

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	1 стр. из 130

ТУРНУСКА

ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

Дисциплина:

Код дисциплины:

Название и шифр ОП:

Объем учебных часов/кредитов

Курс и семестр изучения:

Объем лекции:

Фармацевтическая химия

FH 2303

6B10106 - «Фармация»

180 часов/6 кредитов

2/IV

15

Шымкент, 2025

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 2 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Лекционный комплекс разработан в соответствии с рабочей учебной программой дисциплины (силлабусом) «Фармацевтическая химия» и обсужден на заседании кафедры.

Протокол №25а от 26.06.2025 г.

Зав. кафедрой, профессор  Ордабаева С.К.

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 3 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

С О Д Е Р Ж А И Е

№ п/п	Темы лекций	Стр.
1	Ароматические соединения. Фенолы, хиноны и их производные.....	4
2	Ароматические кислоты. Производные феноло-кислот, фенилуксусной и фенилпропионовой кислот	11
3	Ароматические аминокислоты и их производные.....	20
4	Арилалкиламины, гидроксифенилкалкиламины и их производные	32
5	Бензолсульфокислоты и их производные.....	40
6	Гетероциклические соединения. Кислородсодержащие гетероциклы: производные фурана и бензопирана.....	48
7	Азотсодержащие гетероциклы: производные пиррола и индола.....	55
8	Производные пиразола и имидазола.....	63
9	Производные пиридина.....	71
10	Производные тропана	-
11	Производные хинолина и изохинолина	85
12	Производные пиримидина.....	93
13	Производные пурина.....	102
14	Производные фенотиазина.....	113
15	Производные 1,4-бензодиазепина.....	122

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 4 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

1-лекция

Тема: Ароматические соединения. Фенолы, хиноны и их производные

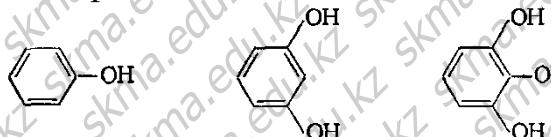
Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств фенолов, хинонов и их производных, о фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Фенол – как основа для получения биологически активных соединений:
 - общие физические и химические свойства;
 - общие реакции идентификации;
 - общие методы количественного определения.
2. Анализ ЛС, производных фенола:
 - методы получения;
 - физические свойства, растворимость;
 - химические свойства, методы анализа.
3. Анализ ЛС, производных хинона:
 - синтетический водорастворимый аналог по действию – викасол.
 - связь между строением и биологической активностью;
 - физические и химические свойства, методы анализа.

Термин **фенолы** происходит от названия бензола «фен», что обозначает «светящееся» ароматическое вещество, содержащее гидроксил, связанный непосредственно с углеродом ароматического ядра. Фенолы, как известно, могут быть одно-, двух-, трех- и многоатомными, причем в зависимости от расположения фенольных гидроксилов в ядре могут быть различные изомеры двух-, трех- и многоатомных фенолов.



Физические свойства. По физическим свойствам большинство фенолов — кристаллические вещества с сильным характерным запахом. Одноатомные фенолы плохо растворимы в воде, в отличие от них двухатомные фенолы растворяются в воде.

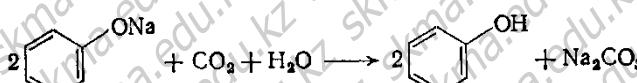
Чистые фенолы бесцветны, но вследствие быстрого окисления (особенно двухатомных фенолов) они розовеют на воздухе, а при длительном хранении приобретают бурый цвет.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 5 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

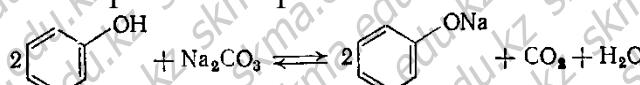
Химические свойства. В отличие от спиртов фенолы обладают характером слабых кислот. Так, одноатомный фенол является более слабой кислотой, чем угольная и сероводород, и значительно более слабой кислотой, чем органические карбоновые кислоты. В отличие от спиртов фенолы растворяются в водном растворе едких щелочей, образуя феноляты, что подтверждает их кислотный характер:



Однако кислотный характер их выражен настолько незначительно, что даже такая слабая кислота, как угольная, вытесняет фенолы из их солей (фенолятов):



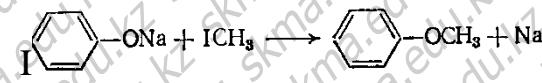
Поэтому вполне закономерно, что фенолы, растворяясь в щелочах, не могут растворяться в карбонатах, так как освобождающаяся при этом угольная кислота тотчас же разлагает фенолят:



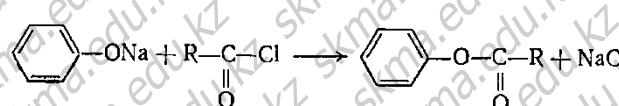
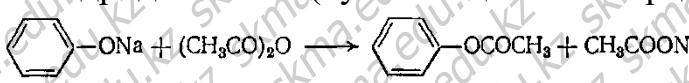
Это свойство фенолов отличает их от карбоновых кислот.

Феноляты щелочных металлов как соли слабых кислот с сильными основаниями частично гидролизованы в водном растворе, поэтому растворы фенолятов обладают щелочной реакцией.

С другой стороны, повторяя свойства спиртов, фенолы могут образовывать простые и сложные эфиры. Простые эфиры фенолов получаются при обработке фенолятов щелочных металлов галоидными алкилами или алкилсульфатами:



Сложные эфиры фенолов в отличие от сложных эфиров спиртов нельзя получить непосредственным взаимодействием их с кислотами, а лишь через ангидриды или хлорангидриды кислот (лучше в щелочной среде):



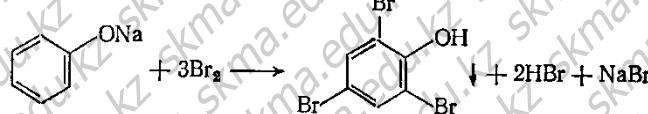
Химические свойства и реакции подлинности фенолов обусловлены, с одной стороны, характером специфической функциональной группы —

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 6 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

фенольного гидроксила, с другой — характером самого ароматического ядра. Так, если бензол устойчив по отношению к окислителям, то фенолы весьма легко окисляются.

Для фенолов характерны реакции замещения, обусловленные наличием ароматического ядра. Атомы водорода в молекуле фенола в *o*- и *n*-положении к фенольному гидроксилю могут замещаться на галогены, нитрогруппу, сульфогруппу и другие заместители, причем эти реакции протекают у фенолов значительно легче, чем у бензола. Например, фенол легко нитруется разбавленной азотной кислотой, в то время как для нитрования бензола приходится применять смесь азотной и серной кислот.

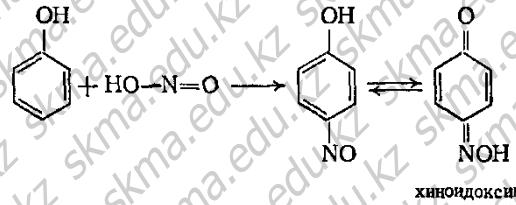
Фенолят-ион значительно более реакционноспособен, чем неионизированный фенол. Например, при добавлении водного раствора брома к раствору фенолята натрия мгновенно осаждается на холду 2,4,6-трибромфенол в виде нерастворимого белого осадка:



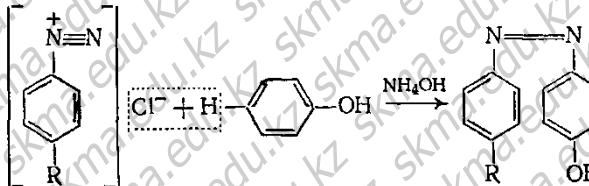
Если же бромной водой обрабатывать свободный фенол, то получаются моно- и дигалоидное производные фенола и только затем уже тригалоидное производное. Введение атомов галогена в молекулу фенола повышает его кислотные свойства. Трибромфенол обладает более сильными кислотными свойствами, чем фенол.

Фенолы легко вступают в реакции конденсации со спиртами, альдегидами, кислотами, ангидридами, хлорангидридами и др. При этом всегда вступают в реакцию атомы водорода в *o*- и *n*-положениях по отношению к гидроксилю. Многие продукты этих реакций окрашены и поэтому могут служить для цели идентификации фенолов.

Фенолы при действии водного раствора азотистой кислоты могут нитрозироваться в *n*-положение с образованием окрашенных хиноидоксимов:



Фенолы легко сочетаются с солями диазония в щелочной среде с образованием азокрасителей:



Если в *n*-положении фенола имеется заместитель, азогруппа вступает в *o*-положение.

Все эти химические свойства фенолов используются в фармацевтическом анализе для идентификации и количественного определения лекарственных препаратов, содержащих в молекуле фенольный гидроксил.

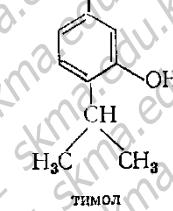
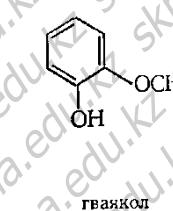
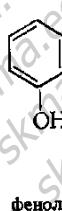
В качестве **общих реакций для идентификации** фенолов можно привести следующие:

I. Реакции окисления:

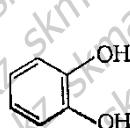
а) *Реакция с раствором FeCl₃*. Свежеприготовленный водный раствор FeCl₃ дает с фенолами цветную реакцию за счет образования соединения C₆H₅OFeCl₃ или, точнее, окрашенного иона C₆H₅OFe²⁺.

Реакция обычно проводится в водной или спиртовой среде, если вещество, имеющее в молекуле фенольный гидроксил, не растворяется в воде, например фенилсалицилат.

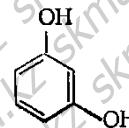
Характер окраски при реакции фенолов с раствором FeCl₃ зависит от наличия в бензольном ядре других функциональных групп и их расположения, а также от количества и расположения фенольных гидрокси-лов в ядре. Например, одноатомный фенол дает с раствором FeCl₃ устойчивое сине-фиолетовое окрашивание, а гваякол, имеющий в *ортоположении* к фенольному гидроксилу метоксигруппу, дает с тем же реагентом синее окрашивание, быстро переходящее в кирпично-красное. Тимол, имея в молекуле изопропильную цепь, совершенно не дает окрашивания:



Одноатомные фенолы, как правило, при действии раствора FeCl₃ окрашиваются в синий или фиолетовый цвет; двухатомные фенолы окрашиваются в зависимости от расположения гидроксилов: в зеленый цвет (пирокатехин), синий (резорцин), зеленый, переходящий в желтый (хинон):



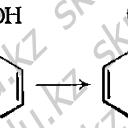
катехин



резорцин

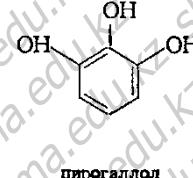


гидрохинон



хинон

Трехатомные фенолы дают либо красное окрашивание (пирогаллол), либо темно-фиолетовое (флороглюцин):



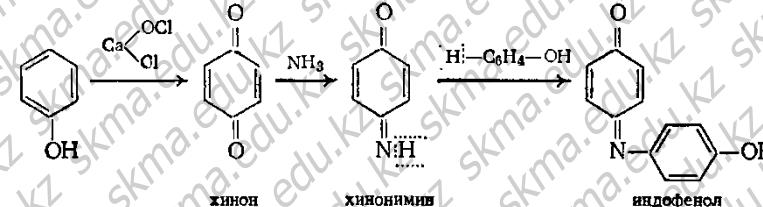
пирогаллол



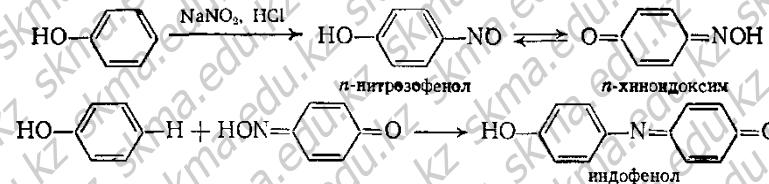
флороглюцин

Однако реакция с раствором FeCl_3 положительна не только для фенолов.

б) *Индофеноловая реакция*. Фенол подвергается действию окислителя (бромная вода, гипохлорит кальция или натрия) и аммиака. Сначала получается хинон, который при взаимодействии с аммиаком превращается в хинонимин, вступающий в реакцию с непрореагировавшим фенолом. В присутствии аммиака образуется индофенол, окрашенный в синий цвет:



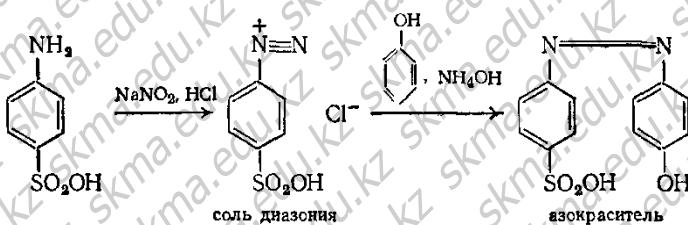
Разновидностью данной реакции является *нитрозореакция Либермана*, которая характерна для тех фенолов, у которых нет заместителей в *o*- и *n*-положениях. При действии азотистой кислоты образуется *n*-нитрозофенол, изомеризующийся в *n*-хиноидоксим, который, реагируя с избытком фенола в кислой среде, дает окрашенный индофенол:



II. Цветные реакции, основанные на реакции сочетания в *o*- или *n*-положении.

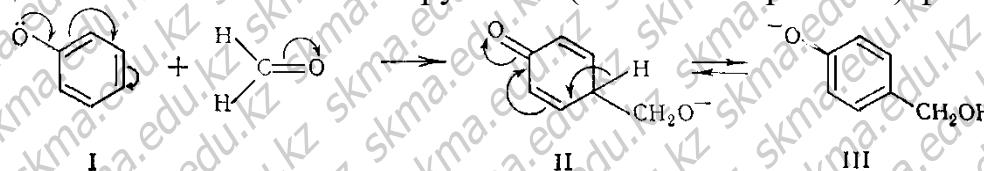
а) Широко распространенной реакцией этого типа является реакция сочетания фенолов с солью диазония в щелочной среде. Реакция очень чувствительная и дает возможность открывать фенолы в весьма малых количествах.

В качестве реагента берут обычно 0,1% раствор сульфаниловой кислоты и 1 % раствор нитрита натрия в кислой среде:



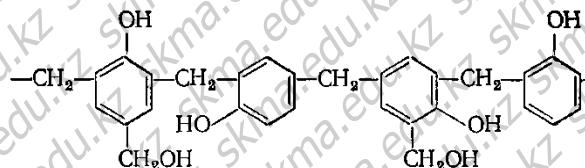
Образовавшаяся соль diazonия при добавлении фенола и нескольких капель аммиака дает красное окрашивание вследствие образования азокрасителя.

б) Реакция конденсации фенолов с формальдегидом (в щелочной среде). Благодаря своей реакционной способности, а также по пространственным причинам формальдегид весьма склонен к электрофильному ароматическому замещению, причем образуются *ортото*- и *пара*-замещенные оксиметильными группами (оксиметилирование) фенолы:



Благодаря продукту конденсации (III) (имеющему хиноидное строение) раствор окрашивается в розово-красный цвет, что может быть использовано в фармацевтическом анализе.

При стоянии раствор буреет вследствие дальнейшего процесса конденсации, приводящего к образованию многократно оксиметилированных продуктов:

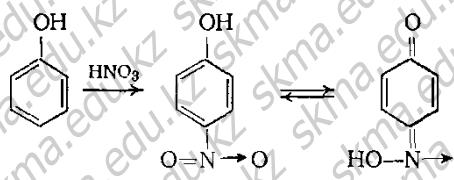


в) Реакция конденсации с альдегидами в присутствии концентрированной серной кислоты с образованием окрашенных продуктов реакции. Эта реакция используется чаще для открытия салициловых препаратов. При действии на них формалинсерной кислоты и нагревании наблюдается красное окрашивание.

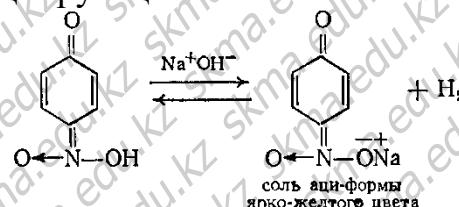
III. Из реакций замещения характерной для фенолов является их способность бромироваться, нитроваться:

а) При действии бромной воды на фенолы выпадает белый осадок трибромфенола.

б) При действии на фенол разведенной азотной кислоты образуется нитропроизводное фенола, которое может существовать в двух тautомерных формах:

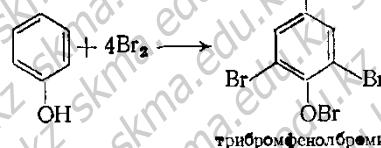


Образование хиноидной формы (ациформы) (II) обуславливает окраску (обычно желтую). Добавление щелочи усиливает окраску вследствие образования хорошо диссоциирующей соли:

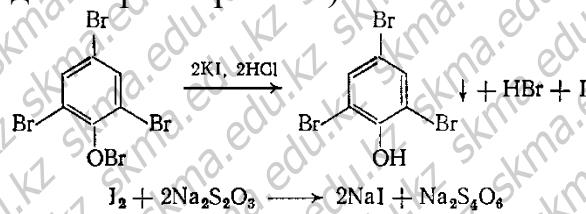


Методы количественного определения фенолов. До настоящего времени для количественного определения фенолов применяются преимущественно объемные методы, хотя в последние годы стали известны и некоторые физико-химические методы для определения фенолов.

Из объемных методов наиболее распространенным и принятым НД является броматометрический. При действии бромат-бромидной смеси на исследуемый фенол он бромируется с образованием промежуточного продукта — трибромфенолбромида:



При добавлении йодида калия выделяются трибромфенол, HBr и эквивалентное количество йода, которое оттитровывается раствором тиосульфата натрия (индикатор — крахмал):



Методика проведения количественного определения фенолов с помощью раствора бромата калия может быть двоякой.

1. *Метод прямого титрования:* исследуемый раствор фенола подкисляют, добавляют бромид калия и далее титруют смесь раствором бромата калия до неисчезающей желтой окраски, характерной для избытка брома в реакции. В качестве индикатора в этом случае применяют обычно

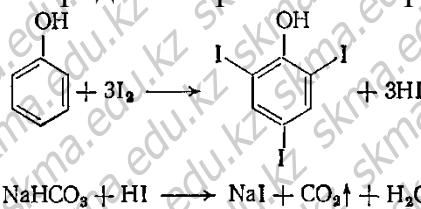
ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	11 стр. из 130

метиловый оранжевый, обесцвечивающийся в эквивалентной точке от избытка брома.

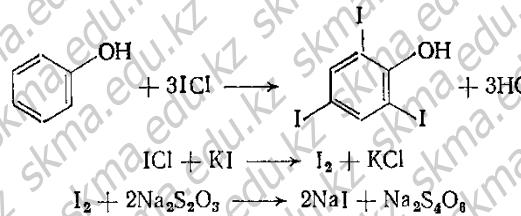
2. Метод обратного титрования: к исследуемому раствору фенола добавляют бромид калия, кислоты и избыток титрованного раствора KBrO_3 . Избыток брома определяют йодометрически:



Аналогично броматометрическому методу для количественного определения фенолов можно применить *йодометрический метод* с той лишь разницей, что проводится он в среде бикарбоната натрия:



Получил также распространение *йодхлорометрический метод* определения фенолов. В качестве титрованного раствора берут избыток солянокислого раствора хлористого йода, который йодирует фенол, а избыток его определяется йодометрически:



По разности между количеством взятого раствора йодистого хлора и количеством раствора тиосульфата натрия, пошедшего на титрование выделившегося йода, узнают количество хлористого йода, пошедшего на образование трийодфенола.

В литературе последних лет имеются данные о применении для количественного определения фенолов метода кислотно-основного титрования в неводных средах. Однако широкого практического применения этот метод еще не нашел, что связано, вероятно, с очень слабой кислотностью этих соединений.

Из физико-химических методов количественного определения фенолов в последние годы стали применяться *спектрофотометрические*. При спектрофотометрическом определении измеряют характеристическое поглощение фенолов в УФ- и ИК-областях спектра или окрашенных производных фенолов в видимой области спектра. В последнем случае используются цветные реакции на фенолы.

Фенолы используются как антисептические средства. Антисептическое действие их основано на способности свертывать белки.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	12 стр. из 130

Фенолы обладают бактерицидным свойством, т.е. способны убивать микроорганизмы или создавать неблагоприятные для их жизнедеятельности условия.

Сила антисептического действия фенолов зависит от структуры их молекулы. Так, введение в молекулу фенола таких заместителей, как алкил, алcoxил, галоген, приводит к увеличению бактерицидной активности. Увеличение алкильного радикала еще больше усиливает антисептическое действие. Соединения с радикалами изостроения менее активны, чем с нормальным радикалом. При введении в молекулу фенола второго фенольного гидроксила его химическая активность понижается, но в физиологическом отношении в отличие от спиртов по мере увеличения числа фенольных гидроксидов увеличивается токсичность вещества.

Так как фенолы легко окисляются, хранить препараты рекомендуется в хорошо закупоренных банках или склянках из темного стекла, залитых парафином.

Фармакопейными, препаратами являются *резорцин*, *тимол*, *фенолфталеин*.

Анализ лекарственных средств, производных фенолов

Получение:

1. Из дегтя, каменно-угольной смолы.
2. Из бензолсульфокислоты.
3. Из солей диазония.

Физические свойства: Бесцветные кристаллические вещества, могут иметь оттенок (легко окисляются), с запахом.

Растворимость: в воде хуже, чем в органических растворителях.

Химические свойства:

1) *Реакции фенольного гидроксила:*

- ✓ Образование солей (фенолятов).
- ✓ Образование сложных эфиров.
- ✓ Образование комплексных солей с тяжелыми металлами.

2) *Реакции ароматического ядра:*

- ✓ Галогенирование.
- ✓ Сульфирование.
- ✓ Нитрование.
- ✓ Азосочетание с солями диазония.
- ✓ Реакция Либермана (смотрите ниже).
- ✓ Нитрозирование, конденсация, окисление.

3) *Реакции конденсации.*

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	13 стр. из 130

- ✓ С альдегидами (в прис H_2SO_4) → ауриновый или трифенилметановый краситель.
- ✓ С $\text{CHCl}_3/\text{OH}^-$ при нагревании
- ✓ С фталиевым ангидридом.

Phenolum purum seu Acudum carbolicum crystallisatum

Фенол чистый

Получение: из каменно-угольной смолы.

Описание: б/цв, тонкие, игольчатые кристаллы или мелко $\ddot{\text{o}}$ р. масса, на воздухе розовый, запах.

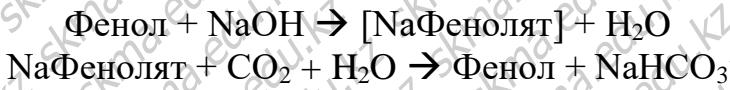
Растворимость: растворим в воде, легко р-м в спирте, эфире, хлороформе, жирных маслах, глицерине. Растворим в р-рах щелочей, р-х амиака.

Phenolum purum liquefactum seu Acidum carbolicum liquefactum

10% р-р воды в феноле (100 ч расплавленного фенола + 10 ч воды).

Описание: б/цв или розоват, масл. жидкость со своеобразным запахом, слабокислая р. среды.

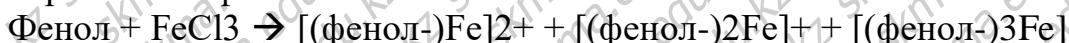
$\text{pKa} \sim 1,28 \cdot 10^{-10}$ (слабокислые свойства, но сильнее воды и спиртов).



Не растворим в р-рах карбонатов, гидрокарбонатов (в отличие от ароматических карбоновых кислот)

Подлинность: ГФ 11:

1. Образование фенолятов с FeCl_3



Окрашивание исчезает от прибавления H^+ , или избытка воды или избытка спирта.

2. Se с бромной водой

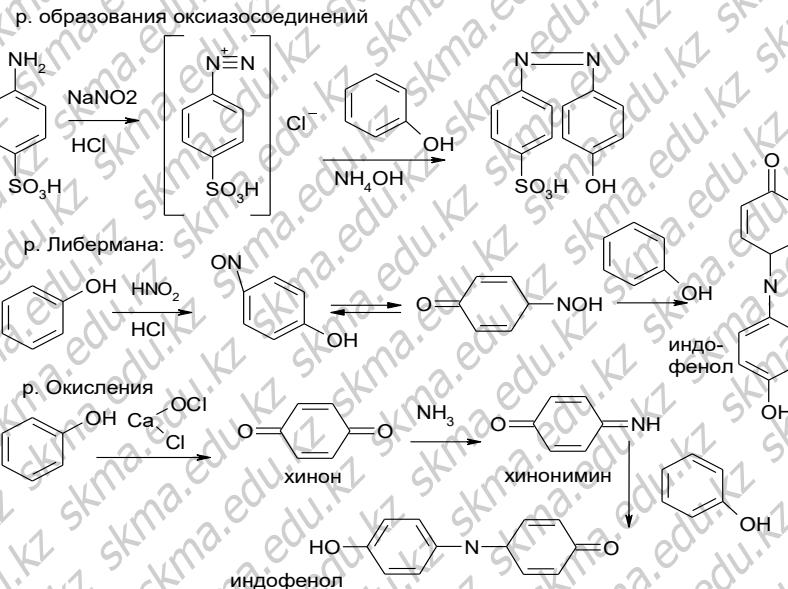
Фенол + 3Br_2 → трибромфенол↓(белый) + 3HBr → (Br_2 изб) 2,4,4,6 тетрабором циклогексан 2,5 диенон (двойная связь с кислородом, еще две двойные связи в бензольном кольце параллельно той связи с кислородом и 4 брома в соответствующих положениях).

Нефармакопейные реакции:

1. Конденсация с альдегидами (р-в Альки)

2. Азосочетание с сольями диазония. $\text{pH}=8-10$

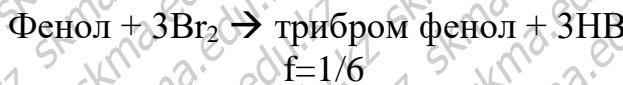
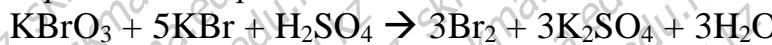
3. Нитрозирование. Индофенольная проба.



Чистота: определенная температура кипения, затвердевания. Специфическая недопустимая примесь – вода (р-р в хлороформе должен быть прозрачным). Кислотность и крезолы (водный раствор д.б. прозрачным, pH=7 или слабокислая. Плотность больше 1.

Количественное определение. Фармакопейный метод:

1. Обратная броматометрия в H_2SO_4

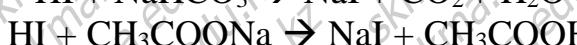


Нефармакопейные методы:

1) йодометрия



Недостаток: реакция обратима



$f=1/6$, параллельно контрольный опыт.

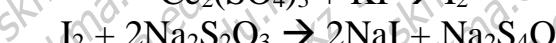
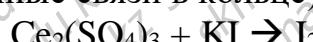
2) йодхлорметрия (обратное титрование). Идет реакция йодирования.

Плюс: трийдприводные образуются необратимо.

$f=1/6$

3) цериметрия (обратное титрование)

Фенол + 4Ce(SO₄)₂ + 2H₂O → хинон (два кислорода напротив связаны двойными связями, две двойные связи в кольце) + 2Ce₂(SO₄)₃ + 2H₂SO₄



$f=1/4$, параллельно контрольный опыт.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	15 стр. из 130

4) титрование в неводных средах

Растворитель - этилендиамин.

f=1

5) спектрофотометрия, фотоколориметрия.

Применение: дезинфицирующее 3%, 5% или мыльнокарболовый раствор.

0,5%, 1% - консервант. Для лечения Кожных заболеваний, заболеваний среднего уха. Легко всасывается через кожу, слизистые => токс. явления. Готовые растворы в глицерине 3%, 5%. 2% мазь. «Фукорцин».

Хранение: в хорошо закупоренных банках в защ. от света месте. По списку Б.

Resorcinum seu Resorcinolum. м-Дигидроксибензол

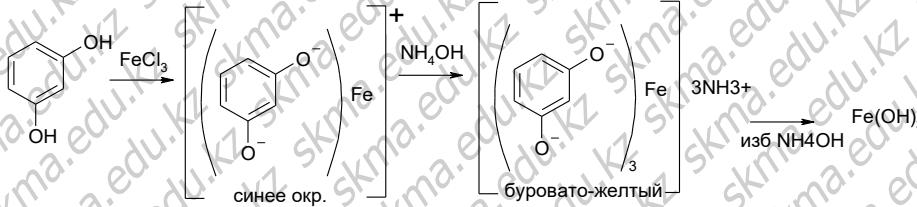
Получение: бензол – сульфирование – спекание с твердым NaOH

Описание: белый или со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым запахом, под действием света и воздуха приобретает розовый цвет.

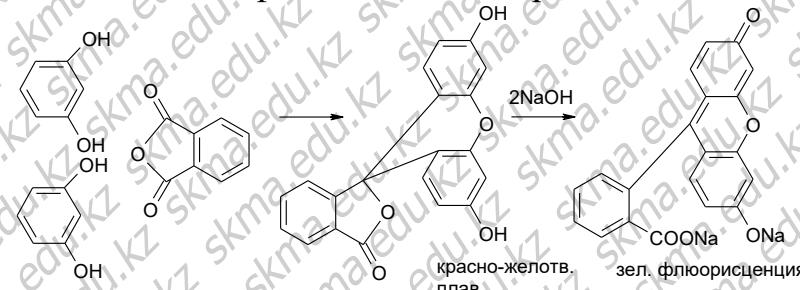
Растворимость: очень легко р-м в воде, спирте, легко р-м в эфире, очень мало р-м в хлороформе, р-м в глицерине, жирных маслах.

Подлинность, фармакопейные реакции

1. С р-ром FeCl₃:



2. Сплавление с избытком фталиевого ангидрида:



3. УФ спектр: max – 275 нм.

4. С гидрофталатом калия:

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 16 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	



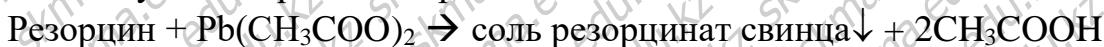
Нефармакопейные реакции:

1. Образование ауринового красителя.
2. С хлороформом или хлоралгидратом в щелочной среде.
3. конденсация с глюкозой – розовокрасная.

Чистота: температура плавления 109-112, прозрачность и цветность (сравнение с эталоном). pH 5% водн. р-ра 5-6,5

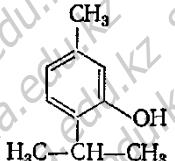
Специфические примеси:

1. Фенол – органолептически (при нагревании с водой не д.б. запаха).
2. Недопустима примесь пирокатехина.



Thymol

2-Изопропил-5-метилфенол



Тимол представляет собой крупные бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом тимьяна. В воде растворяется плохо, летуч с водяным паром. Легко растворяется в спирте, хлороформе, эфире, жирных маслах. Фенольный гидроксил обеспечивает хорошую растворимость тимола в щелочах.

Тимол дает все реакции, характерные для фенолов, кроме реакции с FeCl_3 , но есть и **специфические реакции на тимол**, преимущественно цветные:

1. При растворении препарата в ледяной уксусной кислоте и добавлении равных количеств концентрированной серной и азотной кислот появляется сине-зеленое окрашивание в отраженном свете и темно-красное — в проходящем.

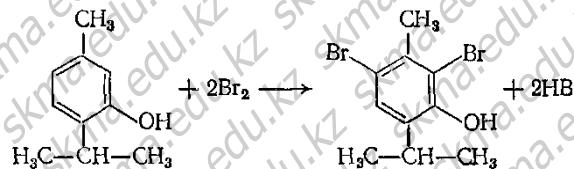
2. При продолжительном нагревании препарата с раствором едкого натра сначала получается бесцветный прозрачный раствор, затем он приобретает желто-розовую окраску, которая при взбалтывании с хлороформом переходит в красно-фиолетовую.

OÝTÝSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	17 стр. из 130

3. При добавлении к препарату тимола гипохлорита натрия или кальция в аммиачной среде раствор окрашивается в зеленый цвет, переходящий в сине-зеленый.

Государственная фармакопея требует отсутствия примесей фенола в препарате. Тимол не должен содержать примеси углеводородов. Если тимол чистый, он должен полностью растворяться в щелочах с образованием прозрачных растворов.

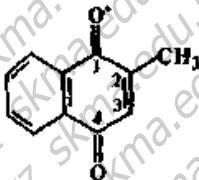
Количественное содержание тимола в препарате определяют броматометрически (прямое титрование); индикатор — метиловый оранжевый:



Изопропильная цепь в молекуле тимола значительно снижает его токсичность, поэтому он применяется не только наружно, но и внутрь как противоглистное средство. Наружно употребляется для полосканий в виде 0,05—0,1% растворов, а также как компонент в зубных порошках.

Анализ лекарственных средств, производных хинона

Синтетические аналоги витаминов К. Структурной основой веществ с К-витаминной активностью является 2-метил-1,4-нафтохинон:



Было установлено, что это соединение, названное витамином К₃ или менадионом, отличается от природных витаминов К отсутствием боковой цепи в положении 3. Оно в три раза более активно, чем филлохинон, но в больших дозах имеет довольно значительную токсичность.

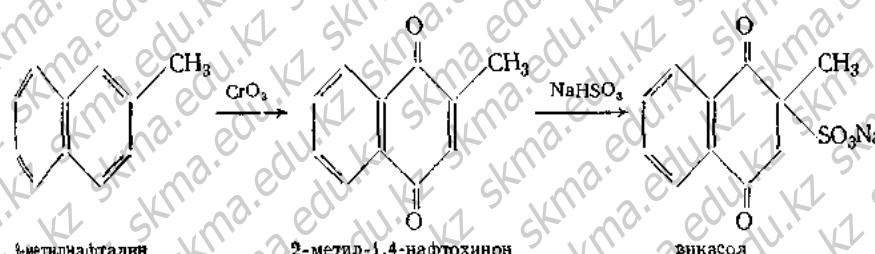
Простота химической структуры менадиона, его высокая биологическая активность привлекли внимание исследователей. Ими были предприняты попытки создания аналогов менадиона, которые, сохранив его высокую К-витаминную активность, отличались бы минимальной токсичностью и хорошей растворимостью в воде. Такой водорастворимый аналог был в 1947г. синтезирован одновременно А. А. Шмуком и А. В. Палладиным с сотр. в различных лабораториях. Препарат был назван викасолом (сокращенное от Vitaminum K solubile).

Синтез викасола осуществляют из β-метилнафталина, который является продуктом производства коксохимической промышленности.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 18 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Метилнафталин окисляют оксидом хрома (VI) до 2-метил-1,4-нафтохинона (менадиона). Менадион переводят в растворимое состояние введением гидрофильной сульфогруппы.

Схема синтеза:

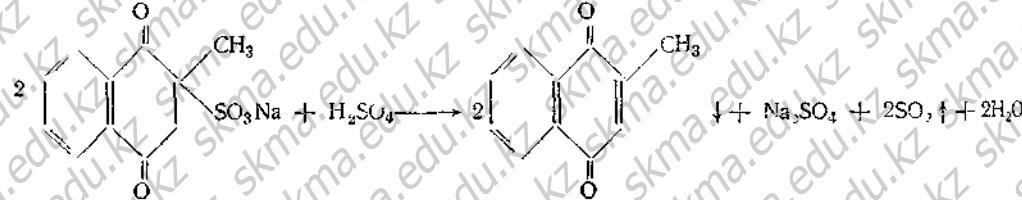


Vikasolum

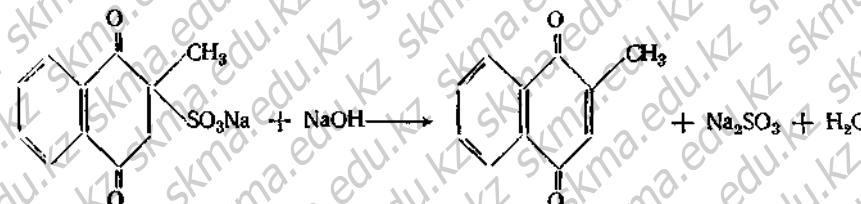


По физическим свойствам викасол подобен другим соединениям с гидрофильными группами. Он легко растворим в воде, но мало растворим в органических растворителях.

Подлинность викасола по НД устанавливают, обнаруживая ион натрия (по окрашиванию бесцветного пламени в желтый цвет) и оксид серы (IV) при действии концентрированной серной кислотой:



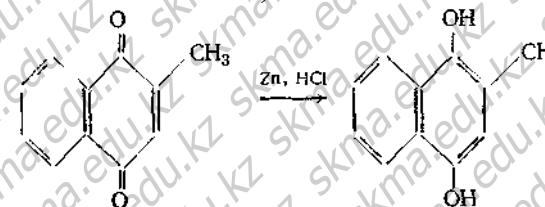
Для испытания **подлинности и количественного определения** используют реакцию разрушения викасола в щелочной среде. Сущность этого процесса заключается в образовании сульфита натрия и 2-метил-1,4-нафтохинона;



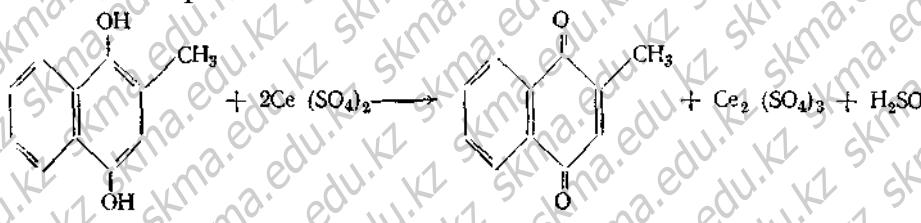
ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	19 стр. из 130

В результате этой реакции выпадает осадок, который извлекают хлороформом, очищают от примесей и устанавливают температуру плавления полученного 2-метил-1,4-нафтохинона ($104\text{--}107^{\circ}\text{C}$), подтверждая таким образом подлинность викасола.

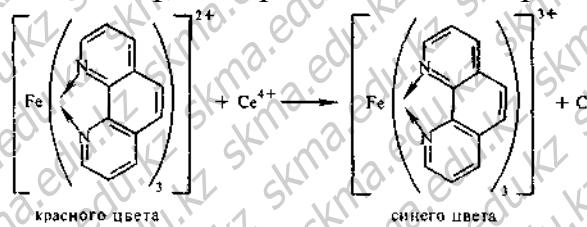
Количественное определение викасола по НД основано на восстановлении извлеченного из навески 2-метил-1,4-нафтохинона цинковой пылью (в присутствии соляной кислоты):



Полученный 1,4-диокси-2-метилнафталин затем титруют 0,1 н. раствором сульфата церия (IV) в присутствии индикатора о-фенантролина. Сульфат церия (IV) вновь окисляет 1,4-диокси-2-метилнафталин в кислой среде до 2-метил-1,4-нафтохинона:



В эквивалентной точке о-фенантролин меняет окраску:



Титруют до зеленого окрашивания, которое появляется вследствие очертания синего цвета комплекса с желтым раствором титранта.

Викасол применяют как препарат группы витамина К в качестве специфического лечебного средства при капиллярных и других кровотечениях, в предоперационный период, перед родами Вводят внутрь по 0,015—0,03 г или внутримышечно по 1 мл 1%-ного раствора.

