

Sinteza i svojstva efedrina

Rotar, Marta

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:265785>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Marta Rotar

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

SINTEZA I SVOJSTVA EFEDRINA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Željka Car

Zagreb, 2023.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

28. lipnja 2023.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

8. rujna 2023.

Mentor rada: doc. dr. sc. Željka Car

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Efedrin i njegova primjena	1
1.2. Struktura i svojstva efedrina.....	1
1.3. Izolacija efedrina iz prirodnog materijala.....	4
<i>1.3.1. Superkrična fluidna ekstrakcija</i>	<i>5</i>
1.4. Biološka aktivnost efedrina	6
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	7
2.1. Sinteza efedrina.....	7
<i>2.1.1. Priprava optički aktivnog efedrina iz benzaldehida.....</i>	<i>7</i>
<i>2.1.2. Kemijska sinteza racamičnog efedrina iz propanske kiseline</i>	<i>8</i>
<i>2.1.3. Biosinteza efedrina</i>	<i>9</i>
2.2. Postupci rezolucije racemičnog efedrina	10
2.3. Reakcije efedrina.....	12
<i>2.3.1. Ciklizacija efedrina.....</i>	<i>12</i>
<i>2.3.2. Reakcije s izocijanatom</i>	<i>13</i>
<i>2.3.3. Reakcije s tiocijanatom.....</i>	<i>14</i>
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XV

§ Sažetak

Efedrin je alkaloid izoliran iz biljaka roda *Ephedra*. Biljka „Ma-Huang“ najbolji je izvor efedrina, a velike su količine njegovih derivata, primjerice, pseudoefedrina, *N*-metilefedrina, *N*-metilpseudoefedrina, norefedrina i norpseudoefedrina dobivene upravo iz ove biljke. Efedrin je jedan od četiri stereoizomera 1-fenil-2-(metilamino)propan-1-ola, aminoalkohola koji posjeduje dva kiralna ugljikova atoma. Prema dogovoru, par se enantiomera 1-fenil-2-(metilamino)propan-1-ola apsolutne konfiguracije (1*R*,2*S*)-(–) i (1*S*,2*R*)-(+) označava kao efedrin, dok se preostali par enantiomera (1*R*,2*R*)-(–) i (1*S*,2*S*)-(+) naziva pseudoefedrin. Njemu slični spojevi, koji na dušikovu atomu imaju vodikov atom umjesto metilne skupine, nazivaju se norefedrini. Svoju primjenu našao je u medicini, a aktivnost postiže kao agonist izravnim vezanjem na α - i β -adrenergičke receptore te neizravnim putem čime doprinosi oslobađanju norepinefrina (noradrenalina) iz pričuve. Ima utjecaj na središnji živčani sustav, uzrokuje kontrakciju krvnih žila, porast arterijskog tlaka te širenje bronha pa se često koristi kao bronhospazmolitik. Efedrin i pseudoefedrin prisutni su u biljkama u obliku soli raznih organskih kiselina. Iz toga razloga bolje se ekstrahiraju otapalima veće polarnosti. Kao alternativa za njihovu izolaciju iz prirodnih materijala, zbog toksičnosti organskih otapala i opasnosti za okoliš, koristi se superkritična fluidna ekstrakcija. Zbog ograničene količine biljaka i zbog niskog iskorištenja izolacije, razvijene su razne metode sinteze efedrina. Kemoenzimskom sintezom iz benzaldehida dobije se čisti (–)-efedrin, no ova metoda ne osigurava visoko iskorištenje. U sintezi u kojoj se kao polazni materijal koristi propanska kiselina kao konačni produkt dobije se racemat kojeg je potrebno razdvojiti na optičke izomere. Biosinteza je još jedan način dobivanja efedrina. Dokazano je da benzilni fragment ugljikovog skeleta ovog spoja potječe od benzaldehida izvedenog iz aminokiseline fenilalanina, a fragment od dva ugljikova atoma potječe od piruvata. Ciklizacijom efedrina u različite heterocikle dobivaju se novi spojevi koji posjeduju neku vrstu biološke aktivnosti. Na taj se način razni derivati efedrina mogu primijeniti u medicinske svrhe. Neki od tih heterocikla pokazuju različite biološke učinke na središnji živčani sustav, djeluju protuupalno i antimikrobno.

