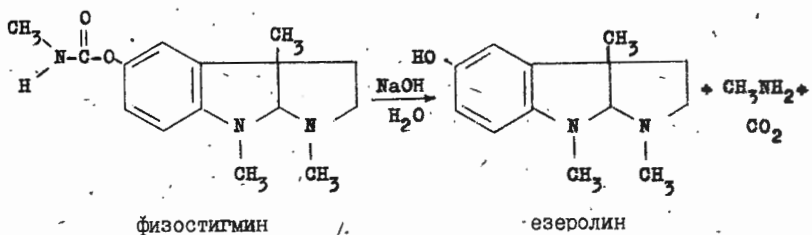
СТРИХНИНОЛОН

задушаване. Брудинът е по-малко токсичен. И двата алкалоида намират приложение като средства против вредни гризачи. В малки дози стрихнинът повишава кръвното налягане, лекува хронични разстройства на стомашно-чревния тракт и действува тонизиращо.

ФИЗОСТИГИМИН /езерин/. C₁₅H₂₁O₂N₃.

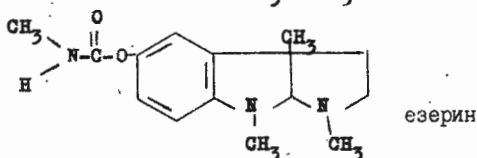
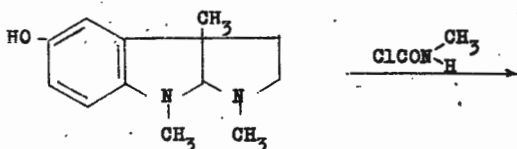
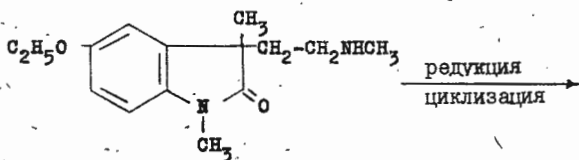
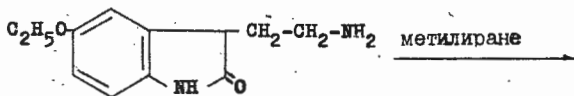
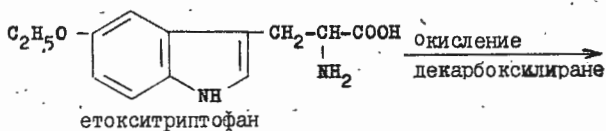
Физостигминът е изолиран от семена на растението *Faba satibarica*, което вирее в Южна Америка. Съдържанието на алкалоида в растението е много малко – около 0.1%. Физостигминът е много нетраен и при извличането му трябва да се пази от светлина, кислород и други, които го окисляват до физиологично неактивния рубрезерин.

Структурата на езерина е била изследвана през 1925г. Установено било, че при алкална хидролиза се разпада на езеролин, метиламин и въгледвуокис:

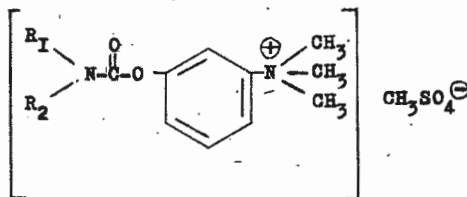


Структурата на алкалоида е доказана и чрез няколко синтети. При една от тях се излиза от етокситриптофан.

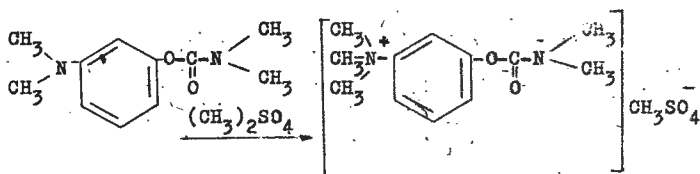
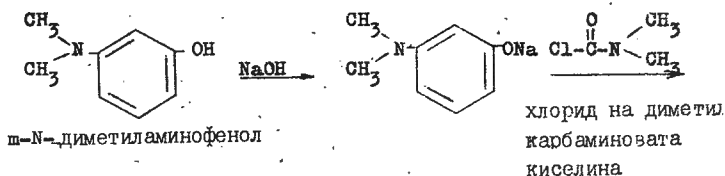
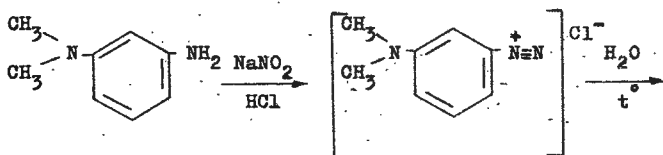
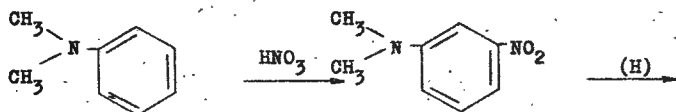
В медицината се употребява салициловата сол на физостигмина, тъй като тя е най-стабилна при окисление. Трудно се раз-



твара във вода, но е разтворима в алкохол. Алкалоидът намира приложение като антагонист на атропина, аналогично на действието на пелокарпина. Прилага се при глаукома, за свиване на зениците и намаляване на очното налягане /капки/. В някои случаи се употребява при нервно-мускулни заболявания. Поради голямото му приложение и недостатъчни количества в природните източници са потърсени синтетични аналози. Подходящи заместители са тези с обща формула :



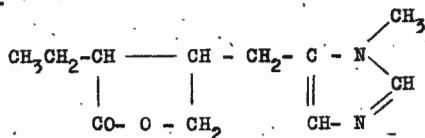
От различните производни най-близко до природния физостигмин е съединението в което $R_I = H$ и $R_2 = -CH_3$, но то е нестабилно във воден разтвор. Приложение намира по-стабилният прозерин с $R_I = -CH_3$ и $R_2 = -CH_3$. За синтеза на този аналог на физостигмина се прилага схемата :



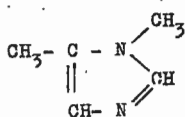
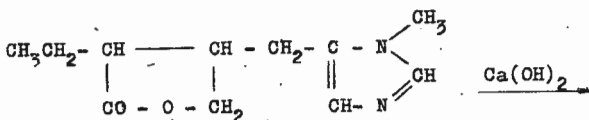
8.8. Група на имидазола. Пилокарпин $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$.

В листата на африканското растение *Pilocarpus Jaborandi* и други видове *Pilocarpus* се съдържат различни алкалоиди, от които най-голямо е количеството на пилокарпина. Общото съдър-

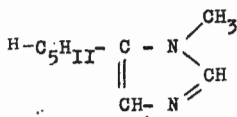
жание на алкалоиди се движи от 0.6 - 0.9%, от които 90% се падат на пилокарпина. Тъй като пилокарпинът намира приложение при глаукома, той се изолира в големи количества. От растени- ята алкалоидите се извличат с подкиснен алкохол и след това като хидрохлориди се разделят чрез фракционна кристализация или адсорбционна хроматография. За пилокарпина беше предложена структурата :



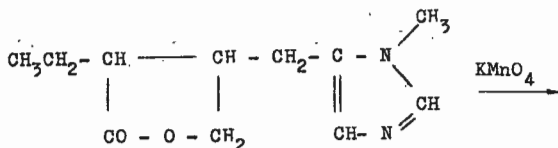
Основания за тази структура дават изследванията на продуктите, които се получават при нагриване на пилокарпина с $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и окислението му с KMnO_4 или озон.

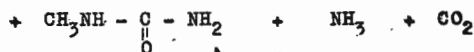
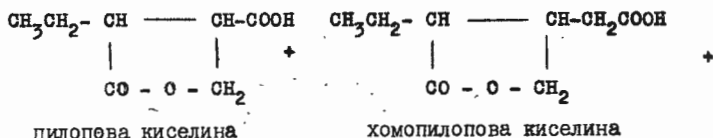


1,5-диметилимидазол

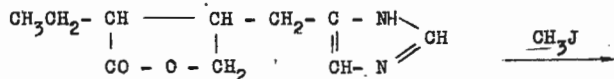
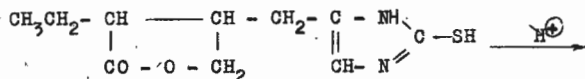
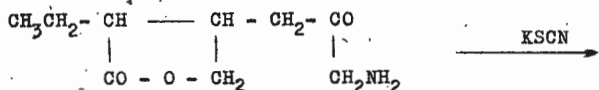
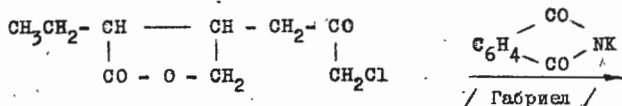
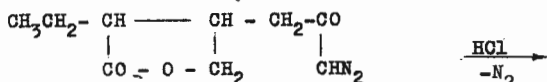
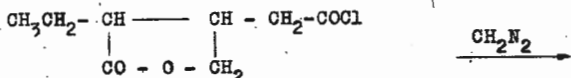


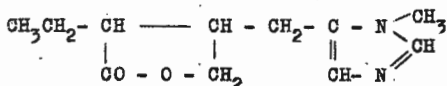
1-метил-5-н-амилимидазол





Структурата на пилоткарцина е доказана със синтеза от Преображенски, който използва като изходен продукт хлорида на хомопилоповата киселина :





пилокарпин

Пилокарпинът кристализира като игли с т.т. 34°C. Лесно се разтваря във вода, алкохол и хлороформ. Малко разтворим е в петролев етер и етер. В медицината се използва неговият хидрохлорид с т.т. 204 - 205°C. Освен в очната практика, пилокарпинът намира приложение за възбуждане на потни, слънчени и др. жлези, като противострова при отравяне с живак, олово и др.