Викасол хранят по списку Б, в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	20 стр. из 130

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

- Медицинское значение соединений, производных фенолов, хинонов. Физические свойства, растворимость ЛС, производных фенолов, хинонов, нафтохинонов.
- Особенности химической структуры ЛС, производных фенолов, хинонов, нафтохинонов. Общие и отличительные химические свойства.
- Общие реакции идентификации препаратов, производных фенолов, хинонов, нафтохинонов как органических соединений.
- Специфические реакции идентификации препаратов, производных фенолов, хинонов, нафтохинонов как органических соединений.
- Характеристика примесей, предусмотренных НД в зависимости от способов получения и других процессов (окисления, гидролиза и др.)
- Показатели качества препаратов, производных фенолов, хинонов, нафтохинонов по физическим свойствам (растворимость, температура плавления, и др.).
- Почему фенол чистый не применяют внутрь?
- Почему на лекарственные препараты группы фенолов проводят испытания на «кислотность или щелочность», «прозрачность и цветность»?
- Какие изменения претерпевает фенол в процессе неправильного хранения? Напишите реакции определения специфических примесей.
- Методы количественного определения ЛС, производных фенолов, хинонов.
- Предпосылки создания синтетического аналога витаминов группы К -0 викасола. Способы получения, требования к чистоте.
- Физические и химические свойства викасола, требования к качеству, методы анализа.

2-лекция

Тема: Ароматические кислоты. Производные фенолокислот, фенилуксусной и фенилпропионовой кислот.

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных фенолокислот, фенилпропионовой и фенилуксусной кислот и их производных, фармакопейных методах их исследования.

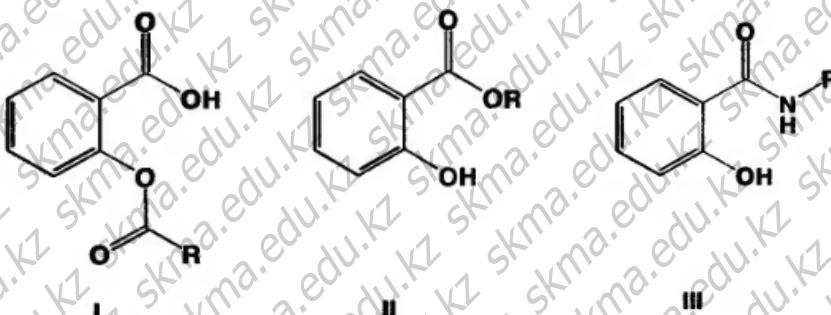
Тезисы лекции

План:

1. Производные фенолокислот:
 - Способы получения и применение.
 - Требования к качеству, методы анализа.
 - Типы возможных химических превращений и требования к чистоте препарата.
 - Химические основы стабилизации.
2. Производные фенилпропионовой и фенилуксусной кислот:
 - Требования к качеству, методы анализа.
 - Применение в медицине. Связь между строением и фармакологическим действием. Химические превращения и поиск новых НПВС.

Производные фенолокислот

К производным фенолокислот относятся сложные эфиры салициловой кислоты и производные амида салициловой кислоты. Высокая реакционная способность салициловой кислоты позволяет получить сложные эфиры как за счет взаимодействия фенольного гидроксила с органическими кислотами (I), так и за счет карбоксильной группы - со спиртами или фенолами (II), а ее взаимодействие с аминами лежит в основе получения производных амида салициловой кислоты (III):



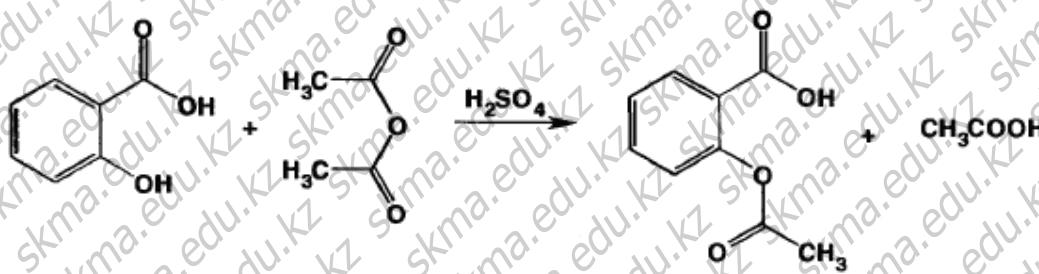
ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 22 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

2.2.1 Сложные эфиры салициловой кислоты

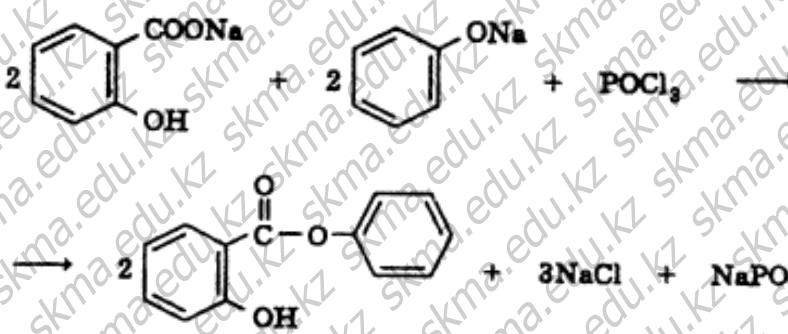
К производным сложных эфиров салициловой кислоты относятся кислота ацетилсалициловая и фенилсалицилат.

Получение

В основе промышленного синтеза кислоты ацетилсалициловой лежит реакция этерификации салициловой кислоты и уксусного ангидрида при нагревании в присутствии концентрированной серной кислоты:



Фенилсалицилат получают, нагревая смесь салицилата натрия, фенолята натрия и трихлороксида фосфора (V) по схеме:

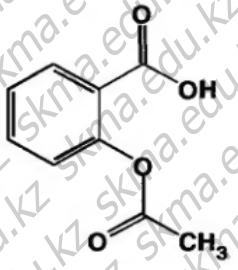
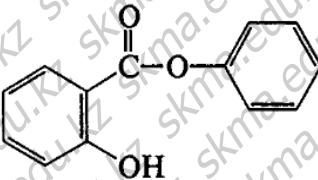


Требования к качеству и методы анализа

Кислота ацетилсалициловая и фенилсалицилат представляют собой белые кристаллические порошки или бесцветные кристаллы со слабым запахом. Ацетилсалициловая кислота мало растворима в воде, легко - в спирте, фенилсалицилат в воде практически не растворим, растворим в спирте, оба препарата растворимы в растворах едких щелочей, по разному растворимы в хлороформе и эфире.

Таблица 21 - Лекарственные препараты

ОНДҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 23 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Латинское, рациональное название	Описание, физические свойства и константы
Acidum acetylsalicylicum <i>салициловый эфир уксусной кислоты</i> 	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом, слабокислого вкуса. Во влажном воздухе постепенно гидролизуется с образованием уксусной и салициловой кислот. Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе, эфире, в растворах щелочей, в растворах щелочей. Т. пл. 143 °C (мгевенный метод).
Phenylis salicylas <i>Фениловый эфир салициловой кислоты</i> 	Белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом. Практически не растворим в воде, растворим в спирте и растворах щелочей, легко растворим в хлороформе, очень легко в эфире. Т. пл. 42-43 °C

Идентификацию кислоты ацетилсалициловой и фенилсалицилата проводят по температуре плавления, ИК- и УФ-спектрам. ИК-спектры препаратов, взятых в виде дисков с калием бромидом должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемых к НД спектров стандартных образцов в области 4000-400 cm^{-1} .

УФ-спектр 0,007%-ного раствора кислоты ацетилсалициловой в хлороформе имеет в УФ-области один максимум поглощения при длине волны 278 нм, а УФ-спектр 0,001%-ного раствора в 0,1 М растворе серной кислоты - два максимума при 228 и 276 нм и один минимум поглощения при 257 нм.

Таблица 22 - Спектральные характеристики лекарственных веществ

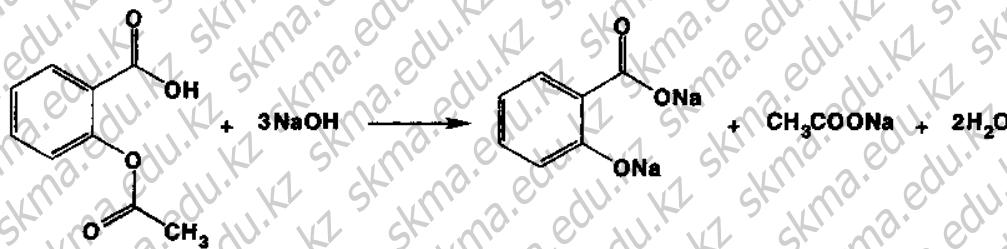
Лекарственное вещество	Растворитель	Концентрация, %	λ_{max} , нм
------------------------	--------------	-----------------	-----------------------------

ОНДҮСТИК-ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	24 стр. из 130

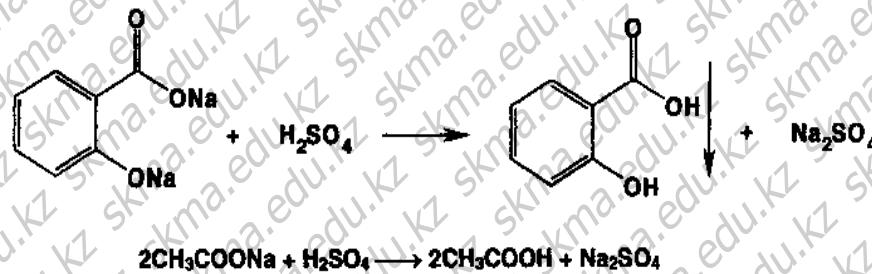
Кислота ацетилсалicyловая	хлороформ	0,007	278 ± 2
	0,1 М серная кислота	0,001	$228 \pm 2,$ 276 ± 2

Гидролитическое расщепление. Подлинность препаратов подтверждают по продуктам гидролиза. Для этого необходимо провести предварительный гидролиз препаратов в кислой или щелочной среде.

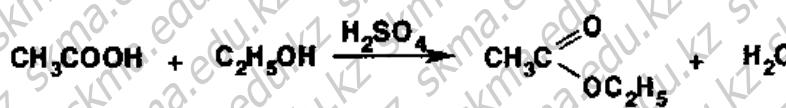
Кислоту ацетилсалicyловую подвергают гидролизу в щелочной среде:



При последующем подкислении разведенной серной кислотой наблюдается образование белого кристаллического осадка салициловой кислоты:



Остаток уксусной кислоты, содержащейся в фильтрате, обнаруживают с помощью этанола и концентрированной серной кислоты, при этом образуется этилацетат с характерным запахом свежих яблок:



ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	25 стр. из 130

Салициловую кислоту, содержащуюся в осадке, растворяют в этаноле и идентифицируют с помощью хлорида железа (III) по образованию фиолетового окрашивания.

Кислотный гидролиз кислоты ацетилсалициловой проводят с помощью концентрированной серной кислоты и воды, после которого ощущается запах уксусной кислоты. Остаток салициловой кислоты обнаруживают по реакции конденсации с раствором формальдегида, образуется метилен-бис-салициловая кислота розово-красного цвета.

Кислотные свойства фенилсалицилата и кислоты ацетилсалициловой лежат в основе образования солей со щелочами. В отличие от фенилсалицилата кислота ацетилсалициловая реагирует с натрия гидрокарбонатом за счет наличия в структуре свободной карбоксильной группы, но не образует комплекса с железа хлоридом. Тогда как фенилсалицилат после растворения в водно-спиртовом растворе (в воде растворим плохо) с железа хлоридом (III) образует комплекс фиолетового цвета.

Препараты вступают в реакцию образования индофенолов, окраска которых зависит от условий реакций. Для этого препараты растворяют в растворе аммиака, добавляют хлорамин и нагревают, через несколько минут появляется окрашивание, изменяющееся от добавления кислот.

Таблица 23 – Окраска индофенолов

Лекарственное вещество	Без добавления кислот	При последующем добавлении кислот
Кислота ацетилсалициловая	светло-желтая	белый осадок
Фенилсалицилат	зеленая	розовая

После помещения препаратов на предметное стекло смачивают несколькими каплями 1% раствора натрия нитрита в кислоте серной концентрированной, при этом наблюдается окрашивание, изменяющееся при добавлении раствора щелочи.

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	26 стр. из 130

Таблица 24 – Окраска индофенолов

Лекарственное вещество	Без добавления щелочи	При последующем добавлении щелочи
Кислота ацетилсалициловая	желтая	сиреневая
Фенилсалицилат	красно-коричневая, переходящая в сине-зеленую	вишнево-красная

При анализе чистоты субстанции кислоты ацетилсалициловой определяют продукты или полупродукты синтеза. ГФ РК рекомендует определение родственных примесей (салицилсалициловую кислоту и ацетилсалициловый ангидрид) методом жидкостной хроматографии с УФ-детектором при аналитической длине волны 237 нм. Подвижной фазой служит система растворителей из кислоты фосфорной, ацетонитрила и воды в соотношении 2:400:600.

Метод ВЭЖХ рекомендует ГФ РК для определения примеси салициловой кислоты в желудочных и кишечнорастворимых таблетках ацетилсалициловой кислоты. Хроматографирование проводят в колонке, заполненной силикагелем октилсилильным, с подвижной фазой состава ацетонитрил-кислота уксусная (20:80). Используют УФ-детектор, измерения проводят при длине волны 280 нм.

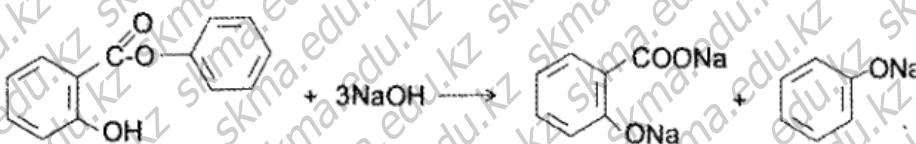
Определение примеси салициловой кислоты проводят также фотоколориметрическим методом по цветной реакции с железоаммониевыми квасцами, измерения проводят длине волны 520 нм.

В фенилсалицилате не должно быть примесей кислоты салициловой, натрия салицилата и фенола. Для их обнаружения препарат встрихивают с водой, при этом примеси растворяются в воде и при добавлениями раствора железа (III) хлорида раствор окрашивается в фиолетовый цвет.

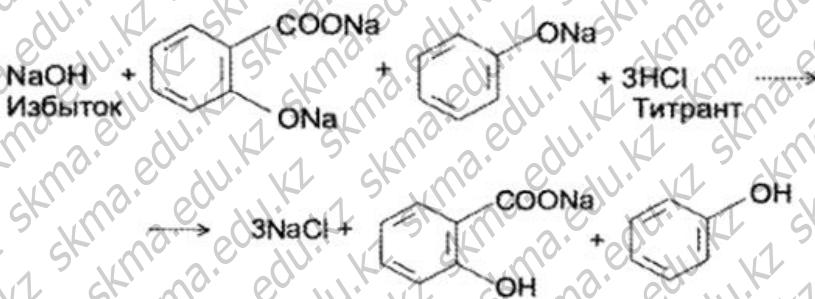
ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 27 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Обнаруживают также органические примеси, примеси веществ, нерастворимых в растворе карбоната натрия, остаточные растворители и др.

Количественное определение. Общим для определения кислоты ацетилсалициловой и фенилсалицилата является метод нейтрализации (обратный способ). Для этого проводят щелочной гидролиз сложного эфира в течение 1,5 часа с обратным холодильником с помощью избытка 0,5 М натрия гидроксида (не содержащего карбонатов):

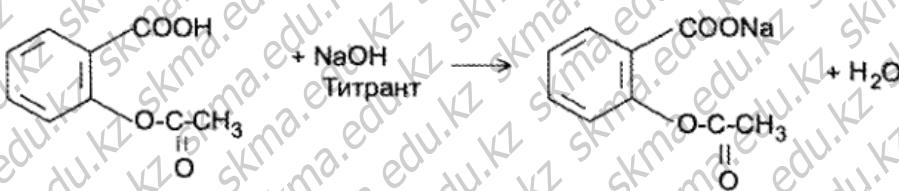


Избыток титрованного раствора щелочи, натрия фенолята, динатриевой соли салициловой кислоты оттитровывают 0,5 М раствором кислоты хлороводородной, индикатор – бромкрезоловый пурпурный. Изменение окраски индикатора происходит при переходе динатриевой соли салицилата в мононатриевую соль (pH - нейтральная):



Параллельно проводят контрольный опыт.

Для количественного определения кислоты ацетилсалициловой НД рекомендует прямой метод нейтрализации без предварительного гидролиза:



ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 28 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Для предотвращения гидролиза кислоту ацетилсалициловую растворяют в нейтрализованном и охлажденном до 8-10°C этаноле и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин).

Разработаны методики спектрофотометрического определения кислоты ацетилсалициловой и других сложных эфиров салициловой кислоты непосредственным и дифференциальным методами, в основу которых положены результаты исследования УФ-спектров поглощения растворов препаратов в различных растворителях: вода, этанол, хлороформ, дихлорэтан, 0,1 М раствор гидроксида натрия (С.Г. Тираспольская).

Для идентификации и количественного определения фенилсалицилата может быть использован флюориметрический метод, который основан на реакции препарата с алюминия хлоридом в кислой среде (рН 2,5-3,0). При этом наблюдается спектр возбуждения в области 240-400 нм с максимумом 360 нм, а спектр флюoresценции - в области 340-480 нм с максимумом 420 нм. Методика специфична для фенилсалицилата, поэтому может быть использована для его количественного определения в лекарственных формах.

ГФ РК для количественного определения ацетилсалициловой кислоты в таблетках (желудочных и кишечнорастворимых) рекомендует метод ВЭЖХ при условиях, описанных в данном разделе для определения примеси салициловой кислоты в лекарственных препаратах.

Применение

Кислоту ацетилсалициловую применяют внутрь в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего средства по 0,25-0,5 г 3-4 раза в день. Исследования последних лет показали, что кислота ацетилсалициловая в малых дозах оказывает также антиромботическое действие, так как угнетает агрегацию тромбоцитов.

Кислоту ацетилсалициловую называют лекарством ХХ века. Считают, что указанным ее «лечебный потенциал» не исчерпан.

Однако она не лишена побочных явлений, т.к. раздражает слизистую оболочку желудка, может вызвать кровотечение, аллергические реакции и др.

Хранение

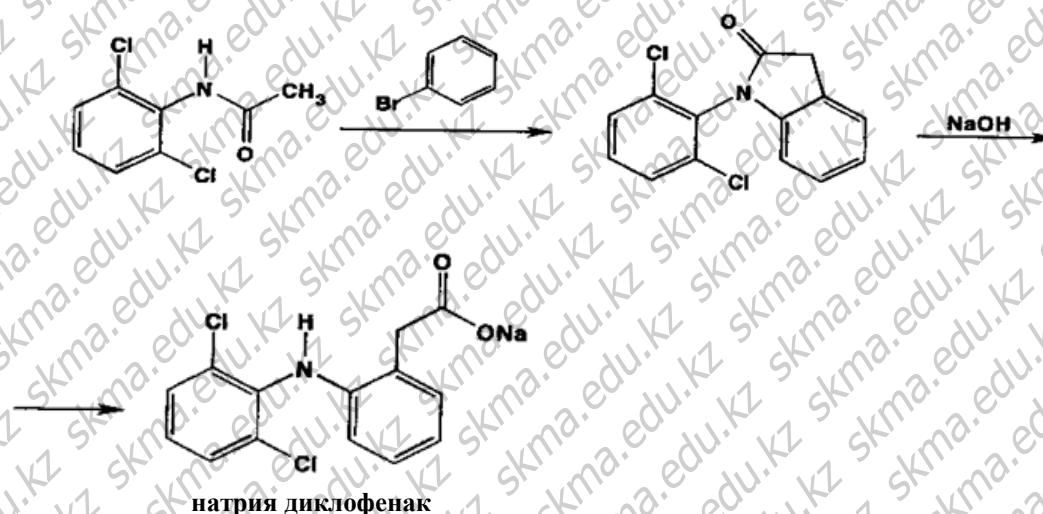
Кислоту ацетилсалicyловую хранят в сухом месте, в хорошо укупоренной таре. Она устойчива в сухом воздухе, во влажном - постепенно гидролизуется с образованием кислот уксусной и салициловой.

Производные фенилуксусной и фенилпропионовой кислот

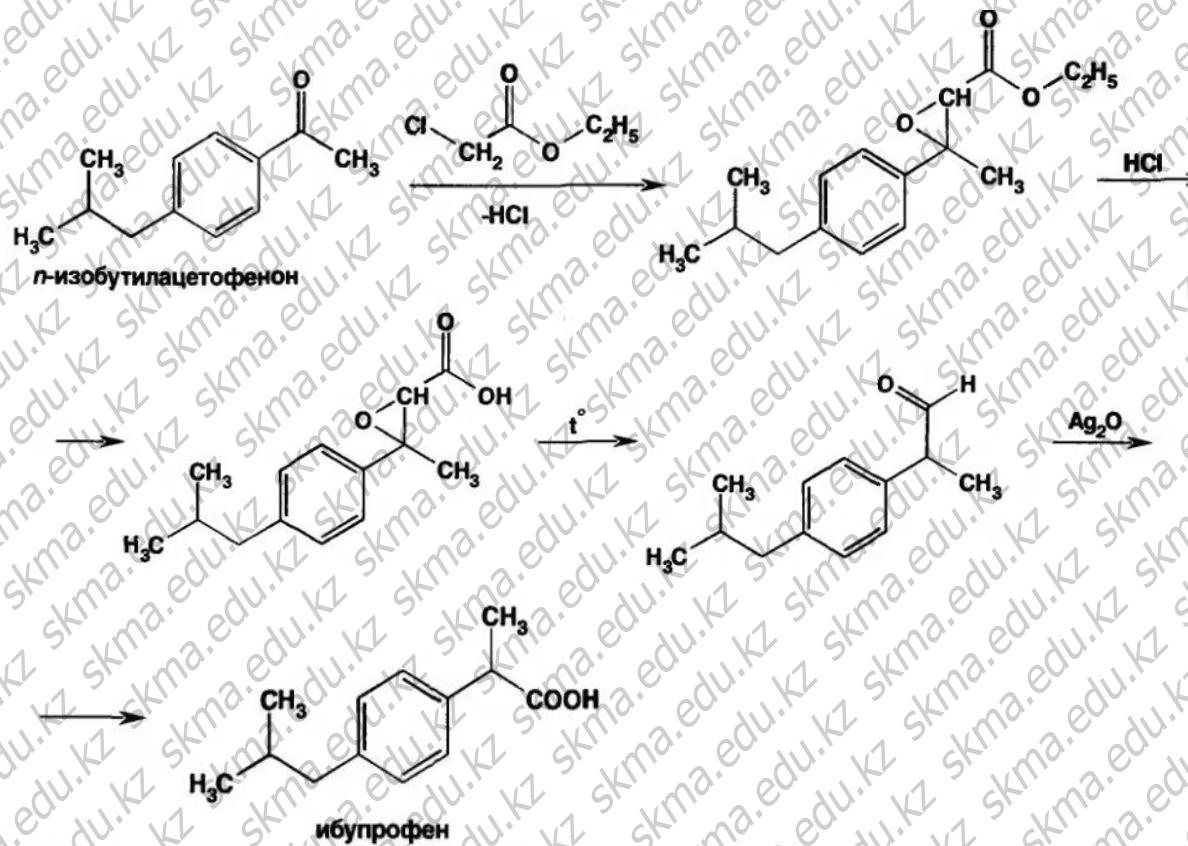
Производное фенилуксусной кислоты диклофенак, применяемый в медицине в виде натриевой соли, и фенилпропионовой кислоты – ибупрофен относятся к числу современных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Получение

Синтез натрия диклофенака осуществляют из 2,6-дихлорацетанилида и бромбензола. Образующийся N-(2,6-дихлорфенил)-индолиона-2 подвергают щелочному гидролизу:



Ибупрофен синтезируют из *n*-изобутилацетофенона по следующей схеме:

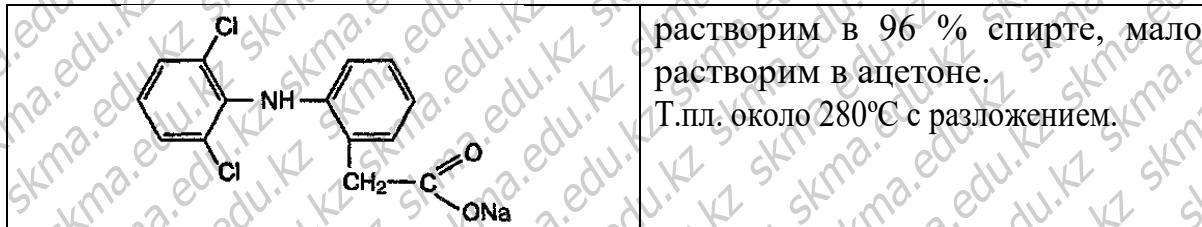


В ГФ РК включены ФС на субстанции диклофенака натрия и ибупрофена, на лекарственные препараты диклофенака натрия в виде геля, раствора для инъекции, суппозиториев и таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, а также на таблетки ибупрофена.

Таблица 27 - Лекарственные препараты

Латинское, рациональное название, химическая структура	Описание, физические свойства и константы
Ibuprofenum (±)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота 	Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, метаноле и метиленхлориде. Т.пл. 75-78°C.
Diclofenac-Natrium натриевая соль o-[<i>l</i> -(2,6-дихлорфенил)-амино]-фенилуксусной кислоты	Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле,

OÝTÝSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	044-55/ 31 стр. из 130



Требования к качеству и методы анализа

По физическим свойствам натрия диклофенак и ибупрофен - белые или почти белые кристаллические вещества, диклофенак натрия может иметь желтоватый оттенок. Ибупрофен, являющийся органической кислотой, легко растворим в органических растворителях (ацетоне, метаноле, метиленхлориде, этаноле, эфире, хлороформе), практически не растворим в воде. Натрия диклофенак умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, в растворим в этаноле, мало растворим в ацетоне практически не растворим в хлороформе.

Подлинность лекарственных препаратов подтверждают по температуре плавления, ИК- и УФ-спектрам.

ИК-спектры натрия диклофенака и ибупрофена, снятые в области 4000-400 cm^{-1} должны полностью соответствовать ИК-спектрам стандартных образцов лекарственных веществ.

УФ-спектры натрия диклофенака и ибупрофена используют для их идентификации и количественного определения. УФ-спектр раствора натрия диклофенака в 0,1 М растворе натрия гидроксида имеет максимум поглощения при 276 нм и минимум при 249 нм.

УФ-спектр поглощения ибупрофена в 0,1 М растворе натрия гидроксида имеет два максимума при 264, 272 нм и плечо от 257 до 261 нм. ГФ РК регламентирует измерить отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 264 нм к оптической плотности в плече при длине волны 258 нм, которое должно быть от 1.20 до 1.30. Отношение оптической плотности в максимуме при длине волны 272 нм к оптической плотности в плече при длине волны 258 нм должно быть в пределах 1.00-1.10.

Таблица 28 - Спектральные характеристики лекарственных веществ

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	32 стр. из 130

Лекарственное вещество	Растворитель	Концентрация, %	λ _{max} , нм
Натрия диклофенак	вода	0,002	276±2
Ибuproфен	0,1 М натрия гидроксид	0,002	264±2, 272±2, плечо: 257-261

Одним из методов, рекомендуемых ГФ РК для идентификации ибупрофена, является ТСХ. В качестве подвижной фазы используют систему растворителей из кислоты уксусной безводной, этилацетата и гексана (5:24:71). Детектируют хроматограмму УФ-хроматоскопом при длине волны 365 нм.

Метод ТСХ использует ГФ РК для идентификации диклофенака натрия в лекарственных препаратах: геле, растворе для инъекции, суппозиториях и таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Подвижной фазой во всех случаях служит смесь аммиака концентрированного, метанола и этилацетата (10:10:80). Пластинку просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Химические свойства диклофенака натрия и ибупрофена лежат в основе реакций идентификации препаратов. Наличием вторичного атома азота в молекуле натрия диклофенака обусловлены реакции солеобразования и комплексообразования. При добавлении к нейтральному раствору натрия диклофенака по 2 капли растворов солей тяжелых металлов: 2% нитрата серебра, 3% хлорида железа (III), 10% сульфата меди (II) выпадает соответственно белый, желто-коричневый, светло-зеленый осадок.

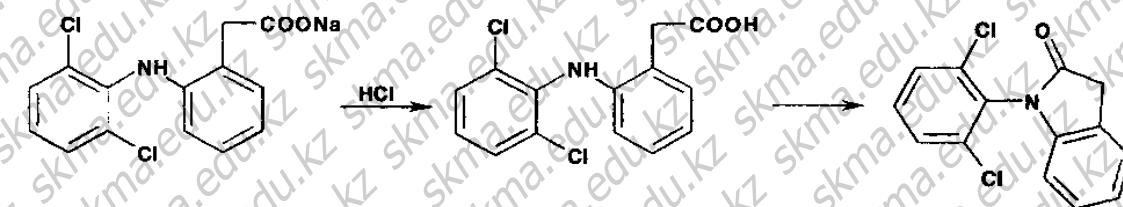
Окислительно-восстановительные свойства лежат в основе реакции с концентрированной серной кислотой - кристаллы натрия диклофенака приобретают малиновое окрашивание (реакцию выполняют на часовом стекле). Цветные реакции окисления под действием раствора дихромата калия, нитрита натрия, перманганата калия, йодата калия в присутствии концентрированной серной кислоты также используются для идентификации натрия диклофенака.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 33 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Зелено-белое кольцо образуется при наслаждении на раствор натрия диклофенака раствора формальдегида в среде концентрированной серной кислоты за счет образования продукта конденсации по ароматическому циклу диклофенака и последующему окислению образовавшегося продукта.

Ковалентно-связанные атомы хлора в молекуле диклофенака натрия обнаруживаются после минерализации. Для этого препарат прокаливают в тигле и растворяют содержимое тигля в воде, к фильтрату добавляют серебра нитрат в азотнокислой среде, образуется белый творожистый осадок хлорида серебра. Диклофенак-натрий дает характерную реакцию на ион натрия (окрашивание пламени горелки в желтый цвет).

Кислотный гидролиз натрия диклофенака с помощью разведенной хлороводородной кислоты приводит к выпадению белого осадка 2-[2,6-(дихлорфенил)-амино]-фенилуксусной кислоты, которая частично превращается в индолинон:

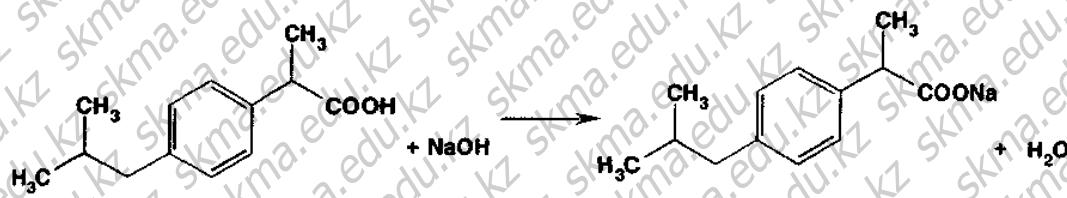


Добротичность натрия диклофенака устанавливают по наличию примесей промежуточных продуктов синтеза: [2-(2,6-дихлорфенил)-амино]фенилуксусной кислоты и N(2,6-дихлорфенил)индолинона-2. Определение проводят методом ВЭЖХ, в качестве подвижной фазы используют смесь метанола и фосфатного буферного раствора с pH 2,5 в соотношении 66:34, измерения проводят с УФ-детектором при длине волны 254 нм. В препарате также определяют наличие остаточных растворителей.

Наличие родственных примесей в ибупрофене устанавливают методом ВЭЖХ с УФ-детектором и подвижной фазой, состоящей из кислоты фосфорной, ацетонитрила и воды (0,5:340:600). В препарате также определяют обнаруживаемую примесь F (3-[4-(2-метилпропил)фенил]пропановая кислота) методом ГЖХ с пламенно-ионизационным детектором. В метанольном растворе

препарата определяют угол оптического вращения, который должен быть от $-0,05^\circ$ до $+0,05^\circ$.

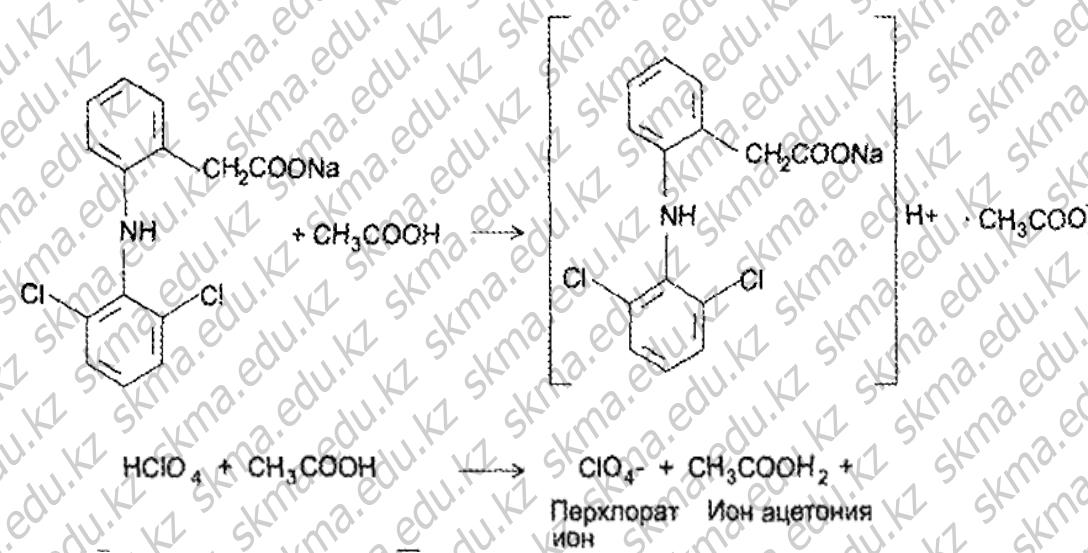
Количественное определение ибупрофена выполняют алкалиметрическим методом. После растворения в предварительно нейтрализованном этаноле титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин):



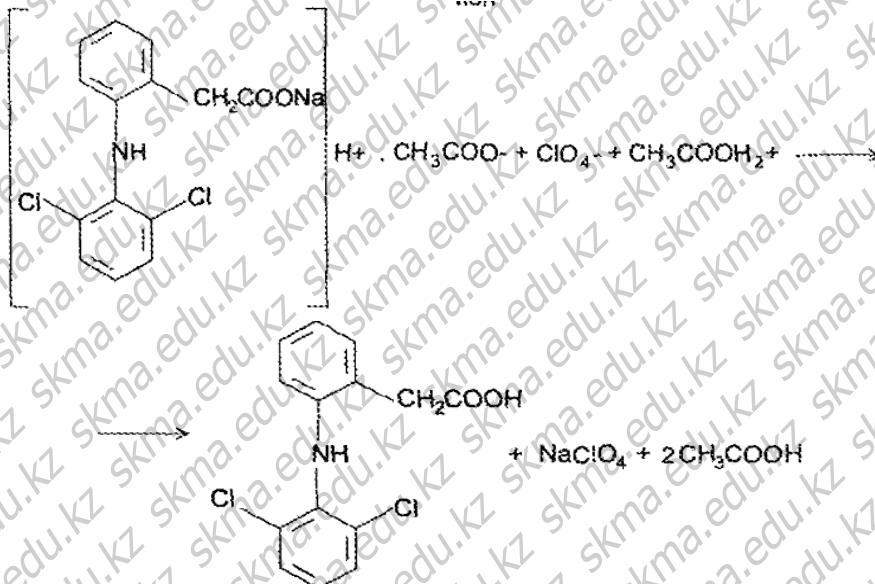
В титранте не должно быть примеси карбонатов. Параллельно проводят контрольный опыт без исследуемого вещества.

Для количественного определения ибупрофена используют метод ВЭЖХ с подвижной фазой состава: хлоруксусная кислота-раствор аммиака-ацетонитрил, детектируют при длине волны 254 нм.

Натрия диклофенак определяют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титрантом является 0,1 М раствор хлорной кислоты, в качестве индикатора используют кристаллический фиолетовый. Точку эквивалентности устанавливают потенциометрическим методом:



ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 35 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	



По ГФ РК количественное определение таблеток ибuproфена и кишечнорастворимых таблеток диклофенака натрия проводят методом ВЭЖХ. Другие лекарственные препараты (гель, раствор для инъекции, суппозитории) раствора диклофенака натрия в 0,1 М растворе натрия гидроксида проводят методом абсорбционной спектрофотометрии.

Применение

Натрия диклофенак и ибупрофен обладают противовоспалительной, анальгезирующей, жаропоникающей активностью. Их применяют при ревматоидном и других артритах, артозах, а также при болевом синдроме (невралгии, миалгии).

Натрия диклофенак выпускают в виде 2,5%-ного раствора для инъекций в ампулах по 3 мл, таблеток по 0,025 г, таблеток-ретард по 0,1 г; суппозиториев, гелей и мазей для наружного применения. Ибупрофен - в виде таблеток по 0,2 г.

Хранение

Хранят лекарственные вещества по списку Б, в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре, в хорошо укупоренной таре.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	36 стр. из 130

- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

- Способы получения лекарственных препаратов, производных фенолокислот, фенилуксусной и фенилпропионовой кислот.
- Связь между строением и фармакологическим действием в ряду производных фенолокислот, фенилуксусной и фенилпропионовой кислот. Применение в медицине.
- Физические и химические свойства кислоты ацетилсалициловой, фенилсалицилата, ибuproфена, ортофена.
- Требования к качеству, методы контроля и стандартизация кислоты ацетилсалициловой, фенилсалицилата.
- Каким методом определяют кислотность и щелочность лекарственных препаратов, производных фенолокислот?
- Требования к качеству, методы контроля и стандартизация ибuproфена, ортофена.
- Общие и частные специфические реакции идентификации кислоты ацетилсалициловой, фенилсалицилата, ибuproфена, ортофена.
- Методы количественного определения кислоты ацетилсалициловой, фенилсалицилата, ибuproфена, ортофена.

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 37 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

3-лекция

Тема: Ароматические аминокислоты и их производные

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств ароматических аминокислот и их производных, фармакопейных методах их исследования.

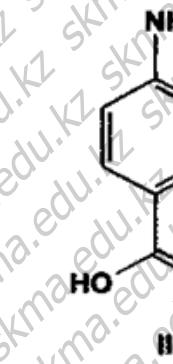
Тезисы лекции

План:

1. Развитие химии лекарственных веществ в ряду ароматических аминокислот, классификация, биологическая активность.
2. Основные предпосылки и способы получения местноанестезирующих лекарственных средств.
3. Получение, физические, химические свойства, хранение, применение препаратов, эфиров пара-аминобензойной кислоты.

Лекарственные вещества, производные ароматических аминокислот классифицируются по следующим основным группам:

- производные *n*-аминобензойной кислоты (I), в т.ч. ее сложные эфиры, амиды, диметилфенилацетамиды;
- производные *n*-аминосалициловой кислоты (II);
- производные *m*-аминобензойной (3,5-диаминобензойной) кислоты (III):



Высокая реакционная способность толуола, нитропроизводных, аминопроизводных и амидов бензойной, салициловой кислот позволяет синтезировать из них высокоэффективные лекарственные препараты. Для синтеза используют окислительно-восстановительные, кислотно-основные и другие химические свойства данных соединений. Например, нитрогруппу восстанавливают до аминогруппы, метильный радикал окисляют или используют другие способы образования карбоксильной группы, далее карбоксильную группу этерифицируют до сложных эфиров, вводят амидную,

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 38 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

диалкиламидную и другие заместители для получения лекарственных средств направленного фармакологического действия.