§ 1. UVOD

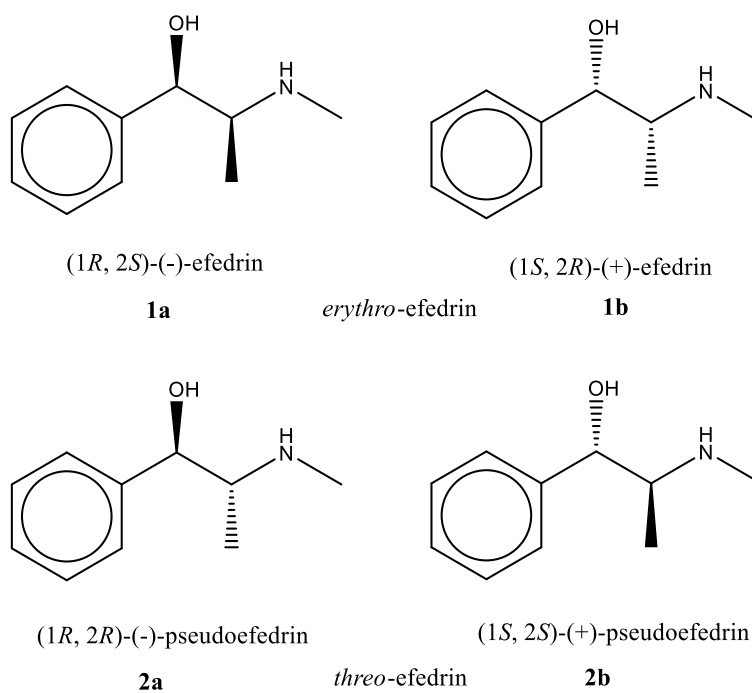
1.1. Efedrin i njegova primjena

Kemijski gledano, efedrin je alkaloid s feniletilaminskim skeletom prisutan u biljnim vrstama roda *Ephedra*. Japanski kemičar G. Yamanashi prvi je put izolirao efedrin 1885. godine iz biljke *Ephedra sinica*, a zatim ga je Nagai Nagayoshi pročistio 1887. godine.¹ Ekstrakti biljaka iz roda *Ephedra* tradicionalno su korišteni u Kini kao sredstva protiv astme te kao srčani stimulansi.² Danas je efedrin, posebno njegov (-)-stereoizomer, lijek klasificiran kao simpatomimetik te ima široku primjenu u medicini. Svojim farmakološkim svojstvima i strukturom blizak je epinefrinu (adrenalinu). Naime, stimulira α - i β -adrenergičke receptore i uzrokuje kontrakciju krvnih žila, porast arterijskog tlaka te širenje bronha, a koristan je u liječenju hipotenzije (sniženog krvnog tlaka) izazvane spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Koristio se u medicinske svrhe protiv peludne groznice, bronhijalne astme te protiv periodične nesvjesticke uzrokovane srčanom aritmijom visokog stupnja koja rezultira gubitkom spontane cirkulacije, poznatom pod nazivom Stokes-Adamov sindrom. Prolazi krvno-moždanu i placentarnu barijeru (barijera posteljice ili placente) te ima učinak na središnji živčani sustav, smanjuje umor, nesanicu i glad.³ Zbog suženja glatkih mišića putem vezanja na α -receptore i dilatacije bronha, većina simpatomimetika, uključujući efedrin, učinkovito djeluje na smanjenje alergijskih simptoma. Moderna kemija bavi se razvojem novih sintetskih metoda za proizvodnju lijekova i antibiotika visoke optičke čistoće, što zahtijeva katalizatore i kiralne reagense koji mogu kontrolirati stereokemiju produkata reakcije. Efedrin i njegovi derivati naširoko se koriste kao kiralna pomoćna sredstva u asimetričnoj sintezi. Tioli, sulfidi i disulfidi dobiveni iz efedrina dokazano su vrlo dobri kiralni katalizatori.⁴

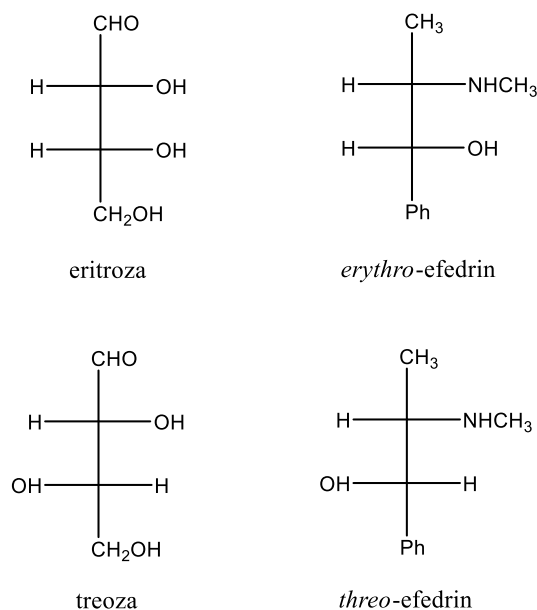
1.2. Struktura i svojstva efedrina

Efedrin (1-fenil-2-(metilamino)propan-1-ol) je alkaloid i pripada vrsti supstituiranih amfetamina. Posjeduje dva kiralna ugljikova atoma te uz efedrin nalazimo još tri njegova stereoizomera (slika 1). Kiralnost je u biološkim sustavima od velikog značaja jer su u enzimima i receptorima za lijekove aktivna mjesta kiralna i stupaju u interakciju samo s

molekulama specifične konfiguracije. Prema dogovoru, par enantiomera apsolutne konfiguracije (1*R*,2*S*)-(-) i (1*S*,2*R*)-(+) dobiva naziv efedrin (**1a**, **1b**, slika 1), dok je preostali par enantiomera konfiguracije (1*R*,2*R*)-(-) i (1*S*,2*S*)-(+) poznat pod nazivom pseudoefedrin (**2a**, **2b**, slika 1). (1*R*,2*S*)-(-)- i (1*S*,2*R*)-(+)-efedrin mogu se označiti stereokemijskom oznakom *erythro*, a stereoizomeri pseudoefedrina oznakom *threo*. Ove stereokemijske oznake potječu od monosaharida eritroze, u čijoj su Fischerovoj projekciji OH skupine na oba asimetrična ugljikova atoma jednako usmjerene, te treoze kod koje su te skupine različito usmjerene (slika 2). Oznake *erythro* i *threo* koristimo u imenovanju diastereomera s dva susjedna asimetrična ugljikova atoma. Prefiksom *erythro*- označuje se diastereomer u čijoj su Fischerovoj projekciji jednake skupine na istoj strani molekule, a prefiks *threo*- znači da su slične skupine na različitim stranama Fischerove projekcije.⁵ U zastarjelom D/L sustavu, (+)-efedrin se naziva i D-efedrin, a (-)-efedrin L-efedrin.² Efedrin može izomerizirati u pseudoefedrin acilacijom ili kuhanjem s HCl (*w* = 25 %), a utvrđeno je da je ova promjena reverzibilna.⁴

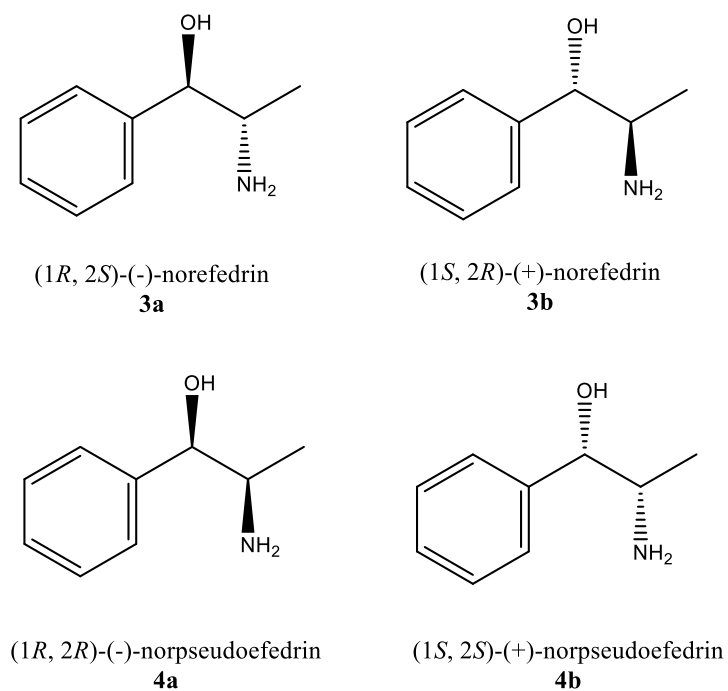


Slika 1. Strukturne formule stereoizomera efedrina.