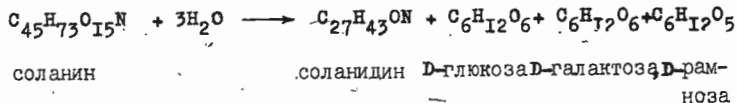
8.9. Стероидни алкалоиди. Соланин, селасонин и томатин.

Към тази група спадат алкалоиди, изолирани главно от растения от семейство картофени - Solanaceae, лилийни - Liliaceae, лютикови - Ranunculaceae и др.

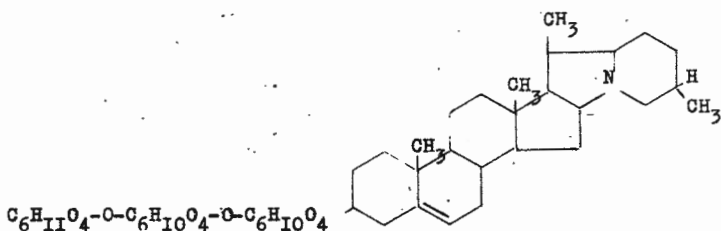
Тези алкалоиди са сложни по структура гликоалкалоиди, като агликонът има стероиден скелет. С агликона са свързани един или повече монозахаридни остатъци като глицкоза, рамноза, галактоза или други.

СОЛАНИН /соланин Т/. C₄₅H₇₃O₁₅N.

В миналото за този алкалоид бяха предложени няколко брутни формули, което се дължеше на съпровождащите получаването му в чист вид трудности. Соланинът е устойчив на алкалии, но при нагряване с разредена солна киселина се разгражда на агликона соланидин и три молекули монозахари - D-глицкоза, D-галактоза и D-рамноза.



Това подреждане на захарните остатъци е установено чрез провеждане на частични хидролизи. Структурата на соланидина беше определена в резултат на работите на Шепф, Бергел, Солтис и др. Така беше доказана и цялостната структура на соланина:

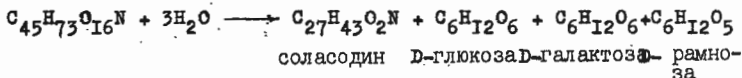


СОЛАНИН

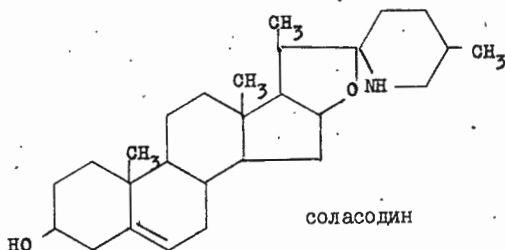
Соланинът се намира в почти всички части на обикновения картоф - *Solanum tuberosum*. Представлява бели кристали с т.т. $285^{\circ}C$ /с разлагане/. Почти не се разтвърва във вода, етер и хлороформ. Разтвърва се на горещо в алкохол.

СОЛАСОНИН /соланин S / . $C_{45}H_{73}O_{16}N$.

За първи път този гликоалкалоид е бил изолиран от *Solanum tuberosum*, а впоследствие е намерен и в други растения. При хидролиза с разредена солна киселина соласонинът дава агликона соласодин / $C_{27}H_{43}O_2N$ /, D-глюкоза, D-галактоза и D-рамноза.



И в този случай определянето на структурата на соласонина е било затруднено от сложната структура на агликона.



СОЛАСОДИН

Монозахаридните остатъци са свързани гликозидно с хидроксилната група на агликона в показания ред.

ТОМАТИН. $C_{50}H_{81}O_{21}N$.

Този алкалоид е бил изолиран през 1948г от Кун и сътр. от диворастящи домати. При хидролиза на томатина се получава агликоната томатидин, ксилоза, галактоза и две молекули глицерол.

Характерно за всички гликоалкалоиди е, че те са отровни, тъй като проявяват хемолитично действие подобно на сапонините. Понеже се срещат в растения, които се употребяват за храна, съществува опасност при повилване на тяхната концентрация да се получат масови отравяния. Такова отравяне може да настъпи например при употреба на неправилно съхранявани картофи.

9. АГРОВИОЛОГИЧНИ ПРЕПАРАТИ. КЛАСИФИКАЦИЯ.

Статистичните данни показват, че ежегодно се губи до 34% от потенциалната реколта на култивиранияте от човека растения. Причините са разнообразни и включват загуби от вредители, болести, плевели и др. Изхранването на човечеството се затруднява и от голямото нарастване на населението в някои развиващи се страни. За увеличаване на добива от земеделските култури през последните няколко десетилетия се използват средства за растителна защита, означени с общото название пестициди. Тези средства, в зависимост от предназначението си, се разделят както следва :

1. Инсектициди - средства за унищожаване на вредни насекоми, които причиняват големи вреди върху културните растения, било директно /всядни насекоми като скакалци, майски бръмбари и др./, било индиректно като преносители на много патогенни за растенията микроорганизми. При това трябва да се отчита голямата плодovitост при някои насекоми, например самка на колорадския бръмбар за един сезон дава потомство до 30 мил. екземпляри.

2. Фунгициди - средства за борба срещу болести по растенията, включително срещу спори и мицел на гъбички. Известни са бедствия, причинени от масови заболявания на културни растения като "картофеният глад" в Ирландия, 30%-ната загуба от реколтата на пшеница в Канада през 1954г и др.

3. Хербициди - средства за унищожаване на плевелите. Трябва да се отчете, че плевелите са по-жизнеспособни от кул-

турните растения, размножават се по-бързо и консумират повече хранителни вещества от почвата. По тези причини плевелите снижават силно очакваните добиви от-земяделските култури.

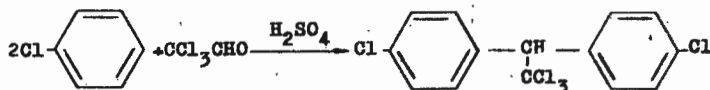
4. Регулатори на растежа на растенията. Тези химични средства се причисляват също към пестицидите и предизвикват желани морфологични изменения в културните растения, като лесно вкореняване, однородност на плодовете по размери, улесняване на брането и сортирането им и т.н.

9.1. Инсектициди.

Търсенето на подходящи препарати е съпроводено с трудности по няколко причини. Необходимо е при лабораторни условия да се отглеждат съответни опитни насекоми, които се третират директно с препаратите, като съедновременно се следи за ефекта на действието им. От друга страна с тези препарати се пръскат растения и пак се следи за влиянието им върху насекомите. Много важни показатели за инсектицидите са перистентност /устойчивост спрямо природните условия/, кумулиране в организмите, токсичност за човека и животните и т.н. Всичко това е причина примерно от 10,000 изследвани съединения само едно да намери практическо приложение.

9.1.1. Халогенирани въглеводороди.

Съдържащите халоген въглеводороди са значително по-токсични за насекомите от самите въглеводороди. На тази основа са намерили приложение хлор- и бромсъдържащи алифатни съединения като метилбромид, 1,2-дихлоретан, 1,2-дихлорпропан и др. След 1940г намери широко приложение ДДТ /4,4'-дихлор-дифенил-трихлоретан/, инсектицид с висока ефективност и широк спектър на действие. За периода 1950 - 1972г употребеното количество ДДТ е било над 4.5 мил. тона. Обикновено инсектицидът се получава от хлорбензол и хлорал :

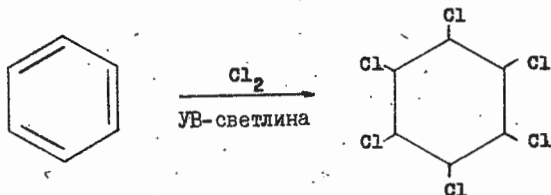


Необходимият за синтеза хлорал се получава чрез хлориране на етанол в присъствие на вода :



Техническият препарат ДДТ представлява смес от съединения в която 75 - 76% е притежаващият инсектицидни свойства изомер. ДДТ се разтваря малко във вода, добре се разтваря в органични разтворители като ароматни въглеводороди, кетони, естери и др. Употребява се за борба срещу различни насекоми-вредители на селскостопанските култури.

От многобройните изследвани халогенсъдържащи съединения голямо приложение намери хексахлордиклохексанът /хексахлоран/. Този инсектицид се получава главно чрез фотохимично хлориране на бензол :



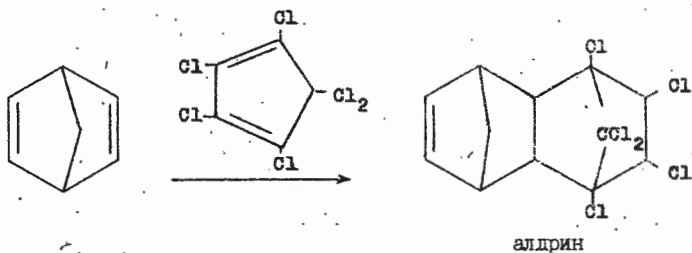
Полученият продукт представлява смес от осем стереоизомера, от които с най-активни инсектицидни свойства се отличава β -изомера. Той може да се изолира от сместа с помощта на органични разтворители.

Хексахлоранът е кристално вещество, почти не се разтваря във вода, но добре се разтваря в органични разтворители като бензол, хлороформ, дихлоретан и др. Употребява се срещу различни вредители.