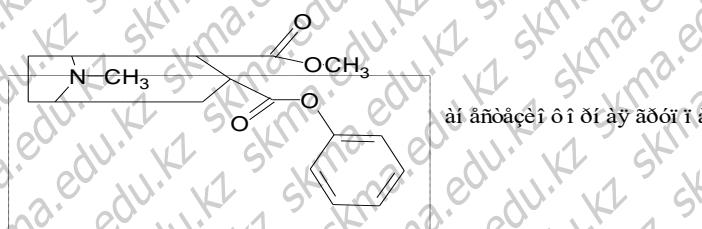
Производные *n*-аминобензойной кислоты (сложные эфиры, амиды, диметилфенилацетамиды) обладают местноанестезиирующими свойствами. Природным соединением, обладающим мощным местноанестезирующим эффектом является кокаин (метилбензоилэктгонин) – главный алкалоид, выделяемый из листьев коканинового куста (*Erythroxylon coca*), произрастающего в Южной Америке. Содержание кокаина в листьях колеблется в пределах 1-2%.

Первым анестезирующие свойства кокаина обнаружил русский химик, профессор Петербургского клинического института В. К. Анреп. Будучи молодым врачом и находясь на стажировке в Вюрцбургском университете, он начал вводить себе под кожу кокаин и установил, что она утрачивает чувствительность к уколам иглой. В 1879 году В. Анреп разработал и провёл эксперимент, продемонстрировавший обезболивающие свойства алкалоида, применив для этой цели лягушку, о чём опубликовал в журнале работу «О физиологическом действии кокаина».

Началом медицинского применения кокаина является 1859 г., когда Нимман впервые выделил кокаин из листьев коки. Однако, кокаин обладает значительными недостатками – вызывает привыкание (кокаинизм) и ряд побочных реакций, т.к. является токсичным соединением, что осложняет его применение в медицине.

Предпосылкой создания современных местноанестезирующих лекарственных веществ явились исследования взаимосвязи химической структуры кокаина с его фармакологическим действием. Было установлено, что местноанестезирующий эффект обусловлен не всей молекулой кокаина, а отдельными ее структурными элементами, названными *анестезиофорной группой*.

Анестезиофорная группировка представляет собой метилалкиламино-пропиловый эфир бензойной кислоты:



Для проявления фармакологического эффекта важное значение имеют:

- группировка основного (третичного) атома азота,

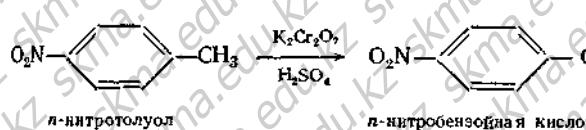
- сложноэфирная группировка с ароматическим кольцом

На основе полученных данных было синтезировано и исследовано несколько тысяч соединений различных классов, содержащих анестезиофорную группу. Наиболее широко используются две группы местных анестетиков - эфиры *n*-аминобензойной кислоты (анестезин, новокаин, дикаин) и диметилфенилацетамиды (лидокаин, тримекаина, бупивакаин и др.). Позднее было установлено, что лучшим действием обладают эфиры *n*-аминобензойной кислоты (ПАБК), они обладают более длительным анестетическим действием и одновременно меньшей токсичностью, чем кокаин, не вызывая привыкания.

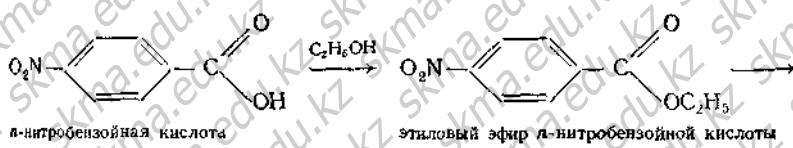
Механизм действия местных анестетиков связан с тем, что они вызывают местную потерю чувствительности тканей, блокируя проведение импульсов в нервных волокнах. В первую очередь они устраниют чувство боли.

Местные анестетики различаются по силе и продолжительности действия, токсичности, способности всасываться через слизистые оболочки, что непосредственно связано с их химической структурой. Так, они состоят из липофильной (часто ароматическое кольцо) и гидрофильной частей (обычно вторичный или третичный амин), соединенных эфирной или амидной связью. Большинство местных анестетиков являются слабыми основаниями и при pH=7,4 находятся в основном в ионизированной (протонной) форме. Местные анестетики проникают в нервы в неионизированной (липофильной) форме, но внутри аксона могут превращаться в ионизированные молекулы. Проникая в аксон, они блокируют Na^+ -каналы, препятствуя генерации потенциала действия.

Получение. Исходным продуктом для синтеза всех четырех препаратов служит п-нитро-бензойная кислота (или ее хлорангидрид). п-Нитробензойную кислоту можно получить окислением л-нитротолуола хромовой смесью:

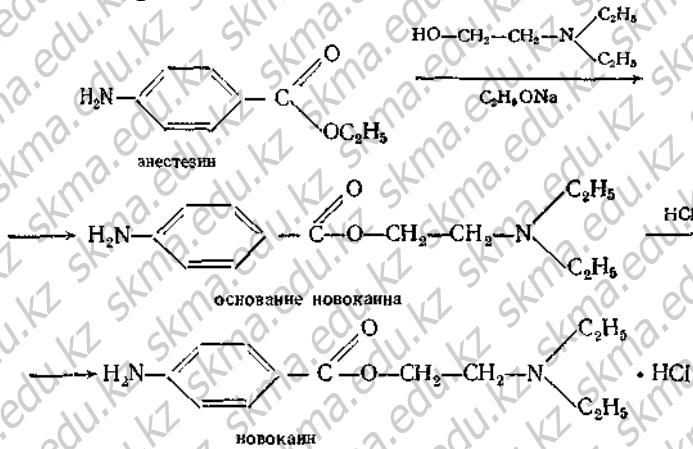


Анестезин синтезируют этерификацией п-нитробензойной кислоты этиловым спиртом с последующим восстановлением железом в присутствии уксусной кислоты:





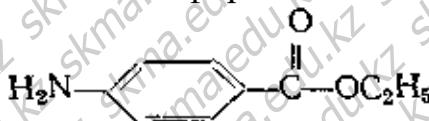
Наиболее простой и экономичный способ получения новокаина основан на переэтерификации анестезина в-диэтиламиноэтанолом в присутствии алкоголята натрия.



Новокаин можно также получить подобно анестезину при взаимодействии хлорангидрида п-нитробензойной кислоты и в-диэтиламиноэтанола с последующим гидрированием нитрогруппы.

Anaesthesiaum

этиловый эфир п-аминобензойной кислоты

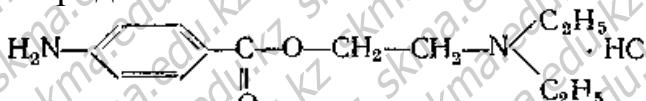


Novocainum

р-диэтиламиноэтилового эфира п-амиобензойной

гидрохлорид

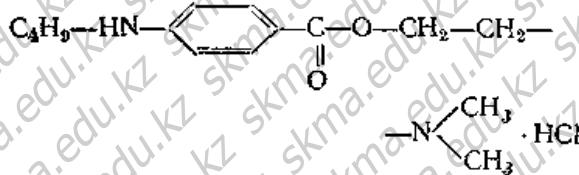
кислоты



Dicainum

β-диметиламиноэтилового эфира п-бутиламиноцензойной кислоты

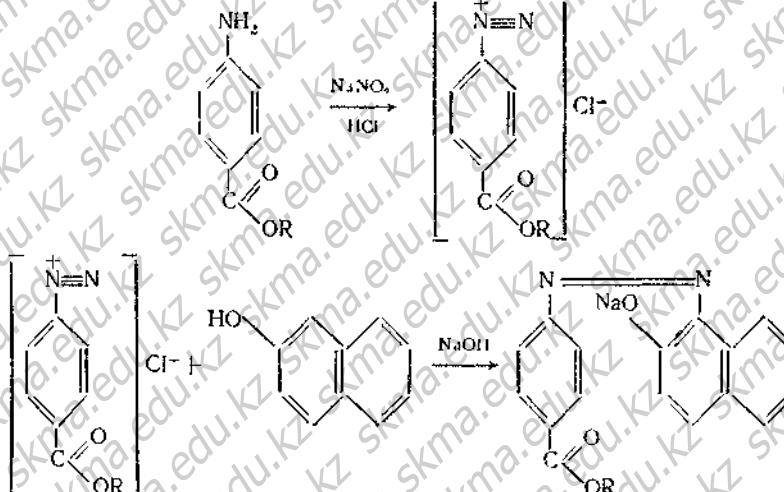
гидрохлорид



Физические свойства. По физическим свойствам препараты, производные *n*-аминобензойной кислоты, представляют собой белые кристаллические вещества без запаха. Аnestезин отличается от других препаратов очень малой растворимостью в воде. Он является слабым основанием, соли его непрочны и быстро гидролизуются. Новокаин, новокаинамид и дикаин, представляющие собой гидрохлориды, очень легко или легко растворимы в воде. Все четыре препарата легко растворяются в спирте. Аnestезин легко растворим в хлороформе и эфире. Новокаин, новокаинамид и дикаин мало растворимы в хлороформе и практически нерастворимы в эфире.

Таким образом, аnestезин можно отличить от других производных *n*-аминобензойной кислоты по физическим свойствам.

Химические свойства. ИД рекомендует как общие, так и частные реакции для испытания подлинности препаратов производных *n*-аминобензойной кислоты. Одна из них основана на образовании азокрасителя. Это общая реакция для соединений, имеющих незамещенную первичную ароматическую аминогруппу, поэтому в нее вступают аnestезин, новокаин, новокаинамид. Дикаин не образует азокрасителей, так как представляет собой вторичный ароматический амин. Так можно отличать дикаин от других препаратов данной группы. Общая схема образования азокрасителя:



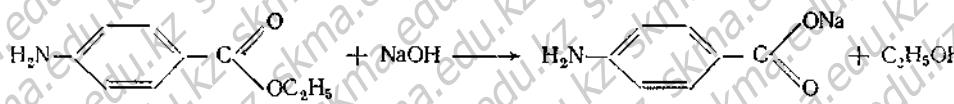
Для гидрохлоридов (новокаина, новокаинамида, дикаина) характерна реакция обнаружения хлорид-ионов и реакция выделения осадков оснований

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 42 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

препаратов после действия раствором гидроксида натрия. Последнюю рекомендует НД для испытания подлинности новокаина.

Препараты могут быть идентифицированы с помощью некоторых осадительных (общеалкалоидных) реактивов (пикриновой, фосфорновольфрамовой, фосфорномолибденовой кислотами, хлоридом ртути (II) и др.), а также с помощью реакций галогенирования. Подобно другим первичным ароматическим аминам, анестезин, новокаин, новокаинамид, образуют дигром- или дииодпроизводные.

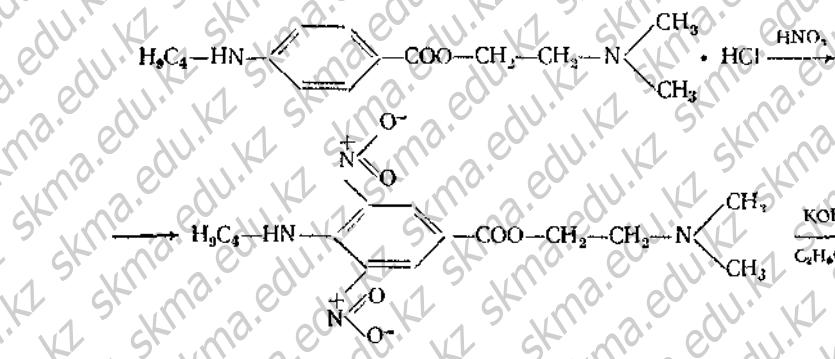
Частные реакции основаны на идентификации препаратов или продуктов их гидролиза по образованию окрашенных или нерастворимых в воде соединений. Для анестезина такой реакцией является омыление препарата в растворе едкой щелочи:

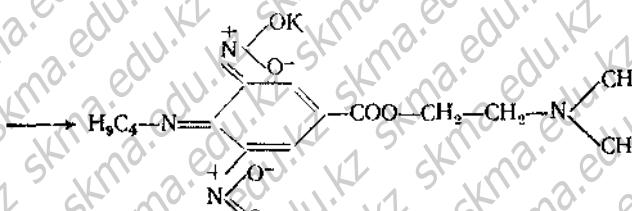


Образовавшийся этиловый спирт можно затем обнаружить по реакции образования йodoформа. Новокаин и дикаин также образуют продукты омыления, однако йодоформная проба в этих случаях отрицательная.

Под действием 5%-ного раствора хлорамина в кислой среде анестезин легко окисляется с образованием окрашенного красно-оранжевого продукта, который извлекают эфиром. Новокаин отличают от совкаина по обесцвечиванию 0,1 М р-ра раствора перманганата калия в кислой среде; новокаинамид образует вишнево-красное окрашивание после действия ванадатом аммония в присутствии концентрированной серной кислоты.

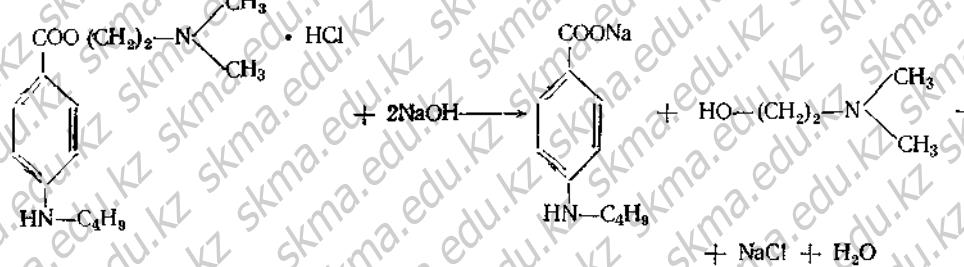
Дикаин после нагревания с концентрированной азотной кислотой и прибавления к остатку спиртового раствора гидроксида калия приобретает кроваво-красное окрашивание. Реакция основана на нитровании дикаина и последующем образовании калиевой соли орто-хиноидного соединения:



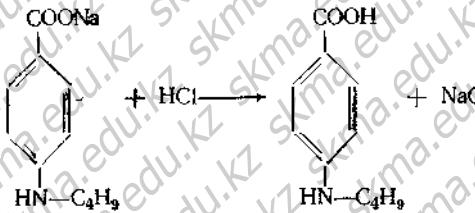


Новокаин этой реакции не дает.

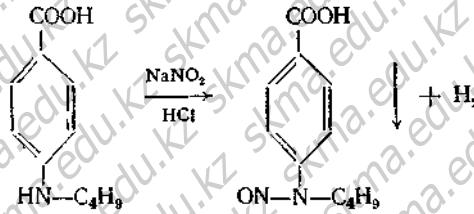
Отличить дикаин можно также, идентифицируя продукты щелочного гидролиза:



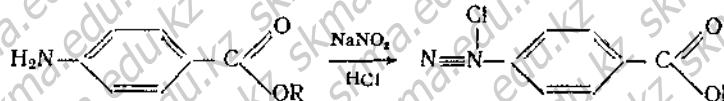
При подкислении выпадает белый осадок п-бутиламиноцензойной кислоты, который растворяется в избытке соляной кислоты:



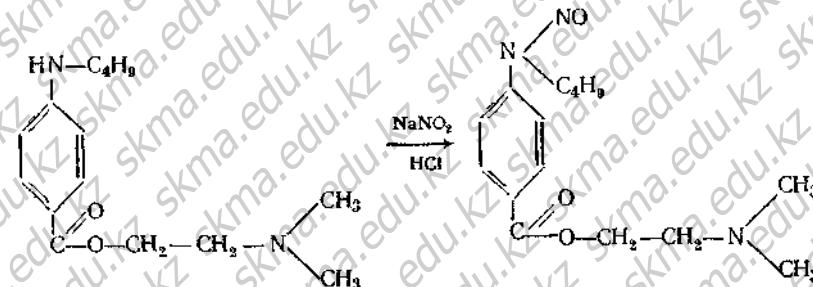
Из полученного раствора бутиламиноцензойной кислоты под действием нитрита натрия выпадает осадок *M*-нитрозосоединения этой кислоты:



Для количественного определения препаратов, производных п-аминобензойной кислоты, ГФ X рекомендует нитритометрический метод. При определении анетезина, новокаина, новокаинамида, как и других первичных ароматических аминов, происходит образование солей диазония:



Дикаин, как и другие вторичные амины, образует нитрозосоединение:

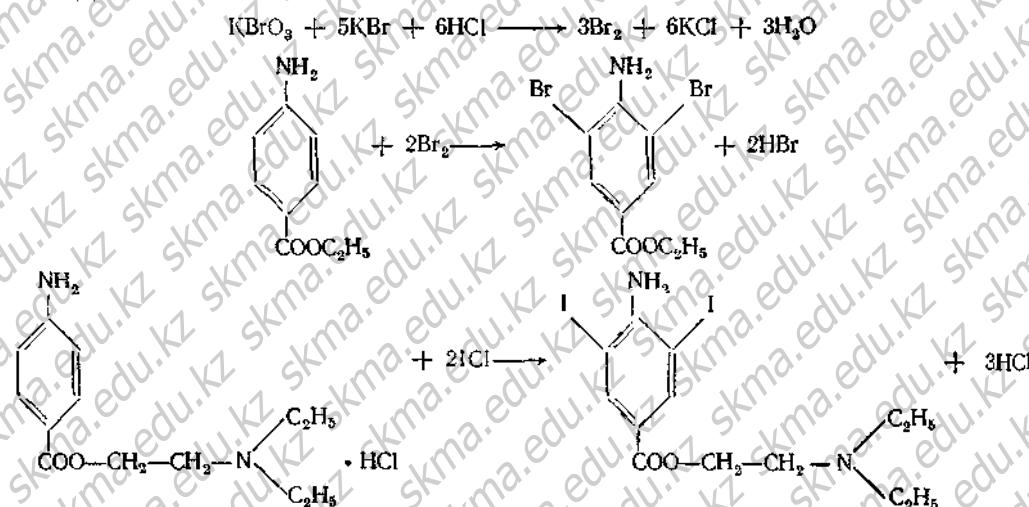


Точку эквивалентности при титровании дикаина устанавливают с помощью внешних индикаторов. При нитритометрическом титровании производных п-аминобензойной кислоты точку эквивалентности можно также устанавливать потенциометрически или используя внутренние индикаторы: нейтральный красный, тропеолин 00, смесь тропеолина 00 с метиленовым синим и др. Препараты, представляющие собой гидрохлориды (новокаин, новокаинамид, дикаин), могут быть количественно определены по связанной соляной кислоте методом нейтрализации:



Титрование ведут в присутствии хлороформа, который извлекает выделяющееся основание. Возможно также аргентометрическое определение этих трех препаратов по хлорид-иону.

Известны методики броматометрического и иодхлорометрического определения аnestезина и новокаина, основанные на образовании дибром- и дийодпроизводных:



Реакция азосочетания и другие цветные реакции могут быть использованы для фотоколориметрического определения препаратов в лекарственных формах.

Хранение. Аnestезин, новокаин и новокаинамид хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света (в банках из оранжевого стекла). Дикаин хранят по списку А в хорошо укупоренной таре.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 45 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

При несоблюдении условий хранения происходит постепенный гидролиз препаратов, особенно в водных растворах.

Аnestезин, новокаин и дикаин применяют в качестве местноанестезирующих средств. Новокаинамид - антиаритмическое средство. Аnestезин используют для местной анестезии кожи и слизистых оболочек в виде 5-10%-ных мазей, присыпок, масляных растворов, свечей.

Аnestезин назначают внутрь по 0,25- 0,3 г в виде таблеток, порошков.

Новокаин широко применяют для инфильтрационной и спинно-мозговой анестезии в виде 0,25-0,5%-ных водных растворов, которые вводят внутривенно, подкожно, внутримышечно. Дикаин активнее новокаина, но и токсичнее его в 10 раз, поэтому он отнесен к списку А. Его назначают главным образом для поверхностной анестезии в глазной и оториноларингологической практике в виде 0,5-2%-ных растворов, а также для периуральной анестезии в виде 0,3%-ных растворов в изотоническом растворе. Новокаинамид применяют при расстройствах сердечного ритма по 0,5-1,0 г внутрь или в вену по 5-10 мл 10%-ного раствора.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Предпосылки для синтеза местноанестезирующих лекарственных препаратов, производных п-аминобензойной кислоты.
2. Связь химического строения с фармакологической активностью в ряду: новокаин, аnestезин, дикаин.
3. Охарактеризуйте физические свойства сложных эфиров ПАБК - новокаина, аnestезина, дикаина (описание, растворимость, Т пл. и др.).
4. Методы идентификации лекарственных препаратов - эфиров ПАБК: новокаина, аnestезина, дикаина. Общие и специфические реакции подлинности.
5. Определение специфических примесей в эфирах ПАБК.
6. Методы количественного определения эфиров ПАБК.
7. Нитритометрия – как основной способ количественного анализа эфиров ПАБК. Условия проведения методики.
8. Стабильность, требования к прозрачности и цветности инъекционных растворов новокаина, условия хранения.

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 46 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

4-лекция

Тема: Арилалкиламины, оксифенилалкиламины и их производные

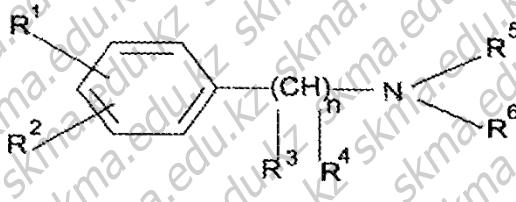
Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств арилалкиламинов, оксифенилалкиламинов и их производных, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Биохимические предпосылки создания лекарственных веществ в ряду фенилалкиламинов: оксифенилалкиламины, арилалкиламины, их производные.
2. Кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства. Требования к качеству, методы анализа лекарственных средств.
3. Испытание на отсутствие оксосоединений. Проблемы стабильности и идентификации препаратов.

К производным арилалкиламинов относится группа лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения, оказывающих разнообразное фармакологическое действие и имеющих общую формулу:



По фармакологическому действию препараты арилалкиламинов делят на:

- адреномиметические (норадреналина г/тартрат, адреналина г/тартрат, эфедрина г/хлорид, изадрин и т.д.);
- бета-адреноблокаторы (анаприлин, атенолол, тимолол);
- антибиотики (левомицетин и его производные);
- дофаминэргические (дофамин);
- антигипертензивные (метилдофа);
- гормоны (трийодтиронин, адреналин);
- психомоторные стимуляторы (амфетамин и его производные);

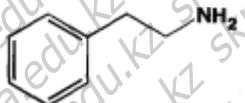
По химическому строению:

- производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламины (дофамин, эфедрина г/хлорид, норадреналина г/хлорид, изадрин, фенотерол, сальбутамол);

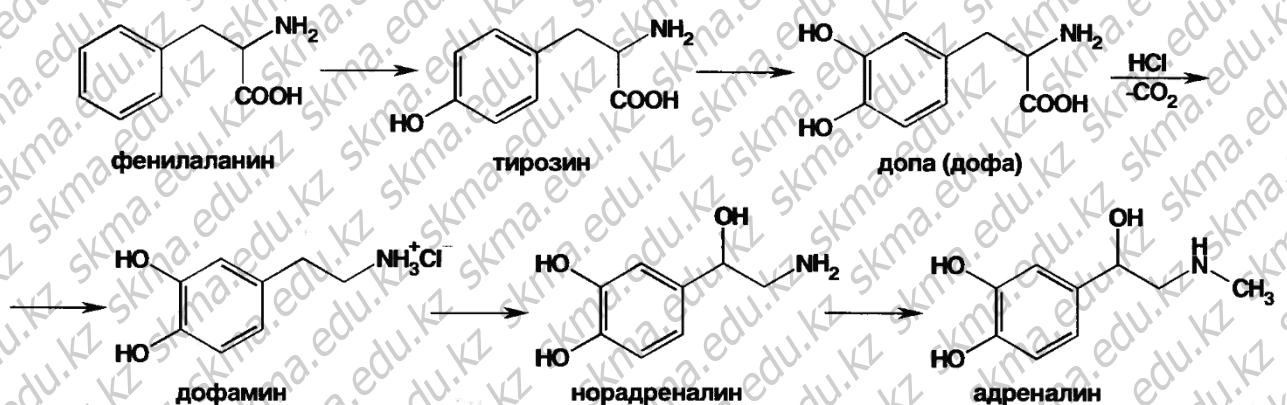
ОНТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 47 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

- производные арилоксипраноламинов (анаприлин, атенолол, тимолол);
- производные оксифенилалифатических аминокислот (леводопа, метилдопа);
- йодсодержащие арилалифатические аминокислоты;
- производные нитрофенилалкиламинов (левомицетин и его соли);
- аминодибромфенилалкиламины (бромгексина г/хлорид, амброксол).

К числу производных арилалкиламинов относятся как природные биологически активные вещества (алкалоиды, гормоны, антибиотики), так и их синтетические аналоги. Все они в качестве структурной основы содержат в молекуле фенилалкиламин:



Предпосылкой создания многочисленных лекарственных средств, производных фенилалкиламинов, явилось обнаружение 1895 г. в экстрактах надпочечников и последующее осуществление синтеза в 1904 г адреналина. Вначале его применяли для повышения артериального давления при коллапсе и для купирования приступов бронхиальной астмы. Позже было установлено, что адреналин и подобные ему вещества играют важную роль в химической передаче нервного возбуждения. Последующие исследования показали, что нейромедиаторную роль к организму осуществляют не сам адреналин, а норадреналин и его предшественник дофамин. Это открытие положило начало работам по синтезу адреноноподобных соединений. В дальнейшем был раскрыт последовательный биосинтез, который осуществляется из аминокислот по схеме:



Каждый этап биосинтеза катализируется в организме определенным ферментом. Синтез дофа - ферментом тирозин гидроксилазой и активируется ионами калия. Превращение дофа в дофамин катализируется декарбоксилазой. Дофамин накапливается в различных отделах ЦНС. В аксонах нервных волокон и в мозговом слое надпочечников дофамин выполняет

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 48 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

няет роль промежуточного метаболита. В этих тканях он при участии 1-гидроксилазы гидроксилируется до норадреналина, который в мозговом слое надпочечников при участии ферментов превращается в адреналин.

Получаемые и процессе биосинтеза и организме соединения носят название **catecholamines** - группы биогенных аминов, производных пирокатехина (catechola). Рецепторы катехоламинов есть практически во всех тканях организма человека. Они регулируют многие физиологические функции, в т.ч. повышают частоту и силу сердечных сокращений, уменьшают периферическое сопротивление сосудов, стимулируют гликогенолиз, липолиз, белковый обмен и тд. Установленное в результате изучения биосинтеза столь широкое и разностороннее влияние катехоламинов на функции организма явилось основой для их широкого использования в качестве эффективных лекарственных средств.

Одним из продуктов биосинтеза катехоламинов является допа (дофа). Он относится к числу гидроксифенилалифатических аминокислот; его 1-изомер леводопа и синтетические производные нашли применение в медицинской практике. Один из них — метилдофа, являющийся специфическим стимулятором α_2 -адренорецепторов, активное гипотензивное средство.

Раскрытие химической структуры катехоламинов и выяснение их роли в организме привело к синтезу большого числа аналогов — близких по химической структуре к природным соединениям, обладающих измененными фармакологическими свойствами.

Одним из первых синтетических аналогов адреналина и норадреналина был полученный в 1936г изадрин (изоприпилнорадреналин). Он не оказывает, в отличие от адреналина, сосудосуживающее действие. Изадрин является неизбирательным β -адреностимулятором, эффективным бронхорасширяющим и кардиостимулирующим средством. Вслед за ним были синтезированы его аналоги, которые нашли широкое применение в медицинской практике: β -адреностимуляторы фенотерол, сальбутамол.

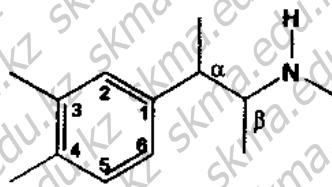
В результате направленного научного поиска по принципу «конструирования» лекарственных веществ, на основе данных о физиологической роли β -адренорецепторов был осуществлен синтез соединений, проявляющих β -адреноблокирующее действие — так называемых β -адреноблокаторов, которые по избирательности действия делят на β_1 и β_2 адреноблокаторы. Это действующие одновременно на β_1 (сердце) и β_2 (бронхи) адренорецепторы. В числе первых в 1964 г. синтезирован и быстро нашел применение обладающий антигипертензивным и противоаритмическим действием избирательный β -адреноблокатор пропанолол (анаприлин). Затем были получены гидроксипропаноламины — избирательный атенолол и др. адреноблокаторы.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 49 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

1. Производные фенилалкиламинов, оксифенилалкиламинов

По своему происхождению многочисленные производные арилалкиламинов делятся на природные биологически активные вещества (алкалоиды, гормоны, антибиотики) и их синтетические аналоги.

В основе химического строения лекарственных веществ, производных арилалкиламинов лежит общая структурная основа:



Они отличаются наличием различных заместителей и по химической классификации делятся на следующие группы:

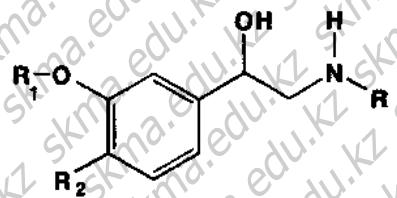
- фенилалкиламины (эфедрин);
- гидроксифенилалкиламины (catecholamines: дофамин, адреналин, норадреналин);
- синтетические аналоги катехоламинов (изадрин, фенотерол, сальбутамол, верапамил);
- оксифенилалифатические аминокислоты (леводопа, метилдофа);
- нитрофенилалкиламины (антибиотик хлорамфеникол и его эфиры);
- арилоксипропаноламины (пропранолол, атенолол, тимолола малеат, флуоксетин);
- аминодибромфенилалкиламины (бромгексин и амброксол);
- йодированные производные арилалифатических аминокислот (природные гормоны щитовидной железы: тиреоидин, дийодтирозин и их синтетические аналоги: тироксин, лиотиронин).

Синтетические аналоги катехоламинов

Раскрытие химической структуры катехоламинов и выяснение их роли в организме привело к синтезу большого числа их аналогов по структуре, представляющих собой **фенилалкиламины**. Результаты исследования связи между химической структурой и фармакологическим действием полученных соединений легли в основу синтеза аналогов катехоламинов.

Одним из первых синтетических аналогов адреналина и норадреналина является изадрин, являющийся неизбирательным β -адреностимулятором, эффективным бронхорасширяющим и кардиостимулирующим средством. Позднее были получены аналоги изадрина: фенотерол, сальбутамол, верапамил.

Общая формула синтетических аналогов несколько отличается от природных катехоламинов, между собой они отличаются наличием различных заместителей:



Радикал в алифатической цепи (R) может иметь различное число атомов углерода (изопреналина гидрохлорид, сальбутамол) или включать ароматическое ядро с различными заместителями (фенотерола гидробромид, верапамила гидрохлорид). У верапамила отсутствует оксигруппа в алифатической цепи. В бензольном ядре могут быть заместители R₁ и R₂ в виде фенольных гидроксилов, оксиметильных или метоксильных групп в *ортого*- или *мета*-положениях.

Разработкой способов получения синтетических аналогов катехоламинов занимались исследовательские группы ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе.

Основным источником промышленного синтеза изадрина (изопреналина гидрохлорида), как в случае адреналина является пирокатехин, для введения бокового радикала используют хлорангидридmonoхлоруксусной кислоты.

Метилирующим реагентом является диметиламин. Гидрированием промежуточного продукта – производного ацетофенона получают конечный продукт – изадрин:

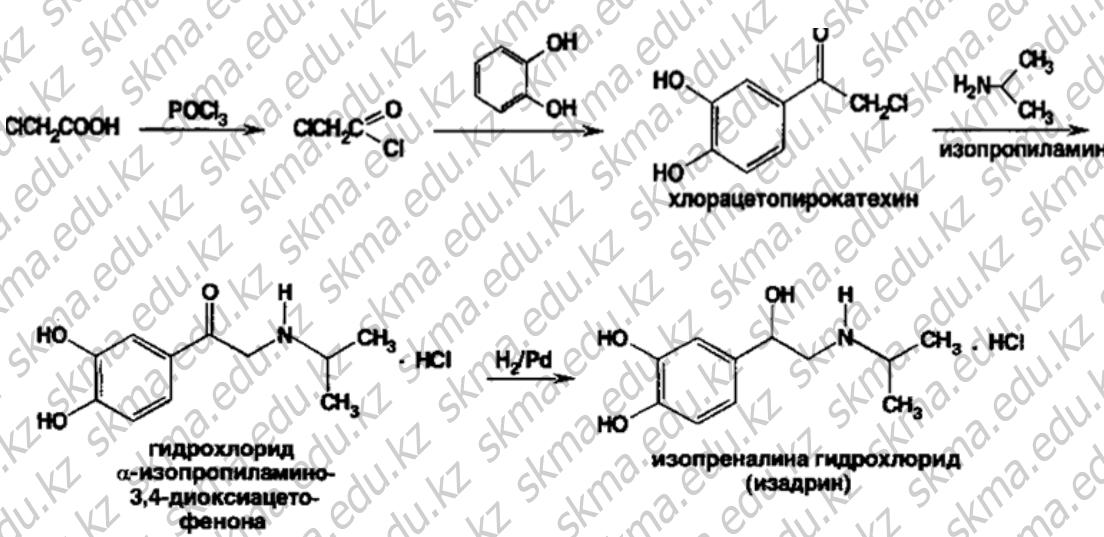
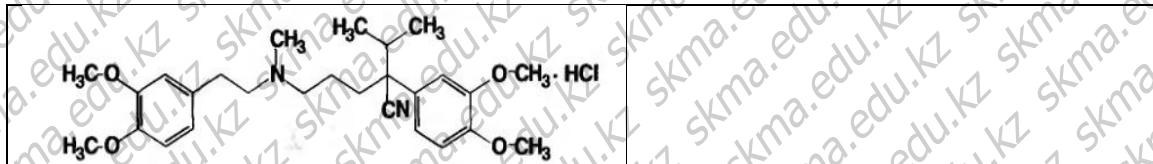


Таблица 45 - Лекарственные препараты

Латинское, рациональное название, химическая структура	Описание, физические свойства и константы
---	--

<p>Isoprenalini hydrochloridum Isadrinum 1-(3,4-дигидрооксифенил)-2-изопропил-аминоэтанола гидрохлорид</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде. Т. пл. 166-172°C</p>
<p>Fenoteroli hydrobromidum Berotec -(3,5-диоксифенил)-2-пара-окси-(α-метилфенетиламино)-этанола гидробромид</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Растворим в воде и этаноле, практически не растворим в хлороформе. Т. пл. 230°C (с разложением).</p>
<p>Salbutamolum 2- трет-бутиламино-1-(4-окси-3-оксиметил-фенил)-этанол</p>	<p>Белый или почти белый мелко-кристаллический порошок без запаха. Допускается комкование. Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле. Т. пл. 155°C (с разложением).</p>
<p>Salbutamoli sulfas 2- трет-бутиламино-1-(4-окси-3-оксиметил-фенил)-этанола сульфат</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, практически не растворим или мало растворим в этаноле и метиленхлориде.</p>
<p>Verapamili hydrochloridum Isoptinum 5[(3,4-диметоксифенилэтил)-метиламино]-2-(3,4-диметоксифенил)-2-изопропилвалеронитрила гидрохлорид</p>	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. около 144°C</p>

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 52 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	



Требования к качеству и методы анализа

По физическим свойствам синтетические аналоги катехоламинов представляют собой белые или почти белые кристаллические вещества. Сальбутамол применяют в виде основания и соли с серной кислотой, остальные препараты являются солями галогеноводородных кислот. Изопреналина гидрохлорид легко растворим в воде и умеренно растворим в этаноле. Сальбутамол-основание умеренно, но медленно растворимо в воде и этаноле. Сальбутамола сульфат легко растворим в воде, практически не растворим или мало растворим в этаноле и метиленхлориде. Фенотерола гидробромид и верапамила гидрохлорид растворимы в воде и этаноле, в хлороформе верапамила гидрохлорид легко растворим, фенотерола гидробромид — практически не растворим. В эфире все рассматриваемые лекарственные вещества практически не растворимы.

Подлинность лекарственных субстанций подтверждают по температуре плавления, удельному показателю поглощения и спектральным характеристикам. ИК-спектры должны быть идентичны спектрам соответствующих стандартных образцов лекарственных веществ.

УФ-спектрофотометрия лежит в основе идентификации и количественного определения препаратов. УФ-спектр раствора изопреналина гидрохлорида в 0,1 М хлороводородной кислоте характеризуется наличием двух максимумов поглощения - в области 223 и 279 нм. Сальбутамол имеет в том же растворителе один максимум при 276 нм. ГФ РК рекомендует определение удельного показателя поглощения при длине волны 276 нм: для сальбутамола он должен быть от 66 до 75, для сальбутамола сульфата - в пределах 55-64.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	53 стр. из 130

Фенотерола гидробромид в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум при 276 нм, а в растворе 0,1 М натрия гидроксида – при 295 нм. Раствор верапамила гидрохлорида в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты имеет два максимума поглощения при 229 и 278 нм. МФ рекомендует устанавливать в максимумах поглощения величины оптических плотностей растворов определенных концентраций синтетических аналогов катехоламинов.

Таблица 46 - Спектральные характеристики лекарственных веществ

Лекарственное вещество	Растворитель	Концентрация, %	λ_{\max} , нм
Изопреналина гидрохлорида	0,1 М HCl	0,005	223±2, 279±2
Сальбутамол	то же	0,008	276±2
Фенотерола гидробромид	0,01 М HCl	0,005	276±2
	0,1 М NaOH	0,005	295±2
Верапамила гидрохлорид	то же	0,005	229±2, 278±2

Идентификацию лекарственных препаратов проводят химическими реакциями, в основе которых лежат их кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства.

По фенольному гидроксилу препараты вступают в реакцию с раствором хлорида железа (III): изопреналина гидрохлорид, подобно адреналину и норадреналину, образует изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее от капли раствора аммиака в вишнево-красное, а затем в оранжево-красное. Сальбутамол с этим реагентом образует красно-фиолетовое окрашивание, не исчезающее после добавления 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия. Если вместо него добавить раствор гидроксида натрия, то выпадает аморфный осадок и выделяется газ. При последующем добавлении нескольких капель концентрированной серной кислоты раствор становится бесцветным.

Как и другие фенолы, лекарственные препараты могут вступать в реакции азосочетания, образуя окрашенные азосоединения.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	54 стр. из 130

По фенольным гидроксилам лекарственные вещества окисляются. Так, изопреналина гидрохлорид образует окрашенные продукты с: азотистой кислотой грязно-фиолетового цвета, хлорамином - малиновое окрашивание, которое после добавления 4-аминоантипирина переходит в красное; селенистой кислотой - бурый аморфный осадок; сульфатом церия (IV) - красно-оранжевого цвета, йодатом калия в кислой среде - вишнево-красное.

Изопреналин в отличие от норадреналина окисляется 0,1 М раствором йода. Необходимое значение pH создается с помощью 0,1 М раствора хлороводородной кислоты. Через 5 мин добавляют избыток 0,1 М раствора тиосульфата натрия. Йод обесцвечивается, раствор приобретает розовое окрашивание.