Slika 2. Usporedba struktura *erythro*- i *threo*-efedrina sa strukturama monosaharida eritroze i treoze. Spojevi su prikazani Fischerovim projekcijskim formulama.

Derivat efedrina koji na dušikovu atomu ima vodikov atom umjesto metilne skupine naziva se norefedrin (2-amino-1-fenilpropan-1-ol), a strukturne formule njegovih stereoizomera prikazane su na slici 3.



Slika 3. Strukturne formule stereoizomera norefedrina.

Optički aktivne tvari imaju sposobnost zakretanja ravnine polarizirane svjetlosti, a ona je posljedica asimetričnosti u strukturi molekule. Takva svojstva imaju i efedrin i njegovi stereoizomeri. Kut zakretanja α može se izmjeriti za svaku optički aktivnu tvar polarimetrom kod određene temperature i valne duljine (uobičajeno D-linija natrijeve lampe, $\lambda = 589$ nm). Iz vrijednosti izmjenenog kuta, masene koncentracije uzorka i duljine kivete u koju se stavlja otopina uzorka računa se specifični kut zakretanja ($[\alpha]_D$). Fizikalna svojstva, temperatura taljenja (*t.t.*) i specifični kut zakretanja ($[\alpha]_D$), efedrina i pseudoefedrina dani su radi usporedbe u tablici 1.

Tablica 1. Fizikalna svojstva (1*R*, 2*S*)-(-)-efedrin i (1*R*, 2*R*)-(-)-pseudoefedrin.⁴

	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)-(-)-efedrin		(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-(-)-pseudoefedrin	
	Neprotonirani oblik spoja	Hidroklorid	Neprotonirani oblik spoja	Hidroklorid
<i>t.t.</i> / °C	37 – 39	216 – 220	118 – 120	185 – 188
$[\alpha]_D$	-41°	-34°	-51°	-62°

Enantiomeri efedrina imaju istu temperaturu taljenja, a specifični kut zakretanja razlikuje se samo u predznaku. S druge strane, diastereoizomeri efedrina očituju se u različitim prikazanim fizikalnim svojstvima.

1.3. Izolacija efedrina iz prirodnog materijala

Efedrin i pseudoefedrin nalaze se u raznim vrstama biljaka iz roda *Ephedra*. Postotak mješavine alkaloida u biljkama roda *Ephedra* uvelike varira ovisno o biljnoj vrsti, vremenu sakupljanja biljaka i uvjetima rasta. Kod svih vrsta prevladava efedrin, osim kod vrste *Ephedra intermedia* u kojoj je uglavnom zastupljen pseudoefedrin te se iz tog razloga ta vrsta ne koristi u industriji. Efedrin i pseudoefedrin prisutni su u biljkama u obliku soli raznih organskih kiselina, zbog čega su u ovom slučaju potpuno primjenjivi načini prerade biljne sirovine uobičajeni za alkaloidne. U procesu razvoja postupka za kvantitativno određivanje efedrina i pseudoefedrina u biljkama istražena je ekstrakcija ukupnih alkaloida iz biljke roda *Ephedra* različitim otapalima. Ispitana su sljedeća otapala: dikloretnan, benzen, kloroform, toluen, klorbenzen, etilni i izopropilni alkoholi, te vodene otopine mineralnih kiselina različitih koncentracija. Najboljim se pokazao

kloroform zalužen do pH 10,0-12,0.⁶ Alkaloidi prisutni u ovim biljkama mogu se izolirati destilacijom vodenom parom no zbog dugotrajnosti te metode ona se manje koristi.

1.3.1. Superkrična fluidna ekstrakcija

Metode koje se temelje na ekstrakciji tvari iz prirodnog materijala organskim otapalima, imaju brojne probleme i nedostatke, poput visoke cijene otapala, njihove toksičnosti i opasnosti za okoliš. Zbog toga se kao alternativna metoda sve češće koristi ekstrakcija primjenom superkričnih fluida, često ugljikovog (IV)oksida (CO₂). Alkaloidi su privukli dosta pozornosti kao ciljni spojevi za superkričnu fluidnu ekstrakciju (SFE) nego bilo koji drugi prirodni spojevi zbog svojih različitih bioloških aktivnosti. Međutim, superkrični CO₂ nije dovoljno polaran za ekstrakciju ili otapanje polarnih alkaloida. Za očekivati je da derivati efedrina iz biljaka roda *Ephedra* neće biti ekstrahirani čistim superkričnim CO₂, upravo zato što se efedrin, kao i većina alkaloida prisutnih u biljkama, nalazi u obliku soli netopljivih u nepolarnim otapalima. Kako bi se prevladao ovaj nedostatak CO₂ za ekstrakciju alkaloida, dodaju se kootapala koja mogu povećati polarnost CO₂ (primjerice metanol ili voda) ili drugih superkričnih tekućina kao što su dušikov (I)oksid (N₂O) i trifluormetan (CHF₃).⁷ Za dodatno poboljšanje ekstrakcije otapala se mogu zalužiti dietilaminom. Rad aparata za superkričnu fluidnu ekstrakciju (slika 4) temelji se na korištenju utjecaja tlaka i temperature na topljivost superkričnog fluida. Na taj način različite komponente smjese mogu se ekstrahirati i postepeno odvajati na temelju njihovih različitih topljivosti u fluidu. Najprije se ekstrahiraju tvari s visokom topljivošću pri niskom tlaku, a povećanjem tlaka, netopljive tvari postupno se odvajaju od otapala.⁸