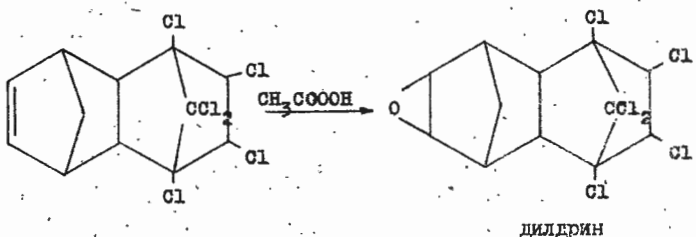
Друга група инсектициди принадлежат към групата на полихлорциклодиените. Основен продукт за тяхната синтеза е хексахлорциклопентадиенът, който е токсичен за човека и животните както фосгена.

Препаратът алдрия се получава чрез реакция на Дилс-Алдер:



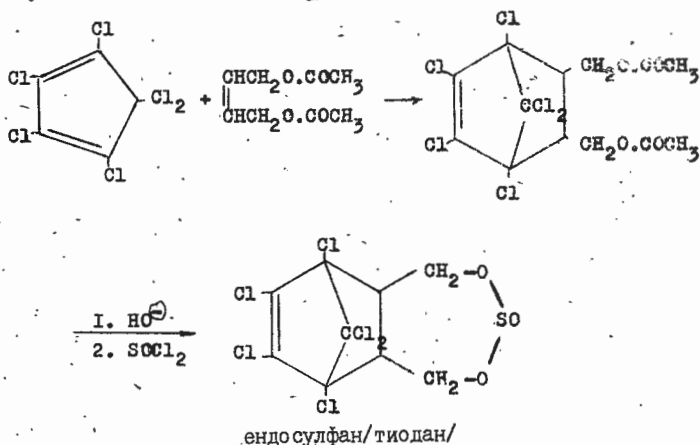


Близък по строеж е препаратът дилдрин, който се получава с добив 90% при окисление на алдрин с пероцетна киселина.



Алдринът и дилдринът са силно токсични инсектициди. Употребяват се срещу скакалци и обитаващи почвата вредители.

Друг инсектицид от същата група е ендосулфан /тиодан/.



Почти не се разтваря във вода, добре се разтваря в ацетон, бензол, дихлоретан и други органични разтворители. Силно токсичен инсектицид. Употребява се освен срещу вредни насекоми и срещу мимки и шъхове. Успешно се прилага за борба против вредителите по памука.

Вероятният механизъм на действие на хлорсъдържащите инсектициди е, че те блокират пренасянето на нервните импулси при насекомите чрез нарушаване на преноса на натриевите и калциевите катиони през нервните мембрани. Тъй като тези съединения не притежават характерни токсични групи, трябва да се приеме, че молекулата на съединението действа като цяло.

В началото на приложението на описаните инсектициди се считаха, че те не решават въпроса за борбата срещу увреждащите селскостопанските култури насекоми, тъй като са високо ефективни и евтини. Но поради голямата персистентност от една страна и поради способността да се разтварят в мазнини, което довежда до натрупването им в животни и птици, а от там и у хора, след 1970г много хлорсъдържащи инсектициди бяха забранени в някои страни и заменени с други по-безвредни препарати.

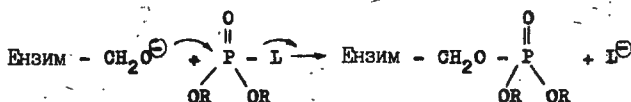
9.1.2. Фосфорорганични съединения. Паратхон, хлорофос, дихлорофос, мелатхон и димазинон.

Органичните производни на фосфора са едни от най-важните пестициди, като голяма част от тях са инсектициди. От намерените приложения фосфорорганични съединения трябва да се посочат производните на фосфористата, трифосфористата, фосфорната, тиофосфорната и други фосфорни киселини. Като по-важни и ценни техни свойства трябва да се отбележат: а/ високата инсектицидна активност, съпроводена с широк спектър на действие; б/широките граници на персистентност на съединенията, при разлагането на които в различни живи организми не се образуват токсични за човека и животните продукти; в/относително бързото метаболитно превръщане в организмите на гръбначните, отсъствие на способност да се натрупват в тъканите им, а също така малка, или пълно отсъствие на хронична токсичност; г/бързото разрушаване в почвата; д/системното действие на редица инсектицидни препарати и др.

Като недостатък на фосфорорганичните съединения трябва да се отбележи острата токсичност за млекопитаещите, което

изисква вземането на специални мерки за безопасност при употребата им. Намерени са фосфорорганични инсектициди със значителни токсични свойства, а освен това се прилагат и специални препаративни форми, които осигуряват безопасното им приложение.

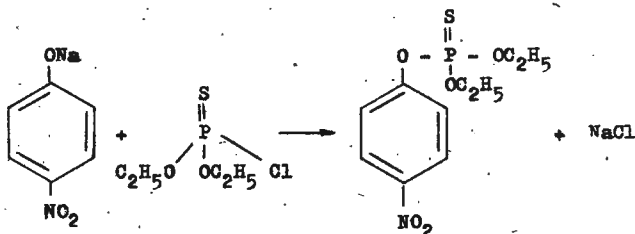
Токсичното действие на фосфорорганичните инсектициди, както към различните насекоми така и спрямо млекопитаещите, се дължи на блокирането /фосфорилиране/ на ацетилхолинестеразата. Блокираният ензим не може да предизвика хидролиза на ацетилхолина, което от своя страна е причина за спиране на предаването на нервните импулси. Схематично инхибирането на холинестеразата може да се представи :



При това се вижда, че токсифорната група е фосфорилиращата, а останалата част от молекулата означена с L трябва да притежава отрицателен заряд за да бъде носител на токсифорната група.

ПАРАТИОН /тиофос/.

Един от първите широко прилаган контактен инсектицид с широк спектър на действие е паратиона. При него L представлява p-нитрофенолатен анион :

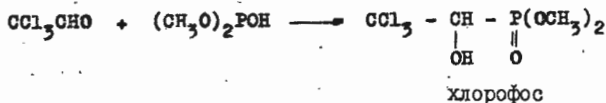


Други инсектициди от тази група са :

ХЛОРОФОС.

Добре разтворим във вода /12.3%/, добре разтворим и в

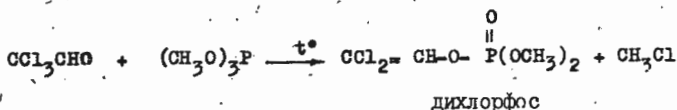
органични разтворители като хлороформ, бензол и др. Лесно се разлага на светлина и в алкална среда. Получава се по схемата:



Употребява се срещу вредители на дъревца, памук, бобови растения, захарно цвекло и др.

ДИХЛОРОФОС /дихлорофос/.

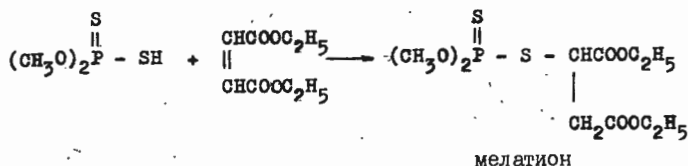
Разтворим във вода до 1%. Добре се разтваря в бензол, метанол, ацетон и др. Сравнително бързо се хидролизира в кисела и алкална среда. Получава се от хлорал по дадената схема:



Използва се срещу вредители по грозде, ябълки, цитрусови плодове, зеле и др.

МЕЛАТИОН /карбофос/.

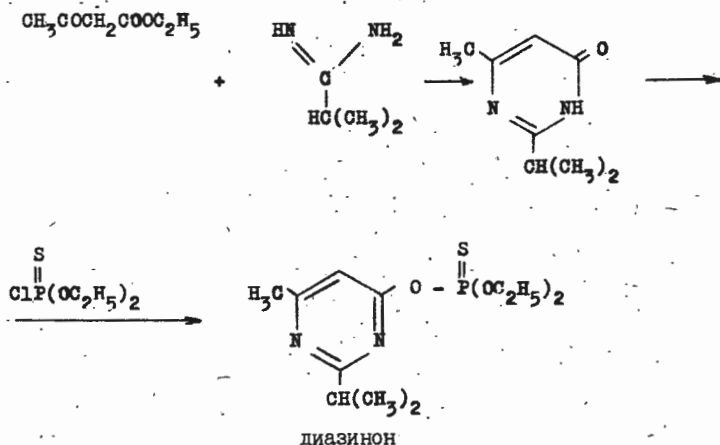
Разтваря се малко във вода - 150 mg/l, добре се разтваря в етанол, ацетон и други органични разтворители. В присъствие на желязни соли от него се получава силно токсичния изокарбофос.



Мелатионът намира приложение срещу вредители по плодни и зеленчукови култури, а също и за борба срещу скакалци.

ДИАЗИНОН /базудин/.

Представява малко разтворимо във вода масло /40mg/l / и добре разтворим в ацетон, бензол и други органични разтворители. Неустойчиво съединение спрямо киселини и основи.

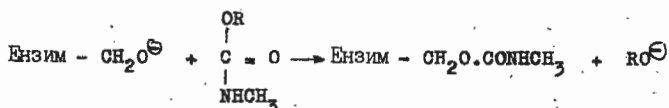


Диазинонът намира голямо приложение, освен при шодни и зеленчукови култури и при житните растения.

Фосфорорганичните инсектициди намират голямо приложение в селското стопанство поради широкия им спектър на действие, висока ефективност и сравнително лесното хидролизиране на токсифорната група, което от своя страна премахва проблема перистентност, характерен за хлорсъдържащите пестициди. Голямото им приложение от друга страна, намалява до известна степен тяхната ефективност поради факта, че нараства броят на резистентните към тях насекоми.

9.1.3. Карбамати. Карбарил, пиримикарб и алдикарб.