Верапамила гидрохлорид окисляется под действием 1%-ного раствора перманганата калия в среде разведенной серной кислоты с образованием красно-фиолетового осадка, быстро растворяющегося с образованием светло-желтого раствора.

При добавлении к 2%-ному раствору тетрабората натрия смеси сальбутамола, 3%-ного раствора 4-аминоантипирина, гексацианоферрата (III) калия и хлороформа после перемешивания и отстаивания хлороформный слой окрашивается в красно-оранжевый цвет.

За счет вторичной аминогруппы в присутствии гидроксида натрия изопреналин с ионами меди образует комплекс, имеющий, в отличие от эфедрина, темно-зеленое окрашивание.

Щелочному гидролизу подвергаются препараты-соли с образованием осадков оснований препаратов. Белые осадки оснований выпадают после добавления раствора гидроксида натрия к водным растворам препаратов. Далее в фильтратах обнаруживают связанные минеральные кислоты: хлориды - в изопреналина и фенотерола гидрохлоридах, бромиды в - фенотерола гидробромиде, сульфаты – в сальбутамола сульфате.

Препараты вступают в реакции с общеалкалоидными реактивами. Изопреналина гидрохлорид с фосфорновольфрамовой кислотой образует белый осадок, который при стоянии становится

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 55 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

коричневым. Реакция является отличительной для изопреналина от адреналина.

При **испытании на чистоту** определяют продукты и полупродукты синтеза лекарственных препаратов. Для анализа чистоты субстанций верапамила гидрохлорида, сальбутамола и сальбутамола сульфата ГФ РК рекомендует использовать жидкостную хроматографию. Анализ верапамила гидрохлорида проводят в изократической системе хроматографирования с колонкой, заполненной силикагелем октадеканоиламинопропилсилильным и УФ-детектором (измерения проводят при длине волны 278 нм). В состав подвижной фазы А входят фосфатный буферный раствор (рН 7,2) и ацетонитрил, подвижной фазы Б – ацетонитрил.

Хроматографирование субстанций сальбутамола проводят в колонке, заполненной силикагелем октилсилильным эндкипированным, при системе растворителей ацетонитрил-fosfatnyy bufernyy rastvor (pH 3,65) v sootnosheniyakh 22:78, s UФ-detektorom pri dlinе wolny 220 nm. Predel dopustimykh rodstvennykh primesey D, F, G – ne bolеe 0,3 % kаждая, v summe ne dolzhny prevyshatъ 0,1 %.

По ГФ РК в субстанциях сальбутамола и сальбутамола сульфата определяют примеси бора (не более $5 \cdot 10^{-3} \%$) фотоэлектроколориметрическим методом. После минерализации и удаления органической части молекулы в фильтрате определяют примеси бора по цветной реакции с куркумином в среде кислоты уксусной ледяной и кислоты серной разбавленной. Измерения проводят при длине волны 555 нм. Также в данных субстанциях определяют идентифицированную примесь сальбутамона (примесь J, ГФ РК, т. II, с. 455) спектрофотометрическим методом. При этом оптическая плотность исследуемого раствора при длине волны 310 нм не должна превышать 0,10. Оптически активные примеси определяют по оптическому вращению, которое для сальбутамола и сальбутамола сульфата должна быть от $-0,10^\circ$ до $+0,10^\circ$.

В изопреналина гидрохлориде обнаружение родственной примеси изопреналона проводят спектрофотометрическим

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	56 стр. из 130

методом: при 310 нм оптическая плотность 0,2%-ного раствора в 0,01 М хлороводородной кислоте должна быть не более 0,2.

В препаратах определяют остаточные растворители методом газовой хроматографии.

Количественное определение синтетических аналогов катехоламинов выполняют методом неводного титрования. Растворителем для изопреналина, сальбутамола-основания и сальбутамола сульфата служит ледяная уксусная кислота, для определения верапамила гидрохлорида в качестве растворителя используют смесь (1:40) муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Титрантом является 0,1 М раствор хлорной кислоты. По ГФ РК точку эквивалентности устанавливают потенциометрическим методом, по МФ - индикаторным методом в присутствии кристаллического фиолетового или 1-нафтобензена. Изопреналина и верапамила гидрохлориды подобно другим гидрохлоридам органических оснований титруют в присутствии ацетата ртути.

По ГФ РК количественное определение верапамила гидрохлорида проводят алкалиметрическим методом, растворив навеску препарата в этаноле, титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Эквивалентную точку устанавливают потенциометрически.

Для количественного определения фенотерола гидробромида используют УФ-спектрофотометрию, растворив препарат в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты. Измерения проводят в максимуме поглощения при длине волны 276 нм.

Применение

Изопреналина гидрохлорид, фенотерола гидробромид и сальбутамол - адреномиметические (сосудо- и бронхорасширяющие) средства. Как и другие стимуляторы β -адренорецепторов, они стимулируют работу сердца, расслабляют мускулатуру бронхов, желудка, кишечника. Используются для купирования и лечения приступов бронхиальной астмы в виде 0,5-1%-ных растворов для ингаляций и аэрозолей. Применяют также внутрь в виде таблеток по 0,002-0,005 г (изопреналина гидрохлорид, сальбутамол).

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 57 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

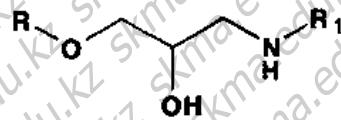
Верапамила гидрохлорид - коронаролитическое и антиаритмическое средство, антагонист ионов кальция. Назначают при ишемии сердца, стенокардии и ее сочетании с аритмией в виде таблеток (по 0,04-0,08 г) и растворов для внутривенного введения (по 2-4 мл 0,25%-ного раствора).

Хранение

Хранят синтетические аналоги катехоламинов по списку Б, в защищенном от света месте, учитывая их склонность к окислению. Изопреналина гидрохлорид окисляется даже в темноте, особенно при повышении температуры и во влажной атмосфере. Поэтому его хранят в плотно укупоренных банках оранжевого стекла. Водный раствор изопреналина гидрохлорида при стоянии становится розовым. Аэрозоли хранят при температуре не выше 25°C вдали от огня, источников тепла, прямых солнечных лучей. Не допускается замораживание.

Производные арилоксипропаноламинов

В основе химической структуры лекарственных препаратов, производных арилоксипропаноламинов лежит остаток гидроксиамино пропанола, замещенный на ароматические или гетероциклические (R) и алифатические (R₁) заместители:



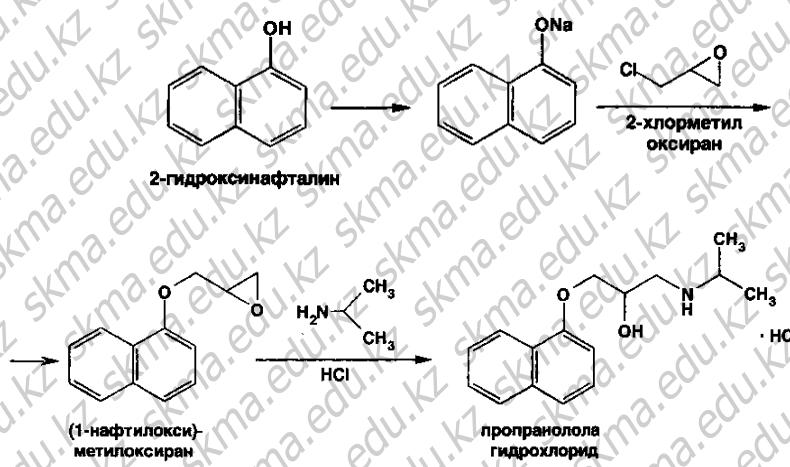
Ароматические или гетероциклические радикалы в виде производных фенола, нафтола, индола, тиадиазола, бензодиоксана связаны с гидроксиаминопропанолом простой эфирной связью. Алифатический заместитель у атома азота может быть представлен изопропильным, изобутильным или метильным радикалом.

На сегодняшний день, синтезировано большое число биологически активных производных гидроксиаминопропаноламинов, являющиеся в основном β-адреноблокаторами. Одним из первых синтезированных препаратов является пропранолола гидрохлорид (анаприлин) - избирательный β₁-адреноблокатор, обладающий антигипертензивным и антиаритмическим действием. Позднее

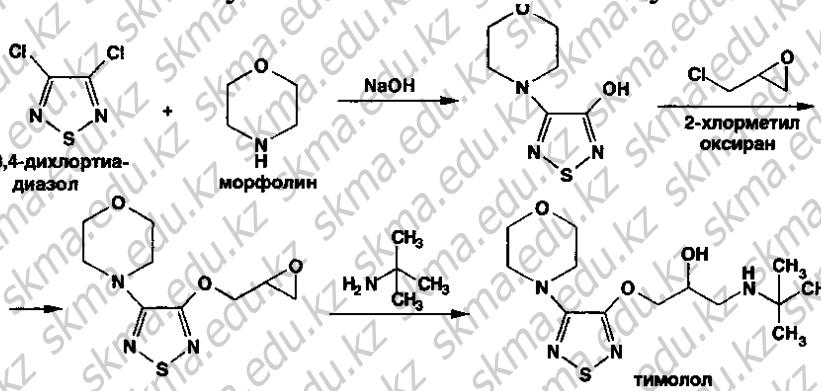
ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 58 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

были синтезированы избирательные и неизбирательные β-адреноблокаторы, к числу которых относятся атенолол, тимолола малеат, флуоксетина гидрохлорид и др.

Основным источником синтеза пропранолола гидрохлорида является 2-гидроксинафталин, у которого атом водорода гидроксильной группы замещается на 2-хлорметилоксиран в среде натрия гидроксида. На последней стадии промежуточный продукт (1-нафтилокси)-метилоксиран обрабатывают диметиламином в среде хлороводородной кислоты:



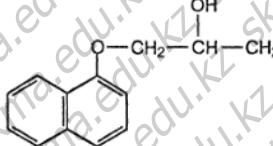
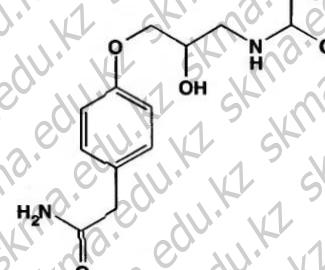
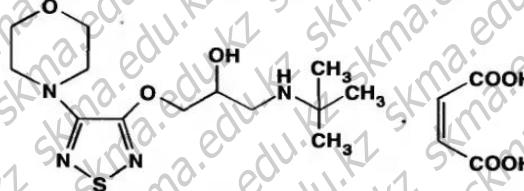
Одним из широко применяемых в офтальмологической практике тимоптиков является тимолол. В молекуле тимолола ароматический заместитель гидроксипропаноламина представлен 4-морфолино-тиадиазолом, а алифатическая цепь – третбутиламином. Получают тимолол по следующей схеме:



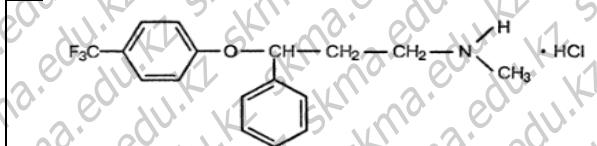
Препарат применяют в виде водорастворимой соли с малеиновой кислотой.

Несколько отличается от гидроксипропаноламинов флуоксетин, алифатическая цепь которого представлена арилалифатическим феноксипропиламином.

Таблица 51 - Лекарственные препараты

Латинское, рациональное название, химическая структура	Описание, физические свойства и константы
Propranololi hydrochloridum Anaprilinum <i>1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлорид</i> 	Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде и этаноле, мало растворим в хлороформе. Т. пл. 161-164 °C.
Atenololum <i>4-(2-окси-3-изопропил-аминопропокси)фенил-ацетамид</i> 	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле, мало растворим в метиленхлориде. Т. пл. 152-155°C
Timololi maleas <i>(-)-1 -(трет-бутиламино)-3-(4-морфолино-1,2,5-тиадиазолил-3-окси)- 2-пропанола малеат</i> 	Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы без запаха. Растворим в воде и этаноле. Т. пл. 199°C с разложением. Удельное вращение от -11,7 до -12,5° (5% раствор в 1 М хлороводородной кислоте).
Fluoxetini hydrochloridum Prozac <i>(±)N-метил-3-фенил-3-(n-трифторметил) феноксипропиламина гидрохлорид</i>	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха. Умеренно растворим в воде и метиленхлориде, легко растворим в этаноле и метаноле.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 60 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	



Удельное вращение от -0,05 до +0,05⁰ (5% раствор в 1 М хлороводородной кислоте).

Требования к качеству и методы анализа

Лекарственные препараты, производные арилоксипропаноламинов представляют собой белые или почти белые кристаллические вещества, без запаха.

Пропранолола гидрохлорид и тимолола малеат растворимы в воде и этаноле, атенолол умеренно растворим в воде, растворим в этаноле, мало растворим в метиленхлориде. Водные растворы пропранолола гидрохлорида имеют опалесценцию, исчезающую при подкислении 2-3 каплями минеральной кислоты. Флуоксетина гидрохлорид умеренно растворим в воде, легко растворим в этаноле и метаноле. В хлороформе атенолол растворим, пропранолола гидрохлорид мало растворим. Тимолола малеат умеренно растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

НД для установления **подлинности** лекарственных субстанций и их лекарственных препаратов рекомендуют определять температуру плавления, удельное оптическое вращение, ИК- и УФ-спектры.

Для определения температуры плавления препаратов-солей их подвергают щелочному гидролизу, выпавшие в осадок основания извлекают органическим растворителем, отгоняют растворитель на водяной бане и проводят измерения.

Химическая структура лекарственных препаратов обуславливает характеристические полосы поглощения в ИК-области. Полосы и интенсивность поглощения ИК-спектров должны полностью совпадать со спектрами стандартных образцов или с прилагаемыми к НД рисунками спектров.

УФ-спектрофотометрия лежит в основе идентификации и количественного определения некоторых лекарственных препаратов. Метанольный раствор пропранолола гидрохлорида имеет три максимума поглощения при длинах волн 290, 306 и 319

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 61 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

нм. Для раствора атенолола в смеси этанола и 0,01 М раствора хлороводородной кислоты характерны два максимума поглощения при 275 и 282 нм и минимумы - при 252 и 278 нм. Раствор тимолола малеата в 0,05 М серной кислоте имеет максимум при 295 нм, а раствор флуоксетина гидрохлорида в метаноле - при 227 нм.

УФ-спектрофотометрию рекомендуют НД для идентификации тимолола малеата в глазных каплях и флуоксетина гидрохлорида в капсулах в сравнении со спектрами соответствующих растворов стандартных образцов.

Таблица 52 - Спектральные характеристики лекарственных веществ

Лекарственное вещество	Растворитель	Концентрация, %	λ _{max} , нм
Пропранолола гидрохлорид	метанол	0,002	290±2, 306±2, 319±2
Атенолол	этанол+0,01 М HCl	0,004	275±2, 282±2
Тимолола малеат	0,05 М H ₂ SO ₄	0,04	295±2
Флуоксетина гидрохлорид	метанол	0,004	227±2

ГФ РК рекомендует идентифицировать лекарственные вещества хроматографическими методами. Метод ТСХ использует для идентификации и субстанций атенолола и тимолола малеата ГФ РК. Подвижной фазой для тимолола малеата служит смесь аммиака концентрированного, метанола и воды (1:20:80); хроматограмму детектируют парами йода. Для идентификации атенолола используют смесь растворителей из аммиака концентрированного и метанола (1:99), в качестве детектора используют УФ-лампу.

Лекарственные препараты идентифицируют по связанным кислотам. Растворы пропранолола и флуоксетина гидрохлоридов дают положительную реакцию на хлориды, а тимолола малеата - на малеиновую кислоту. Для этого основание тимолола извлекают после щелочного гидролиза эфиром, в водной фазе определяют малеиновую кислоту. После кипячения водной фазы с бромной водой к образовавшемуся раствору мезодибромянтарной кислоты

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	62 стр. из 130

добавляют резорцин и концентрированную серную кислоту. После нагревания на водяной бане в течение 15 мин возникает синевато-черное окрашивание за счет образования продукта конденсации мезодибромянтарной кислоты с двумя молекулами резорцина и последующего окисления данного продукта.

Для идентификации препаратов можно также использовать реакции: гидраминного расщепления, с осадительными общеалкалоидными реактивами, окисления вторичных спиртовых гидроксилов, а также электрофильного замещения.

Анализ чистоты лекарственных препаратов предусматривает определение родственных примесей, примесей оптически активных веществ, остаточных растворителей и др. По ГФ РК родственные примеси в субстанциях атенолола (не более 0,5%) и флуоксетина гидрохлорида (не более 0,25%) определяют методом жидкостной хроматографии с УФ-детектором.

По ГФ РК в лекарственной субстанции тимолола малеата определяют примеси энантиомеров методом жидкостной хроматографии и родственные примеси (не более 0,4 %) - тонкослойной хроматографией, также определяют микробиологическую чистоту.

В субстанции флуоксетина гидрохлорида по ГФ РК определяют примесь остаточного растворителя – ацетонитрила методом газовой хроматографии.

Основным методом **количественного определения** гидроксипропа ноламинов является метод безводной нейтрализации. В качестве растворителя для пропранолола гидрохлорида, атенолола и тимолола малеата используют ледяную уксусную кислоту, титранта - 0,1 М раствор хлорной кислоты. Поскольку пропранолол является гидрохлоридом, его титруют в присутствии ацетата ртути, индикатором является кристаллический фиолетовый. Конечную точку при титровании атенолола и тимолола малеата устанавливают потенциометрически с платиновым и каломельным электродом (по МФ, ГФ РК).

Количественное определение лекарственных субстанций и лекарственных форм флуоксетина гидрохлорида (ГФ РК) и

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 63 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

атенолола проводят методом ВЭЖХ с УФ-детектором, оценивая содержание по площадям пиков исследуемого и стандартного растворов. Атенолол определяют, используя подвижную фазу гептансульфонат динатрийfosфат-дибутиламин (фосфорная кислота до рН 3). Для определения флуоксетина гидрохлорида используют подвижную фазу состава триэтиламина-тетрагидрофуран-метанол (8:30:62). В обоих случаях осуществляют УФ-детектирование: атенолола при длине волны 226 нм, флуоксетина - при 227 нм.

Для количественного определения лекарственных препаратов, производных гидроксипропаноламинов используются спектрофотометрические методы.

Применение

Пропранолола гидрохлорид и атенолол относятся к числу избирательных кардиоселективных β -адреноблокаторов длительного действия. Используются как антиангинальные, гипотензивные и антиаритмические средства. Применяют пропранолола гидрохлорид для лечения стенокардии, нарушений сердечного ритма, а также некоторых форм гипертонии. Выпускают в таблетках по 0,01 и 0,04 г и в ампулах по 1 и 5 мл 0,1%-ного раствора; атенолол - при тех же заболеваниях в виде таблеток по 0,05 и 0,1 г.

Тимолола малеат - некардиоселективное (неизбирательное) β -адреноблокирующее и противоглаукомное средство. Применяют для лечения глаукомы в виде 0,25 и 0,5%-ных глазных капель.

Флуоксетина гидрохлорид, являющийся триф-торпроизводным феноксипропиламина, относится к числу антидепрессантов. Его применяют при различных видах депрессий в виде капсул или таблеток по 0,02 г.

Хранение

Производные гидроксипропаноламинов следует хранить в сухом, защищенном от света месте в хорошо укупоренной таре, при комнатной температуре; пропранолола гидрохлорид и атенолол - по списку Б.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	64 стр. из 130

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Биохимические предпосылки получения лекарственных препаратов в ряду арилалкиламинов: Целенаправленный поиск соединений, значение стереоизомерии.
2. Кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства препаратов.
3. Испытание на отсутствие недопустимых примесей в препаратах ряда фенилалкиламинов.
4. Оксифенилалифатические аминокислоты, предпосылки для применения в медицине. Связь между строением и действием.
5. Проблемы стабильности. Испытание на отсутствие оксosoединений как недопустимых примесей в препаратах ряда фенилалкиламинов.
6. Медицинское значение соединений, арилалкиламинов, нитрофенилалкиламинов и их производных.
7. Требования к качеству в связи с применением, источниками и способами получения препаратов изучаемой группы.
8. Связь химической структуры с действием в сравнительной оценке физических, химических, фармакологических свойств.
9. Использование кислотно-основных свойствах препаратов производных фенилалкиламинов, оксидиметиламинов в фармацевтическом анализе?
10. Сравнительная характеристика фармакологического эффекта препаратов во взаимосвязи с химической структурой в ряду.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 65 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

5-лекция

Тема: Бензолсульфаниламиды и их производные

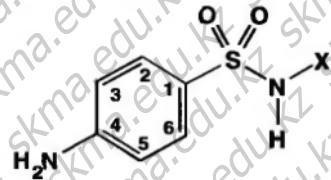
Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств бензолсульфаниламидов и их производных, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

- Общая характеристика ЛС, производных амидов сульфаниловой кислоты:
 - ✓ механизм действия
 - ✓ классификация и химическая структура ЛС
- Общие и специфические физические и химические свойства:
 - ✓ испытания на подлинность
 - ✓ испытания на доброкачественность
 - ✓ количественное определение
 - ✓ стабильность и хранение ЛС.

К производным бензолсульфаниламидов (амида бензолсульфокислоты)



относятся лекарственные препараты, обладающие различной фармакологической активностью: антисептической, антибактериальной, гипогликемической, диуретической. По химической классификации их можно разделить на следующие группы:

- Производные бензолсульфохлорамида (хлорпроизводные амида бензолсульфокислоты): хлорамин Б, пантоцид.
- Производные амида сульфаниловой кислоты (сульфаниламиды):
 - замещенные по амидной группе: стрептоцид, сульфацилнатрия, сульфадиметоксин, сульфален, сульфадимезин, норсульфазол, сульгин, этазол, бисептол (сульфометоксазол + триметоприм).
 - замещенные по амидной и ароматической аминогруппе:

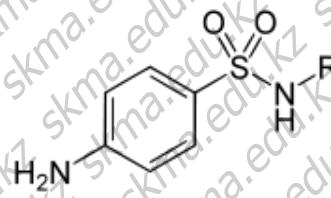
OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	66 стр. из 130

фталазол, салазопиридазин.

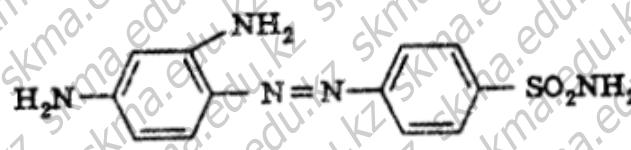
3. Производные бензолсульфонилмочевины (алкилуреидов сульфокислот): букарбан, глибенкламид, глипизид, гликвидон, гликлазид.
4. Производные амида хлорбензолсульфоновой кислоты: фуросемид, дихлотиазид, бутетанид.

Производные амида сульфаниловой кислоты (сульфаниламиды)

Сульфаниламиды (лат. *sulfanilamide*) - это группа химических веществ, производных *пара*-аминобензолсульфамида - амида сульфаниловой кислоты:



Многие из этих веществ с середины двадцатого века употребляются в качестве антибактериальных препаратов. Простейшим представителем этого класса соединений является *пара*-аминобензолсульфамид - *белый стрептоцид*, который применяется в медицине до сих пор. Несколько более сложный по структуре сульфаниламид *пронтозил* (*красный стрептоцид*) был первым в мире синтетическим антибактериальным препаратом:



История создания

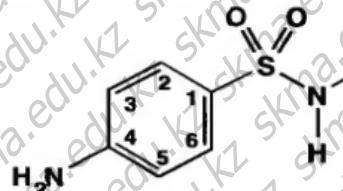
Впервые амид сульфаниловой кислоты был синтезирован в 1908 г. выпускником медицинского факультета Венского университета П. Гельмо. Однако лечебные свойства этого соединения на тот момент не были известны. В 1932 г. немецкими химиками фирмы «Фарбениндустри» синтезирована красная краска (пронтозил), противомикробные свойства которой исследовал

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	67 стр. из 130

венгерский ученый Г. Домагк. Он установил выраженное противомикробное действие красной краски у мышей, зараженных гемолитическим стрептококком. Экспериментальные исследования следовало подтвердить клиническими наблюдениями. Драматический случай в семье Г. Домагка ускорил эти наблюдения. Его дочь заболела тяжелой формой септицемии с неблагоприятным в то время прогнозом. Г. Домагк вынужден был дать ей пронтозил, хотя это вещество еще не использовалось для лечения. Дочь была спасена от неминуемой гибели. Г. Домагк дал согласие на испытание пронтозила в различных клиниках Германии, откуда впоследствии были получены положительные отзывы. Обычный краситель оказался эффективным противомикробным средством. Обобщив экспериментальные и клинические исследования, Г. Домагк в 1935 г. напечатал в журнале «Deutsche medi-clinische wochenschrifft» статью «Вклад в химиотерапию бактериальных инфекций». За открытие лечебных свойств пронтозила Г. Домагк в 1938 г. был удостоен Нобелевской премии. Однако пронтозил был запатентован фирмой «Фарбениндустри», имевшей на препарат эксклюзивное право и устанавливала на него высокие цены. Ученые Института Пастера (Париж) – супруги Трефуэль показали, что действующим началом красного стрептоцида является его белая фракция - аминобензолсульфамид, который синтезировал в 1908 г. П. Гельмо. Это был стрептоцид (белый стрептоцид). Поскольку белый стрептоцид не был запатентован, его могли использовать все. Открытие лечебных свойств стрептоцида и других препаратов этой группы начало новый этап в лечении больных инфекционными заболеваниями – сульфаниламидную терапию.

Исследованиями в области сульфаниламидных препаратов занимались О.Ю. Магидсон и М.В. Рубцов (ВНИХФИ) и И.Я. Постовский (Свердловский филиал ВНИХФИ). Ими было синтезировано около 80 производных амида сульфаниловой кислоты с общей формулой:

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 68 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	



В результате проведенных исследований установлена взаимосвязь фармакологического действия с химической структурой полученных соединений:

- замена NH₂-группы в положении 4 другими заместителями (-CH₃, -OH, -Cl, -COOH и др.) ведет к полной потере активности;
- перемещение NH₂-группы из положения 4 в положения 2 или 3 приводит к значительному снижению или полной потере активности препаратов;
- введение дополнительных радикалов в бензольное ядро также приводит к снижению или полной потере активности препаратов;
- активность сохраняется при введении в положение 4 заместителей (CONH-, R=N-, HO-NH-, (CH₃)₂N- и др.), при гидролизе или других химических превращениях которых образуется свободная NH₂-группа;
- введение азогруппы в положение 4 придает сульфаниламидам высокую антибактериальную активность и пролонгирует их действие;
- введение кислотных остатков в аминогруппу и слабоосновных заместителей в сульфамиду часть молекулы усиливает антимикробное действие сульфаниламидов;
- замещение водорода в сульфамидной группе на другие радикалы снижает токсичность и по разному влияет на степень химиотерапевтического действия сульфаниламидов.

Таким образом, учеными было доказано, что сульфаниламиды обладают бактериостатическим действием. Механизм действия связан со структурным сходством сульфаниламидного фрагмента с *пара*-аминобензойной кислотой - субстрата фермента дигидроптероатсинтетазы, синтезирующего дигидроптероевую кислоту, что ведет к конкурентному угнетению

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 69 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

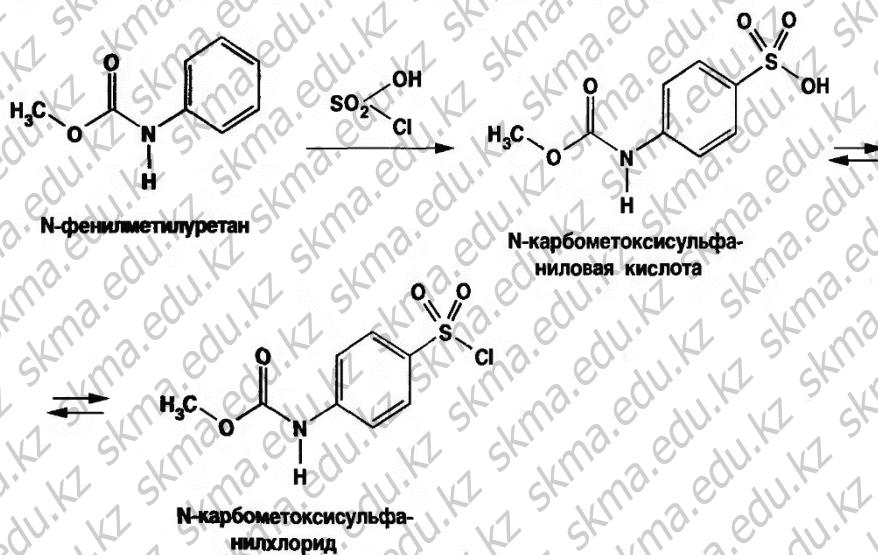
дигидроптероантисинтетазы. Это, в свою очередь, приводит к нарушению синтеза кислоты дигидрофолиевой из дигидроптероевой, а затем тетрагидрофолиевой кислоты и в результате - к нарушению синтеза нукleinовых кислот у бактерий.



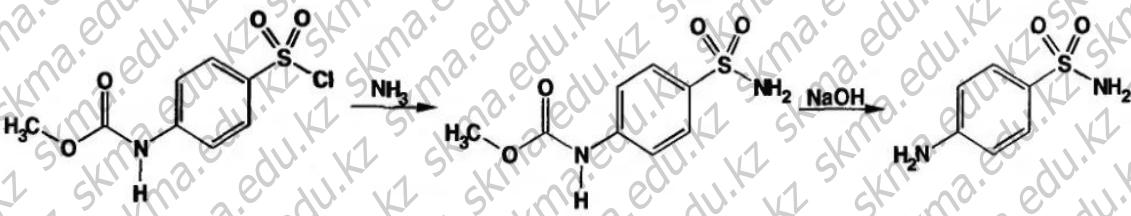
Получение

Стрептоцид является структурной основой всех сульфаниламидных препаратов. В качестве источников получения стрептоцида используют различные органические соединения, в том числе с ацилированной первичной ароматической аминогруппой (хлорбензол, форманид, дифенилмочевина, фенилуретаны и др.), что позволяет сохранить ее от изменений в процессе синтеза. Впервые в России стрептоцид был синтезирован О.Ю. Магидсоном и М.В. Рубцовым из ацетанилида.

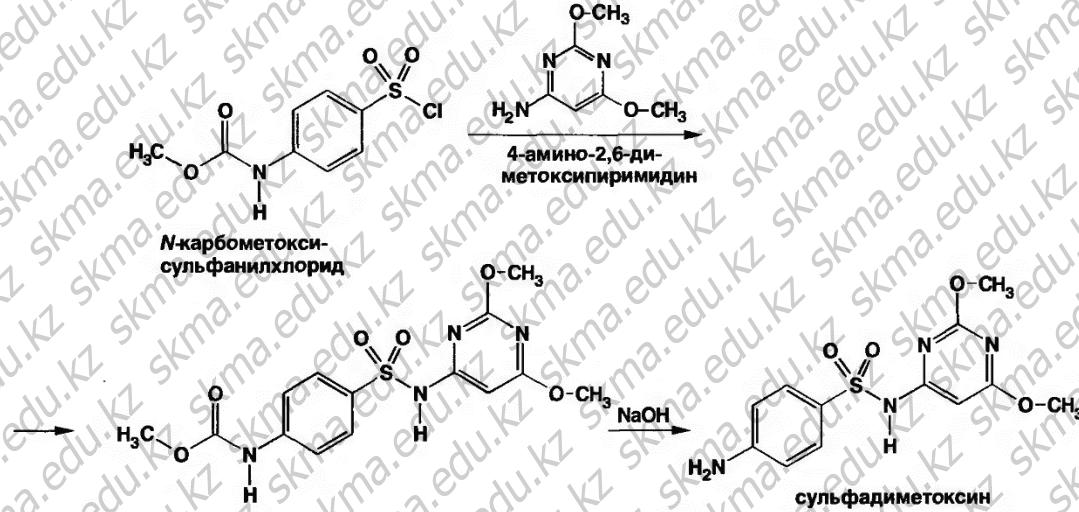
Разработано несколько способов получения сульфаниламидных лекарственных веществ. Наиболее рациональным и экономичным является синтез сульфаниламидов из N-карбометоксисульфанилхлорида, который получают действием избытка хлорсульфоновой кислоты на N-фенилметилуретан:



Далее для получения лекарственных субстанций на N-карбометоксисульфанилхлорид действуют соответствующим амином, а затем уретановую группировку подвергают гидролизу. Если для получения стрептоцида в качестве амина используют аммиак:



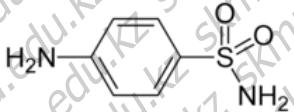
то для получения сульфадиметоксина используют 4-амино-2,6-диметоксипиридин:

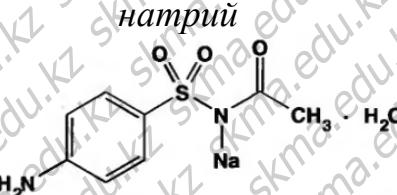
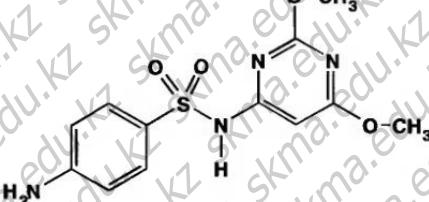
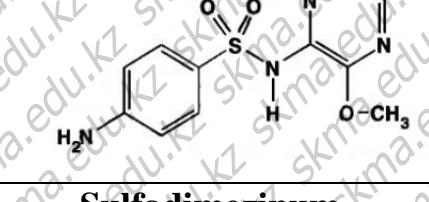
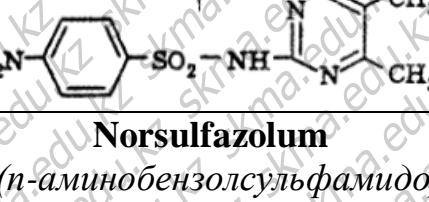
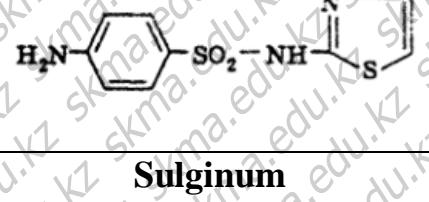


Лекарственные препараты классифицируют по 2 группам:

- сульфаниламиды, замещенные по амидной группе (не имеющие заместителей в первичной ароматической аминогруппе);
- сульфаниламиды, замещенные по амидной и первичной ароматической аминогруппе.

Таблица 59 - Лекарственные препараты

Латинское, рациональное название, химическая структура	Описание, физические свойства и константы
<i>Сульфаниламиды, замещенные по амидной группе</i>	
Streptocidum Sulfanilamidum <i>n</i> -аминобензолсульфамид 	<p>Кристаллы или тонкий порошок белого или желтовато-белого цвета. Мало растворим в воде, легко - в кипящей воде и ацетоне, умеренно - в спирте, практически не растворим в метиленхлориде. Растворим в разб. минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов. Т пл. 164,5-166,0°C.</p>
Sulfacylum-natrium Sulfacetamidum Natricum <i>n</i> -аминобензолсульфоцетамид-	<p>Белый или желтовато-белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, мало</p>

 <p>натрий</p> <p>Sulfadimetoxinum</p> <p>4-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)- 2,6-диметоксириимидин</p>	<p>растворим в спирте.</p> <p>Т. пл. остатка после кислотного гидролиза 181-185°C</p>
 <p>Sulfalenum</p> <p>2-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)- 3-метоксириазин</p>	<p>Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, мало растворим в спирте, легко растворим в разб. растворах кислот и щелочей.</p> <p>Т. пл. 198-204°C</p>
 <p>Sulfadimezinum</p> <p>2-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилриимидин</p>	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, легко растворим в растворах кислот и щелочей.</p> <p>Т.пл. 174-177°C</p>
 <p>Norsulfazolum</p> <p>2-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)-тиазол</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Практически не растворим в воде.</p>
 <p>Sulginum</p> <p><i>n</i>-аминобензолсульфогуанидин</p>	<p>Белый игольчатый кристаллический порошок. Очень мало растворим в холодной воде, легко растворим в кипящей воде, спирте и ацетоне.</p>

<p>Aethazolum 2-(<i>p</i>-аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол</p>	<p>мало растворим в спирте и ацетоне.</p>
<p>Sulfametoxazolum 4-амино-<i>N</i>-(5-метил-3-изоксазолил)-бензолсульфонамид</p>	<p>Бесцветные ромбические кристаллы. Очень мало растворим в воде, эфире и хлороформе, растворим в этаноле, легко растворим в ацетоне.</p>
<p><i>Сульфаниламиды, замещенные по амидной и первичной ароматической аминогруппе</i></p>	
<p>Phthalazolum 2-(<i>n</i>-фталиламинобензолсульфамидо)-тиазол</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически не растворим в воде, очень мало растворим в ацетоне и спирте, растворим в растворах щелочей, легко растворим в водном растворе натрия гидроксида и диметилформамиде.</p>
<p>Salazopyridazinum 5-(<i>N</i>-(3-метоксиридинил-6)-сульфамидо]-фенилазо)-салациловая кислота</p>	<p>Мелкокристаллический порошок оранжевого цвета. Практически не растворим в воде, мало растворим в спирте, растворим в растворе едкого натра. Т.пл. 202-210°C (с разложением).</p>
<p>Комбинированные препараты</p>	

<p>Biseptolum Co-trimoxazolum</p> <p>Sulfametoxazolum</p> <p>4-амино-N-(5-метил-3-изоксазолил)- бензолсульфонамид</p> <p>+</p> <p>Trimetoprimum</p> <p>5-(3,4,5-триметоксибензил)- пиридин-2,4-диамин</p>	<p>Комбинированный препарат, содержащий сульфаметоксазол (I) и триметоприм (II).</p> <p>Лекарственные формы:</p> <p>таблетки для взрослых: 400 мг I + 80 мг II;</p> <p>таблетки для детей: 100 мг I + 20 мг II.</p>
---	---

Требования к качеству и методы анализа

Сульфаниламиды за исключением салазопиридазина представляют собой белые или белые с желтоватым (кремоватым) оттенком кристаллические порошки без запаха. Салазопиридазин является порошком оранжевого цвета.

Для большинства сульфаниламидов характерно явление полиморфизма. Например, стрептоцид имеет четыре полиморфных модификаций. Образование полиморфных форм зависит от условий синтеза (кристаллизации, используемых растворителей, процесса сушки, измельчения, от температурного режима при проведении этих процессов), а также от условий хранения препаратов.

Лекарственные препараты мало растворимы или практически не растворимы в воде и в органических растворителях (этанол, эфир, хлороформ). Стрептоцид умеренно растворим в этаноле, растворим в ацетоне. Салазопиридазин растворим в диметилформамиде.

Натриевые соли сульфаниламидов легко растворимы в воде и метаноле и мало растворимы или практически не растворимы в органических растворителях.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 75 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Растворимость сульфаниламидов в кислотах и щелочах зависит от их кислотно-основных свойств (см. ниже).

Спектральные характеристики

Все препараты имеют характерные спектры поглощения в ИК-области. ИК-спектроскопия с использованием стандартных образцов или спектров сравнения применяется для идентификации сульфаниламидов.

Наличие хромофорных групп в виде ароматического кольца, гетероциклов, аминогруппы, амидных и азо-групп лежит в основе фотометрического анализа лекарственных средств в УФ и видимой областях спектра.