Slika 4. Uređaj za superkričnu fluidnu ekstrakciju.⁸

1.4. Biološka aktivnost efedrina

Efedrin djeluje kao izravni i posredni simpatomimetik, a zbog mogućnosti prolaska kroz krvno-moždanu barijeru utječe na središnji živčani sustav. Svoju aktivnost postiže izravnim vezanjem na α - i β -adrenergične receptore te neizravnim putem na nekoliko načina, otpuštanjem noradrenalina iz živčanih stanica, inhibicijom njegove ponovne pohrane te istiskivanjem veće količine tog neurotransmitera iz skladišnih vezikula. Efedrin se dosta slabo veže na α -adrenergične receptore. Razlog tomu može biti prisutnost *N*-metilne skupine pa efedrin ne pristaje dobro u vezno mjesto. Stoga, iako se veže izravno na α - i β -receptore, njegov primarni način djelovanja jest onaj neizravni. Opisano djelovanje omogućuje noradralinu da duže ostane u sinapsi kako bi vezao postsinaptičke α - i β - receptore što rezultira održanim ili čak povećanim brojem otkucaja srca.^{2,9} Stoga se, kako je već prije napomenuto, koristi često za liječenje hipotenzije koja se javlja kao jedna od posljedica anestezije.

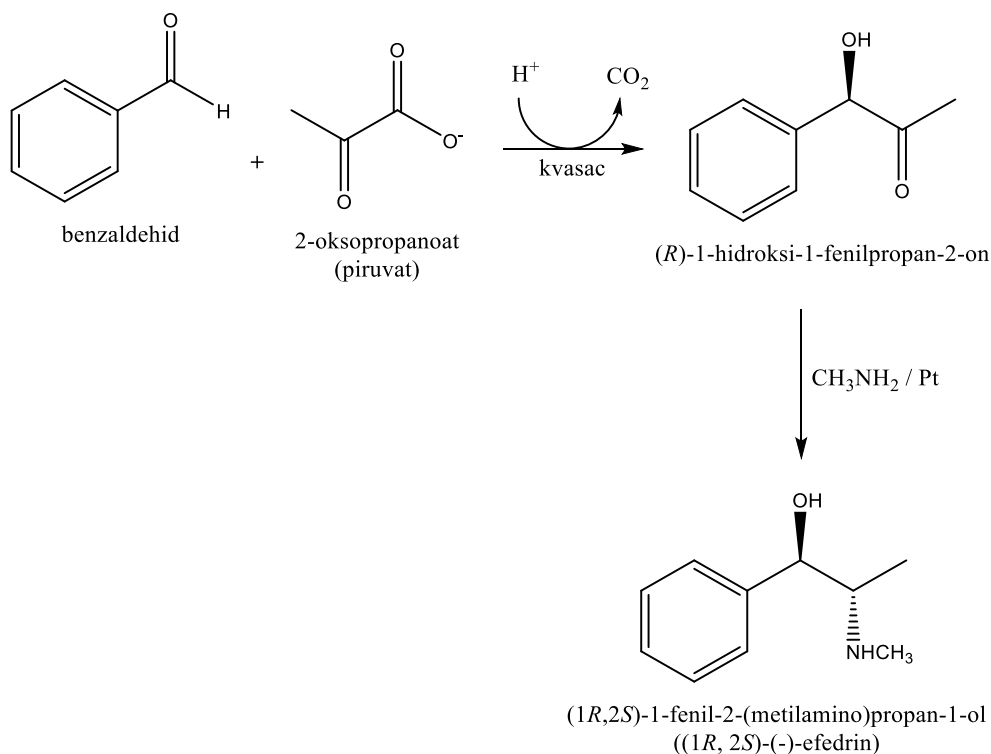
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Sinteza efedrina

Iako je efedrin prvotno dobiven izolacijom iz biljaka roda *Ephedra*, na taj se način ne može dobiti njegova dovoljna količina za medicinske svrhe. Niska iskorištenja izolacije i ograničene količine ovih biljaka glavni su razlozi za to. Razvijene su razne metode sinteze efedrina, a neke od njih uključuju dobivanje optički aktivnog efedrina iz benzaldehida kemo-enzimskim pristupom te kemijsku sintezu racemičnog efedrina koja započinje iz propanske kiseline. Racemat je u konačnici potrebno razdvojiti na optičke izomere postupkom rezolucije. Također, koristi se i biosinteza efedrina koja u svojim koracima također uključuje razne biokatalizatore (enzime).