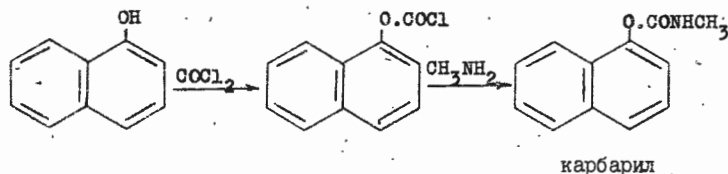
Производните на карбаминовата киселина / H_2NCOOH / намират приложение като инсектициди след като беше установено блокиращото им действие, подобно на фосфорорганичните съединения върху ацетилхолинестеразата. В този случай, обаче, токсифорна се явява карбамилната група.



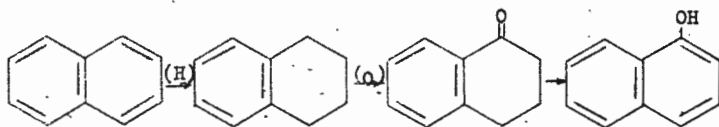
И при този механизъм на действие се блокира активния център на ензима, но за разлика от фосфорорганичните съединения за ефективните инсектицидни свойства от значение е природата на отделящата се група RO^- . От производните на карбаминовата киселина приложение намират главно три вида естери: арилкарбамати, хетероарилкарбамати и карбамоилксими, от които ще бъде разглеждан по един представител.

КАРБАРИЛ /севин/

Вял кристален продукт, устойчив при стайна температура спрямо вода, кислорода на въздуха и светлина. В алкална среда бързо се хидролизира, поради което не е съвместим с препарати, които имат алкална реакция. Спада към арилкарбаматите и се получава от α -нафтол :



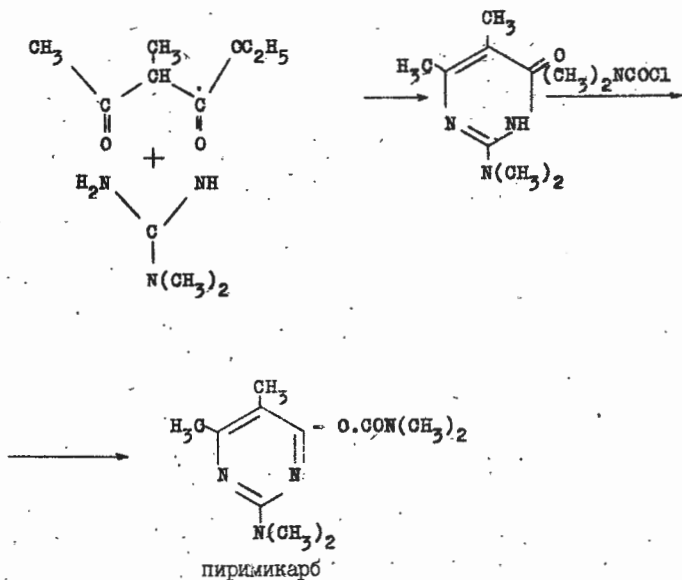
Може да се получи и при взаимодействие на α -нафтол с метил-изоцианат. При това α -нафтолет не трябва да е получен от α -нафтиламин, тъй като последният съдържа силно канцерогенен β -нафтиламин. Препоръчва се α -нафтолет да се получи от нафталин :



Успешно се използва срещу много насекоми, но най-вече като заместител на ДДТ при вредители по памука, ябълките, царевичата и др. След неговата употреба се размножават много паяци, поради което се препоръчва прилагането му съвместно с акарициди.

ПИРИМИКАРБ /пиримор/.

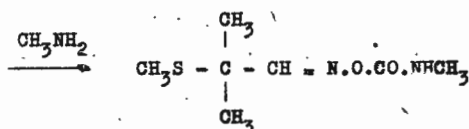
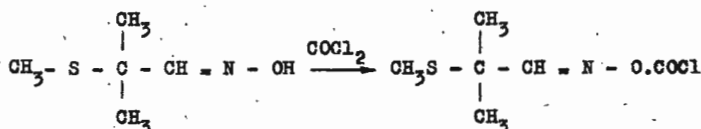
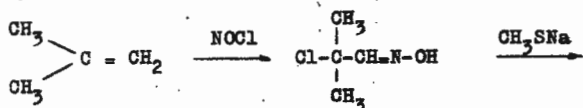
Спада към хетероарилкарбаматите. Малко се разтвара във вода, обаче солите му със силни киселини са добре разтворими във вода. Добре се разтвара в органични разтворители. Получава се от метилацетоцетов естер и *N,N*-диметилгуанидин:



Употребява се срещу насекоми, които пренасят вируси най-вече при картофите.

АЛДИКАРБ /темих/.

Спада към карбамоилноксидите. Бяло кристално вещество, което се разтвара във вода - 6g/l. В органични разтворители се разтвара от 12% до 44%.



алдикарб

От големия брой предложени карбамати са намерили приложение само някои от тях, тъй като много от тези съединения притежават значителна токсичност за гръбначните животни. Някои карбамати унищожават и червеи, които повреждат корените на растенията.

9.1.4. Инсектициди от растителен произход.

Никотин и пиретрини.

Към тази група спадат екстрахирани от растения инсектициди като никотин, пиретрини, динерини и др. Много от тези екстракти се употребяват в бита под формата на аерозолни препарати против мухи, комари и др. насекоми, какъвто е препаратът "пиретрум". Посочените препарати не намират особено приложение в селското стопанство, поради малката им устойчивост при полски условия и поради сравнително високата им цена.

9.2. Фунгициди.

Масови заболявания на културни растения са оставили дълбоки следи в историята на човечеството. Така, известен е "картофеният глад" в Ирландия, поради заболяване на картофите в

тази страна през 1845г, унищожаването на кафеената реколта на о-в Цейлон, унищожаването на житната реколта в Канада и т.н. Всичко това е наложило прилагането на синтетични химични средства за защита на растенията от болести, наречени фунгициди. Независимо, че много от заболяванията на растенията могат да се предотвратят чрез селекция на съдите и чрез прилагане на подходящи агротехнически мероприятия, използването на фунгициди в днешно време е необходимо.

Според начина на действие фунгицидите се разделят на контактни и системни. Контактните образуват защитен слой върху листата, стъблата или семената на растенията. Обаче този слой се отмива, например от дъжд, а от друга страна тези фунгициди не могат да лекуват веднъж заболели растения. Системните фунгициди действуват по друг механизъм - те попадат в проводящите тъкани на растенията и нямат изброените недостатъци.

9.2.1. Контактни фунгициди. Бордоска течност, каломел, тирам, набам, цинеб, манеб, фолцид, каптан, дихлофлуанид и додин.

БОРДОСКА ТЕЧНОСТ / $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{Ca}(\text{OH})_2$ /.

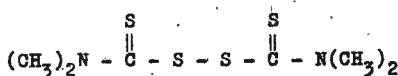
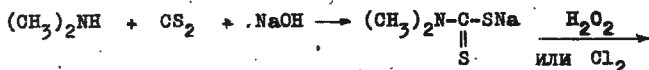
Непрозрачна течност, която се приготвява преди употребата чрез смесване на варно мляко и меден сулфат. Започва да се употребява от 1885г главно срещу болести по лозята /мана/. Преимущество на препарата е, че е малко токсичен за пчелите. Употребява се срещу болести по ябълки, круши, праскови, цитрусови плодове, картофи, домати, краставици, лук и др. Напоследък се използват по-слабо кородиращи вещества като $3\text{Cu}(\text{OH})_2$.

CuCl_2 . Намират приложение и други неорганични контактни фунгициди като сяра, сяра обработена с $\text{Ca}(\text{OH})_2$, каломел (Hg_2Cl_2) органичоживачни съединения и др. Спрямо сярата са чувствителни някои плодни дървета като ябълки и круши, а живачните съединения са силно токсични, което ограничава приложението им.

Около Втората световна война беше открито фунгицидното действие на някои производни на дитиокарбаминовата киселина - H_2NCSSH , които намериха приложение.

ТИРАМ /тиурам, ТМТД/.

Бели или кремави кристали, неразтворими във вода, добре разтворими в хлороформ, ацетон и други органични разтворители. Получава се от диметиламин, сяровъглерод и натриева основа :

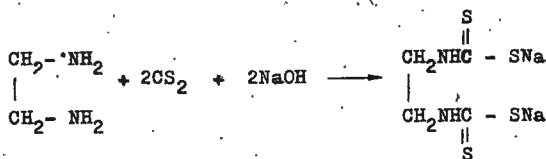


тирам

Употребява се за обработка на семена против комплексни причинители на болести по зърнени, зърненобобови, технически и зеленчукови култури.

НАБАМ /парцет/.

Твърдо вещество, разтворимо във вода /20%/. Средно токсичен фунгицид, при прилагането му трябва да се пазят лигавиците и очите. Получава се от 1,2-диаминоетан, сяровъглерод и натриева основа :

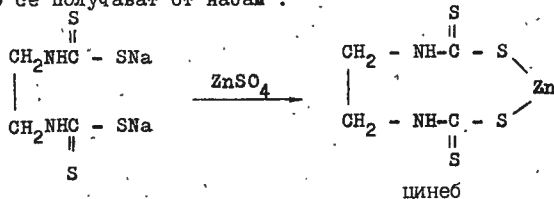


набам

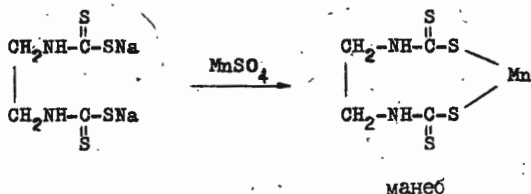
Използва се за пръскане на ябълки, круши, сливи, праскови, вишни, лозя, домати, картофи и др. Поради изгарящо действие не се прилага при вегетиращи растения.

ЦИНЕБ и МАНЕБ.