В качестве растворителей для измерения УФ-спектров сульфаниламидов используют воду, 0,01 М и 0,002 М растворы гидроксида натрия, 0,1 М раствор хлороводородной кислоты и др.

Так, 0,001 %-ный водный раствор сульфаниламида имеет максимум поглощения при длине волны 258 нм; 0,0008%-ный раствор препарата в 0,01 М растворе гидроксида натрия - при 251 нм; 0,015%-ный раствор препарата в 1 М растворе хлороводородной кислоты характеризуется двумя максимумами поглощения при 264 и 271 нм, минимумами поглощения - при 241, 268 нм и плеча - в пределах 257-261 нм.

Если УФ-спектр 0,001%-ного водного раствора сульфацетамида натрия имеет максимум поглощения при 258, то в 0,1 М растворе гидроксида натрия – при 256 нм и минимум - при 227 нм.

0,001%-ный раствор сульфалена в 0,1 М растворе гидроксида натрия имеет два максимума поглощения - при 250 и 318 нм. Раствор сульфадиметоксина в 0,002 М растворе гидроксида натрия спектрофотометрируют при длине волны 270 нм.

Метод дифференциальной спектрофотометрии используют для сульфалена и сульфадиметоксина, основанный на измерении УФ-спектров поглощения щелочных растворов по сравнению с кислыми растворами той же концентрации. Такой дифференциальный УФ-спектр у сульфалена имеет один максимум поглощения при 325 нм, а у сульфадиметоксина - один минимум

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 76 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

поглощения при 260 нм и два максимума при 253 и 268 нм. Одновременно измеряют дифференциальные УФ-спектры кислых растворов сульфалена и сульфадиметоксина относительно щелочных. Они имеют по одному максимуму поглощения: при 289 нм - у сульфалена, при 288 нм - у сульфадиметоксина.

Для идентификации и количественного определения сульфаниламидов широко используют фотометрию в видимой области спектра. Раствор салазодина в 0,1 М натрия гидроксида за счет азогруппы в молекуле препарата обуславливает максимум поглощения при 457 нм.

Фотоколориметрическое определение сульфаниламидных лекарственных средств, в т.ч. в биологических жидкостях, основано на цветных реакциях препаратов по образованию азокрасителей (с использованием таких азосоставляющих, как хинозол, резорцин, продуктов diazotирования с роданидами), а также по образованию индофенола (с хлораминами, гипохлоритом натрия) и др.

Для фотометрического титрования сульфаниламидов используют продукты реакций комплексообразования с сульфатом меди (II), вольфраматом натрия и с другими солями тяжелых металлов.

Таблица 60 - Спектральные характеристики лекарственных веществ

Лекарственное вещество	Растворитель	Концентрация, %	λ_{\max} , нм
Стрептоцид	вода	0,001	258±2
	0,01 М NaOH	0,0008	251±2
	1 М HCl	0,015	264±2 271±2, плечо при 257 - 261
Сульфацетамид натрия	вода	0,001	258±2
	0,1 М NaOH	то же	256±2
Сульфален	0,1 М NaOH	то же	250±2,

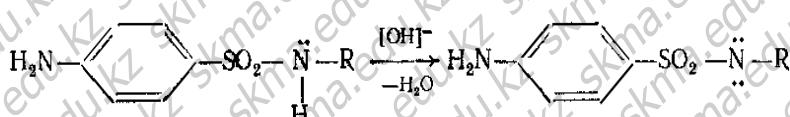
ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 77 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

			318±2
Сульфадиметоксин	0,002 М NaOH	то же	270±2
Салазопиридазин	0,1 М NaOH	то же	457±2

В основе общих и специфических реакций идентификации и количественного определения сульфаниламидных препаратов лежат их химические свойства: кислотно-основные, окислительно-восстановительные, способность вступать в реакции электрофильного замещения, гидролитического расщепления и т.д.

Кислотно-основные свойства

Сульфаниламиды являются амфолитами с преобладанием кислотных свойств. Они обусловлены наличием в молекуле группы $\text{-SO}_2\text{-NH-}$, содержащей подвижный атом водорода из-за отрицательного индуктивного эффекта сульфогруппы (SO_2). Поэтому все сульфаниламидные препараты хорошо растворяются в растворах щелочей с образованием натриевых солей:



Растворимость в кислотах и растворах щелочей обусловлена амфотерными свойствами большинства сульфаниламидных препаратов.

Солевые формы хорошо растворяются в воде, применяются в виде инъекционных растворов или глазных капель (сульфацилнатрий). Водные растворы имеют щелочную реакцию среды вследствие гидролиза.

Ацилирование сульфамидной группы приводит к образованию имидов, имеющих более выраженную NH-кислотность по сравнению с амидами. Такие бензолсульфамиды растворяются не только в щелочах, но и в карбонатах.

Центром основности производных сульфаниламидов является первичная ароматическая аминогруппа. Вследствие индуктивного эффекта сульфогруппы основность ароматической аминогруппы

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 78 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

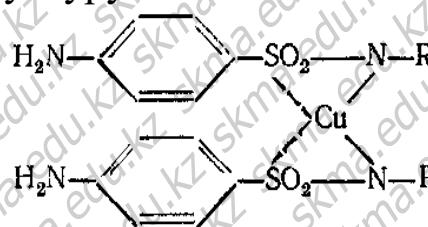
еще более ослаблена. Сульфаниламиды растворяются в кислотах, сильно гидролизованных в растворах:



В разведенных кислотах при комнатной температуре не растворимы фталазол и салазопиридазин, в молекулах которых водород первичной аминогруппы замещен ароматическим радикалом.

Реакции вторичной аминогруппы

Реакция с растворами солей тяжелых металлов (хлорид кобальта, сульфат меди (II), нитрат серебра и др.) основана на кислотных свойствах сульфаниламидов, обусловленных наличием подвижного атома водорода в сульфамидной группе. Реакции проводят в умеренно-щелочной среде, при этом бензолсульфаниламиды нейтрализуют 0,1 М раствором щелочи по тимолфталеину. Образующиеся при этом растворимые и нерастворимые в воде внутрикомплексные соединения могут быть различного цвета, поэтому являются отличительными друг от друга и имеют следующую структуру:



Серебряные соли сульфаниламидов представляют собой белые осадки. Реакция протекает количественно, поэтому ее можно использовать как альтернативный метод количественного определения лекарственных препаратов.

В медицине известны лекарственные препараты сульфаниламидов в виде серебряных солей.

Таблица 61- Реакции некоторых сульфаниламидов с солями меди

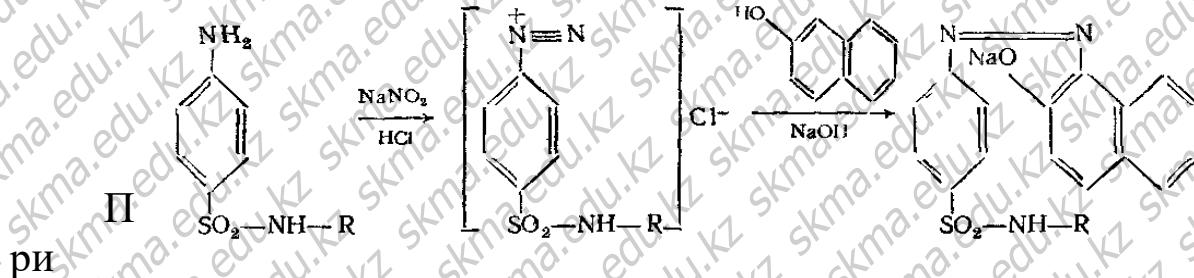
ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 79 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Лекарственное вещество	Аналитический эффект
Сульфацил-натрий	осадок голубовато-зеленоватого цвета
Сульфадиметоксин	грязно-желтый с зеленым оттенком аморфный осадок
Сульфален	осадок грязно-зеленого цвета, переходящий в зеленовато-голубой
Сульфадимезин	осадок желтовато-зеленого цвета, переходящий в коричневый
Салазопиридазин	осадок зеленого цвета.

Реакции ароматической аминогруппы

1. **Реакция образования азокрасителя.** НД рекомендует реакцию азосочетания для испытания подлинности всех сульфаниламидных препаратов и их натриевых солей, за исключением салазопиридазина.

Химизм реакции основан на образовании хлорида диазония в результате действия раствором нитрита натрия в присутствии разведенной хлороводородной кислоты. Далее в качестве азосоставляющего НД рекомендует щелочной раствор β -нафтоля. В результате реакции появляется вишнево-красное окрашивание или образуется осадок оранжево-красного цвета:



ри

проведении реакций азосочетания очень важно соблюдать оптимальную pH среды:

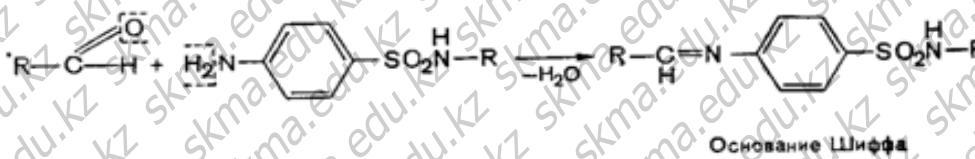
- в сильнокислой среде ($\text{pH} \sim 1-3$) образуется соль амина, которая препятствует азосочетанию;
- в щелочной среде ($\text{pH} > 10$) преобладает свободный амин, соль диазония инактивируется вследствие образования диазотат-иона.

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 80 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Поэтому оптимальной средой для образования азокрасителя с фенолами является pH 9-10. Установлено также, что соль диазония вступает в реакцию по 10-му положению β -нафтоля, а не другому *o*-положению.

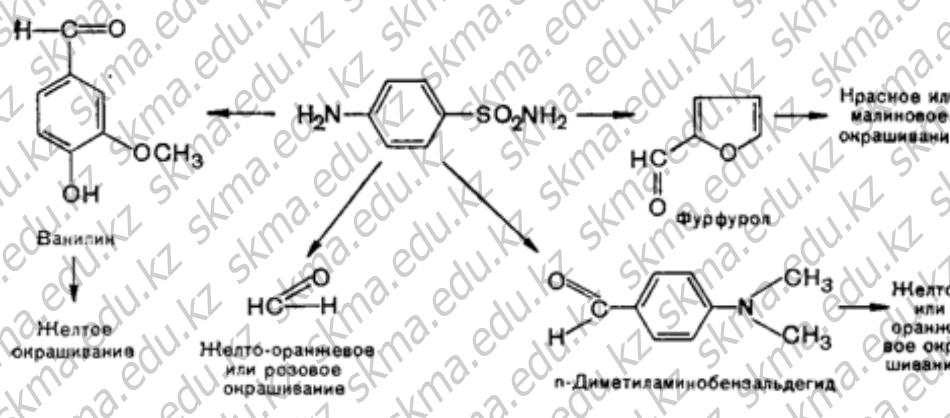
Сульфаниламиды с замещенной аминогруппой, например стрептоцид растворимый, фталазол, дают эту реакцию после предварительного гидролиза, который проводят нагреванием с разведенной хлороводородной кислотой.

2. *Реакция конденсации с альдегидами*: сульфаниламидные препараты, как и другие ароматические амины, со многими альдегидами образуют окрашенные продукты конденсации типа оснований Шиффа, что широко используется в фармацевтическом анализе для целей идентификации ароматических аминов. Реакция протекает в кислой среде:



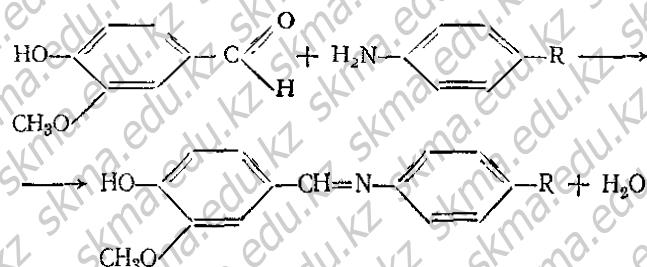
Основание Шиффа

В зависимости от характера альдегида, вступающего во взаимодействие с сульфаниламидом, цвет получающихся продуктов конденсации различный.



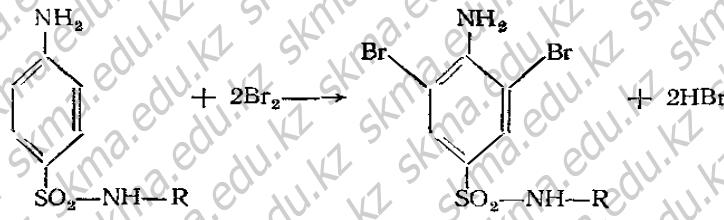
3. *Лигниновая проба* является разновидностью реакции образования шиффовых оснований. Ее проводят на древесине или писчей бумаге, при нанесении на которую сульфаниламида (или другого первичного ароматического амина) и капли разведенной хлороводородной кислоты появляется оранжево-желтое окрашивание.

ние. Сущность происходящего химического процесса заключается в том, что при гидролизе лигнина образуются ароматические альдегиды: *n*-оксибензальдегид, сиреневый альдегид, ванилин (в зависимости от вида лигнина). Выделяющиеся альдегиды взаимодействуют с первичными ароматическими аминами, образуя шиффовы основания:



Реакции электрофильного замещения

На способности сульфаниламидов как производных ароматических соединений к электрофильному замещению основаны реакции галогенирования. Первичная ароматическая аминогруппа в молекуле сульфаниламидов является ориентантом первого рода – замещение происходит в *o*- или *n*-положениях ароматического цикла. В подкисленных растворах под действием бромной воды, йода или йодистого хлора чаще всего образуются желтоватые или белые осадки дибром- или дийодпроизводных:



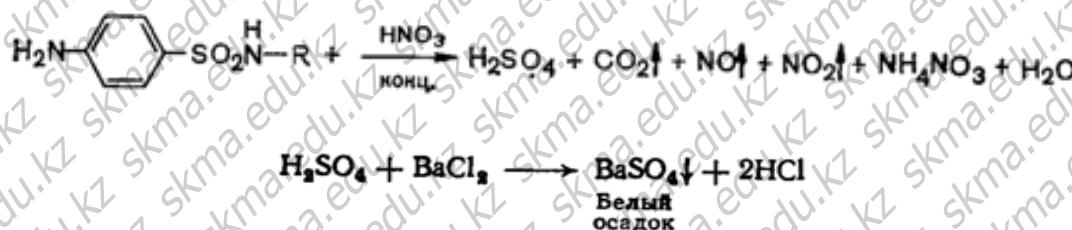
Реакции протекают количественно и используются для броматометрического, йодометрического и йодхлорметрического определения сульфаниламидов. Для фармацевтического анализа также имеют значение нитропроизводные сульфаниламидов, поскольку они окрашены в желтый цвет.

Реакции обнаружения серы

Реакции основаны на проведении предварительной окислительной минерализации сульфаниламидных препаратов. Для

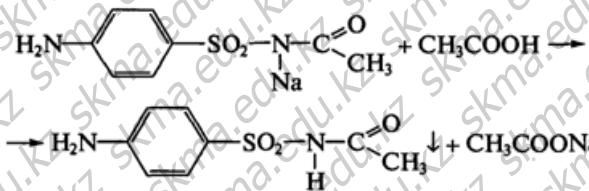
ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 82 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

открытия серы необходимо окислить органическую часть молекулы концентрированной азотной кислотой или провести сплавление с 10-кратным количеством нитрата калия. При этом сера переходит в сульфатную, которую далее легко можно обнаружить с раствором хлорида бария:

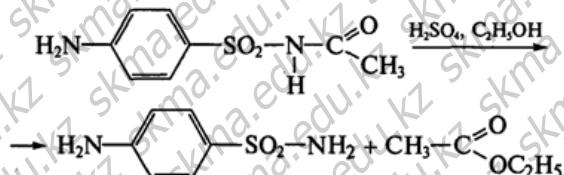


Гидролитическое расщепление

Реакции гидролиза сульфаниламидов протекают по сульфамидной группе. Гидролитическое расщепление сульфамила-натрия лежит в основе определения его подлинности: при действии уксусной кислоты на препарат сначала выделяется белый осадок сульфамила, имеющего $T_{пл}$ 181-185°C:

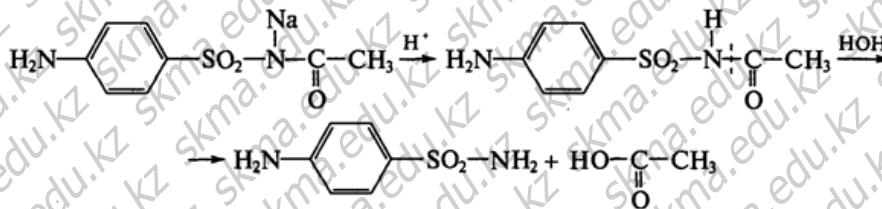


При растворении осадка в этаноле в присутствии концентрированной серной кислоты выделяющаяся уксусная кислота реагирует с этанолом, образуется этилацетат с характерным запахом:



Реакция гидролитического расщепления по ацетамидной связи может протекать в готовой лекарственной форме - глазных каплях сульфамила-натрия при хранении:

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 83 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

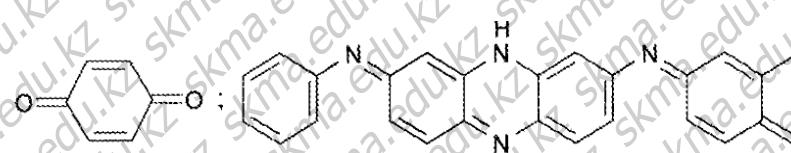


Поэтому раствор препарата стабилизируют 1 М раствором натрия гидроксида до pH 7,5-8,5.

Реакция с 1%-ным раствором нитропруссида натрия протекает в присутствии щелочей и последующем подкислении минеральной кислотой. При этом сульфаниламидные препараты образуют окрашенные в красный или краснокоричневый цвет растворы (стрептоцид, стрептоцид растворимый, сульгин, сульфацил-натрий, уросульфан) или осадки (этазол, норсульфазол, сульфадимезин). При замене минеральных кислот ледяной уксусной цвета могут меняться.

Окислительно-восстановительные свойства

Сульфаниламиды легко окисляются, при этом образуются окрашенные соединения хиноидной структуры типа индофенолов:



Например, реакция с 3%-ной перекисью водорода и 5%-ным раствором хлорида железа приводит к образованию продуктов окисления коричнево-красного цвета с последующим формированием осадка желто-бурового цвета. Для стрептоцида реакция является отличительной вследствие образования продукта пурпурного цвета.

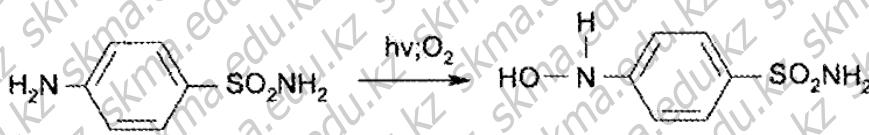
При окислении хлорамином и последующем сочетании с фенолами в щелочной среде сульфаниламиды образуют индофеноловые красители синего цвета.

Сульфаниламиды легко окисляются даже под действием кислорода воздуха, в результате меняется их внешний вид при хранении. Наиболее легко окисление происходит в водных

<p>ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ</p> <p>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ</p>	 <p>SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»</p>
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 84 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

растворах. Например, при хранении глазные капли сульфацила натрия приобретают желтоватый оттенок. Это определяет необходимость стабилизации данных растворов антиоксидантами.

Одним из основных продуктов окисления сульфаниламида и норсульфазола кислородом воздуха при хранении является гидроксиаминопроизводное:



При пиролизе проявляется способность сульфаниламидных препаратов к окислению. Термическое разложение препаратов в сухой пробирке приводит к образованию окрашенных плавов и к одновременному образованию различных газообразных продуктов. Реакция может быть отличительной для сульфаниламидных препаратов по цвету образовавшегося плава. Так, при пиролизе стрептоцида образуется плав фиолетового цвета и появляется запах амиака и анилина, сульгина и уросульфана - плав фиолетово-красного цвета с запахом амиака.

Частные реакции на лекарственные препараты

Сульфаниламиды можно отличить друг от друга по рассмотренным выше продуктам реакций гидролитического расщепления и пиролиза (см. выше). Например, после гидролиза сульфацила-натрия образуется осадок сульфацила с характерной температурой плавления и уксусная кислота, которую обнаруживают по запаху или с этианолом. При гидролизе фталазола образуется фталевая кислота, которую идентифицируют по реакции образования флюoresцина с фенольными соединениями.

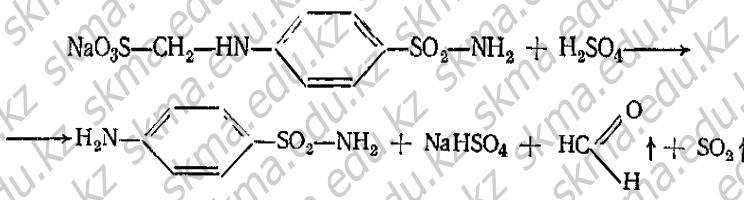
При пиролизе стрептоцида, сульгина и уросульфана образуется амиак, который можно обнаружить также по запаху, по посинению красной лакмусовой бумаги или нингидриновой пробе.

Наличие в молекуле салазопиридазина азогруппы подтверждают реакцией гидрирования - при действии на препарат смесью концентрированной хлороводородной кислоты и цинковой пыли раствор постепенно обесцвечивается.

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	85 стр. из 130

Для отличия натриевых солей от соответствующих сульфаниламидов проводят реакцию на ион натрия (окрашивание бесцветного пламени горелки в желтый цвет).

Стрептоцид растворимый отличают от стрептоцида, действуя салициловой кислотой и концентрированной серной кислотой. При этом образуется окрашенное соединение за счет взаимодействия салициловой кислоты с формальдегидом, выделяющимся при кислотном гидролизе стрептоцида растворимого:



В медицинской практике применяют значительное число сульфаниламидных препаратов, сходных по химической структуре. Это создает определенные трудности их идентификации и особенно отличия друг от друга. Поэтому разработаны многочисленные схемы систематического анализа. В них использованы рассмотренные реакции гидролиза, пиролиза, реакции с солями тяжелых металлов, бромной водой, микрохимические и другие реакции.

Наиболее надежны схемы дифференциации сульфаниламидных препаратов по растворимости в различных растворителях (воде, спирте, ацетоне) с последующим выполнением цветных реакций, основанных на взаимодействии с нитропруссидом натрия и некоторыми другими реагентами.

Доброта препарата

При испытании доброта препарата НД регламентирует отсутствие или предельное содержание допустимых количеств органических примесей, сульфатов, хлоридов, тяжелых металлов (катализируют реакции окисления при хранении), определение pH среды, кислотности или щелочности, цветности растворов, сульфатной золы. В гидратных формах препаратов (урасульфан, сульгин), а также в стрептоциде белом растворимом определяют потерю в массе при высушивании.

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 86 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

В натриевых солях сульфаниламидов регламентируется предел щелочности как примесь, связанная со способом получения, а также образующаяся при хранении из-за гидролиза. В субстанции сульфацила-натрия ГФ РК регламентирует показатель pH в пределах 8,0-9,5.

В некоторых сульфаниламидных препаратах контролируют содержание исходных продуктов синтеза. ГФ РК в субстанциях сульфаниламида и сульфацила-натрия рекомендует проводить идентификацию и определение родственных примесей (не более 0,5 %) методом ТСХ. В качестве подвижной фазы для анализа сульфаниламида используют смесь раствора аммиака разбавленного, воды, нитрометана и диоксана (3:5:40:50); для сульфацила-натрия – смесь аммиака концентрированного, этанола, воды и бутанола (10:25:25:50). Детектируют хроматографические пластиинки УФ-светом.

По ГФ РК в субстанции сульфаметоксазола определяют идентифицированные родственные примеси (не более 0,5 %) методом ВЭЖХ с УФ-детектором. Подвижная фаза состоит из метанола и фосфатного буферного раствора с pH 6,0 (35:65).

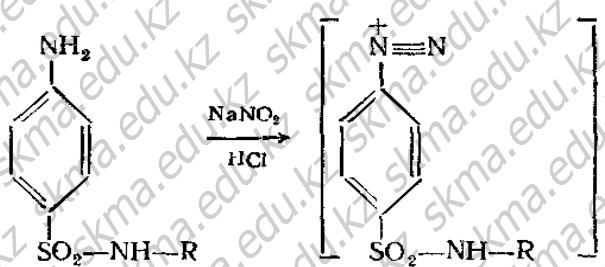
Метод ТСХ используют для контроля чистоты салазопиридазина и определения в нем допустимых количеств примесей салициловой кислоты (2%) и сульфапиридазина (0,5%). Посторонние органические примеси в сульфалене и сульфадиметоксине определяют также методом ТСХ на пластинах «Силуфол». После хроматографирования под УФ-хроматоскопом должно просматриваться только одно пятно, соответствующее препаратам, соответственно. Содержание примесей определяют по величине и интенсивности пятен соответствующих свидетелей, нанесенных на ту же пластиинку.

По НД во фталилсульфатиазоле определяют содержание примеси фталевой кислоты и норсульфазола титrimетрическими методами: фталевую кислоту титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в водном извлечении; примесь норсульфазола (не более 0,5%) определяют нитритометрическим методом. В стрептоциде растворимом устанавливают содержание примеси сульфита натрия иодометрическим методом.

OÝTÝSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	87 стр. из 130

Методы количественного определения

Основным методом количественного определения, рекомендуемым НД для сульфаниламидных препаратов, являющихся производными первичных ароматических аминов, является **нитритометрия**. Определение основано на способности первичных ароматических аминов образовывать в кислой среде диазосоединения:



В качестве титранта используют 0,1М раствор нитрита натрия. Титруют в присутствии бромида калия при 18-20°C или при 0-10°C. Бромид калия катализирует процесс diaзотирования, а охлаждение реакционной смеси позволяет избежать потери азотистой кислоты и предотвратить разложение соли diaзония. Точку эквивалентности можно установить одним из трех способов: с помощью внутренних индикаторов (тропеолин 00, нейтральный красный, смесь тропеолина 00 с метиленовым синим); внешних индикаторов (иодкрахмальная бумага) или потенциометрически.

НД рекомендует нитритометрию для количественного определения сульфаниламида, сульфацетамида натрия, сульфадиметоксина, сульфалена. Для количественного определения стрептоцида растворимого сначала препарат подвергают гидролизу.

Для количественного определения сульфаниламидных препаратов и их солей может быть использован **метод нейтрализации**. Метод основан на способности сульфаниламидов проявлять кислые свойства, обусловленные наличием водорода имидной группы; кислотные формы сульфаниламидов титруют в спиртовой среде щелочью по индикатору тимолфталеин:

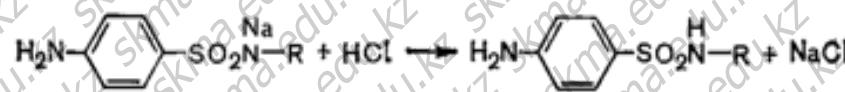
OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 88 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	



Поскольку образующаяся натриевая соль легко подвергается гидролизу с выделением щелочи, то результаты определения получаются заниженные. Поэтому чрезвычайно важен выбор оптимального растворителя, который следует осуществлять с учетом констант диссоциации сульфаниламидных препаратов.

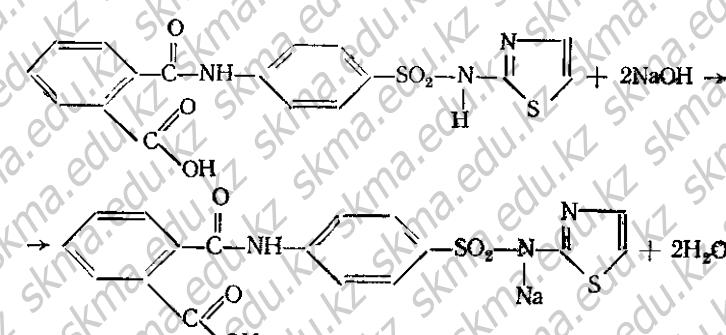
Сульфаниламидные препараты с константой диссоциации 10^{-7} - 10^{-8} (норсульфазол) можно титровать в водно-ацетоновом растворе или в спирте (индикатор тимолфталеин).

Натриевые соли сульфаниламидных препаратов можно титровать кислотой в спирто-ацетоновой среде (индикатор метиловый оранжевый):



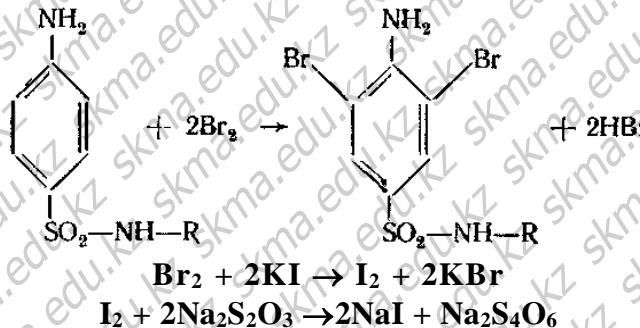
Сульфаниламиды с константой диссоциации 10^{-9} титруют только в неводных растворителях основного характера, в качестве которого используют диметилформамид. Метод неводного титрования НД рекомендуют для определения фталазола, фтазина и салазопиридазина, имеющих очень слабо выраженные кислые свойства. Титрантом служит раствор щелочи в смеси метанола и бензола (индикатор тимоловый синий).

Фталазол как двухосновную кислоту в неводной среде титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия:

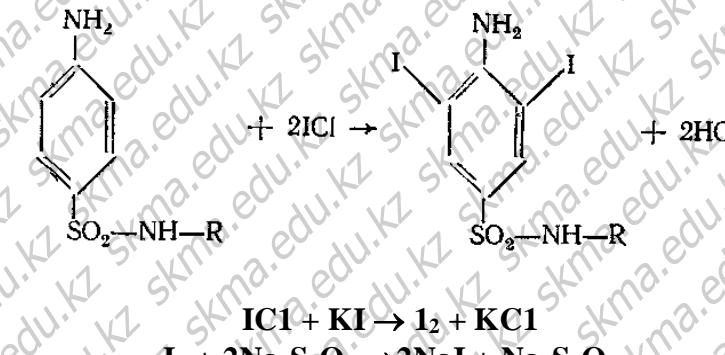


ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 89 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Броматометрический и йодхлорометрический методы основаны на реакции галогенирования сульфаниламидов. При броматометрическом методе растворы препаратов титруют раствором бромата калия в кислой среде в присутствии калия бромида. Конец титрования устанавливают либо по обесцвечиванию (бромом) индикатора метилового оранжевого, либо йодометрически:

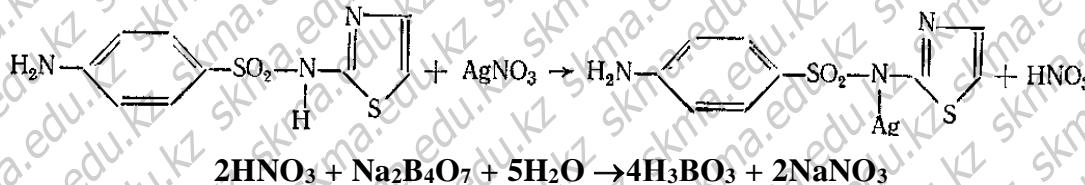


При йодхлорометрии йодирование проводят с помощью титрованного раствора йодмонохлорида, избыток которого вступает в реакцию с калия йодидом. Выделившийся при этом йод оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата:



Аргентометрия может быть использована для количественного определения препаратов, образующих серебряные соли, например норсульфазола (индикатор - хромат калия). Для снижения концентрации водородных ионов (растворяющих осадок) реакцию проводят в присутствии буры:

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 90 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	



Куприметрический метод основан на реакции взаимодействия сульфаниламидов с солями меди (II) в среде фосфатного или боратного буферного растворов. В качестве титранта используют раствор сульфата меди (II).

Используют предварительную окислительную минерализацию для количественного определения сульфаниламидов **по образующемуся сульфат-иону**. Для этого исследуемые препараты осторожно нагревают с 30%-ным раствором пероксида водорода, свободным от примеси сульфатов в присутствии следов хлорида железа (III). В результате образуется светлая, совершенно прозрачная жидкость, содержащая эквивалентное сульфаниламиду количество сульфат-ионов. Последние определяют гравиметрическим или титриметрическим методом, используя и в том, и в другом случае раствор хлорида бария.

Из физико-химических методов для количественного определения сульфаниламидных препаратов используют фотометрию в УФ и видимой областях спектра, полярографию, рефрактометрию. Известно большое число методик фотоколориметрического определения сульфаниламидных препаратов в лекарственных формах, основанных на использовании реакций азосочетания и других цветных реакций.

Применение

Сульфаниламидные препараты относятся к числу химиотерапевтических (антибактериальных) средств. Их применяют для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых стрептококками, гонококками, менингококками, пневмококками, стафилококками, кишечной палочкой и др.

Сульфаниламидные препараты нарушают образование микроорганизмами необходимых для их роста и развития фолиевой и дигидрофолиевой кислот, в молекулу которых входит *n*-

OÝTÝSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 91 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

аминобензойная кислота. Установлено, что сульфаниламиды являются антиметаболитами *n*-аминобензойной кислоты (см. выше).

Хранение

Все сульфаниламидные препараты хранят по списку Б, в хорошо укупоренной таре (стеклянных банках с притертными пробками). Некоторые препараты (уросульфан, сульгин) представляют собой гидраты и при несоблюдении условий хранения постепенно теряют воду, что может привести к изменению физических свойств.

Иллюстративный материал:

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. История получения и применения сульфаниламидов и их роль в развитии целенаправленного синтеза лекарственных препаратов.
2. Влияние заместителей в амидной, аминогруппе и ароматическом кольце на фармакологическое действие сульфаниламидных препаратов.
3. Классификация сульфаниламидных препаратов по химической структуре.
4. Выбор химических и физических методов для идентификации и количественного определения сульфаниламидов, исходя из кислотно-основных свойств, реакций ароматического цикла, наличия заместителей по амидной и аминогруппам.
5. Сульфаниламидные препараты, замещенные по амидной группе, производные алифатического и гетероциклического ряда: стрептоцид, сульфацил-натрий, уросульфан, норсульфазол, сульфадиметоксин и сульфален. Требования к качеству, методы анализа.
6. Сульфаниламидные препараты, замещенные по амидной группе и ароматической аминогруппе: фталазол и салазопиридазин. Требования к качеству, методы анализа.
7. Общие и частные реакции подлинности препаратов производных амида хлорбензолсульфоновой кислоты.
8. Методы количественного определения лекарственных препаратов, производных хлорбензолсульфоновой кислоты.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	92 стр. из 130

9. Связь химической структуры с фармакологической активностью в препаратах производных амида хлорбензолсульфоновой кислоты.
10. Какие сульфаниламидные препараты содержат в своем составе гетероатом серы? Как проводят обнаружение ковалентно - связанной серы.
11. Физические и химические свойства сульфаниламидных препаратов в зависимости от функциональных групп в молекуле.
12. Общие химические реакции подлинности сульфаниламидных препаратов.
13. За счет каких структурных фрагментов сульфаниламиды способны галоидироваться, нитроваться, сульфироваться? Напишите уравнения реакций.
14. За счет какой функциональной группы сульфаниламиды могут diazotироваться? Напишите уравнения химических реакции.
15. Чем обусловлена способность сульфаниламидных препаратов взаимодействовать с солями тяжелых металлов? Напишите уравнения химических реакций.
16. В каких сульфаниламидных препаратах НД при испытании на чистоту регламентирует определение щелочности? С чем оно связано?
17. Для каких сульфаниламидных препаратов при оценке качества регламентируется определение кислотности? Приемы определения.
18. Чем обусловлена возможность появления окраски в растворах сульфаниламидных препаратов? Почему их растворы определяют на прозрачность и на цветность?
19. Определение специфической примеси, регламентируемой НД в препарате «Стрептоцид растворимый». Напишите уравнения химических реакций.
20. Специфические примеси, регламентируемые НД в препарате «Фталазол». Способы установления данных примесей. Напишите уравнения химических реакций.
21. В чем особенность количественного определения фталазола? Условия проведения, напишите уравнения реакций.
22. Почему сульфаниламидные препараты вводят в организм в больших дозах и рекомендуется при приеме обильное щелочное питье.
23. Можно ли параллельно, при приеме сульфаниламидных препаратов, принимать инъекции растворов антибиотиков в новокаине? Объясните во взаимосвязи с химической структурой.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	93 стр. из 130

6-лекция

Гетероциклические соединения. Кислородсодержащие гетероциклы: производные фурана и бензопирана

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств производных фурана, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Гетероциклические соединения. Значение в медицине. Классификация.
2. Пятичленные кислородсодержащие гетероциклические соединения.
3. Производные фурана. Связь химической структуры с фармакологическим действием в ряду.
4. Способы получения и чистота ЛС.
5. Физические и химические свойства, методы анализа ЛС:
 - подлинность;
 - количественное определение.

Гетероциклические соединения

Гетероциклические соединения – это соединения, содержащие в своих молекулах циклы, в образовании которых, кроме атомов углерода, принимают участие атомы других элементов - гетероатомов, чаще всего кислорода, азота и серы. Название «гетероциклические» возникло в переводе с греческого «гетерос» - означает разный, различный, которое подтверждает, что гетероциклические соединения построены из различных элементов.

Гетероциклические соединения имеют огромное значение для народного хозяйства, в том числе и для медицины. Гетероциклы лежат в основе природных алкалоидов, антибиотиков, витаминов, углеводов, ферментов, окрашенных веществ (хлорофилл) и др. Вследствие изучения биологической активности природных гетероциклических соединений создано множество современных лекарственных средств (ЛС), нашедших применение в медицинской практике.

Известны 3-, 4-, 5-, 6-, 7-членные гетероциклы, содержащие от 1 до 4 гетероатомов O, N, S. Наиболее широко распространены 5-ти и 6-ти членные гетероциклы, которые могут содержать одновременно несколько одноименных или различных гетероатомов. По химической структуре многие гетероциклы являются сложными, часто содержат в своей структуре, помимо определенного гетероциклического ядра, различные алифатические и ароматические заместители.

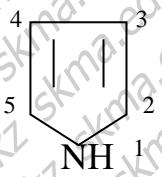
Пятичленные кислородсодержащие гетероциклические соединения

Наиболее распространенными и практически важными соединениями из группы пятичленных гетероциклов являются:

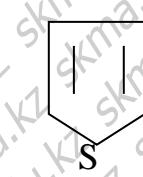
- гетероциклы с одним гетероатомом в кольце - фуран, тиофен, пиррол, пирролидин, пирролизидин, индол;
- гетероциклы с двумя и более гетероатомами в кольце – пиразол, имидазол, тиазол, тиадиазол, тетразол.