2.1.1. Priprava optički aktivnog efedrina iz benzaldehida

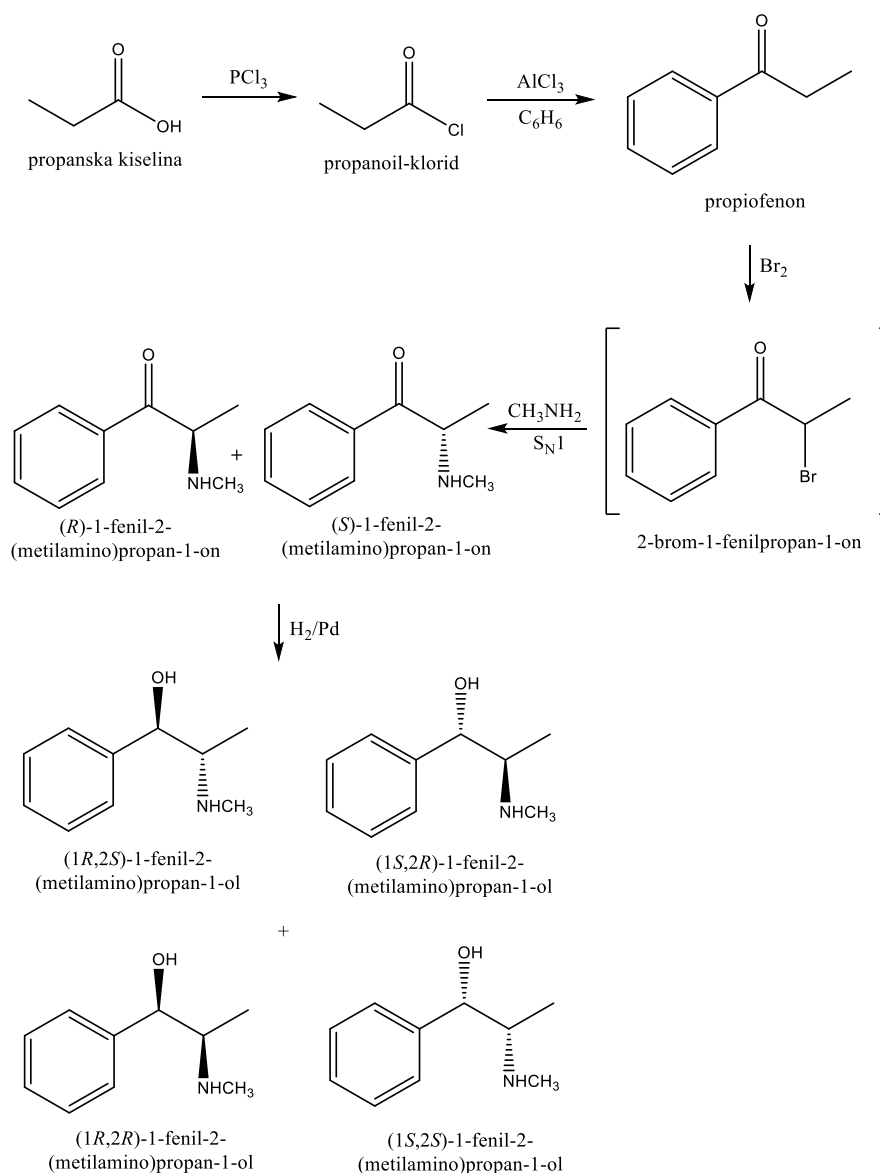
Temelj ove reakcije čini biosinteza lijevorotirajućeg (*R*)-(-)-fenilacetilkarbinola ((*R*)-(-)-1-hidroksi-1-fenilpropan-2-ona) fermentacijom šećera pomoću kvasca u prisutnosti benzaldehida (shema 1). Dobiveni produkt se izolira i podvrgne reduktivnom metilaminiranju u dibutil-eteru u prisutnosti platine kao katalizatora, u svrhu dobivanja optički čistog (-)-efedrina. Iako je relativno brza, ova metoda ima nekoliko nedostataka. Uz nisko iskorištenje, zahtjeva visoku čistoću polaznog benzaldehida, veliki volumen otapala te znatnu količinu šećera. Također, potrebno je osigurati posebne uvjete, kao što je primjerice niska temperatura, pri kojima će (*R*)-(-)-fenilacetilkarbinol ostati stabilan, što dodatno otežava cijeli proces sinteze (-)-efedrina.



Shema 1. Kemo-enzimski pristup sinteze (-)-efedrina iz benzaldehida.¹⁰

2.1.2. Kemijska sinteza racemičnog efedrina iz propanske kiseline

Prvi korak u ovoj sintezi (shema 2) je prevođenje propanske kiseline u propanoil-klorid uz pomoć jakog klorirajućeg reagensa, kao što je fosfor-triklorid (PCl_3). Slijedi sinteza propiofenona Friedel-Craftsovim aciliranjem propanoil-klorida u benzenu. Propiofenon se bromira u α -brompropiofenon (2-bromo-1-fenilpropan-1-on). Bromidni anion, budući da je dobra izlazna skupina, sada se može zamijeniti s metilaminom. Bez izolacije, α -brompropiofenon prevodi se u α -metilaminopropiofenon (1-fenil-2-(metilamino)-propan-1-on) pomoću metilamina, u reakciji nukleofilne supstitucije ($\text{S}_{\text{N}}1$). Pri katalitičkom hidrogeniranju s paladijem kao katalizatorom, nastaje smjesa racemičnih efedrina i pseudoefedrina iz koje se racemični efedrin izolira u obliku hidroklorida.⁶ Racemat efedrina se odvoji na optičke izomere postupkom rezolucije koji će biti detaljnije opisan u poglavlju 2.2. Nedostatci ove metode su korištenje poprilično skupe propanske kiseline te stvaranje međuprodukta α -brompropiofenona koji ima nadražujuća svojstva.

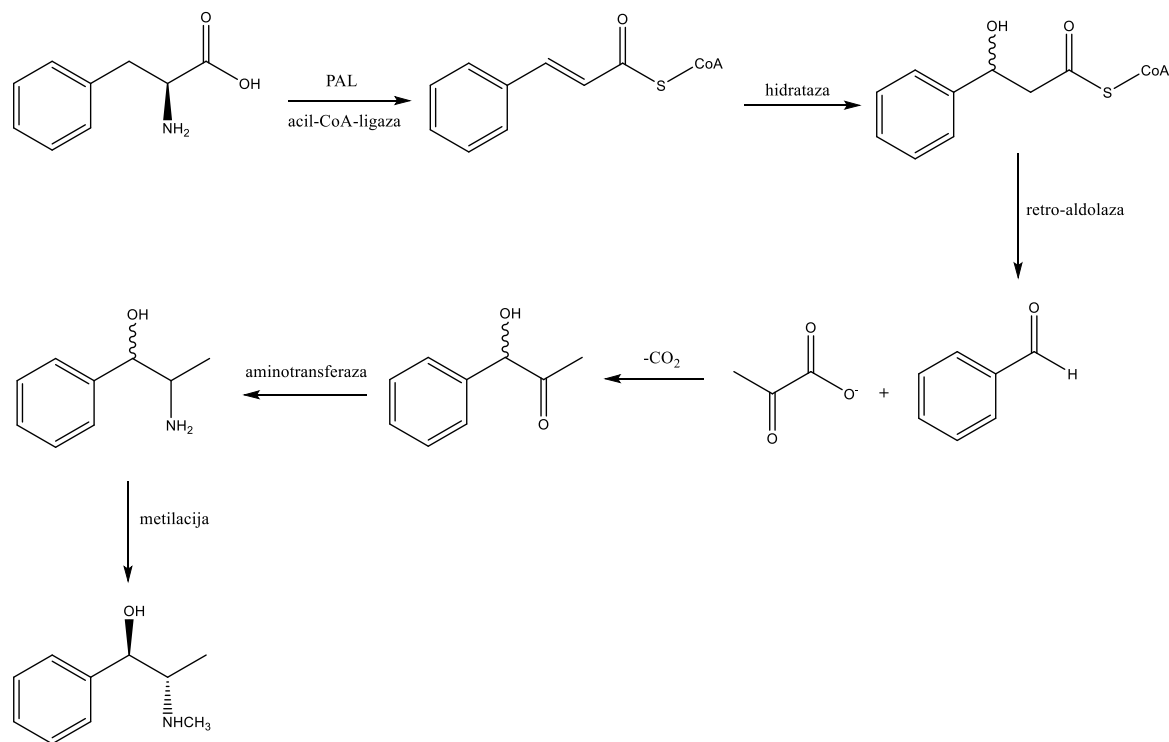


Shema 2. Kemijska sinteza racemičnih efedrina i pseudoefedrina iz propanske kiseline.⁶