Това са цинково и манганово производно на дитиокарбамат, които се получават от набам :

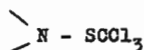


цинеб

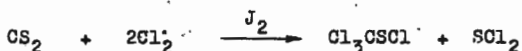


Посочените препарати притежават аналогични на набама свойства, но действуват по-мекко и могат да се прилагат и при вегетиращи растения.

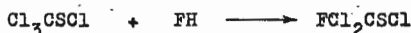
При изследването на съединения с различни функционални групи било установено, че притежаващите трихлорметилсулфенил-амидна група имат силно фунгицидно действие.



Такава група се вкарва в определени съединения чрез сулфенил-халогениди, като например трихлорметилсулфенилхлорид, който се получава от сяровъглерод и хлор.

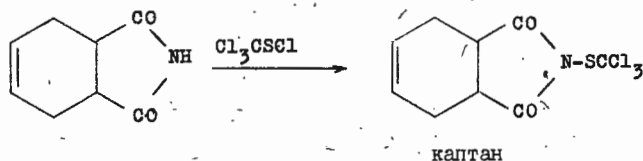


Ако полученият продукт се обработи с флуороводород, се получава флуордихлорметилсулфенилхлорид, който също се употребява за вкарване на активна фунгицидна група.



КАПТАН.

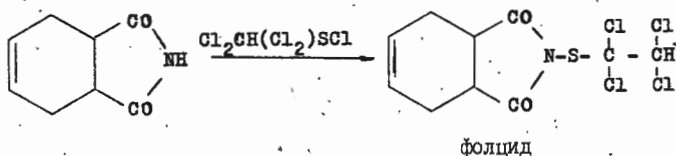
Бял кристален продукт без миризма. Техническият продукт има жълт или сив цвят с характерна миризма. Малко разтворим е във вода и органични разтворители. Получава се от бутадиев и фталов анхидрид :



Каптанът дразни лигавиците и очите. С него се пръскат по време на вегетация ябълки, круши, лозя, картофи, домати и др. Разлага се в почвата за 1 - 1.5 месеца.

ФОЛЦИД /дифлотаф/.

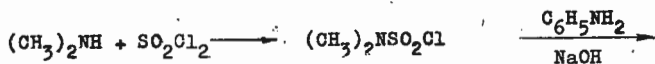
Бели кристали, нерастворими във вода, могат да се получат разтвори в ацетон - 4.5% и в толуол - 2.5%. Получава се от тетраидрофталимид.

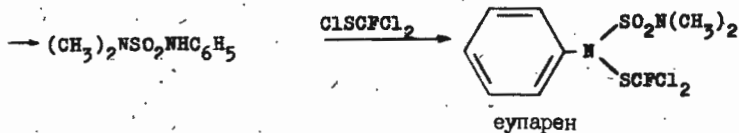


Употребява се за борба с болести по ябълки, круши, череши, лозя и други.

БУПАРЕН /дихлофуанид/.

Бели кристали със специфична миризма. Не се разтваря във вода. В органични разтворители се разтваря - 15g/l в метанол, 70g/l в ксиол. Получава се от диметиламин и сулфурилхлорид :



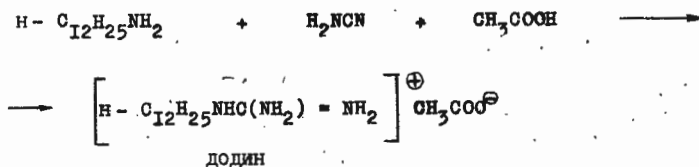


Препаратът дразни лигавиците, но не е токсичен за пчелите.
Употребява се против болести по лозята.

Приложение като фунгициди намират и някои производни на гуанидина.

ДОДИН /ципрекс/.

Кристално вещество с ниска температура на топене - 36°C.
Добре се разтваря в етанол.



Дразни лигавиците, употребява се за пръскане на ябълки и круши по време на вегетация.

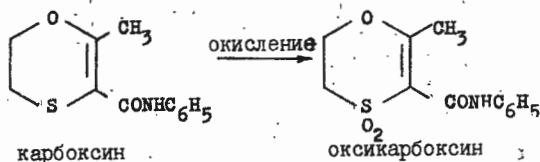
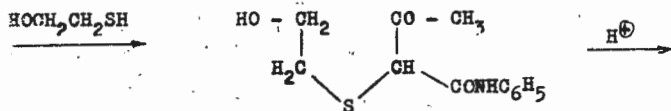
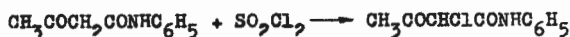
9.2.2. Системни фунгициди. Карбоксин, оксикарбоксин, тридеморф, диметиримол и етиримол.

Много по ефективни от контактните фунгициди са системните фунгициди, които постъпват в проводящите тъкани и системи на растенията, действуват по-продължително и могат да лекуват вече настъпили заболявания.

КАРБОКСИН /витавакс/.

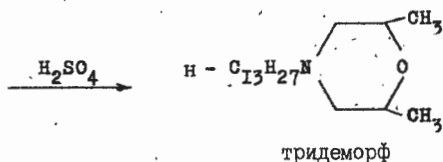
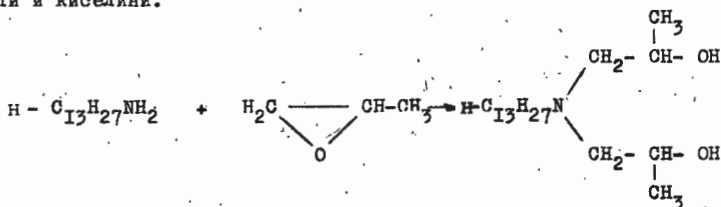
Практически неразтворим във вода, разтваря се в много органични разтворители. Като изходен продукт за получаването му служи анилидът на ацетоцетната киселина.

При окисление на карбоксина с периселина се получава неговия аналог оксикарбоксин. И двата препарата са малко токсични и намират приложение за третиране на семена.



ТРИДЕМОФ /каликсин/.

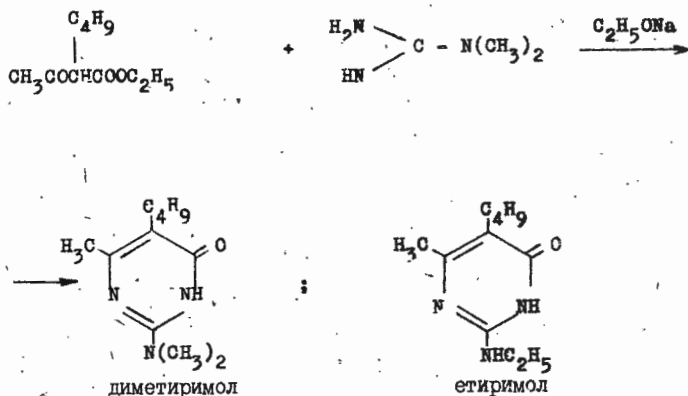
Светложълта течност със специфична миризма. Във вода се разтваря 0.1g/l, но добре се разтваря в органични разтворители и киселини.



Получени са и намират приложение фунгициди - производни на пиримидините.

ДИМЕТИРИМОЛ /милкарб/.

Бяло кристално вещество без миризма. Разтвара се 1.2g/l във вода, 65g/l в етанол, 45g/l в ацетон. Получава се от N,N - диметилгуанидин и бутилацетоцетов естер.



Средно токсичен пестицид. Употребява се при заболявания на захарното цвекло и зърнени култури. Ефективен е чрез напръскване и чрез внасяне в почвата. Ако при синтеза вместо N,N - диметилгуанидин се употреби N - етилгуанидин се получава етиримол. Този препарат не е вреден за пчели и се употребява за третиране на семена.

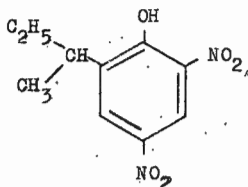
9.2.3. Фунгицидни антибиотици.

След откриването и прилагането на ефективни антибиотици в чованната медицина и животновъдството, бяха проведени многобройни изследвания с цел намиране на антибиотици, които да бъдат ефективни в растениевъдството. Може да се каже, че до сега антибиотиците не са намерили голямо приложение срещу заболяванията при растенията. Стрептомицинът е бил приложен при заболявания на крушовите дървета. В Япония са намерили приложение в селското стопанство антибиотиците бластицидин и касурамицин.

9.3. Хербициди. Диносеб, ИОК, 2,4-Д, 2М-4Х, мекопроб, дикамба, пиклорам, пропанид, манурон, симазин, атразин, паркват, дикват, дихлобенил, хлортиамид.

Първите химични препарати, които бяха използвани за унищожаване на растения нямаха избирателно действие, а действуваша тотално на всички растения. Те се използваха за почистване на терени, за отваряне на пътища и т.н. Някои от тези съединения, като тези на арсена, притежават голяма токсичност, а други, като някои отпадни продукти на химическата промишленост, се употребяваха в много големи количества, което не може да се позволи съгласно днешните ни представи за използване на пестициди. Един от първите употребявани хербициди е NaClO_3 за повсеместно унищожаване на растения. Той е нетраен и лесно се отмива от почвата. Първият хербицид с избирателно действие е сярната киселина, която унищожавала широколистни плевели, а не е действувала на зърнените култури с остри и покрити с восък листа.

ДИНОСЕБ /хивертокс/.



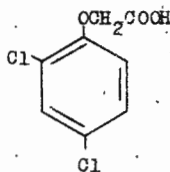
Жълто кристално вещество с т.т. 38 - 40°C. Във вода се разтвора 50mg/l, добре в етанол и други органични разтворители. Той е един от първите употребени органични хербициди. Токсичен е за пчели и други насекоми. Използва се за унищожаване на плевели по житните растения. Има и инсектицидно действие, особено срещу зимуващи по плодните дървета насекоми. Впоследствие беше намерено, че алкилдинитрофенолите имат токсично действие и върху млекопитаещите, което ограничава приложението на диносеба.