Производные фурана

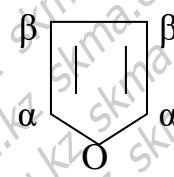
Важнейшими пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом являются фуран, содержащий кислород, тиофен, содержащий серу и пиррол, содержащий азот:



пиррол

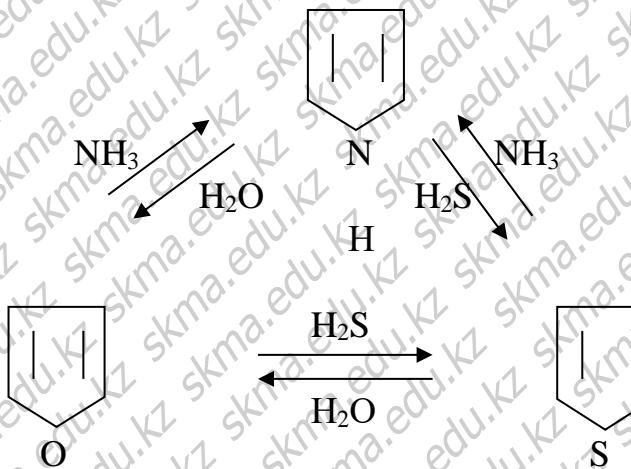


тиофен



фуран

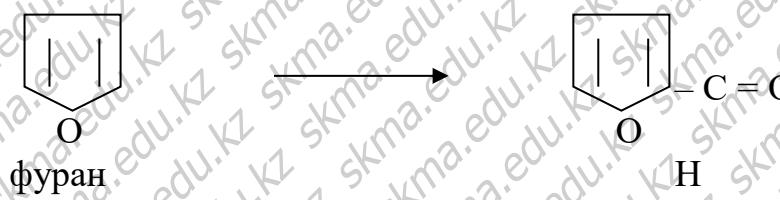
При соответствующих условиях (в присутствии катализатора оксида алюминия) они довольно легко переходят друг в друга:



Для этих соединений присущ ароматический характер, обусловленный тем, что в них происходит сопряжение шести электронов. В отличие от ароматических соединений, в которых во взаимодействие вступают шесть π -электронов, в пятичленных гетероциклах четыре π -электрона взаимодействуют с двумя свободными p -электронами гетероатомов. Все три соединения являются π -избыточными системами, то есть относятся к соединениям с повышенной электронной плотностью внутри кольца, поэтому они легко вступают в реакции электрофильного замещения по

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 95 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

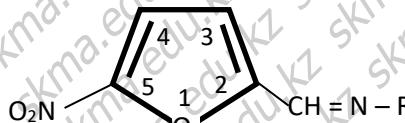
сравнению с бензолом, при этом заместитель вступает во 2-положение, легко окисляются.



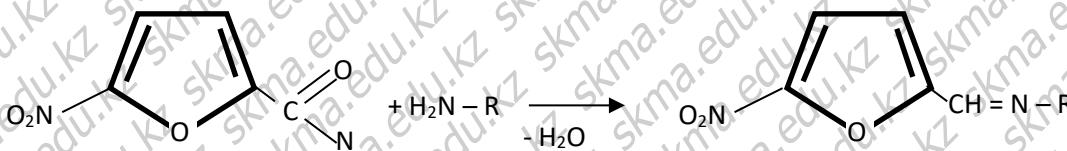
Электроноакцепторная альдегидная группа понижает электронную плотность в кольце фурана, что приводит к заметной стабилизации и позволяет осуществить ряд химических превращений, не затрагивая кольцо.

Фуран представляет собой бесцветную жидкость, кипящую при 32°C , имеющую запах хлороформа. Подобно бензолу, фуран обладает ароматическими свойствами. Однако фуран не стоек к действию кислот, осмоляется подобно непредельным соединениям с сопряженными связями, поэтому нитрование и сульфирование фурана в обычных условиях не возможно.

Важнейшим производным фурана является фурфурол. Фурфурол по химическим свойствам в значительной степени напоминает бензальдегид. Легко окисляется по альдегидной группе и вступает в реакции с первичными ароматическими аминами, образуя азометиновую связь — $\text{CH} = \text{N} -$, т.н. основание Шиффа. Наибольший интерес для медицины представляют 5-нитрозамещенные фураны. Широкий спектр antimикробного действия, сравнительно малая токсичность, стабильность при хранении, отсутствие побочных действий и доступность синтеза выгодно отличают производные 5-нитрофуранов от антибиотиков и сульфаниамидов. Строение большинства из них можно представить общей формулой:



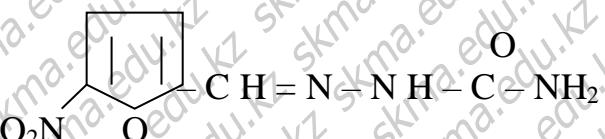
По строению эти вещества можно рассматривать как продукт конденсации альдегида 5-нитрофурфурола с соответствующим аминопроизводным:



Путем взаимодействия 5-нитро-фурфурола с аминопроизводными получены следующие ЛС:

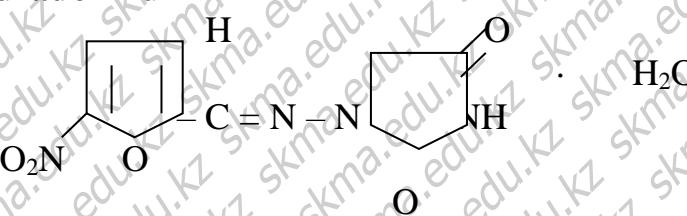
ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	96 стр. из 130

Furacilinum



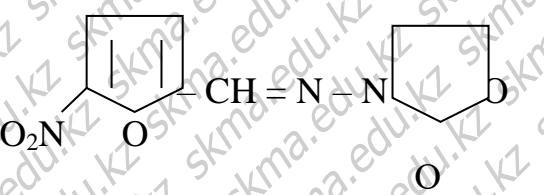
5-нитрофурфурола семикарбазид

Furadoninum



5-нитро-2-фурфурилидена 1-амиогидантоин

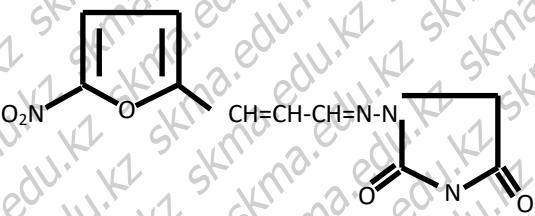
Furazolidonum



5-нитро-2-фурфурилиден 3-амнооксазолидон-2

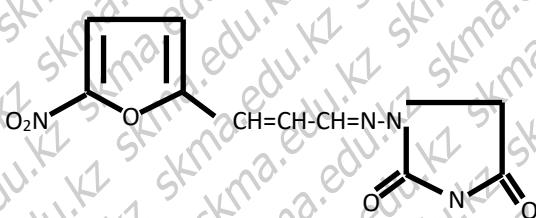
Furaginum

N-(5-Нитро-2-фурил)-аллилиденаминоидантоин:



Furaginum soluble

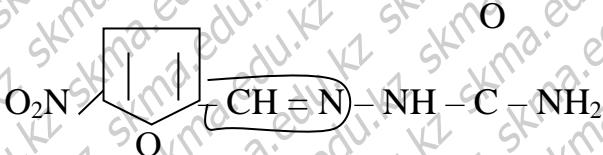
N-(5-Нитрофурил-2)-аллилиденаминоидантоина калиевая соль:



Связь химической структуры с фармакологическим действием

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	97 стр. из 130

Фармакологическая активность значительно снижается с введением 2-й нитрогруппы, с ее перемещением из положения 5 в положение 3. Для проявления фармакологической активности имеет значение наличие заместителя во 2 положении, в большинстве своем представленного в виде двойной азометиновой связи:



Перемещение заместителя из 2 положения в другие положения фуранового цикла приводит к снижению или потере антибактериальной активности. Удлинение данной боковой цепи усиливает фармакологическую активность и снижает токсичность. Фурацилин за счет открытой первичной алифатической аминогруппы является наиболее токсичным, по сравнению с другими ЛС.

Получение и анализ чистоты ЛС. Исходным веществом служит фурфурол, получаемый из дешевого и доступного сырья: кукурузных кочерышек, подсолнечной лузги и других сельскохозяйственных отходов. Фурфурол нитруется азотной кислотой в присутствии уксусного ангидрида, защищающего альдегидную группу от окисления. Кроме того, фуран нестойек к действию кислот, осмоляется ими, поэтому нитрование проводят в присутствии пиридина, связывающего избыток кислоты. Через ряд промежуточных реакций, на полученный 5-нитрофурфурол действуют семикарбазидом для синтеза фурацилина, 1-аминогидантоином – для синтеза фурадонина и 3-амино-1,3-оксазолидоном-2 – для получения фуразолидона.

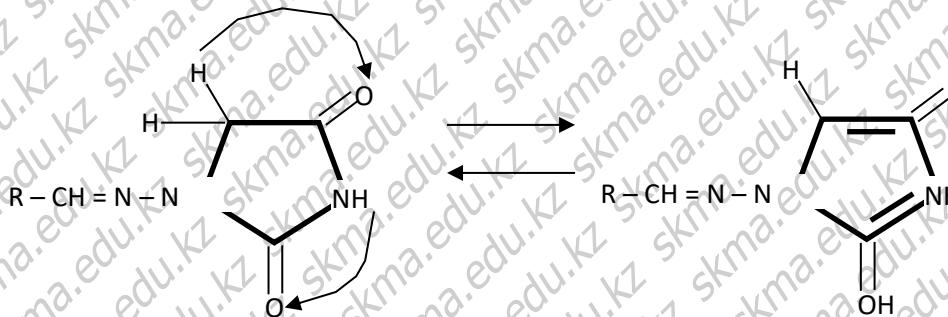
Исходя из синтеза ЛС, при **анализе чистоты** в фурацилине определяют примесь семикарбазида (с реагентом Фелинга не должно быть красного осадка закиси меди); в фуразолидоне – примесь N-бензилиден-3-аминооксазолидона-2 по отсутствию запаха бензальдегида при нагревании с разбавленной серной кислотой (наличие запаха бензальдегида указывает на наличие данной специфической примеси), определяют кислотность, щелочность, допустимые примеси тяжелых металлов, мышьяка, SO_4^{2-} , Cl^- .

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 98 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Физические и химические свойства, методы анализа. Все ЛС представляют желтые кристаллические порошки, имеющие в зависимости от длины боковой цепи оттенки от светло- до оранжево-желтого, кирпичного и желто-кирпичного; без запаха, без вкуса или слабогорького вкуса. Трудно растворимы в воде, лучше – в горячей. Растворимы в спирте и некоторых органических растворителях (диметилформамиде и пропиленгликоле). ЛС чувствительны к свету, который приводит к глубокому необратимому разрушению молекулы.

Кислотно-основные свойства. Производные 5-нитрофурана являются веществами кислотного характера за счет нитрогруппы. У фуразилина кислотные свойства обусловлены также подвижным атомом водорода амидной группы в остатке семикарбазида.

Фурадонин проявляет кислотные свойства за счет кето-енольной и лактим-лактамной таутомерии в гидантоиновом фрагменте:



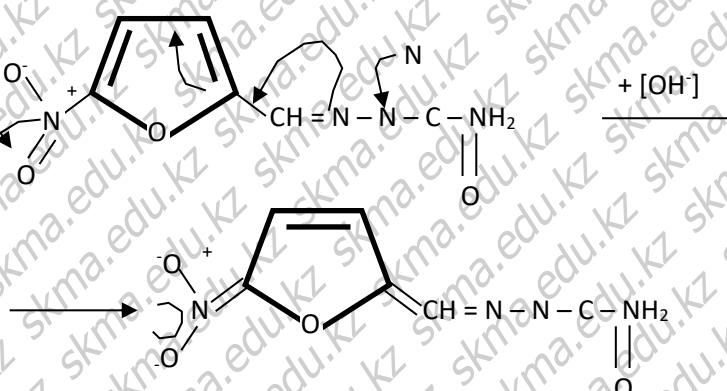
Лактим-лактамная таутомерия обуславливает также возможность существования фурагина в 2 формах – кислотной (лактамной) и солевой (лактимной).

У фуразолидона кислотные свойства выражены слабее, чем у других лекарственных веществ данной группы.

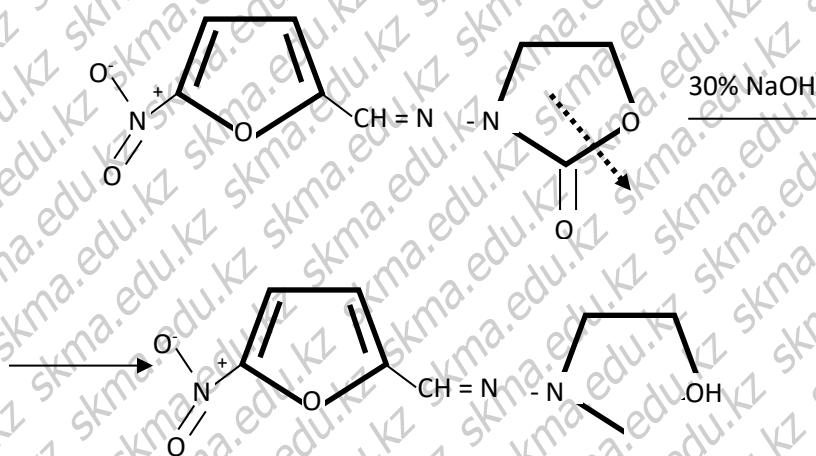
Кислотные свойства лекарственных веществ группы 5-нитрофурана проявляются в следующих видах взаимодействия:

- с водными растворами щелочей;
- с протофильтальными растворителями (пиридин, диметилформамид);
- с ионами тяжелых металлов.

Все лекарственные вещества данной группы реагируют с раствором натрия гидроксида, при этом окраска становится более интенсивной. Поэтому реакция со щелочью является общегрупповой для данных веществ. Фуразилин при растворении в 10% растворе натрия гидроксида дает оранжево-красное окрашивание. Происходящее при этом депротонирование NH-кислотного центра вызывает перераспределение электронной плотности, что приводит к ионизации вещества и образованию новой сопряженной системы двойных связей с интенсификацией в результате указанных факторов окраски:



Темно-красное окрашивание при действии раствора натрия гидроксида на фурадонин обусловлено таутомерными превращениями в ядре гидантоина, что также приводит к образованию дополнительных двойных связей и ионизации. Фуразолидон дает бурое окрашивание с 30% раствором щелочи при нагревании, что связано с расщеплением лактонного цикла (ядро оксазолидона) и получением ионизированной соли:



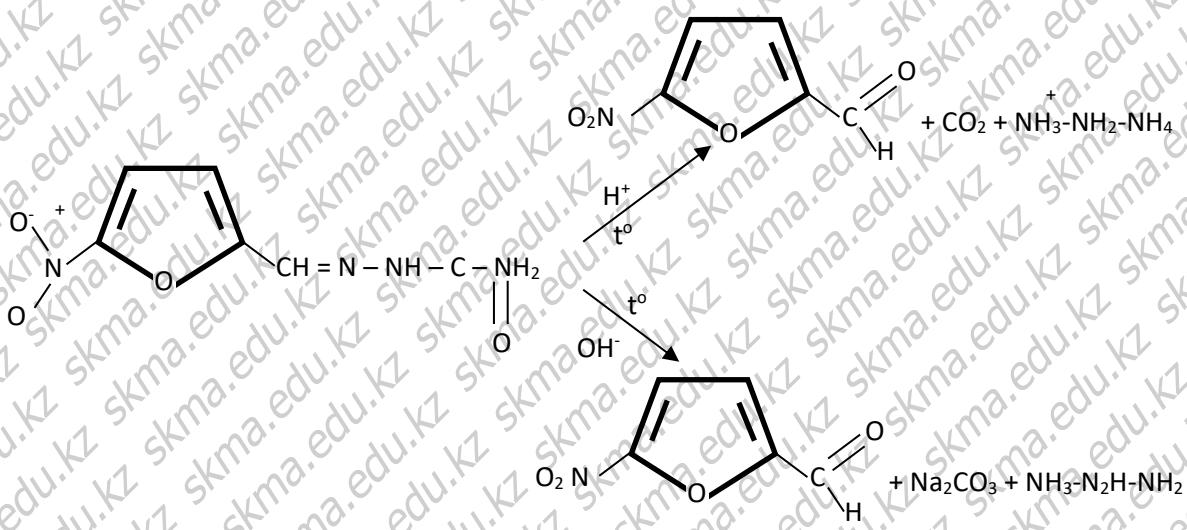
Реакция с групповым реагентом-раствором натрия гидроксида - лежит также в основе количественного фотометрического определения лекарственных веществ группы 5-нитрофурана и их препаратов.

За счет кислотных свойств производные 5-нитрофурана растворяются в протофильтальных растворителях (пиридин, диметилформамид) с образованием окрашенных анионов, которые с катионами щелочных металлов образуют соли разного цвета, что позволяет дифференцировать данные вещества.

Кислотный характер производных 5-нитрофурана дает возможность проводить реакции комплексообразования с ионами тяжелых металлов (Cu^{2+} , Co^{2+} , Ag^+). Эти реакции неспецифичны.

Гидролитическое расщепление. Данное свойство связано с наличием в структуре производных 5-нитрофурана азометиновой, амидной и

сложноэфирной группой. Оно используется для отличия фурацилина от других веществ этого ряда. Являясь семикарбазоном, фурацилин подвергаются гидролизу как в кислой, так и в щелочной среде при нагревании с образованием соответствующих продуктов:



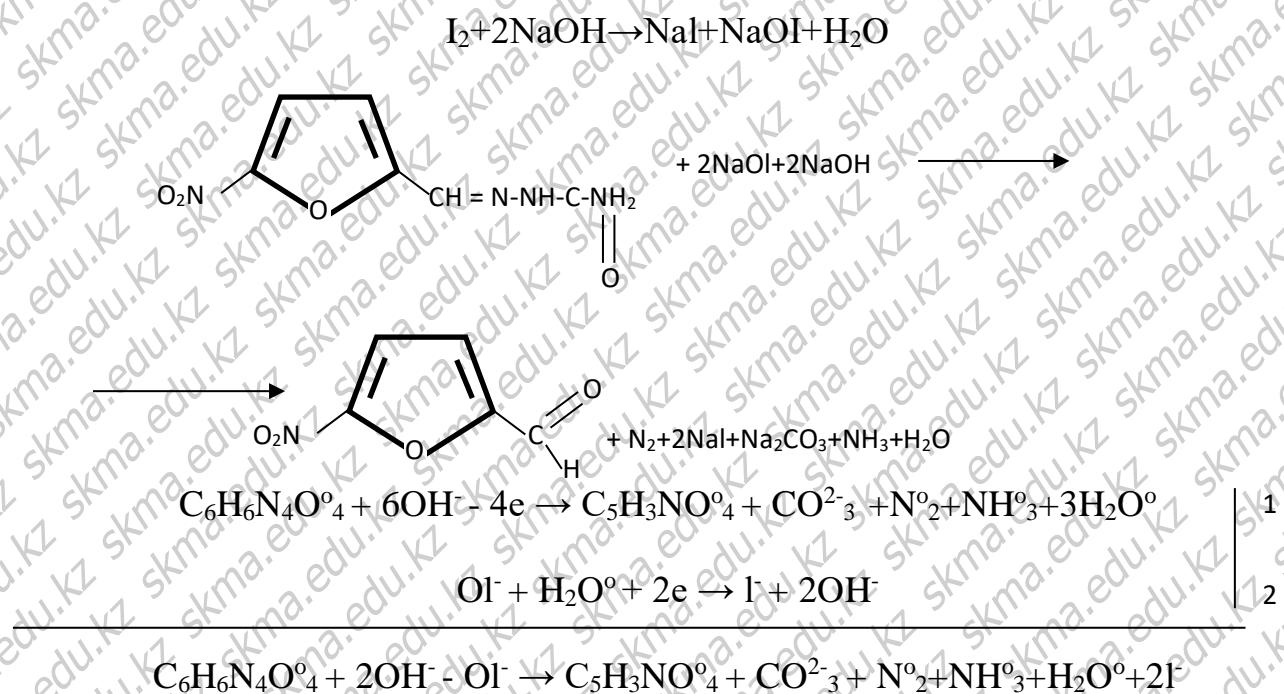
Окислительно-восстановительные свойства. Восстановительные свойства характерны для всех препаратов за счет гидразиновой части молекулы, наиболее выражены у фурацилина. Реакция окисления йодом в соответствующих условиях лежит в основе количественного анализа фурацилина. При действии восстановителей нитрогруппа восстанавливается до аминогруппы, однако 5-аминофураны неустойчивы и быстро разлагаются с раскрытием фуранового цикла. По этой причине получение азокрасителя не всегда удается.

Методы количественного анализа. Кислотно-основное титрование в неводной среде. Как вещества кислотного характера производные 5-нитрофурана можно титровать в среде протофильтных растворителей (диметилформамид, пиридин, бутиламин) стандартными растворами метоксидов натрия или лития. Так, МФ III рекомендует этот метод для фурадонина (среда-диметилформамид, титрант-0.1M раствор лития метоксида), который титруется как одноосновная кислота.

Метод фотометрии основан на измерении поглощения света в видимой области спектра растворов производных 5-нитрофурана в протофильтных растворителях (как окрашенных соединений, имеющих собственные хромофорные группы). Иногда для лучшей ионизации добавляют спиртовые или водные растворы щелочей.

Метод обратной йодометрии используется для количественного определения фурацилина, которое основано на окислении остатка гидразина йодом в щелочной среде. Щелочь необходимо для гидролиза фурацилина и

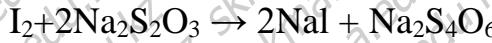
освобождения остатка гидразина. При этом образуется натрия гипоидит, который окисляет фурацилин:



При дальнейшем добавлении кислоты серной идет реакция:



Выделившийся йод оттитровывают титрованным раствором натрия тиосульфата:



Условия проведения методики (малое количество щелочи и короткое время действия реагента – 1-2 мин должны обеспечить окисление только гидразина, но не альдегида фурфурола. г.экв. = М.м./4.

Применение. Фурадонин и фурагин применяют внутрь при инфекционных заболеваниях почек и мочевыводящих путей (острые и хронические пиелонефриты, циститы, уретриты, инфекции после оперативных вмешательств) и иногда при инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательных путей. Фуразолидон эффективен против возбудителей кишечных инфекций.

Фурагин и фурацилин местно используются для промывания и спринцевания в хирургической и акушерско-гинекологической практике, для лечения гнойных ран, ожогов, промывания свищей и т.п. В офтальмологической практике фурагин назначают при конъюнктивитах,

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	102 стр. из 130

кератитах, в послеоперационном периоде: закапывают по 2 капли водного раствора (1:13 000) несколько раз в день.

Фурагин растворимый выпускается в виде смеси, содержащей 10% фурагина растворимого и 90% натрия хлорида (Furaginum solubile 10% cum Natrio chloride 90%). По антибактериальной активности сходен с фурагином. Лучшая растворимость по сравнению с фурагином позволяет вводить фурагин растворимый внутривенно, быстро создавать высокую концентрацию препарата в крови. Применяют внутрь, внутривенно, интратрахеально, интрабронхиально, вводят также в полости и применяют местно.

Хранение. ЛС относятся к списку Б.

Производные бензопирана: кумарины

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств кумаринов и их производных, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Бензопиран – как основа для получения ЛС – антикоагулянтов. Связь фармакологической активности с химической структурой в ряду.
2. Физические и химические свойства ЛС.
3. Требования к качеству и методы анализа ЛС:
 - подлинность;
 - количественное определение;
 - чистота.

Бензопиран - это конденсированная система бензола с пираном, лежит в основе групп ЛС антикоагулянтов (производные 4-оксикумарина), витаминов группы Е (производные хроманола-6) и витаминов группы Р (производные фенилхромана).

Производные кумарина

Эта группа включает этилбискумацетат (неодикумарин), фепромарон, аценокумарол (синкумар).

В основе молекулы этилбискумацетата лежит ядро кумарина-лактона о-оксикоричной кислоты. С другой стороны, лекарственное вещество является сложным эфиром (этиловым) замещенной кислоты уксусной и содержит 2 енольных гидроксила. Эти структурные фрагменты

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	103 стр. из 130

обуславливают химические свойства и методы анализа этилбискуацетата и близких к нему по строению фепромарона и аценокумарола.

Связь фармакологической активности с химической структурой:
Для проявления антикоагулятивной активности необходимо в структуре наличие 4-оксикумарины. Антикоагулянты - это вещества - антагонисты витамина К, препятствуют синтезу протромбина.

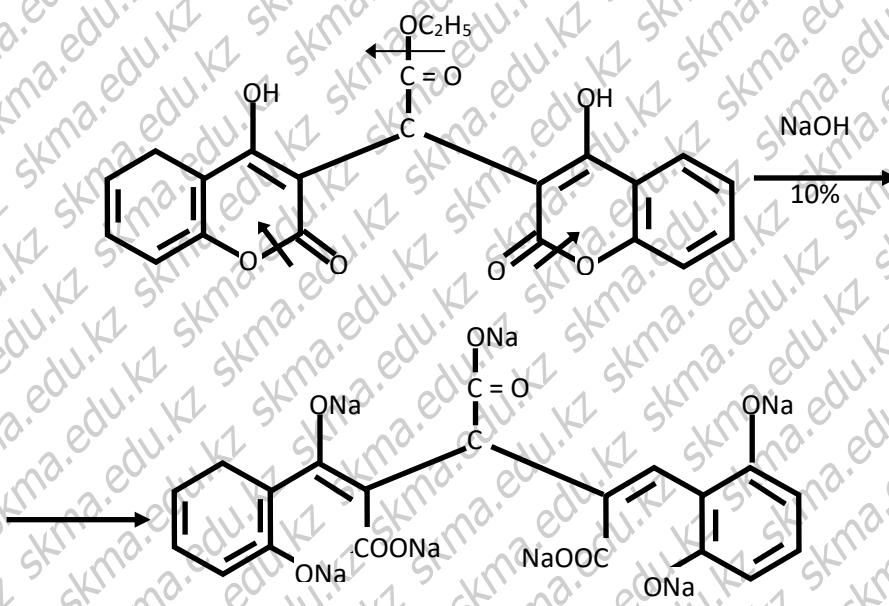
Неодикумарин легко кумулирует в организме, т.к. он представляет собой конденсированную молекулу 4-оксикумарины. Фепромарон, нитрофарин обладают меньшим кумулитивным действием, т.к. содержат по 1 молекуле 4-оксикумарины. Они более активнее, мало токсичны. Нитрофарин обладает быстродействующим «коротким» эффектом, сильнее по сравнению с фепромароном, что зависит от заместителя в 3 положении. Наличие нитрогруппы влияет на скорость реакции – т.е. быстрое, непродолжительное действие у нитрофарина.

Физические свойства. Неодикумарин, фепрамарон - белые с кремоватым оттенком, нитрофарин светло-желтый кристаллические порошки. Растворимость одинаковая - практически не растворимы в воде, растворимы в органических растворителях.

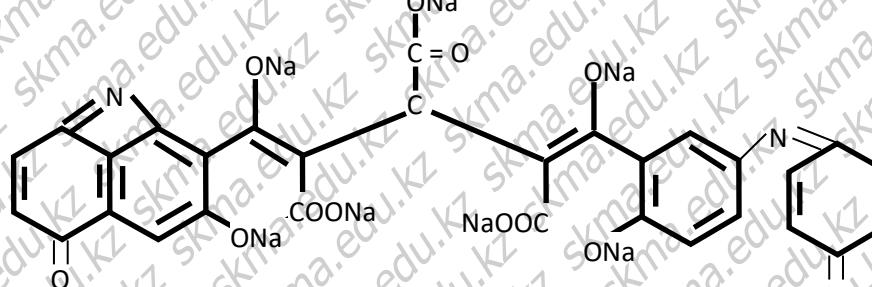
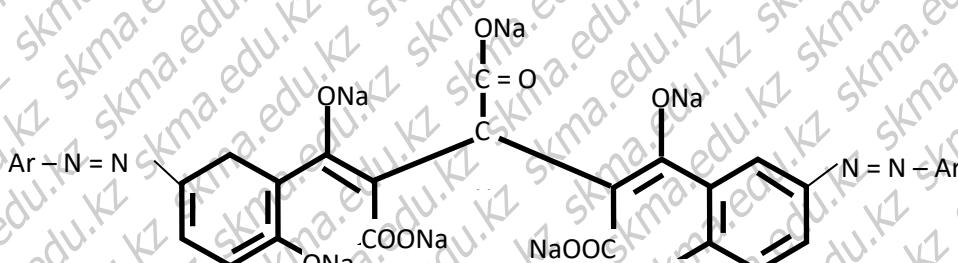
Химические свойства. *Кислотные свойства.* Как енол этилбискумаацетат относится к ОН-кислотам. Поэтому он реагирует с раствором натрия гидроксида (этую реакцию применяют при количественном определении), а также дает окрашенную комплексную соль с железа (II) хлоридом (реакция подлинности).

Гидролитическое разложение. Как лактон и сложный эфир неодикумарин подвергается гидролитическому разложению. Характер продуктов реакции зависит от условий ее проведения.

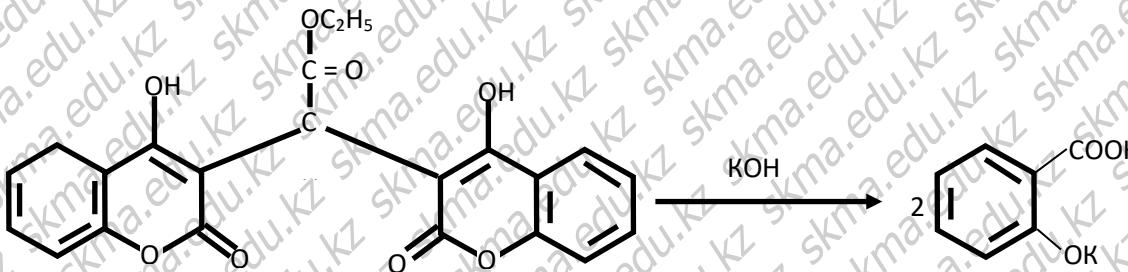
Так, при нагревании с 10% раствором натрия гидроксида идет раскрытие лактонного цикла с образованием фенолокислоты:



Продукт реакции (уже как фенол) можно идентифицировать с помощью реакций электрофильного замещения-образования азокрасителя (путем сочетания с солями диазония) и индофенолового красителя (с хинонимином):



При гидролизе в жестких условиях (сплавление с кристаллическим натрия гидроксидом) происходит деструкция молекулы с образованием натриевой соли кислоты салициловой, которую идентифицируют с железом (III) хлоридом:



Гидроксамовая реакция. За счет лактонного цикла и сложно-эфирной группы неодиумарин вступает в гидросамовую реакцию, что используют для его качественной и количественной оценки. Реакция не является специфичной, так как ее дают и другие сложные эфиры, лактоны, амиды, лактамы.

Для проведения реакции лекарственное вещество нагревают со щелочным раствором гидроксиамина. При этом образование гидроксамовой

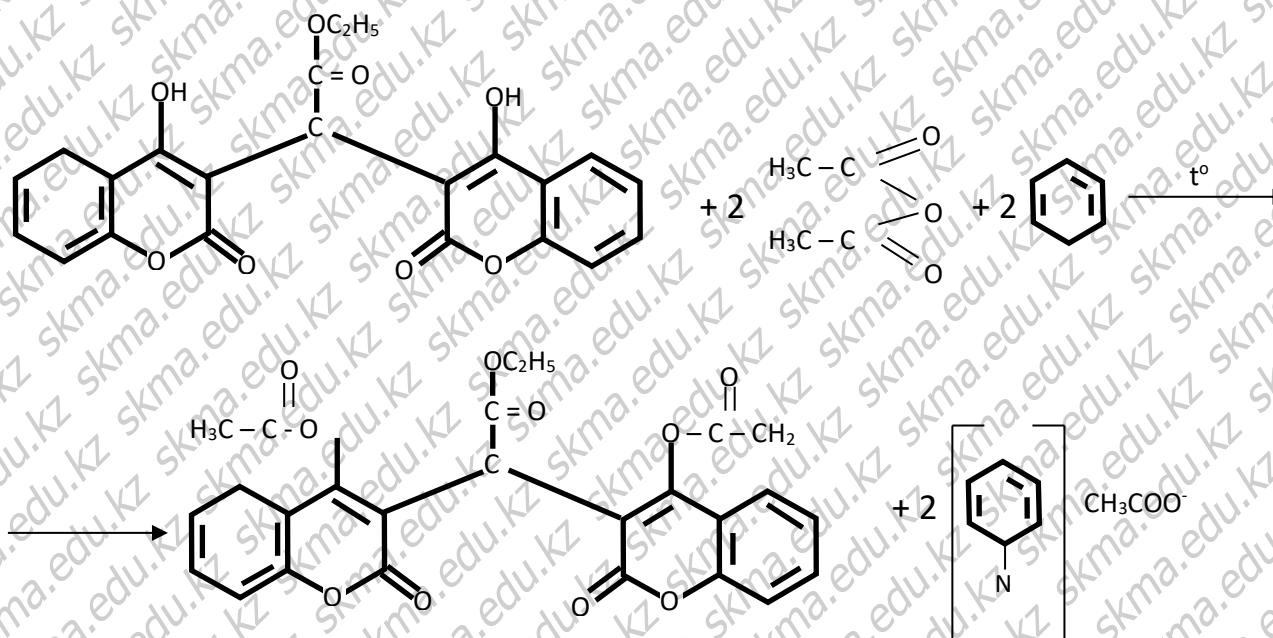
кислоты идет по 3 фрагментам молекулы: сложно-эфирной группы и 2 лактонным циклам. Затем получают окрашенную соль-гидроксамат железа (III) или гидроксамат меди (II).

Реакция ацетилирования. Енольные гидроксили обуславливают способность неодикумарины давать сложные эфиры: при действии ангидрида уксусного идет реакция ацетилирования с образованием диацетата, который идентифицируют по $T_{\text{пл}}$. Данная реакция используется также для количественного определения

Методы количественного определения. 1) **Алкалиметрия.** За счет кислотных свойств неодикумарин после растворения в ацетоне титруют водным раствором натрия гидроксида. В этих условиях этилбискумацетат ведет себя как одноосновная кислота, образуя однозамещенную соль (енолят). $M_{(1/2)}$ в данном случае равна M лекарственного вещества.

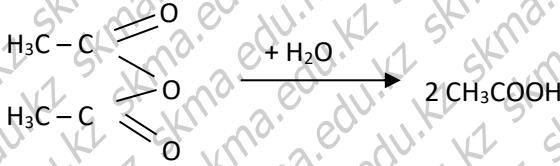
2) **Кислотно-основное титрование в неводной среде.** Навеску этилбискумацетата растворяют в протофильтном растворителе (бутиламине) и титруют стандартным раствором лития гидроксида. Здесь лекарственное вещество ведет себя как двухосновная кислота и $M_{(1/2)}$ равна $1/2 M$ этилбискумацетата.

3) **Ацетилирование.** Метод основан на реакции этерификации. На 1-й стадии неодикумарин нагревают с ангидридом уксусным в присутствии пиридиния. При этом образуется диацетат и выделяется кислота уксусная, связываемая пиридином:



На 2-й стадии избыток ангидрида уксусного подвергают гидролизу, в результате чего образуется кислота уксусная:

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	106 стр. из 130



На 3-й стадии выделившуюся кислоту уксусную оттитровывают стандартным 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание этилбискумацетата (В %) определяют по формуле:

$$C = \frac{(V_{k,o} - V_{o,o}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{a}$$

где $V_{k,o}$ - $V_{o,o}$ - разница объемов (0,1М раствора натрия гидроксида пошедшего на титрование в контрольном и основном опытах), мл;

k - коэффициент поправки к титрованному раствору;

T - титриметрический фактор пересчета ;

a - навеска, г.

Чистота. Во всех препаратах регламентируют примесь 4-оксикумарина. В нитрофарине - примесь п-нитростерил-этил-кетона. В неодикумарине - 4-оксикумаринил-3 уксусной кислоты.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

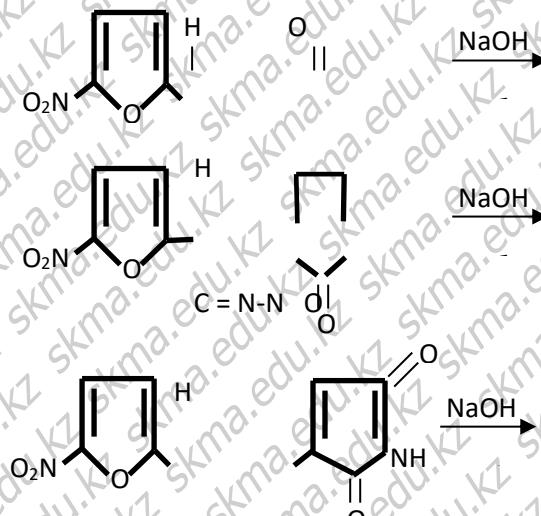
Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Напишите латинские, рациональные названия и структурные формулы препаратов производных 5-нитрофурана.
2. В чем преимущество препаратов фурана и сравнении с другими антибактериальными средствами.
3. Напишите общую схему синтеза и сделайте вывод о возможных примесях.
4. Назовите и напишите структурные формулы препаратов, исходя из рационального названия:
 - а) (5-нитро-2-фурфурилиден)-3-аминооксазалидон-2;
 - б) (5-нитро-2-фурфурилиден)-1-аминогидантон;
 - в) 5-нитрофурфурилидена 2-семикарбазон;
 - г) N-(5-Нитро-2-фурил)-аллилиденаминогидантон

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	107 стр. из 130

5. Почему все препараты имеют желтый цвет и отчего зависит его интенсивность?
6. Дайте характеристику растворимости препаратов, в чем особенность приготовления раствора фурациллина?
7. Дайте сравнительную характеристику фармакологического действия препаратов во взаимосвязи с химической структурой.
8. Выделите и дайте характеристику азометиновой группе.
9. Какой структурный фрагмент обуславливает кислотно-основные свойства и как они используются в анализе этих препаратов?
10. Допишите следующие реакции:



11. Какие реакции можно использовать для отличия препаратов производных фурана?
12. Как используются реакции гидролитического расщепления в анализе производных 5-нитрофурана?
13. Какие структурные фрагменты обуславливают окислительно-восстановительные свойства и как они используются в анализе?
14. Почему у фуранов высокая светочувствительность и особенно у фурациллина? Условия хранения.
15. Какая примесь недопустима в фурациллине? Как проверяют наличие этой примеси?
16. На каких свойствах фурациллина основан иодометрический метод количественного анализа? Напишите химизм реакции, почему добавляется минимальное количество (0,1 мл) раствора едкого натра? Преимущества и недостатки метода.
17. Какие более эффективные методы количественного определения Вы предложите для фурациллина? Дайте им обоснование.
18. Дайте характеристику УФ- и ИК-спектрам. Какими структурными фрагментами обусловлены оптические характеристики?

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	108 стр. из 130

19. Сравнительная характеристика применения ЛС, производных кумарина в медицине. Связь между строением и фармакологической активностью в ряду препаратов группы кумарина (фепромарона, неодикумарина и нитрофарина).
20. Источники и способы получения ЛС, производных кумарина.
21. Напишите структурные формулы, латинское и рациональное названия препаратов, производных кумарина.
22. Приведите реакции подлинности на неодикумарин. Какая физическая константа является качественной характеристикой препарата?
23. Использование физических и химически свойств препаратов, производных кумарина в их анализе. Приведите примеры.
24. Обоснуйте возможное наличие специфических примесей в ЛС, производных кумарина и опишите способы их определения.
25. Методы количественного определения ЛС, производных кумарина.
26. Обоснуйте использование метода Уф-спектроскопии в анализе препаратов, производных кумарина.
27. Приведите реакции подлинности и методику определения специфических примесей в неодикумарине.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	109 стр. из 130

7-лекция

Тема: Азотсодержащие гетероциклы: производные пиррола и индола

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных пиррола фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Классификация ЛС, производных пиррола. Значение в медицинской практике.
2. Физические и химические свойства, методы анализа ЛС.
3. Стабильность и хранение.