2.1.3. Biosinteza efedrina

Benzilni fragment ugljikovog skeleta alkaloida efedrina potječe od benzaldehida izvedenog iz aminokiseline fenilalanina. Spektroskopijom ^{13}C nuklearne magnetske rezonancije (^{13}C NMR) utvrđeno je da se označeni fragment od dva ugljikova atoma piruvata netaknut prenosi na karbonilni ugljikov atom benzaldehida.¹¹ Budući da fragment od dva ugljikova atoma potječe od piruvata, a ne izravno iz aminokiseline, vjerojatno je da je atom dušika uveden u kasnijoj fazi biosinteze. Biosintetski put započinje tvorbom cinamoil-koenzima A (cinamoil-CoA) iz aminokiseline fenilalanina, pomoću enzima fenilalanin-amonijak-liaze (PAL) i acil-CoA-ligaze

(shema 3). Slijedi reakcija cinamoil-CoA s hidratazom, kako bi se vezala hidroksilna skupina. Djelovanjem enzima retro-aldolaze na nastali produkt dobiva se benzaldehid. Benzaldehid, reagira s piruvatom, kako bi vezao jedinicu od dva ugljikova atoma, nakon čega slijedi transaminacija i metilacija, čime nastaje konačni produkt.

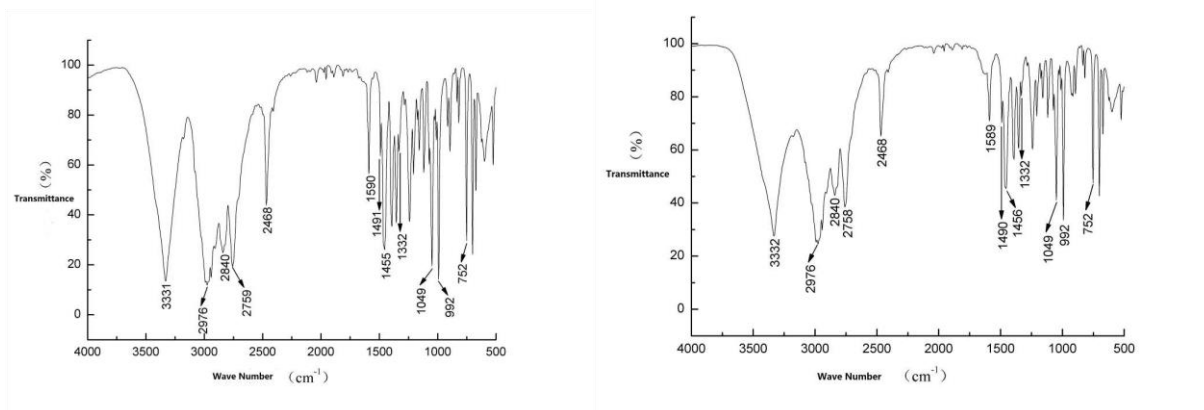


Shema 3. Biosinteza (-)-efedrina iz L-fenilalanina i piruvata.¹¹

2.2. Postupci rezolucije racemičnog efedrina

Kao što je već rečeno u prijašnjim poglavljima, razvijene su razne metode sinteze efedrina, no ne završavaju sve s optički čistim efedrinom spremnim za daljnju upotrebu. Neki od sintetskih putova završavaju s racematom, a kako bi se dobio optički čisti (-)-efedrin, racemat je potrebno razdvojiti na optičke izomere. To je moguće provesti pomoću (-)-dibenzoil-L-vinske kiseline. Racemat se otopi u miješanom otapalu dikloroetana i destilirane vode. Dodatkom (-)-dibenzoil-L-vinske kiseline kristalizira teško topljiva sol (+)-efedrina i (-)-dibenzoil-L-tartarata koja se profiltrira, a filtrat se ostavi za daljnju obradu u svrhu izolacije (-)-efedrina. Kako bi se dobio optički čisti (+)-efedrin, sol (+)-efedrina i (-)-dibenzoil-L-tartarata otapa se u klorovodičnoj kiselini, ekstrahira dietil-eterom te rekristalizira iz etanola. Izolirani (+)-efedrin, dobiven na

ovaj način, nalazi se u obliku (+)-efedrin hidroklorida. Uklanjanjem vode i dikloretana iz filtrata dobiva se gusti ostatak kojem se dodaje toluen. Iz takve smjese taloži sol (-)-efedrina i (-)-dibenzoil-L-tartarata koja se također otapa u klorovodičnoj kiselini, ekstrahira dietil-eterom te rekristalizira iz etanola. Nastali produkt je željeni (-)-efedrin hidroklorid.¹² Dobivenim hidrokloridima (+)- i (-)-efedrina izmjeri se optičko skretanje te snimi infracrveni spektar kako bi se utvrdilo jesu li spojevi dovoljno čisti. Dobivene vrijednosti specifičnog kuta zakretanja ravnine polarizacije svjetlosti $[\alpha]$ trebaju biti jednake za (+)- i (-)-efedrin, ali suprotnog predznaka. Također, frekvencije istežanja vrpca (izražene u cm^{-1}) za oba izomera trebaju se podudarati jer su to spojevi iste strukture. Infracrveni spektri (+)- i (-)-efedrina prikazani su na slici 5.