ИОК /индолил/оцетна киселина, 2-/3-индолил/оцетна киселина/.



Бяло кристално вещество, почти нерастворимо във вода, но добре се разтваря в органични разтворители. Средно токсичен пестицид. Индолилоцетната киселина е хетероауксин и силно стимулира растежа на растенията. Счита се, че ако се третира растението /плевела/ с голямо количество хетероауксин, то ще започне много бързо да расте и ще загине. Впоследствие се установи, че растенията регулират съдържанието на хетероауксин по метаболитен път и тези вещества не могат да служат като хербициди. При търсенето на нови хербициди през 1940г бяха синтезирани аналози на ИОК, които имат бавно метаболитно превръщане и могат вече да служат като хербициди. Такива са :

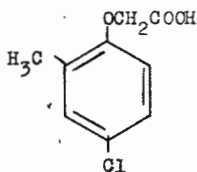
2,4-Д /2,4-дихлорфеноксицетна киселина/



2,4-Д

Бяло кристално вещество с разтворимост във вода 540mg/l и 1300mg/l в етанол. Използва се срещу плевели по зърнени култури.

2М-4Х /2-метил-4-хлорфеноксицетна киселина.

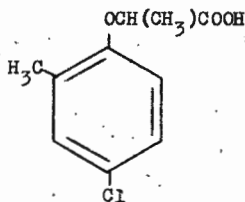


2М-4Х

Бяло кристално вещество, което се разтваря във вода 1.5g/l, в етанол 1.53g/l. В практиката се употребяват добре

растворимите натриева и калиева сол на 2М-4Х. Счита се за средно токсичен пестицид. Малко токсичен за пчели и диви животни. Прилага се срещу плесели по пшеница, ръж, ечемик, ориз и др. Действа по-меко от 2,4-Д. След като се установи, че 2,4-Д и 2М-4Х действуват върху широколистни растения /плевели/ и не действуват на тревисти растения /зърнени култури/, се синтезираха многобройни аналози, за да се изследват за хербицидно действие. Така беше намерен препаратът 2М-4ХП.

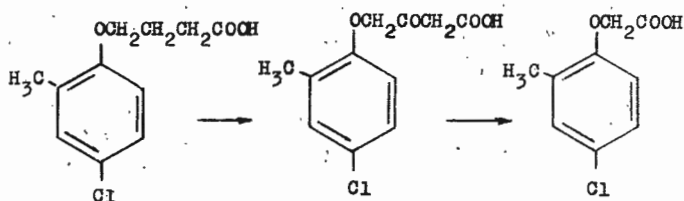
2М-4ХП /мекопроб/



2М-4ХП

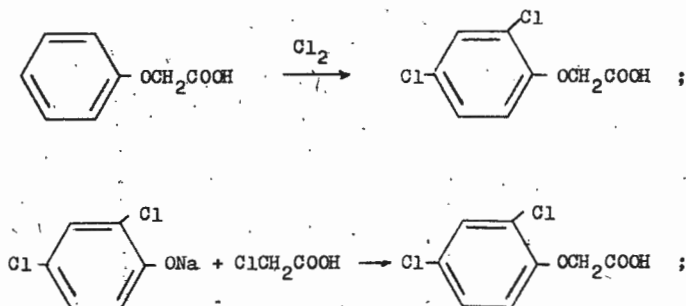
Било кристално вещество, което се разтваря във вода 620 mg/l, добре се разтваря в алкохол и ароматни въглеводороди. И при него добре разтворими са алкалните му соли. Малко токсичен за пчели и полезни насекоми. Употребява се срещу устойчиви на 2,4-Д и 2М-4Д плесели по пшеница, овес, ръж, ечемик и др. Беше установен интересен факт, а именно че аналогът на 2М-4ХП с права верига не е активен хербицид. Нещо повече, установи се, че от съединенията с обща формула $ArO(CH_2)_nCOOH$ хербицидно действие притежават само тези при които n е нечетно число. Този факт се обяснява с така нареченото " β окисление", вследствие на което някои растения бързо превръщат дълги вериги с нечетен брой n в феноксиопетни аналози, които притежават хербицидни свойства. Така например 2-метил-4-хлорфеноксимаслената киселина вследствие на " β окисление" се превръща в активния 2М-4Х.

Някои растения са неспособни да извършват " β окисление", поради което те се явяват устойчиви на действието на 2-метил-4-хлорфеноксимаслената киселина, тъй като не я превръщат в активния 2М-4Х. Това дава възможност за избирателно действие



на препарати спрямо растения, които могат, съответно не могат, да предизвикват "β окисление". Възможностите за избирателно действие се увеличиха след като се установи, че някои растения имат способността да синтезират по-висши хомолози на феноксимаслената киселина.

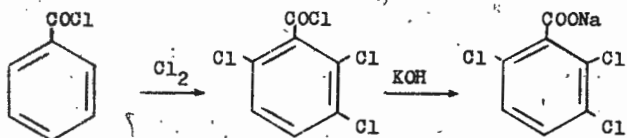
Получаването на различните производни на феноксикарбоксилни киселини се осъществява по различни методи. Така, 2,4-Д може да се получи чрез хлориране на феноксицетна киселина или чрез взаимодействие на натриев 2,4-дихлорфенолат и хлороцетна киселина:



От прилаганите в селското стопанство хербициди могат да се споменат следните :

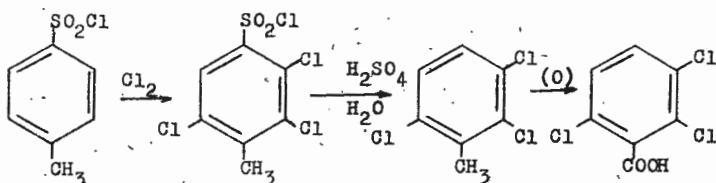
2,3,6-ТРИХЛОРБЕНЗОЕНА КИСЕЛИНА.

Вяло кристално вещество с т.т. 126°C. Малко се разтваря във вода и органични разтворители. Получава се от бензилхлорид, но с примеси от изомери :



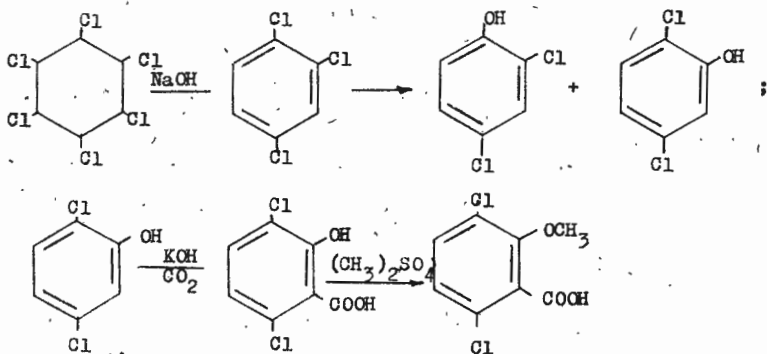
Осапуването на киселиния хлорид освен с натриева или калиева основа може да се извърши и с амини, при което се получават добре разтворими соли.

По-чист краен продукт се получава по схемата :



ДИКАМБА /банвел Д/

Бяло кристално вещество с т.т. 114–116°C. Малко се разтваря във вода, но добре в органични разтворители. Солите му с алкални и органични основи се разтварят добре във вода. Получава се най-изгодно от хексахлоран ;

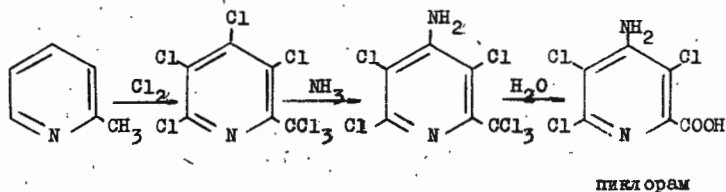


дикамба

Дикамба се прилага при многогодишни плевели. Ефективен е за борба с плевели, устойчиви спрямо 2,4-Д и 2М-4Х.

ПИКЛОРАМ /тордон/

Бяло кристално съединение с разтворимост 430mg/l във вода, 19.2g/l в ацетон. Той е един от най-ефективните хербициди производни на пиридина. Получава се от 2-метилпиридин:

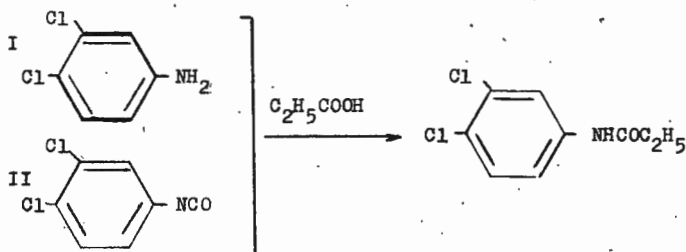


Не е токсичен за пчели и други полезни насекоми и птици. Пиклорамът е ефективен срещу едногодишни и многогодишни плевели.

При търсенето на нови хербициди беше обърнато внимание да се търсят съединения, които да не са вредни за млекопитаещите. В тази връзка беше разглеждано инхибирането на типичен процес при растенията, а именно фотохимичното отделяне на кислород от водата, който е стадий от фотосинтезата и който няма нищо общо с млекопитаещите организми. Вещества, които са инхибитори на този процес и са малко токсични за тошокръвните спадат към групите амиди, производни на карбамида и триазини, от които ще бъде разглеждан по един представител.

ПРОПАНИД.