Производные пиррола

Пиррол восстановленный (пирролидин) и пиррол конденсированный (пирролизидин) имеется в структуре препаратов: производных пирролидина: поливинилпирролидон (гемодез); макроциклические производные пиррола: цианокобаламин (витамин В₁₂), гидроксокобаламин, кобамид; производные пирролизидина: платифиллина гидротартрат, производные тетрагидропиррола: линкомицина гидрохлорид, клиндамицин.

Перечисленные препараты имеют сложную химическую структуру и состав. Кроме пирролидина и пирролизидина содержат в молекуле гетероциклический, ароматический ядра, остаток фосфорной кислоты, неорганические соединения.

Наличие третичного азота в структуре препаратов придает основные свойства и обуславливают реакцию идентификации с общесадительными реактивами и образование солей. Определение связанной кислоты лежит в основе реакций подлинности и количественного содержания платифиллина гидротартрата.

Сложная структура витамина В₁₂ состоящая из нуклеотида и нуклеотида и кобамида (имеющий частично или полностью гидрированных четыре пиррольных цикла, 6 сопряженных двойных связей и 9 асимметрических атомов углерода) обуславливает поглощение света в УФ- и ИК-областях спектра, поэтому основным способом идентификации и определения чистоты, количественного определения витамина В₁₂ служит его спектральная характеристика (278, 361, 548 нм). Для качественной характеристики цианокобаламина могут быть использованы и химические методы, основанные на цветных реакциях и в результате различных

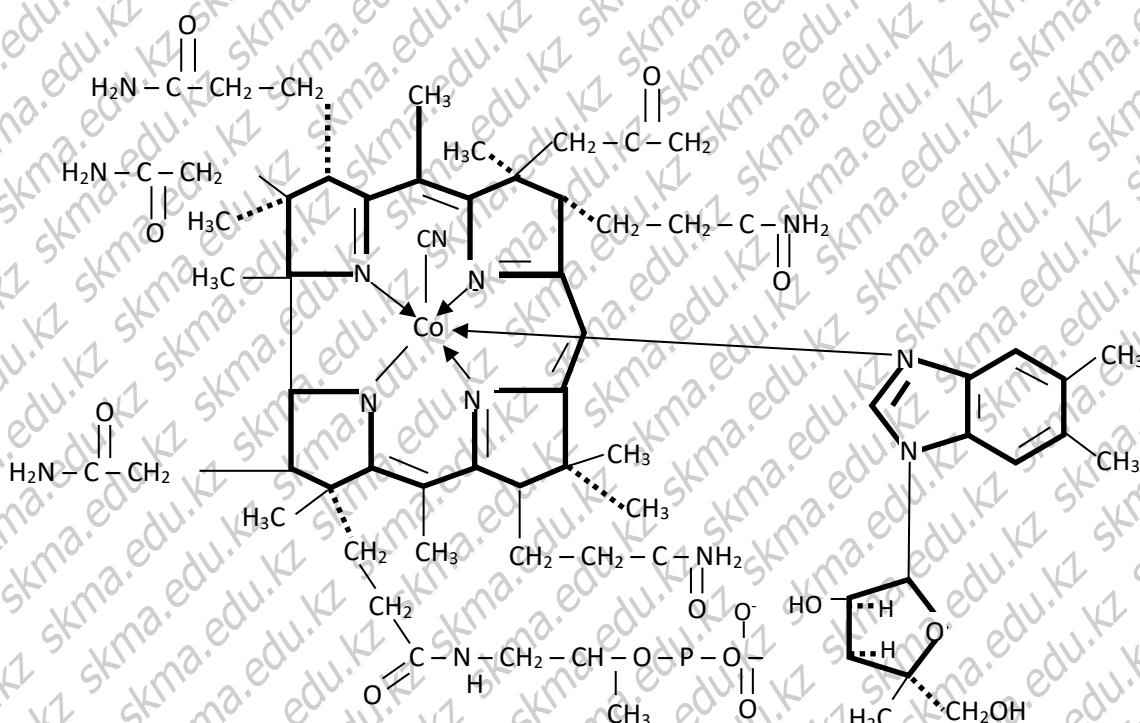
превращений молекулы витамина В₁₂. Наличие ассиметрического атома углерода обуславливает вращение плоскости поляризации луча.

Знание общих и частных закономерностей физических и химических свойств, связи структуры с фармакологической активностью необходимо будущему провизору для решения профессиональных задач, связанных с контролем качества.

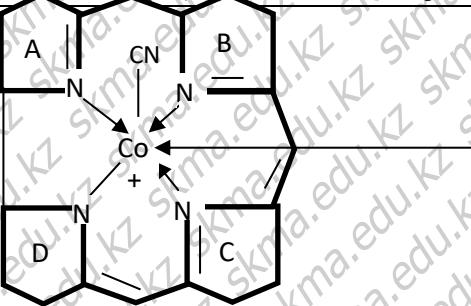
Пиррол представляет собой пятичленный гетероцикл с одним атомом азота в 1-м положении. Структура пиррола лежит в основе как природных, так и синтетических лекарственных препаратов различных фармакологических групп: витаминов группы В₁₂, алкалоида – платифиллина, антибактериальных – клиндамицина, линкомицина, а также пирацетама, гемодеза.

Макроциклические производные пиррола - витамины группы В₁₂.

К лекарственным средствам данной группы относятся цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид. По своей структуре витамин В₁₂ – это кобальтовый комплекс нуклеотида бензимидазола и макроциклической корриновой системы:



Нуклеотидная часть молекулы включает нуклеиновое основание (5,6-диметилбензимидазол), углеводный фрагмент (рибоза) и остаток фосфорной кислоты. Корриновая система состоит из 3 пирролиновых циклов (A,B,C) и 1 пирролидинового (цикл D):



В центре этой системы находится атом кобальта, который соединен координационным связями с гетероатомами азота 3 пирролиновых циклов и 4-й ковалентной связью – с атомом азота пирролидинового кольца D.

Кроме того, кобальт соединен ковалентной связью с цианогруппой и координационной связью с гетероатомом азота 5,6-диметилбензимидазола нуклеотидной части молекулы. Связь кобальта с остатком кислоты фосфорной является электровалентной, т.е. положительный заряд кобальта частично нейтрализован отрицательным зарядом кислоты фосфорной. Таким образом, цианокобаламин представляет собой одновременно и хелат, и внутреннюю соль, где катионом является корриновый фрагмент, а анионом – нуклеотидная часть.

В корриновой части имеются 3 ацетамидные группы (в положениях 2, 7, 18) и 4 пропионамидные (во положениях 3, 8, 13, 17), а также 8 метильных групп. Причем в 17-м положении амидная группа замещена остатком аминоспирта.

Таким образом, нуклеотидная и корриновая части молекулы соединены между собой:

- 1) пептидной и сложной эфирной связью (через 1-аминопропанол-2, этирифицированный кислотой фосфорной). Поскольку последняя этирифицирована также рибозой, витамин В₁₂ можно рассматривать и как диэфир;
- 2) координационной связью атома кобальта с гетероатомом азота бензимидазола;
- 3) электровалентной связью между остатком фосфорной кислоты и атомом кобальта.

В молекуле цианокобаламина имеется несколько ассиметрических атомов углерода, поэтому лекарственные вещества этой группы оптически активны (левовращающие).

Оксикобаламин отличается от цианокобаламина тем, что атом кобальта связан не с CN-группой, а с оксигруппой. Кроме того, он является солью (гидрохлоридом).

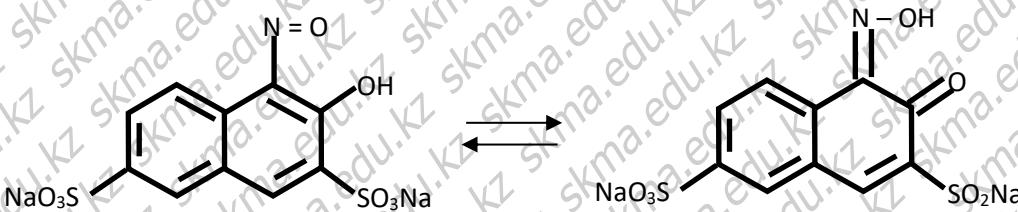
В кобамамиде атом кобальта соединен ковалентной связью не с CN-группой, а с β-5-дезоксиаденозильным остатком.

Физические и химические свойства. По внешнему виду цианокобаламин, оксикобаламин и кобамамид – кристаллические порошки темно-красного цвета. Цианокобаламин умеренно и медленно растворим в воде, растворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне. Кобамамид трудно растворим в воде; оксикобаламин растворим в воде.

Все указанные лекарственные вещества поглощают свет в УФ- и видимой областях спектра. Поэтому спектрофотометрия широко используется в их анализе: для идентификации, количественной оценки, определения поглощающих примесей. Спектр поглощения цианокобаламина характеризуется 3 полосами поглощения с максимумами при 278, 361 и 550 нм. Поглощение при 278 нм обусловлено наличием фрагмента 5,6-диметилбензимидазола, при 361 нм – корриновой системой с 6 сопряженными двойными связями, при 550 нм – наличием атома кобальта.

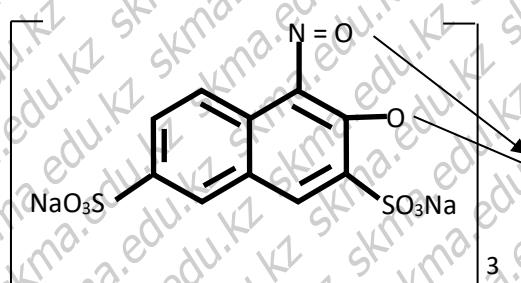
Методы анализа. Кроме определения спектральных характеристик, при испытании на подлинность проводят реакции на кобальт и цианогруппу.

Определение кобальта. Предварительно кобальт переводят в ионогенное состояние, для чего лекарственное вещество сплавляют с калия гидросульфатом. Затем плав нейтрализуют щелочью; добавляют кислоту уксусную и натрия ацетат (буферная смесь), а затем раствор нитрозо-R-соли (1-нитрозо-2-нафтол-3,6-дисульфонат натрия):



Нитрозо-R-соль (в 2 таутомерных формах)

Появляется красное окрашивание, сохраняющееся после прибавления кислоты хлороводородной и кипячения. Последнее указывает на прочность комплекса, образованного трехвалентного кобальта с реагентом:



OÝTÝSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	113 стр. из 130

Определение цианогруппы. Навеску цианокобаламина нагревают в пробирке с кислотой щавелевой, под действием которой выделяется кислота циановодородная. Последнюю обнаруживают с помощью фильтровальной бумаги, смоченной раствором бензидина и меди ацетата, в результате чего образуется окрашенное в синий цвет комплексное соединение.

При анализе чистоты препарата определяют примесь псевдокобаламина. Псевдокобаламин извлекают смесью крезола и четыреххлористого углерода и проводят реакцию на пуриновый цикл с серной кислотой концентрированной. Окраска не должна превышать эталон, приготовленный из калия перманганата.

Количественное определение цианокобаламина (а также оксикобаламина и кобамиды) проводят спектрофотометрическим методом с применением стандартного образца лекарственного вещества.

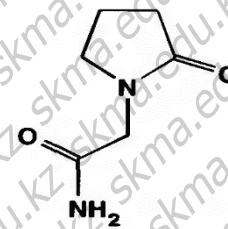
Стабильность и хранение. Цианокобаламин неустойчив в кислой и щелочной средах, так как при этом идет его инактивация как витамина. Наибольшая устойчивость цианокобаламина наблюдается при pH 4-6. Оксикобаламин и кобамамид устойчивы в слабокислых буферных средах.

Микрофлора поглощает витамины В₁₂, поэтому необходимо предусмотреть хранение в асептических условиях. Окислители, восстановители, соли тяжелых металлов также инактивируют эти вещества.

Цианокобаламин хранят в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре; кобамамид – при температуре не выше 5° С, а оксикобаламин – при температуре не выше 10° С (последние два лекарственные вещества являются термолабильными).

Пирацетам представляет собой циклическую форму γ-аминомасляной кислоты (ГАМК):

Pyracetam



Физические и химические свойства, методы анализа. По описанию препарат представляет собой белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, растворим в этаноле, мало растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

Подлинность пирацетама устанавливают: с помощью ИК-спектра, снятого после прессования в таблетках с калием бромидом в области 4000-400 см⁻¹; УФ-спектр препарата в интервале 230-350 нм не имеет выраженных максимумов поглощения.

При нагревании препарата с раствором натрия гидроксида выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху и посинению красной лакмусовой бумаги. Реакция лежит в основе количественного определения пирацетама методом Къельдаля.

Для идентификации и фотометрического определения используют цветную реакцию образования индофенола. Для этого навеску пирацетама обрабатывают гипохлоритом натрия и фенолом; измерения проводят при длине волны 630 нм.

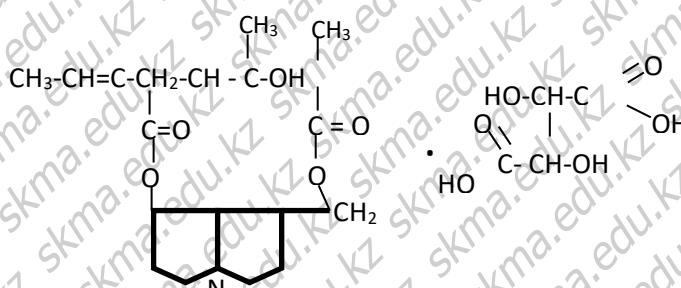
Чистоту препарата устанавливают определением посторонних примесей (не более 0,5 %) методом ТСХ, подвижная фаза состава хлороформ-метанол-раствор аммиака концентрированный (70:30:3). Проявляют хроматограмму в камере для хлорирования смесью 1,5%-ного раствора перманганата калия и хлороводородной кислоты концентрированной (1:1). Определяют прозрачность, цветность, pH раствора, сульфатную золу, тяжелые металлы и микробиологическую чистоту.

Применяют пирацетам как психотропное (ноотропное) средство при заболеваниях нервной системы, связанных с нарушением обменных процессов мозга и с сосудистыми заболеваниями.

Хранят по списку Б в сухом, защищенном от света, месте.

Производные пирролизидина. Пирролизидин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, включающую два пирролидиновых цикла с одним гетероатомом азота. Структурной основой ряда алкалоидов, выделенных из различных видов крестовника (*Senecio*) и других семейств, является 1-метилпирролизидин (гелиотридан):

Plathyphyllini hydrotartras



ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	115 стр. из 130

В 1935 г. А.П. Ореховым и Р.А. Коноваловой из корней и травы крестовника широколистного (*Senecio platyphyllus DC.*) были выделены алкалоиды платифиллин, сенецифиллин и установлена их принадлежность к производным 1-метилпирролизидина. Алкалоиды производные 1-метилпирролизидина содержат в молекуле циклический аминоспирт платинецин, представляющий диоксигелиотридин (1-оксиметил-7-оксипирролизидин). В молекуле платифиллина платинецин связан с двухосновной сенециониновой кислотой, которая представляет собой 2-окси-3-метилгептен-5-дикарбоновую-2,5 кислоту.

Физические и химические свойства, методы анализа. Платифиллина гидратартрат представляет собой белый кристаллический порошок без запаха или с очень слабым своеобразным запахом. Легко растворим в воде, в отличие других солей алкалоидов очень мало растворим в этаноле, практически не растворим в хлороформе и эфире.

Подлинность платифиллина гидратартрата устанавливают по ИК-спектру, снятому в вазелиновом масле в области $4000\text{-}400\text{ см}^{-1}$. Водный раствор платифиллина гидратартрата (при рН 6,2) имеет максимум светопоглощения при 220 нм (удельный показатель поглощения 520). Оптически активен, величина удельного вращения от -38° до -40° (5%-ный водный раствор).

Платифиллина гидратартрат при окислении образует окрашенные соединения. Если к нескольким кристаллам платифиллина гидратартрата прибавить раствор дихромата калия, раствор пергидроля в ацетоне (1:10) и хлороформ, слой последнего окрашивается в синий цвет. При последовательном прибавлении к раствору платифиллина гидратартрата капли раствора сульфата железа (II), пероксида водорода и щелочи появляется фиолетовое окрашивание.

Наличие в молекуле третичного атома азота дает возможность идентифицировать платифиллин с помощью таких осадительных (общеалкалоидных) реактивов, как золотохлористоводородная кислота, раствор йодида висмута в растворе йодида калия (реактив Драгендорфа), раствор йодида ртути в растворе йодида калия (реактив Майера).

Наличие винной кислоты устанавливают с помощью реакции, основанной на ее взаимодействии с ионом калия. Реакция сопровождается образованием белого осадка гидратартрата калия.

Присутствие связанной винной кислоты можно установить по зеленому окрашиванию, которое возникает при нагревании на водяной бане смеси платифиллина гидратартрата с концентрированной серной кислотой в присутствии β -нафтола. Реакция основана на образовании глиоксала и

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	116 стр. из 130

муравьиной кислоты в результате дегидратирующего действия концентрированной серной кислоты на винную кислоту:

Глиоксалль быстро полимеризуется и в реакцию с фенолами не вступает. Муравьиная кислота взаимодействует с β -нафтолом, образуя продукт конденсации, который затем окисляется концентрированной серной кислотой до образования ауринового красителя, имеющего зеленую окраску:

Если вместо β -нафтола использовать резорцин, то появляется красно-фиолетовая окраска ауринового красителя резорцина.

Наличие связанной винной кислоты устанавливают также с помощью 0,1 М раствора нитрата серебра, под действием которого выпадает осадок серебряной соли винной кислоты. К одной части осадка прибавляют раствор разведенной азотной кислоты (он растворяется). При нагревании другой части осадка с раствором амиака на стенках пробирки образуется «серебряное зеркало», обусловленное восстановительными свойствами винной кислоты (отличие от щавелевой кислоты).

Подобно другим сложным эфирам препарат дает положительную гидроксамовую реакцию.

При испытании на чистоту устанавливают наличие примеси сопутствующего алкалоида сенецифиллина (не более 1%).

Испытание выполняют методом ТСХ на пластинах Силуфол или Сорб菲尔. Наносят на пластинку водные растворы испытуемого вещества и свидетеля – сенецифиллина. Хроматографируют в системе растворителей: хлороформ-метанол-раствор амиака (85:14:1). Проявляют реагентом Драгендорфа и сравнивают размеры и интенсивность окраски пятен.

Количественно платифиллина гидратартрат определяют методом неводного титрования 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый) или методом нейтрализации водного раствора в присутствии хлороформа (индикатор фенолфталеин). Платифиллина гидратартрат можно определить обратным йодометрическим методом, используя реакцию образования полийодида платифиллина в насыщенном растворе натрия хлорида. Описан также способ косвенного комплексонометрического определения.

Идентифицировать и количественно определить содержание платифиллина гидратартрата можно методом ГЖХ подобно производным тропанового ряда.

Спектрофотометрическое определение платифиллина гидратартрата выполняют при длине волн 220 нм в буферном растворе с pH 6,2. Фотоколориметрическое определение основано на использовании цветных реакций, например с пикриновой кислотой, с реагентом Фолина. Определить экстракционно-фотометрическим методом платифиллин можно, используя в качестве реагтива краситель тропеолин 00.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	117 стр. из 130

Применяют в качестве м-холинолитического и спазмолитического средства. Назначают внутрь по 0,003-0,005 г, подкожно по 1-2 мл 0,2%-ного раствора при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости, спазмах кровеносных сосудов, бронхиальной астме и др.

Хранят платифиллина гидратаррат по списку А, в хорошо укупоренной таре, в сухом месте.

Тема: Производные индола

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных индола фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Классификация ЛС, производных индола. Особенности химической структуры.
2. Лекарственные препараты, производные индола.
3. Физические и химические свойства, методы анализа:
 - общие и специфические реакции идентификации;
 - анализ чистоты лекарственных субстанций;
 - количественное определение.

Индол – структурная основа целого ряда препаратов:

- группы серотонина (серотонина адипинат, индометацин, суматриптана сукцинат, трописетрон)
- производных иохимбана (резерпин)
- производных карбазола (винпоцетин)
- производных лизергиновой кислоты (эргометрина малеат, эрготамина гидратаррат, бромокрептин).

Каждый из этих препаратов имеет сложную химическую структуру и кроме индола и индолизидина содержит в молекуле другие ароматические и гетероциклические ядра. Индольный и индолизидиновый циклы в структуре препаратов обуславливают легкую окисляемость. Окислительно-восстановительные свойства применяются для идентификации препаратов.

Наличие третичного азота придает препаратам основный характер, обуславливает образование солей и реакцию идентификации с общеосадительными реактивами. Образовавшиеся соли имеют устойчивую температуру плавления, соответствие которой требованиям НТД, подтверждает идентичность и доброкачественность препаратов. Определение связанных кислот лежит в основе частных реакций подлинности.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	118 стр. из 130

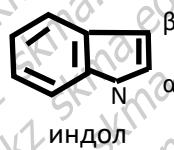
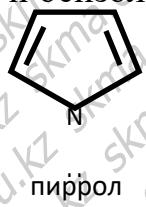
Разнообразие специфических функциональных групп, сложный скелет структуры обуславливает способность препаратов вращать плоскость поляризации, поглощать свет в УФ- и ИК- областях спектра. Применением ТСХ с последующим детектированием в УФ- спектре, в субстанциях препаратов определяются специфические примеси, которые могут оказать токсическое действие на организм. Общетехнологические примеси определяются по общей методике.

Определение количественного содержания препаратов по НД проводится по азоту методом Къельдаля, методом нейтрализации по связанной кислоте и неводным титрованием. Наряду с известными объемными методами по НД, исследователями предложены высокочувствительные воспроизводимые методы: висмутометрия, фотоэлектроколориметрия, спектрофотометрия.

По фармакологической активности производные индола различны. Серотонин – биологический амин, содержащийся в различных органах и тканях организма, способствует повышению стойкости капилляров, применяется в качестве гемостатического средства. Индометацин – ингибитор биосинтеза простагландинов – противовоспалительное средство. Суматриптан, трописетрон и винпоцетин улучшают мозговое кровообращение, суматриптан является на сегодняшний день единственным препаратом, применяющимся для купирования приступов мигрени. Резерпин оказывает седативное, гипотензивное действие. Алкалоиды спорыни: эрготамин, эргометрин и бромокрептин применяются при атонии матки и маточных кровотечениях.

Вопросы технологии приготовления, хранения и отпуска препаратов производных индола связаны с химическими и физическими свойствами. Легкая окисляемость, ядовитость, термолабильность (эрготамин и эргометрин хранятся при температуре ниже +10°C) препаратов изучаемой группы определяют технологию приготовления, условия хранения, оформления, отпуск лекарственных форм, оформление рецептов и требований.

Индол (бензопиррол) - конденсированная система, состоящая из ядер пирроля и бензола:



α

β

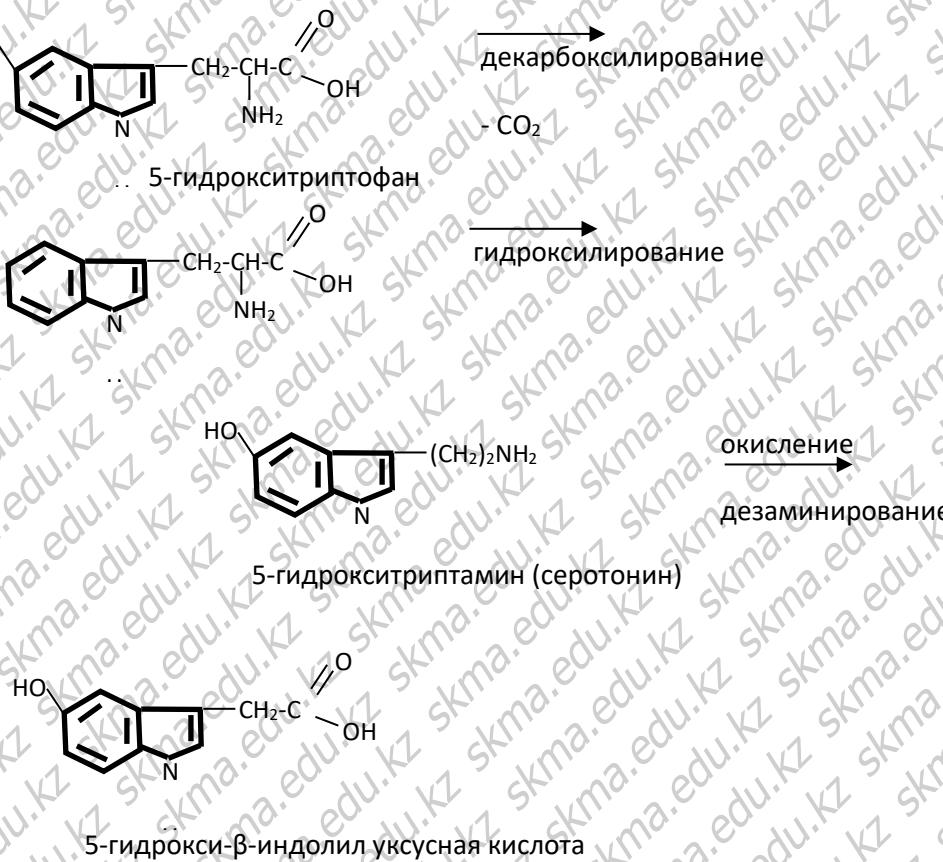
По свойствам индол напоминает пиррол, т.е. он ароматичен, не обладает основным свойством, гетероатом азота – «пиррольный», поэтому группа –NH проявляет слабые кислотные свойства. Быстро темнеет на

воздухе - окисляется. Ацидофобен - сильные кислоты осмоляют, происходит полимеризация - присоединяется протон к паре ё гетероатома N, вследствие чего нарушается ароматический скелет электронов:

Индол как ароматическое соединение активно вступает в реакции электрофильного замещения, причем, реакционноспособным является β -положение пиррольного ядра индола.



Серотонин или 5-окситриптоамин является биогенным амином, образующимся в организме в результате гидроксилирования аминокислоты - триптофана

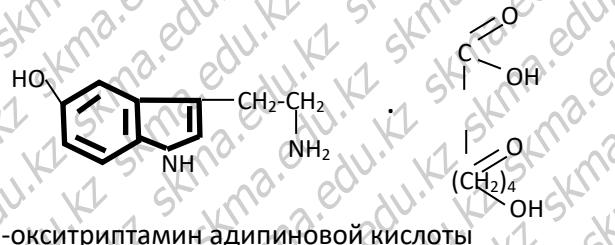


ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	120 стр. из 130

Серотонин играет важную роль в жизнедеятельности. Предполагается, что серотонин является одним из нейромедиаторов головного мозга. Нарушение его обмена в организме ведет к шизофрении. В норме серотонин окисляется в (5-гидрокси-β-индолил) - уксусную кислоту и выводится почками. Физиологическая роль серотонина изучена недостаточно. В центральной нервной системе он играет роль медиатора. Периферическое действие серотонина характеризуется сокращением гладкой мускулатуры матки, кишечника, бронхов, сужением кровеносных сосудов, повышает количество тромбоцитов. Для применения в медицинской практике серотонин получают синтетическим путем в виде соли с адипиновой кислотой.

Биохимические превращения серотонина в организме до 5 гидрокси-β-индолилуксусной кислоты явилось предпосылкой для получения новых лекарственных веществ – индометацина.

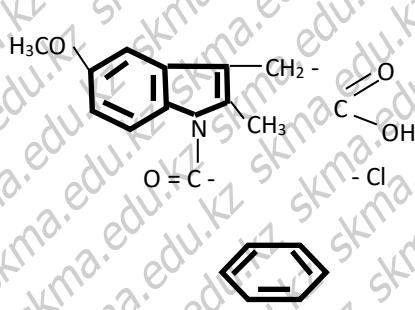
Serotonin adipinas



5-окситриптамин адипиновой кислоты

Серотонин обладает слабоосновным свойством за счет алифатической аминогруппы и образует устойчивую соль со слабой адипиновой кислотой. Сильные кислоты (HCl) осмоляют, полимеризуют.

Indometacinum (Метиндол)



1 – (п-хлорбензол) – 5 – метокси-2 метилиндол 3- уксусная кислота.

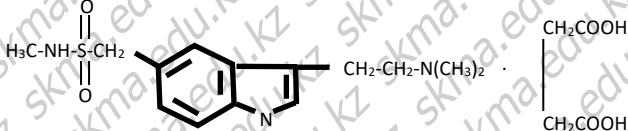
Индометацин – нестероидный противовоспалительный препарат, активное противоревматическое средство.

Введение заместителей в положение 1 – п-хлорбензойной кислоты приводит к получению препарата с противовоспалительным действием.

Индометацин проявляет кислотные свойства за счет остатка уксусной кислоты.

Sumatriptan (Имигран)

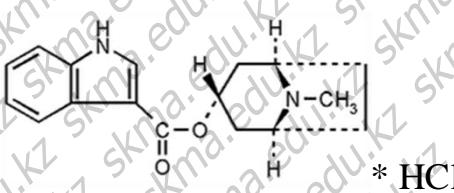
3-[2-(Диметиламино)этил]-N-метилиндол-5-метансульфонамида сукцинат:



Синтетическое производное триптомамина, структурно близкое к серотонину, разработанное (1989 г.) в поисках специфического антимигреневого средства. Основанием для его создания служили современные представления о роли серотониновых (преимущественно 5-HT₁) рецепторов в регуляции тонуса сосудов головного мозга. Показано, что препарат является селективным агонистом 5HT_{1D} – рецепторов, стимуляция которых уменьшает пульсацию мозговых сосудов и связанную с этим головную боль. Препарат уменьшает также высвобождение нейропептидов и других медиаторов воспаления.

Применяют для купирования приступов мигрени. Препарат обычно быстро снимает или уменьшает головные боли (при наличии или отсутствии ауры). Уменьшает также тошноту, рвоту, фотофобию и другие явления, сопутствующие приступам мигрени. Может назначаться профилактически при частых приступах мигрени, однако для длительного профилактического применения не рекомендуется. Обычно эффективен у больных, не реагирующих на ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты.

Tropisetronum (Навобан)
8-метил-8-азооктиловый эфир-индолил-3-карбоновой кислоты гидрохлорид:



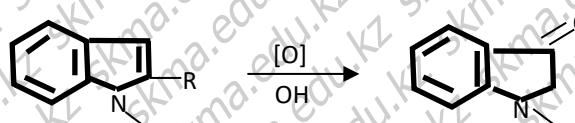
Физические и химические свойства. Серотонина адипинат, суматриптан и трописетрон – белые или белые с кремоватым оттенком, индометацин – белый или светло-желтый кристаллические порошки без запаха и вкуса. Серотонина адипинат растворим, а суматриптан и

трописетрон - легко растворимы в воде и плохо – в органике, индометацин – наоборот. В этаноле все препараты мало или умеренно растворимы.

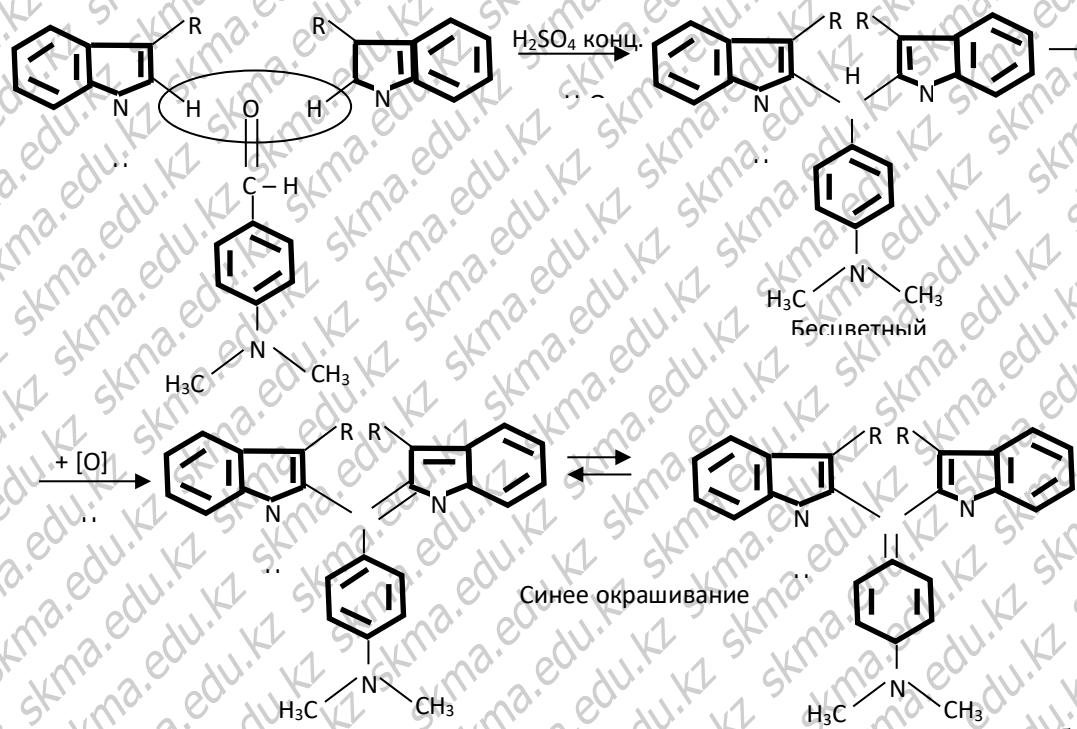
Подлинность. Характеристика УФ или ИК спектров в сравнении со стандартом.

Групповые реакции идентификации:

а) окисление индолинового ядра в щелочной среде при взаимодействии с окислителями.



б) реакция Ван-Урка. В основе данной реакции лежит процесс электрофильного замещения. Реагентом является 4-диметиламинообензальдегид. Испытание проводится в присутствии концентрированной H_2SO_4 и железа (III) хлорида в качестве окислителя:



В эту реакцию вступают производные индола, имеющие свободные 2-е и 3-е положения. Поэтому для индометацина она отрицательна. Резерпин дает ее за счет раскрытия кольца С в присутствии кислот, в результате чего освобождается 2-е положение.

Продукт реакции может существовать в 2 формах. Цвет продукта реакции зависит от химической структуры исходных веществ и условий проведения реакции. Ее можно проводить и с другими альдегидами. Так, для резерпина используют раствор ванилина в кислоте хлороводородной.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	123 стр. из 130

в) на *вторичный амин* (-NH-) (суматриптан, трописетрон, серотонина адипинат) – образование нитрозосоединений с нитритом натрия в щелочной среде и комплексных соединений с солями тяжелых металлов (участвуют две молекулы ЛП),

Специфические реакции

Серотонина адипинат

- а) все реакции на фенольный гидроксил,
- б) на первичный амин (-NH₂) – реакция взаимодействия с нингидрином после выделения аммиака (NH₃).
- в) после щелочного гидролиза – выделение адипиновой кислоты в виде осадка (Тпл. 149–153°C).

Индометацин

Химические свойства и методы анализа индометацина связаны с наличием в его молекуле карбоксильной, амидной и метоксидной групп, атома хлора:

- а) кислотно-основные свойства индометацина за счет наличия карбоксильной группы позволяют отнести его к OH-кислотам (pK_a - 4,5, т.е. слабее уксусной – с pK_a 4,2), поэтому он растворим в растворах щелочей и аммиака с образованием солей.

При растворении индометацина в метаноле и последующем добавлении щелочи возникает желтое окрашивание вследствие ионизации и перераспределения электронной плотности.

За счет кислотных свойств индометацин также вступает в реакции комплексообразования с ионами тяжелых металлов (Cu^{2+} и Fe^{3+}) с образованием нерастворимых окрашенных осадков.

- б) гидроксамовая реакция обусловлена наличием амидной группы.
- в) образование арилметанового красителя с реагентом Марки возможно за счет метокси-группы в 5-м положении (химизм – см. с.11).
- г) обнаружение иона хлора после минерализации.

Суматриптан

В отличие от других ЛП суматриптан идентифицируют:

- а) по атому серы;
- б) в результате гидролитического расщепления выделяется метиламин со специфическим запахом.

Трописетрон

N-метильная группа препарата придает ему выраженные основные свойства, поэтому он образует устойчивую соль с хлороводородной кислотой. Отличают препарат от других производных:

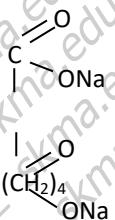
- а) общеалакалоидными реакциями по третичному атому азота;
- б) гидроксамовой реакцией по сложно-эфирной группе;
- в) с нитратом серебра в кислой среде по хлорид-иону.

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	124 стр. из 130

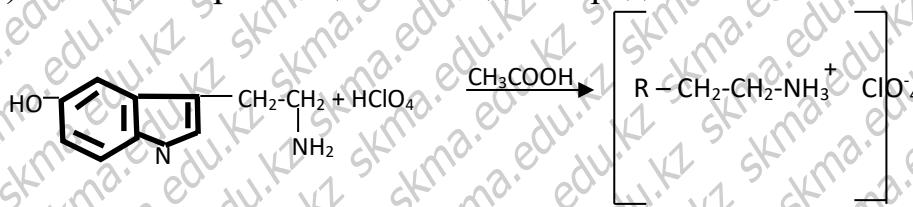
Количественное определение

Серотонина адипинат

1) Нейтрализация по остатку адипиновой кислоты образуется двухзамещенная соль



2) Метод нейтрализации в неводной среде как слабое основание



3) ФЭК (образование азокрасителя по фенольному гидроксиду).

Индометацин

Кислотные свойства индометацина позволяют проводить количественное определение лекарственного вещества методом алкалиметрии. Растворитель – ацетон или метанол, которые предварительно освобождают от углерода оксида (IV) путем пропускания азота. Титруют по фенолфталеину 0,1 М раствором натрия гидроксида по остатку уксусной кислоты в токе азота.

Суматриптан и трописетрон

В соответствии с НД ЛП количественно определяют методами СФ и ВЭЖХ.

Применяют серотонина адипинат как гемостатическое средство для лечения геморрагического синдрома, при различных формах анемии, тромбастении, для повышения стойкости капилляров. Суматриптан является структурным аналогом серотонина, специфическим противомигреневым препаратом, купирует приступы мигрени и головные боли, уменьшает тошноту, рвоту, фотофобию. Трописетрон является противорвотным средством за счет избирательного блокирования периферических и центральных серотониновых рецепторов. Индометацин – эффективное НПВС, обладает анальгезирующим и противовоспалительным действием.