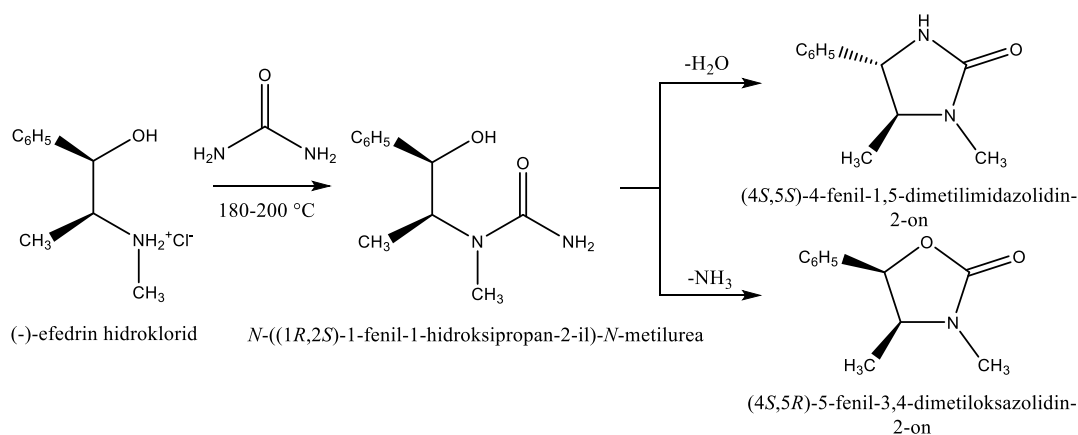
Slika 5. Infracrveni spektri (+)-efedrin hidroklorida (lijevo) i (-)-efedrin hidroklorida (desno).¹²

Usporedbom infracrvenih spektara (+)-efedrin hidroklorida i (-)-efedrin hidroklorida (slika 5) možemo zaključiti kako je riječ o vrlo sličnim, gotovo identičnim spektrima. Široka vrpca pri 3331 cm^{-1} za (+)-efedrin i pri 3332 cm^{-1} za (-)-efedrin potječe od istežanja O–H veze, a šiljak pri istim valnim brojevima ukazuje na prisutnost dušika u spoju, što pak ukazuje da je riječ o aminoalkoholu. Vrpce u području istežanja C–H veze imaju iste valne brojeve kod oba spoja (vrpca pri 2976 cm^{-1} odgovara istežanju veze C–H za CH_3 skupinu, a pri 2840 cm^{-1} za CH_2 skupinu). Istežanje dvostruke veze C=C pri 1590 cm^{-1} za (+)-efedrin i 1589 cm^{-1} za (-)-efedrin upućuje na postojanje aromatskog prstena.

2.3. Reakcije efedrina

2.3.1. Ciklizacija efedrina

Ciklizacijom efedrina u različite heterocikle dobivaju se novi spojevi koji posjeduju neku vrstu biološke aktivnosti. Na taj se način razni derivati efedrina mogu također primijeniti u medicinske svrhe. Neki od tih heterocikla pokazuju različite biološke učinke na središnji živčani sustav, djeluju protuupalno i antimikrobno. Dehidracijom efedrin hidroklorida bez otapala u prisutnosti uree na 180-200 °C mogu se dobiti heterociklički derivati efedrina (shema 4), *trans*-imidazolidinon ((4*S*,5*S*)-4-fenil-1,5-dimetilimidazolidin-2-on) i *cis*-oksazolidinon ((4*S*,5*R*)-5-fenil-3,4-dimetiloksazolidin-2-on). Urea se na 180-200 °C pretvara u izocijanat koji u prisutnosti klorovodika daje amonijev klorid i izocijanatnu kiselinu. Konačno, efedrin reagira s izocijanatnom kiselinom i proizvodi prekursor koji se ne izolira, *N*-((1*R*,2*S*)-1-fenil-1-hidroksiopropan-2-il)-*N*-metilurea, čija ciklizacija dehidracijom daje *trans*-imidazolidinon. S druge strane, istovremeno, ciklizacijom istog prekursora uzrokovanom nukleofilnim napadom atoma kisika efedrinske uree i eliminacijom amonijaka proizvodi se *cis*-oksazolidinonski heterociklički produkt.⁴



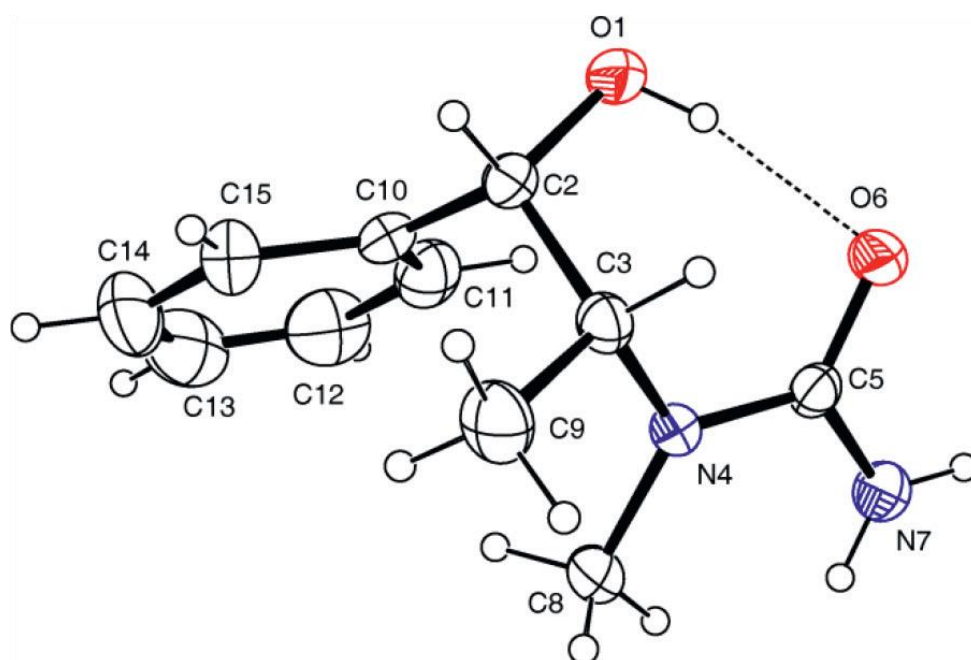
Shema 4. Dehidracija (-)-efedrin hidroklorida bez otapala, u prisutnosti uree pri 180-200 °C.⁴

Ovi heterocikli izvedeni iz efedrinske uree djeluju kao stimulansi središnjeg živčanog sustava. *Trans*-imidazolidinon djeluje kao agonist signalnog puta androgenog receptora te kao agonist signalnog puta hipoksije, stanja smanjene količine kisika u stanicama i tkivu.¹³ *Cis*-

oksazolidinon koristi se kao prolijek, biološki neaktivna tvar sve dok ne dospije u organizam gdje se putem metabolizma pretvara u biološki aktivan lijek.⁴