Бяло кристално вещество с т.т. 91 - 92°C. Разтворимост във вода 200mg/l, добре се разтваря в органични разтворители.

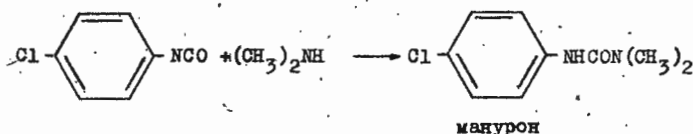


В промишлеността се прилага получаването на пропанид от ди-хлоранилин и пропионова киселина /I/, докато вторият метод/II/ дава по-чист продукт. Препаратът е ефективен срещу кокошото просо при оризовите насаждения. Оризът не се влияе от третирането, тъй като пропанидът бързо се хидролизира в него до безвредно съединение.

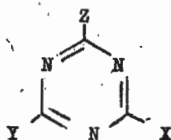
При производните на карбамида повечето препарати имат обща формула $R'NHCONHR''$, в която R' е алкилова група, а R'' - алкилова или метоксилова група.

МАНУРОН.

Бяло кристално вещество с т.т. 176 - 177°C. Разтваря се във вода 230mg/l. Добре се разтваря в органични разтворители като хлорбензол и хлорирани въглеводороди.



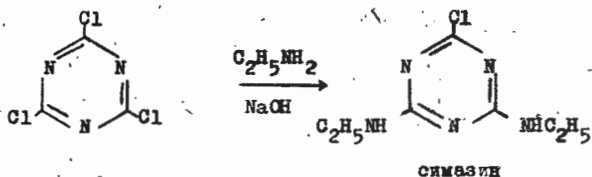
Хербицидите от групата на триазините имат обща формула:



където X и Y са алкиламино или диалкиламино групи, а Z обикновено е $-\text{Cl}$, $-\text{OCH}_3$, или $-\text{SCH}_3$. По-важни хербициди от тази група са следните :

СИМАЗИН.

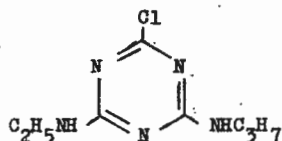
Бяло кристално вещество с т.т. 227 - 228°C. Разтворимост във вода 5mg/l, в метанол 300mg/l, в хлороформ 900mg/l. Не дразни кожата, малко токсичен пестицид. Получава се от цианурхлорид и етиламин. Притежава широк спектър на действие и голяма продължителност на съхранение. Обработени участъци със симазин не трябва да се засаждат с чувствителни растения. Упо-



трябва се срещу шевели при даревица, дитрусови плодове, лозя, рови, лавандула и др. При голяма концентрация може да отстрани цялата растителност /аеродруми/.

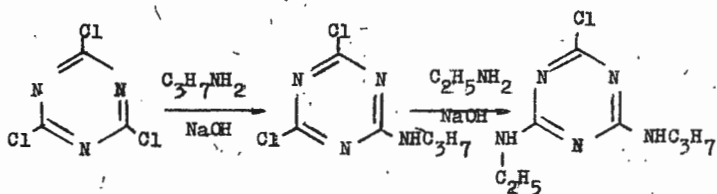
АТРАЗИН.

Бяло кристално вещество с т.т. 173 - 175°C. Разтвъря се във вода 33mg/l, добре се разтвъря в органични разтворители.



атразин

Препаратът се получава като на цианурхлорид се действа с изопропиламин и етиламин :

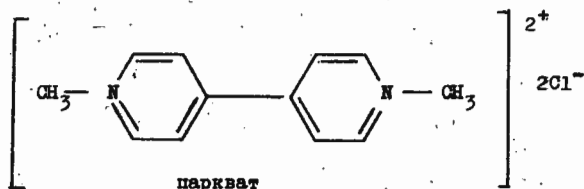


Последните два препарата са особено ефективни при даревицата, тъй като тя произвежда ензими, които хидролизират хлора в тези съединения и ги прави безвредни за самата нея.

В последно време броят на хербицидите нараства твърде много и е невъзможно да бъдат разглеждани всичките. Ще споменем само някои от тях :

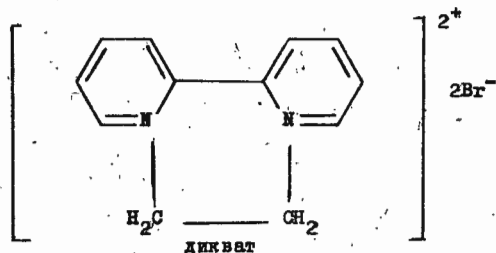
ПАРАКВАТ.

Употребява се главно като контактен хербицид за борба с нежеланата растителност.



ДИКВАТ /реглон/.

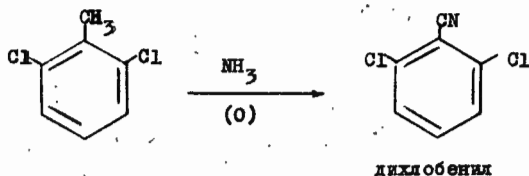
Бяло кристално вещество, което се разлага над 300°C . Хигроскопичен е и във вода се разтваря 700g/l . Не се разтваря в хидрофобни органични разтворители.



Препаратът се получава при взаимодействие на дипиридил с диброметан. Употребява се като хербицид и десикант.

ДИХЛОБЕНИЛ /2,6-дихлорбензонитрил/.

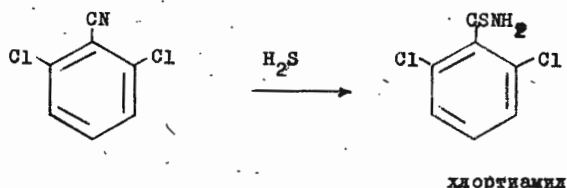
Бяло кристално вещество с т.т. 145°C . Малко се разтваря във вода - 10mg/l , добре се разтваря в органични разтворители. Получава се чрез окислително аминирание на дихлортолуол.



Използва се като ефективен избирателен фунгицид главно срещу едногодишни плесели.

ХЛОРТИАМИД /префикс/

Бяло кристално вещество с т.т. 151 – 152°C. Разтворимост във вода 940mg/l. Нетраен е в алкални разтвори. Получава се от дихлорбензил чрез взаимодействие със сяроводород :

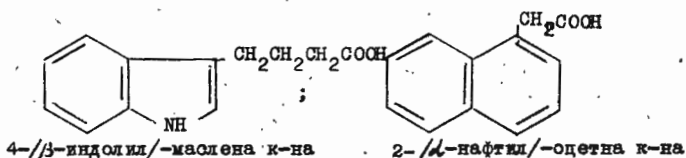


Употребява се срещу плесели по ориза, а също и в градини.

Борбата срещу плеселите продължава и се усложнява, тъй като вследствие третирането с химични средства миркоклистните плесели почти изчезват, но се появяват тревни плесели, различни на зърнените култури.

9.4. Регулатори на растежа на растенията. 2-*M*-нафтил/-оцетна к-на, 4- β -индолил/-маслена к-на, етрак и хлорекват.

Възможността да се използват химични средства, които да въздействуват на растежа на растенията отдавна е обект на проучвания от страна на химици и биолози. Решаването на този въпрос е много важно от икономическа гледна точка. Има се предвид постигане на еднородност на плодовете по зрелост и големина, улесняване брането на плодовете чрез отслабване на връзките между тях и растението в периода на зрелост и т.н. Едно от тези химични средства е ИОК, която беше разглеждана при хербицидите. Структурни аналози на ИОК са 2-*M*-нафтил/-оцетна киселина и 4- β -индолил/-маслена киселина.

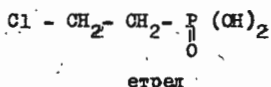


Тези растежни стимулатори се използват за коренообразуване при размножаване без семена.

В по-ново време се оказва, че етиленът е растителен регулатор с разнообразно действие. Така, в един случай той забавя растежа, в други ускорява опадането на листата, цветовете и плодовете, стимулира цъфтежа и т.н. Той като самият етилен е непрiloжим, като препарат се използват негови съединения.

ЕТРЕЛ.

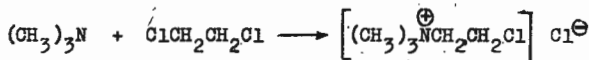
Твърдо вещество с т.т. 74 - 75°C, добре разтворимо във вода.



Етрелът действа на растенията като ускорява зреенето на плодовете, поради отделянето на етилен след разпадането на препарата.

ХЛОРМЕКВАТ.

Вяло кристално вещество с температура на разлагане около 245°C. Добре разтворим във вода - около 74%, добре се разтваря в алкохол, ацетон и малко във въглеродороди. Получава се от триметиламин и дихлоретан :



хлормекват

Намира приложение за предпазване на житните растения от полевгане като скъсява дължината на стъблата им.

В заключение трябва да се каже, че химичните средства за регулиране на растежа на растенията едва сега започват по-масово да се използват, например в цветопроизводството, тютюн-производството и т.н.