2.3.2. Reakcije s izocijanatom

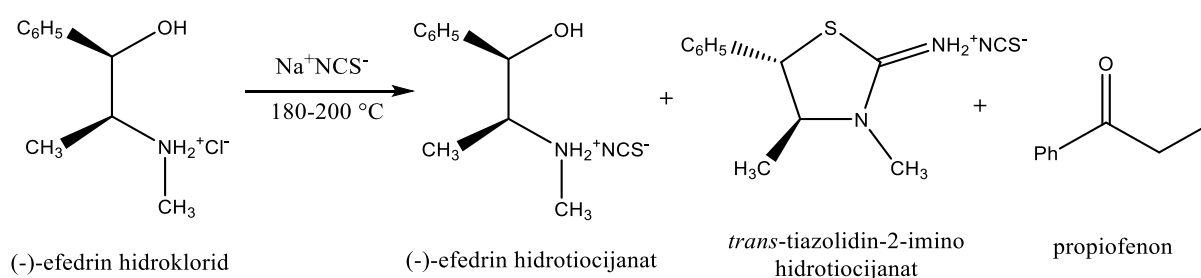
Zagrijavanjem kalijeva izocijanata (K^+NCO^-) s hidrokloridnim solima stereoizomera efedrina u etanolu uz povratno hladilo može se izolirati *N*-((1*R*,2*S*)-1-fenil-1-hidroksipropan-2-il)-*N*-metilurea, koja nastaje u reakciji dehidracije efedrina u prisutnosti uree (postupak opisan u poglavlju 2.3.1.). Difrakcijom rendgenskih zraka na kristalu ovog spoja uočena je intramolekulska vodikova veza između vodikova atoma hidroksilne skupine efedrina i karbonilnog kisikova atoma uree.⁴ Njegova struktura dobivena difrakcijom rendgenskih zraka na kristalu prikazana je na slici 6. Obje veze N-CO posjeduju parcijalni karakter dvostruke veze pa je ta veza nešto kraća od obične jednostruke, ali je i dulja od dvostruke. To doprinosi dodatnoj stabilnosti ovog spoja. Reakcija hidrokloridnih soli stereoizomera efedrina s amonijevim tiocijanatom ($NH_4^+NCS^-$) nešto je drugačija. Naime, tu samo dolazi do zamjene kloridnog iona tiocijanatnim, pri čemu nastaju odgovarajući hidrotiocijanati efedrina.



Slika 6. Molekulska struktura *N*-((1*R*,2*S*)-1-fenil-1-hidroksipropan-2-il)-*N*-metiluree izolirane reakcijom kalijeva izocijanata (K^+NCO^-) s hidrokloridnim solima stereoizomera efedrina, dobivena difrakcijom rendgenskog zračenja na kristalu.⁴

2.3.3. Reakcije s tiocijanatom

Zagrijavanjem (-)-efedrin hidroklorida s natrijevim tiocijanatom (Na^+NCS^-) nastaje smjesa efedrin hidrotiocijanata i *trans*-tiazolidin-2-imino hidrotiocijanata (shema 5). Komponente smjese moguće je odvojiti ekstrakcijom kloroformom (CHCl_3), pri čemu će *trans*-tiazolidin-2-imino hidrotiocijanat ostati u kloroformu, a efedrin hidrotiocijanat u vodenom sloju. Efedrin hidrotiocijanat se podvrgava deaminaciji, pri čemu nastaje etil-fenil-ke-ton. Upotrebom veće količine natrijeva tiocijanata te duljim zagrijavanjem može se postići veće iskorištenje, tj. dobiti više *trans*-tiazolidin-2-imino hidrotiocijanata.⁴



Shema 5. Produkti zagrijavanja (-)-efedrin hidroklorida s natrijevim tiocijanatom.⁴

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. D. Kuštrak, A. Ramić, *Kositernice i alkaloidi ovih biljnih vrsta (Ephedra vrste)*, *Farmaceutski glasnik* **50** (1994) 321-339.
2. https://en.wikipedia.org/wiki/Ephedrine#cite_note-Reynolds-31 (datum pristupa 21. lipnja 2023.)
3. A. Korolkovas, J. H. Burckhalter, *Essentials of Medicinal Chemistry*; John Wiley and Sons, 606 third Ave., New York, NY 10016, 1976, str. 388-389.
4. A. Cruz, I. I. Padilla-Martínez, M. E. Bautista-Ramírez, *Synthesis, Structure and Biological Activity of Ephedra Heterocycles*, **2** (2017) 26-56.
5. L. G. Wade, Jr., *Organic Chemistry*, Upper Saddle River, New Jersey, 2010, str. 1102-1103.
6. A. N. Gazaliev, M. Zh. Zhurinov, S. D. Fazylov, S. N. Balitskii, *Isolation, Analysis and Synthesis of Ephedrine and its Derivates*, **25**, (1989) 261–271
7. Y. H. Choi, J. Kim, Y. C. Kim, K.-P. Yoo, *Selective Extraction of Ephedrine from Ephedra sinica Using Mixtures of CO₂, Diethylamine, and Methanol*, **50** (1999) 673–679.
8. <https://antiteck.com/hr/stroj-za-superkriti%C4%8Dnu-ekstrakciju-2/> (datum pristupa 12. kolovoza 2023.)
9. <https://www.statpearls.com/point-of-care/21194> (datum pristupa 21. lipnja 2023.)
10. C. Andreu, M. del Olmo, *Biotransformation using halotolerant yeast in seawater: a sustainable strategy to produce R-(-)-phenylacetylcarbinol*, **102**, (2018) 4717–4727.
11. G. Grue-Sørensen, I. D. Spenser, *The biosynthesis of ephedrine*, **67**, (1989) 998–1009.
12. L. Hong-yan, *Study on the Synthesis and Resolution of dl-Ephedrine*, Hospital, Wuhan University of Technology Luoshi Road 205, Wuhan, 430070, China, 2012.
13. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4R_5S_-1_5-dimethyl-4-phenylimidazolidin-2-one (datum pristupa 14. kolovoza 2023.)