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

Предговор	стр.
1. Биологични свойства на органичните съединения.	
1.1. Връзка между структура и химични свойства, фармакологична и биологична активност на органични съединения.	2
1.2. Изходни суровини за получаване на биологично активни съединения, тяхното изолиране и пречистване	5
1.3. Установяване на структурата на биологично активни съединения	9
1.4. Контрол и анализ на биологично активни съединения	15
2. Липиди.	19
2.1. Масни киселини, мазнини и восъци.	20
2.2. Фосфо- и сфинголипиди. Мембрани.	23
2.3. Стероиди. Стероли и жлъчни киселини.	29
2.4. Простагландини.	38
3. Терпени.	41
3.1. Монотерпени. Алифатни, моноциклични и бициклични.	41
3.2. Сескитерпени. Алифатни, моноциклични и бициклични.	50
3.3. Ди-, три- и политерпени.	52
4. Гликозиди. Сърдечни гликозиди.	52
5. Хормони.	58
5.1. Механизъм на хормоналното регулиране.	58
5.2. Хормони от групата на ароматните амини. Адреналин и тироксин	60
5.3. Хормони с пептидна структура.	64
5.3.1. Хормони изолирани от хипоталамуса. Тиролиберин и соматостатин.	64
5.3.2. Хормони изолирани от предния дял на хипофизата. Кортикотропин/адреналокортикотропен хормон-АКТХ/, соматотропин и тиреотропин	65
5.3.3. Хормони изолирани от задния дял на хипофизата. Вазопресин и окситоцин.	67
5.3.4. Други пептидни хормони. Паратхормон, гастрин, глизкагон и инсулин.	68

5.4. Стероидни хормони.	72
5.4.1. Кортикостероидни хормони. Кортизол, алдостерон и кортикостерон.	72
5.4.2. Хормони от полови жлези.	78
5.4.2.1. Андрогени. Андростерон, дехидроандросте- рон, тестостерон и метилтестостерон. Син- тетични и полусинтетични мъжки хормони. Анаболни препарати.	79
5.4.2.2. Естрогени. Естрон, естрадиол, естриол. Синтетични и полусинтетични женски хормони.	83
5.4.2.3. Гестогени. Прогестерон и синтетични аналози.	86
6. Витамини.	
6.1. Алифатни. Витамин С, витамин В ₃ /коензим А/.	88
6.2. Алициклени. Витамин Д ₂ , Д ₃ и А.	92
6.3. Ароматни. Витамин К ₁ и К ₂	98
6.4. Хетероциклени. Витамин Е, витамин РР/коензим НАД ⁺ , витамин В ₆ , витамин В ₁ , витамин Н, витамин В ₂ /ФМН и ФАД/ и витамин В ₁₂ .	101
6.5. Авитаминоза, хиповитаминоза и хипервитаминоза.	120
7. Антибиотици. Класификация.	122
7.1. Алициклени антибиотици. Тетрациклини. Полусинтетични тетрациклини.	126
7.2. Ароматни антибиотици. Хлоромицетин /хлорам- феникол/.	130
7.3. Хетероциклени антибиотици.	132
7.3.1. Пеницилини. Видове. Получаване на 6-АПК. Полусинтетични пеницилини.	132
7.3.2. Цефалоспорици. 7-АЦК и 7-АДЦК. Полусинтетични цефалоспорици.	136
7.4. Гликозидни антибиотици.	142
7.4.1. Стрептомицици.	142
7.4.2. Аминогликозидни антибиотици. Канамицин, неомицин, гентамицин и тобрамицин.	144
7.5. Макролидни антибиотици. Еритромицици А, В и С, олеандомицин и тилозин.	148
7.6. Анзамицици. Рифамицици.	153
7.7. Полиенови антибиотици. Нистатин, амфотерицин В и микохептин.	156

7.8. Противотуморни антибиотици.	159
7.8.1. Производни на ауреоловата к-на. Оливомицин.	161
7.8.2. Антрациклинови антибиотици. Рубомицин, адриамицин, карминомицин.	162
7.8.3. Производни на 5,8-хинолидион. Брунеомицин.	164
7.8.4. Актиномицини. Дактиномицин.	165
7.8.5. Други противотуморни антибиотици. Саркомицин и азасерин.	166
7.9. Полипептидни антибиотици. Грамицидин С, полимиксин, ристомицин и бацитрацин.	167
8. Алкалоиди. Изолиране и класификация.	174
8.1. Група на ароматни, арилалифатни и други амини. Капсаицин, тирамин, ефедрин, мецкалин, колхицин и сферофизин.	177
8.2. Група на пиперидина и пиридина. Кониин, N-метил- кониин, β -коницеин, конхидрин, псевдоконхидрин, анабазин, никотин, пиперин, лобелин.	186
8.3. Група на алкалоиди съдържащи кондензирани пиперидиново с пиролидиново ядро. Атропин, скопо- ламин, кокаин/синтетични аналози/, псевдо- пелетиерин.	199
8.4. Група на хинолизина и хинолизидина. Лупинин, спартеин, цитизин и др.	208
8.5. Група на хинолина. Хинин, цинхонин и други сродни алкалоиди.	212
8.6. Група на изохинолина. Папаверин, наркотин, котарнин, морфин, кодеин, дионин и тебаин.	219
8.7. Група на индола. Харман, хармин, хармалин, Исихимбин, резерпин, стрихнин, бруцин и фиво- стигмин. Синтетични производни.	231
8.8. Група на имидазола. Пилокарпин.	239
8.9. Стероидни алкалоиди. Соланин, соласонин и томати.	242
9. Агробиологични препарати. Класификация.	244
9.1. Инсектициди.	245
9.1.1. Халогенирани въглеродороди. ДДТ, хексахлоран, алдрин, дилдрин и ендосулфан.	245
9.1.2. Фосфорорганични съединения. Паратион, хлоро- фос, дихлорофос, мелатион и диазинон.	248

7.8.	Противотуморни антибиотици.	159
7.8.1.	Производни на ауреоловата к-на. Оливомицин.	161
7.8.2.	Антрациклинови антибиотици. Рубомицин, адриамицин, карминомицин.	162
7.8.3.	Производни на 5,8-хинолиндион. Врунеомицин.	164
7.8.4.	Актиномицини. Дактиномицин.	165
7.8.5.	Други противотуморни антибиотици. Саркомицин и азасерин.	166
7.9.	Полипептидни антибиотици. Грамицидин С, полимиксин, ристомидин и бацитрацин.	167
8.	Алкалоиди. Изолиране и класификация.	174
8.1.	Група на ароматни, арилалкилатни и други амини. Капсаицин, тирамин, ефедрин, мецкалин, колхицин и сферофизин.	177
8.2.	Група на пиперидина и пиридина. Кониин, N-метил- кониин, β -коницеин, конхидрин, псевдоконхидрин, анабазин, никотин, пиперин, лобелин.	186
8.3.	Група на алкалоиди съдържащи кондензирани пиперидиново с пиролидиново ядро. Атропин, скопо- ламин, кокаин/синтетични аналози/, псевдо- пелетиерин.	199
8.4.	Група на хинолизина и хинолизидина. Лупинин, спартеин, цитизин и др.	208
8.5.	Група на хинолина. Хинин, цинхонин и други сродни алкалоиди.	212
8.6.	Група на изохинолина. Папаверин, наркотин, котарнин, морфин, кодеин, дионин и тебаин.	219
8.7.	Група на индола. Харман, хармин, хармалин, Исихимбин, резерпин, стрихнин, бруцин и физо- стигмин. Синтетични производни.	231
8.8.	Група на имидазола. Пилокарпин.	239
8.9.	Стероидни алкалоиди. Соланин, соласонин и томати.	242
9.	Агробиологични препарати. Класификация.	244
9.1.	Инсектициди.	245
9.1.1.	Халогенирани въглеродороди. ДДТ, хексахлоран, алдрин, дieldрин и ендосулфан.	245
9.1.2.	Фосфорорганични съединения. Паратион, хлоро- фос, дихлорофос, мелатион и диазинон.	248

9.1.3. Карбамати. Карбарил, пиримикарб и алдикарб.	251
9.1.4. Инсектициди от растителен произход. Никотин и пиретрини.	254
9.2. Фунгициди.	254
9.2.1. Контактни фунгициди. Бордоска течност, каломел, тирам, набам, цинеб, манеб, фолпид, каптан, дихлофлуанид и додин.	255
9.2.2. Системни фунгициди. Карбоксин, оксикарбоксин, тридеморф, диметиримол и етиримол.	259
9.2.3. Фунгицидни антибиотици.	261
9.3. Хербициди. Диносеб, ИОК, 2,4-Д, 2К-4Х, меко- проб, трихлорбензоена киселина, дикамба, пикло- рам, пропанид, манурон, симазин, атразин, паркват, дикват, дихлобенил и хлоргамид.	262
9.4. Регулатори на растежа на растенията. 2- <i>n</i> -наф- тил/-оцетна киселина, 4- β -индолил/-маслена ки- селина, етрел и хлормекват.	271

ЛИТЕРАТУРА

1. Органична химия - Л.Янков и др. I и II ч., Техника 1982г
2. Начала органической химии - А.Н.Несмеянов I и II ч. Москва 1969г
3. Органична химия - Э.Хауптман, Наука и искусство 1985г
4. Фармацевтическая химия - В.Т.Беликов, Москва 1985г
5. Биологическая химия - И.В.Савицкий, Вища школа, Киев 1982г
6. Прикладная биохимия - Э.Э.Бружман, Москва 1981г
7. Промышленная органическая химия - Дж.Тедер, А.Нехвтал, Москва 1977г
8. Основы биохимии - Д.Филиппович, Москва 1985г
9. Основы биохимии - А.Ленинджер I, II и III т., Москва 1985г
10. Биохимия - Л.Страйер I, II и III т., Москва 1984г
11. Химия растительных алкалоидов - Т.Генри, Москва 1956г
12. Химия алкалоидов - А.Орехов, Москва 1955г
13. Основы учения об антибиотиках - Н.Егоров, Москва 1986г
14. Антибиотики группы аминогликозидов - С.М.Навашин, Москва 1977г
15. Химия стероидных гормонов - И.Н.Назаров, Л.Д.Бергельсон, Москва 1955г
16. Химия витаминов - В.М.Березовский, Москва 1973г
17. Пестициды - Н.Н.Мелников, Москва 1987г
18. Пенициллины и цефалоспорины - А.Н.Климов, Москва 1972г