Хранят серотонина адипинат, индометацин и трописетрон по списку Б. Трописетрон и суматриптан хранят при температуре до $+30^\circ\text{C}$, индометацин – при комнатной температуре. Все ЛП хранят в защищенном от

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	125 стр. из 130

света месте, в хорошо укупоренной таре, серотонина адипинат – в склянках темного стекла.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Какими свойствами обладают пиррол и пирролидон?
2. Назовите производные пирролидина и пирролизидина.
3. Чем обусловлен красный цвет препаратов витамина В₁₂?
4. Какие оптические характеристики используются для идентификации витамина В₁₂?
5. Какие химические реакции являются групповыми для препаратов производных пиррола?
6. Докажите содержание кобальта в структуре витамина В₁₂.
7. Из каких частей состоит структура витамина В₁₂?
8. Методы установления подлинности В₁₂.
9. Чем отличается структура и активность витамина В₁₂, псевдокобаламина и этиокобаламина?
10. Методы установления подлинности витамина В₁₂.
11. Назовите специфические примеси В₁₂ и методы их обнаружения.
12. Методы определения количественного содержания витамина В₁₂.
13. Методы синтеза витамина В₁₂.
14. Применение и способы хранения витамина В₁₂.
15. Докажите, что платифиллин – циклический эфир.
16. Напишите уравнения реакций на винную кислоту с α-нафтоловом в серной кислоте (конц.).
17. Для определения подлинности платифиллина применяется реакция образования гидроксамата железа. Назовите на какой структурный фрагмент рекомендована эта реакция?
18. В связи с методом получения назовите специфические примеси и методы их обнаружения в платифиллина гидратарtrате.
19. Назовите возможные методы количественного определения платифиллина гидратарtrата.
20. Применение и способы хранения платифиллина гидратарtrата.
21. Структурные формулы, рациональные названия препаратов: серотонина адипината, индометацина, суматриптана сукцинатата, трописетрона.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	126 стр. из 130

22. Связь химического строения с фармакологической активностью в ряду производных серотонина.
23. Биохимическая предпосылка для создания индометацина.
24. Почему получают соль серотонина и суматриптана с органической кислотой, а не с минеральной?
25. По каким физическим параметрам можно отличить (растворимость, запах, цвет и т.д.) серотонина адипинат и индометацин, суматриптана сукцинат, трописетрон?
26. Какие химические реакции являются групповыми для препаратов производных индола?
27. Какие реакции характерны для первичного алифатического амина серотонина адипината?
28. Методы количественного определения серотонина адипината по серотонину и по связанной кислоте. Рассчитайте грамм-эквивалент.
29. Подтвердите остаток уксусной кислоты в индометацине химическими реакциями.
30. Методы определения ковалентно-связанного хлора в индометацине. Напишите уравнения реакций.
31. Методы количественного определения индометацина, суматриптана и трописетрона.
32. Какими химическими реакциями можно определить третичный азот в индометацине и трописетроне?
33. Какие специфические реакции подлинности рекомендуете на трописетрон по сложно-эфирной группе?
34. Как применяют и хранят препараты, производные индола?

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	127 стр. из 130

8-лекция

Тема: Производные пиразола и имидазола

Производные пиразола

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных пиразола фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

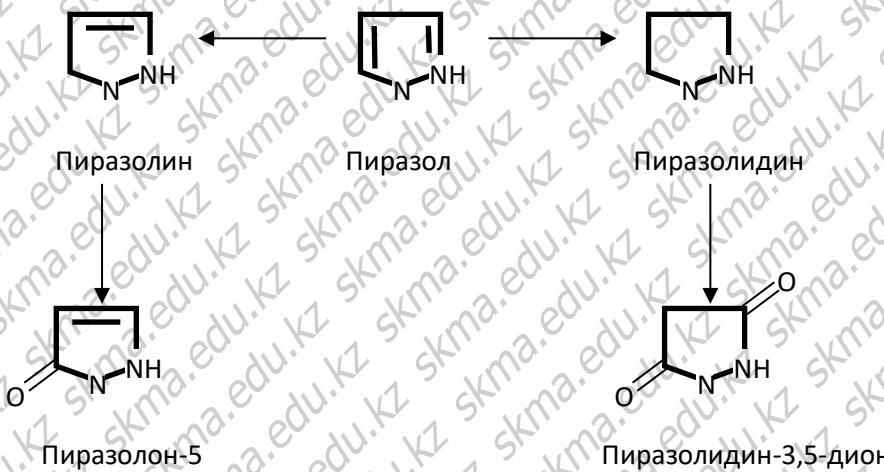
1. Введение. Значение ЛС, производных пиразола в медицине.
2. Лекарственные препараты, производные пиразола:
 - физические и химические свойства;
 - методы анализа.

Препараты группы пиразолона оказывают болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Физико-химические свойства и фармакологическую активность предопределяет их химическое строение. Антипирин и анальгин являются производными пиразолона-5. Введение второй кетогруппы в молекулу при водит к образованию производного пиразолидиниона (бутадиона), который является наиболее активным противовоспалительным препаратом этой группы.

Характерным свойством всех производных пиразола является способность к окислению, причем она различна для каждого препарата и зависит от характера заместителя при атоме углерода в положении 4. Продукты окисления окрашены в различные цвета в зависимости от характера окислителя и условий реакции.

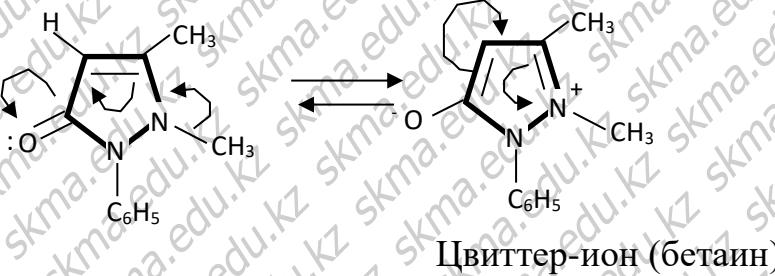
Соответственно для хранения препаратов этой группы требуются следующие условия: защищенность от света и тщательная укупорена склянок. Таким образом, знание физических и химических свойств препаратов производных пиразола позволяет осуществить системный подход к их анализу и обеспечению сохранности действующих веществ.

Пиразол – пятичленный гетероцикл ароматического характера с 2 гетероатомами азота в 1-м и 2-м положениях. В медицине применяются производные пиразолина (частично гидрованной системы); окисленная его форма – пиразолон 5:



К этой группе относятся антипирин, анальгин и пропифеназон; другое лекарственное вещество – бутадион является производным пиразолидин-3,5-диона. Препараты этого ряда относятся к группе анальгетиков-антипиРЕТИКОВ.

Антипирин и анальгин растворимы в воде, что связано с особенностями их химического строения. Анальгин является натревой солью замещенной серной кислоты. Растворимость антипирина в воде обусловлена его способностью образовывать при растворении в воде внутреннюю соль (цвиттер-ион) или бетаиновую структуру, которая хорошо сольватируется водой:



Цвиттер-ион (бетаин)

Для производных пиразолона характерно поглощение в ИК- и УФ-областях спектра. УФ-спектры имеют 2 максимума: в интервалах 243-245 нм и 265-275 нм. Данное свойство используется как для идентификации, так и для количественной оценки препаратов в лекарственных формах.

Химические свойства и методы анализа. Кислотно-основные свойства. Производные пиразолана имеют слабо выраженный основной центр-гетероатом азота во 2-ом положении. Атом азота в 1-м положении практически не проявляет основных свойств из-за влияния атома кислорода карбонильной группы и фенильного радикала.

Таким образом, антипирин является слабым однокислотным основанием. Водной раствор его нейтрален ($\text{pH } 6,0\text{-}7,5$).

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	129 стр. из 130

Аналгин — натриевая соль довольно сильной замещенной сульфокислоты, поэтому его водные растворы имеют нейтральную реакцию среды (pH 6,0-7,5).

Как азотсодержащие органические основания лекарственные вещества группы пиразолона образуют с общеалкалоидными реактивами осадки комплексных солей. Следует отметить особенность проведения реакции с реагентом Люголя (раствор йода в калия йодиде). Антипирин с раствором йода сначала образует бесцветный йодопирин, поэтому при добавлении первых капель реагента наблюдается обесцвечивание йода, а затем (при избытке реагента) выпадает бурый осадок комплексной соли —периодида.

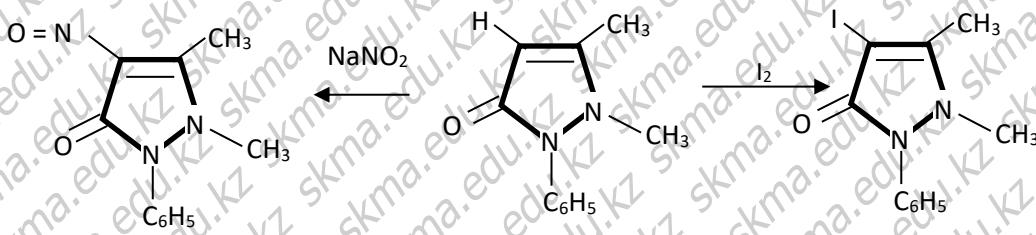
При действии на анальгин первых капель реагента идет окисление лекарственного вещества с образованием окрашенных продуктов, а при добавлении избытка реагента образуется осадок периода (или полийода) анальгина.

Частные реакции.

Антипирин

1) *Реакция комплексообразования.* За счет способности давать в водном растворе цвиттер-ион антипирин образует с железом (III) хлоридом комплексную соль красного цвета, обесцвечивающуюся при добавлении минеральных кислот.

2) *Реакции электрофильного замещения.* Вследствие образования бетаиновой структуры и ее ароматического характера антипирин вступает в S_{E} —реакции по 4-му положению. Электрофилами являются нитрозо- и нитропроизводные, а также галогены. Поэтому в отличие от анальгина антипирин не окисляется растворами йода и натрия нитрита в кислой среде, а образует продукты замещения:

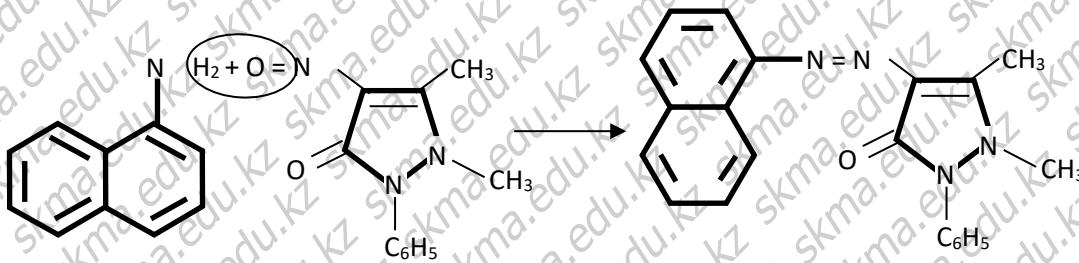


Нитрозоантипирин
(зеленый)

Йодопирин
(бесцветный)

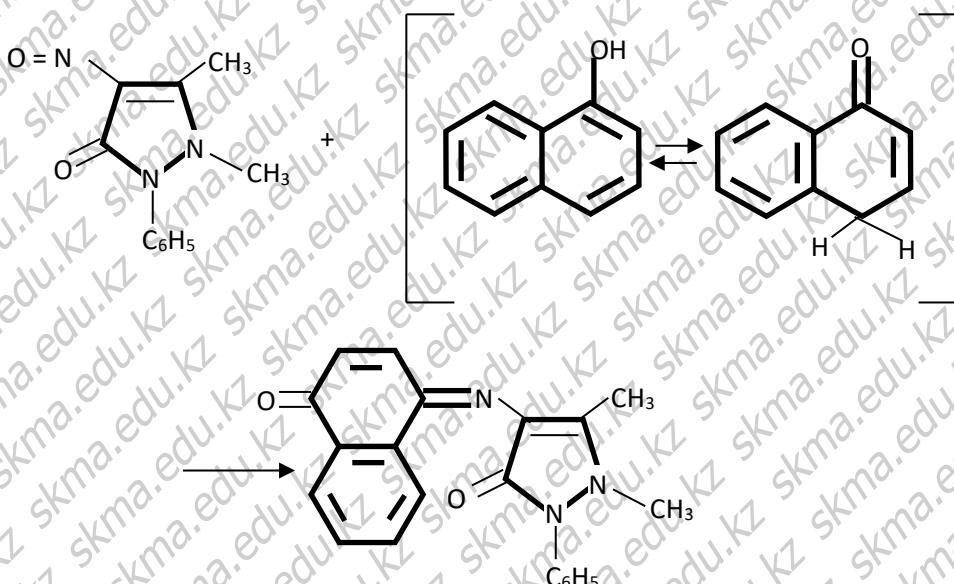
Реакция образования нитрозоантипирина применяется для идентификации антипирина и для его количественного определения методом ФЭК. Эта реакция может быть использована также для открытия нитрит-иона.

На основе нитрозоантипирина можно получить азокраситель при взаимодействии с 1-нафтиламином:



Азокраситель (красного цвета)

Индофеноловый краситель образуется при сочетании индозоантибирина с 1-нафтолом (в кето-форме):



Индоферольный (полиметиновый)
краситель

Реакция взаимодействия с йодом лежит в основе количественного определения антибирина йодометрическим методом. При действии на антибирин избытка титрованного раствора йода образуются йодопиридин (см. выше) и выделяется кислота йодоводородная, которую связывают натрия ацетатом, чтобы предотвратить обратную реакцию. Поскольку йодопиридин может адсорбировать йод, для его извлечения добавляют хлороформ. Избыток йода титруют натрия тиосульфатом-до обесцвечивания хлороформного слоя. Параллельно проводят контрольный опыт

Анальгин

1) Реакции окисления. Анальгин проявляет выраженные восстановительные свойства, которые обусловлены наличием неустойчивой, частично гидрированной системы пиразолина и

гидразиновой группировки. Кроме того, его реакционная способность усиlena радикалом при С₄. Способность к окислению определяет реакции идентификации, метод количественного анализа и особенности хранения.

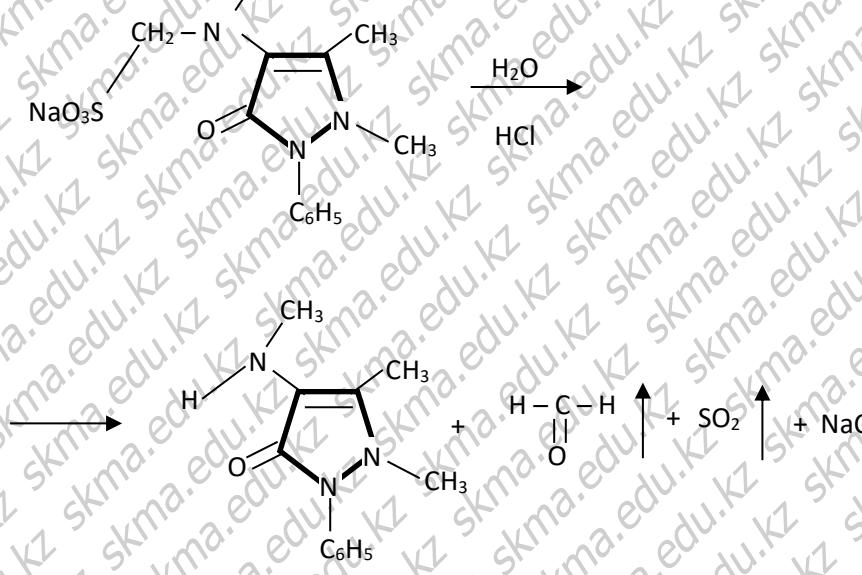
В качестве окислителей для идентификации анальгина используют: железа (III) хлорид, серебра нитрат, натрия нитрит, калия йодат и др.

Анальгин с раствором серебра нитрата сначала дает белый осадок соли серебра, затем окрашенный продукт окисления с выделением осадка металлического серебра.

При взаимодействии анальгина с калия йодатом в кислой среде сначала наблюдается малиновое окрашивание (продукты окисления анальгина), затем, вследствие восстановления йодата калия до йода, - образования бурого осадка периодида.

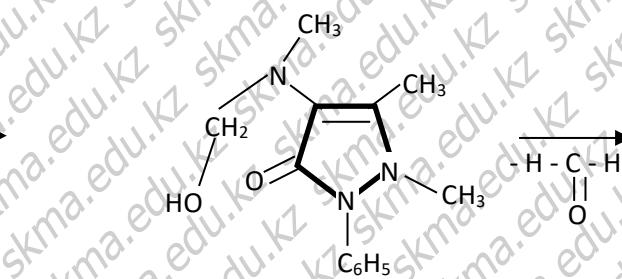
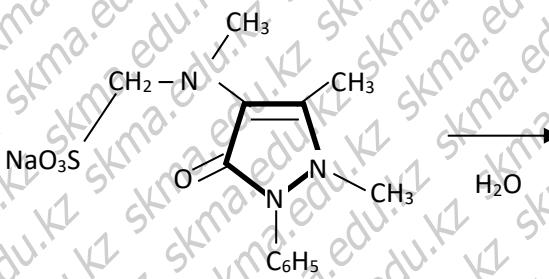
Анальгин дает также реакцию образования берлинской лазури.

2) *Реакции гидролитического расщепления.* Анальгин подвергается гидролитическому расщеплению в кислой, нейтральной и щелочной среде, особенно при нагревании. Реакции кислотного гидролиза используется для идентификации анальгина: серы (IV) оксид и формальдегид обнаруживают по запаху. Кроме того, наличие формальдегида можно подтвердить реакции образования ауринового красителя с кислотой хромотроповой или кислотой салициловой:

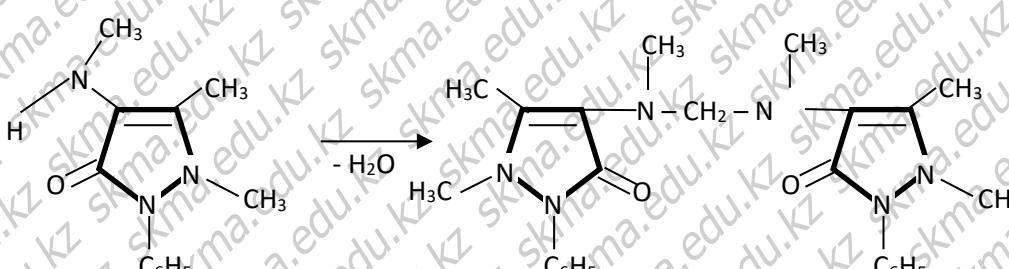


3) *Стабильность анальгина связана с его способностью к гидролитическому разложению и окислению.* В водном растворе анальгин образует равновесную систему, включающую непосредственно лекарственное вещество и продукты его разложения - оксиметильное

производное, натрия гидросульфит, формальдегид, метиламиноантипирин и образующийся при взаимодействии 2 последних веществ аминаль:



Оксиметильное производное



Метиламиноантипирин

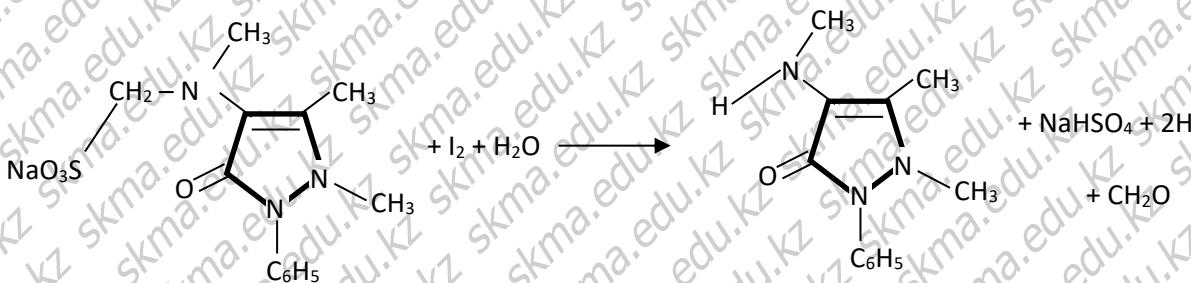
Аминаль

Под действием света и кислорода воздуха может происходить окисления анальгина. Поэтому ГФ нормирует прозрачность, а вследствие возможного гидролиза - кислотность и щелочность.

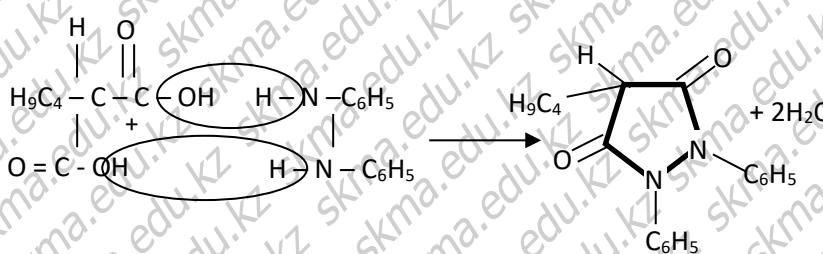
При испытании на чистоту определяется также потеря массы при высушивании, так как анальгин является кристаллогидратом.

4) *Количественное определение.* На способности анальгина к окислению основано его количественное определение йодометрическим методом. При этом идет окисление сульфитной серы до сульфатной. Во избежание преждевременного гидролиза лекарственного вещества невестку растворяют в спирте (колба сухая), прибавляют 0,01 н раствор кислоты хлороводородной для разложения анальгина и титруют 0,1 н раствором йода до желтого окрашивания. Кислота необходима для гидролиза остатка натрия метиленсульфоната и предотвращение окисления выделяющегося формальдегида (альдегиды окисляются в щелочной среде).

Суммарное химическое уравнение методики выглядит следующим образом:

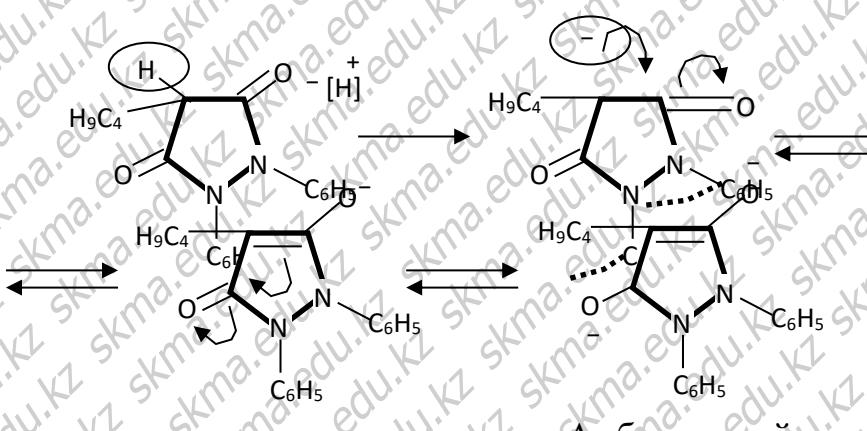


Фенилбутазон-Бутадион
По химическому строению является циклическим гидразидом бутилмалоновой кислоты и 1,2-дифенилгидразина:



Фенилбутазон поглощает свет в УФ- и ИК- областях спектра, что используется для его идентификации. УФ-спектры имеют одну полосу поглощения с максимумом при 240 нм в нейтральной и кислой средах и при 264 нм – в щелочной среде.

1) *Кислотно-основные свойства.* Фенилбутазон (как СН-кислота) проявляет кислотные свойства за счет подвижного атома водорода у C₄, стоящего рядом с электроотрицательными карбонильными группами и, как следствие, способности к кето-енольной таутомерии. В щелочной среде идут депротонирование СН-кислотного центра и образование мезомерно-стабилизованных ионов:

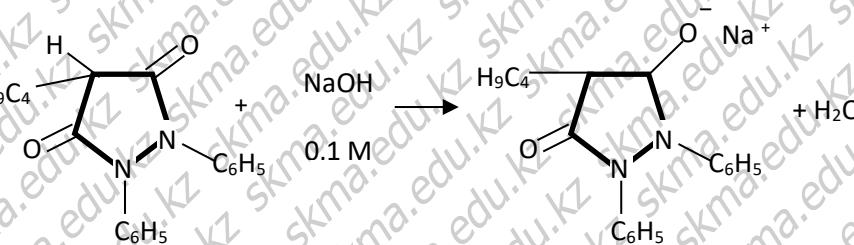


Таким образом, в растворах щелочной фенилбутазон находится в виде амбидентного иона.

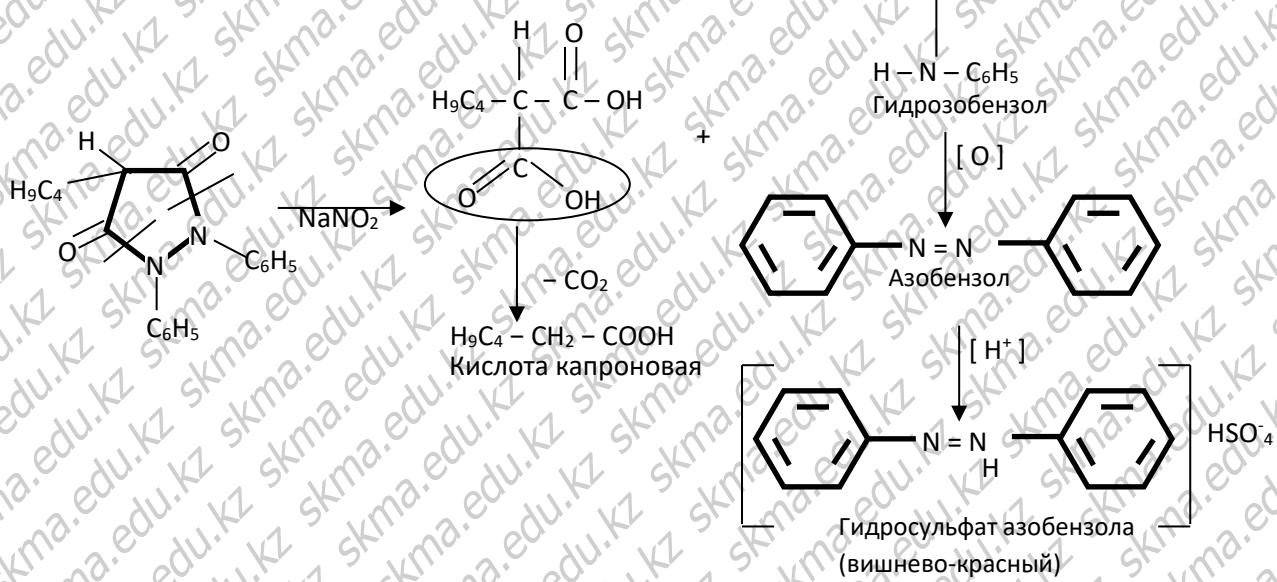
ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	134 стр. из 130

За счет выраженных кислотных свойств фенилбутазон образует нерастворимые окрашенные комплексные соли с ионами тяжелых металлов. Так, реакция с раствором меди (II) сульфата используется для определения подлинности фенилбутазона (образуется осадок серо-голубого цвета).

Кислотные свойства фенилбутазона лежат в основе его **количественного определения** методом алкалиметрии. При этом навеску фенилбутазона титруют 0,1 М стандартным раствором натрия гидроксида в среде ацетона, который растворяет лекарственное вещество и препятствует гидролизу образующейся натриевой соли:

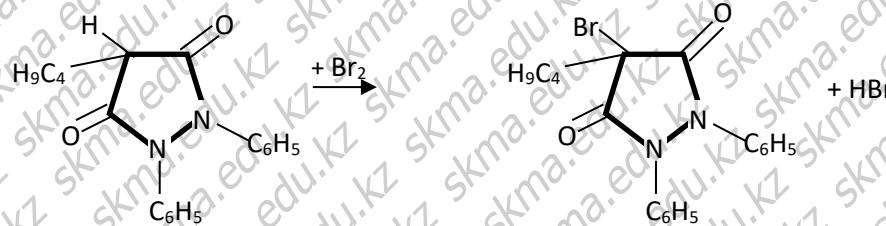


2) *Реакции окисления.* Фенилбутазон как производное полностью гидрированной системы довольно устойчив к окислению. Поэтому он окисляется только в жестких условиях, например при действии кристаллического натрия нитрита в присутствии концентрированной H₂SO₄ при нагревании. В данной реакции фенилбутазон как циклический гидразид подвергается гидролитическому расщеплению с образованием кислоты бутилмалоновой и гидразобензола. Кислота бутилмалоновая декарбоксилируется (наблюдается выделение пузырьков CO₂), а гидразобензол окисляется до азобензола с вишнево-красным окрашиванием:



ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	135 стр. из 130

3) *Реакции электрофильного замещения.* Атом водорода при C₄ может замещаться на электрофилы (например, Br⁺). При действии бромной воды образуется бромзамещенное вещество, имеющее определенную T_{пл}:



Данная реакция может быть использована для количественного определения фенилбутазона броматометрическим методом (титрант-0,1 н. раствор калия бромата в присутствии калия бромида в сернокислой среде).

Тема: Производные имидазола

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных имидазола фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Имидазол как источник для получения биологически активных соединений. Классификация ЛС, производных имидазола.
2. Лекарственные препараты, производные имидазола:
 - физические и химические свойства;
 - методы анализа.

Имидазол является пятичленным гетероциклом с двумя гетероатомами. В отличие от тиазола атомы азота у имидазола расположены в м-положении 1,3.

В медицине применяются лекарственные препараты имидазола: пилокарпина гидрохлорид, метронидазол, клотримазол, нафтозин, галазолин, мотилиум; имидазолина: клофелин;ベンзимидазола: дибазол.

По фармакологическим свойствам эти препараты также отличаются друг от друга. Клофелин и дибазол, имеющие во 2-м положении фенольный радикал, обладают гипотензивным действием, а пилокарпина гидрохлорид снижает внутриглазное давление. Метронидазол, не имеющий циклических заместителей, а имеющий нитрогруппу, влияет на его фармакологические свойства и обладает противопаразитарным действием.

Общим является то, что изучаемые соединения являются слабыми основаниями, основные свойства обусловлены наличием третичного атома азота в положении 3 у метронидазола, дибазола, клофелина, 1 и 3 положений у пилокарпина гидрохлорида.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	136 стр. из 130

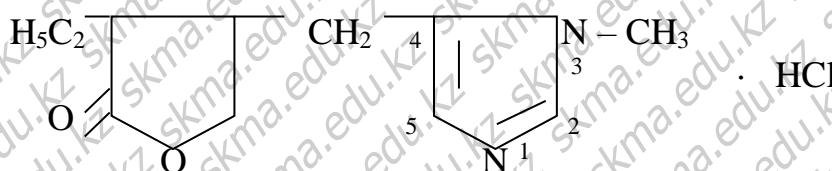
Изучение физических и химических свойств лекарственных препаратов данной группы в сравнительном аспекте дает возможность определять особенности каждого препарата, их фармакологическую активность в зависимости от химического строения, требований к качеству, в связи со способом получения и условиями хранения лекарственных препаратов производных имидазола.

У имидазола – 1,3-диазола – гетероатомы азота неравнозначны по своим свойствам. Азот в 1-ом положении – «пиррольный». Его пара электронов находится в сопряжении с двойными связями при образовании приобретает некоторую подвижность, обусловливая слабые кислотные свойства. Гетероатом азота в 3-м положении – «пиридиновый». Это центр основности, так как пара электронов локализована на гетероатоме N₃:



К этой группе относятся лекарственные вещества, различные по химическому строению и медицинскому применению.

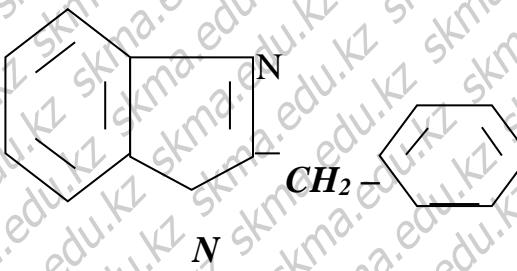
Pilocarpini hydrochloridum



[4-(3-этил фурфурилиден-2-ОН) – метан] – 3-метил имидазола гидрохлорид Пилокарпин – антагонист атропина, снижает внутриглазное давление, сужает зрачок, может применяться при атонии кишечника, желудка нефритах, усиливает потоотделение. Молекула включает 2 цикла: имидазола и 4,5-дигидрофуранона (лактона), у которого в 3-м и 4-м положении имеется 2 центра хиральности. Пилокарпин – соединение природного происхождения, алкалоид.



Dibazolum



HCl

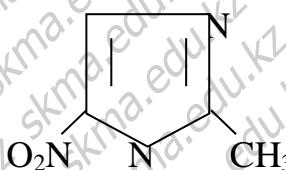
H

2-бензилбензимида^зола гидрохлорид

Дибазол – как гипотензивное средство, сосудорасширяющее и спазмолитическое. Обладает умеренной иммуностимулирующей активностью, в последнее время применяется для профилактики гриппа

Metronidazolum

(Trichopol, Vaginid)

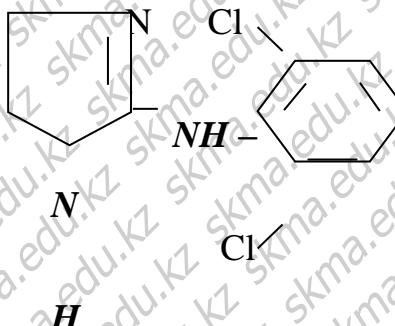


CH₂ – CH₂ – OH

1 – (β – оксиэтил) – 2-метил-5-нитроимидазол

Метронидазол за счет наличия NO₂ применяют при амебиазе, лямблиозе, трихоманозе. Подавляет развитие Trichomonas vaginalis и др. простейших.

Clophelinum, Gemiton



HCl

[2-(2,6 – дихлорфенил) амино] – имидазолина гидрохлорид

Клофелин оказывает быстрое и сильное гипотензивное действие, обладает выраженным седативным и анальгезирующим эффектом.

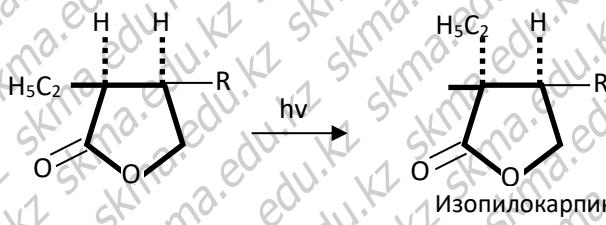
ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	138 стр. из 130

Применяется при строгом врачебном контроле. Повышение дозы может вызвать коллапс, потерю сознания.

Физические и химические свойства. По внешнему виду лекарственные вещества данной группы представляют собой белые кристаллические порошки. Для бензазола гидрохлорида допускается сероватый, для метронидазола - зеленоватый оттенок. Пилокарпина гидрохлорид и клонидина гидрохлорид легко растворимы в воде, дибазол и метронидазол – мало.

Все лекарственные вещества данной группы имеют характерные спектры поглощения в ИК- и УФ-областях спектра. Пилокарпина гидрохлорид как оптически активное соединение характеризуется величиной удельного вращения.

Пилокарпин и метронидазол – фотолабильны. Пилокарпин на свету изомеризуется и превращается в изопилокарпин, что приводит к потере фармакологической активности:



Кислотно-основные свойства. Производные имидазола – слабые однокислотные основания. Их соли с минеральной кислотой хлороводородной подвергаются гидролизу с образованием кислой среды раствора. Поэтому при оценке качества нормируется предел кислотности или значение pH.

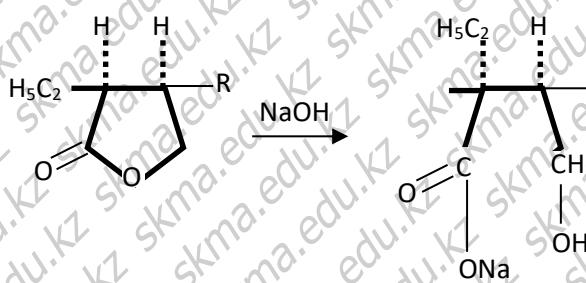
За счет основных свойств лекарственные вещества данной группы образуют с общепротеиновыми реагентами нерастворимые комплексные соли. Для бензазола гидрохлорида характерна реакция с раствором йода в кислой среде; при этом образуется полийодид в виде осадка красновато-серебристого цвета с перламутровым блеском. Эту реакцию используют в качестве испытания подлинности бензазола гидрохлорида.

Бензазола гидрохлорид и клонидина гидрохлорид имеют NH-кислотный центр, за счет чего могут образовывать соли с ионами Ag^+ и Co^{2+} .

Способность основания бензазола гидрохлорида образовывать соль с ионами серебра (осадок белого цвета) учитывают при определении хлорид-иона в остатке кислоты хлороводородной. Основание предварительно осаждают раствором аммиака, осадок отфильтровывают, в фильтрате, подкисленном кислотной азотной, открывают хлорид-ион раствором серебра нитрата.

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	139 стр. из 130

Гидролитическое разложение. Это свойства в первую очередь характерно для пилокарпина гидрохлорида и обусловлено наличием лактонного цикла. В щелочной среде идет его раскрытие с одновременной изомеризацией вещества, что приводит к потере активности:



За счет лактонного цикла пилокарпин дает гидроксамовую пробу. У клонидина гидрохлорида в щелочной среде идет разрыв кольца имидазола.

Специфические реакции. Пилокарпина гидрохлорид вступает в реакцию, называемую пробой Хечка. Она основана на образовании комплексной соли основания пилокарпина с хромпероксидом (CrO_5). К раствору пилокарпина гидрохлорида добавляют реагенты: кислоту серную, калия дихромат, водорода пероксид и хлороформ. При этом образуются надхромовые кислоты и хромпероксид, который с основанием пилокарпина образует окрашенную в сине-фиолетовый цвет комплексную соль, растворимую в хлороформе. Такую реакцию дают и другие органические основания, растворимые в воде и неспособные к окислению хромпероксидом (эфедрин, антипирин).

Основные свойства дибазола обусловлены атомом N в 3-положении. Однако его е-плотность смешена в сторону бензольного кольца, что приводит к уменьшению основности. Группа NH (пол.1) носит слабые кислотные свойства. В целом основание дибазола слабее и осаждается из соли не только едкими щелочами, но и раствором аммиака. Как азотсодержащее основание препарат с раствором I_2 в $[\text{H}^+]$ дает комплексное соединение (периодид) в виде осадка красновато-серебристого цвета. За счет кислотных свойств дибазол образует соли с AgNO_3 (белый осадок) и $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ (голубая окраска). Для подтверждения Cl^- , в начале осаждают дибазол NH_4OH , в фильтрате открывают хлориды. Слабые основные свойства учитываются при количественном определении.

Для метронидазола характерна реакция образования азокрасителя после предварительного восстановления нитрогруппы в аминогруппу, имеющую ароматический характер.

Количественные определение

1) **Кислотно-основное титрование в неводной среде (для субстанций).**
Среда – кислота уксусная безводная (или муравьиная), титрант – 0,1 М

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	140 стр. из 130

раствор кислоты хлорной. Для связывания хлорид-иона добавляют ртути (II) ацетат или ангидрид уксусный. Все вещества титруются как однокислотные основания.

2) *Алкалиметрия* (при внутриаптечном контроле). Титруют щелочью по остатку кислоты хлороводородной. С учетом нестабильности пилокарпина гидрохлорида и клонидина гидрохлорида выделяющиеся в процессе титрования органические основания извлекают в хлороформ.

Присутствие хлороформа необходимо также при титровании дибазола, так как его основание за счет NH-кислотного центра может частично реагировать с раствором натрия гидроксида, что завышает результаты титрования.

3) Физико-химические методы:

- УФ-спектрофотометрия;
- ФЭК для пилокарпина гидрохлорида на основе гидроксамовой реакции.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Напишите рациональное, латинское названия препаратов, производных пиразола. Укажите общие и специфические функциональные группы.
2. Напишите общую схему получения препаратов группы пиразола.
3. Как из ацетоуксусного эфира и фенилгидразина синтезировать анальгин? Укажите условия синтеза.
4. Напишите тautомерные формы пиразолона-5. Пронумеруйте атомы. Впишите необходимые функциональные группы, чтобы полученные химические формулы соответствовали структуре фармакопейных препаратов.
5. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность препаратов, производных пиразола?
6. С помощью каких качественных реакций можно отличать друг от друга препараты пиразола? Напишите уравнения реакций.
7. Какие химические реакции лежат в основе йодометрического определения антипирина и анальгина?
8. В чем заключаются особенности количественного определения бутадиона методом нейтрализации?
9. При каких заболеваниях и в виде каких лекарственных форм применяют препараты, производные пиразола?

10. Каковы условия взаимодействия антипирина и бутадиона с нитритом натрия? Напишите химизм и назовите продукты реакции.

11. Какие примеси содержатся в анальгине и бутадиона. Объясните причины их возможного присутствия в препаратах? Напишите химизм их обнаружения; если указано, что таких примесей не должно быть как поступают в таком случае?

12. Можно ли отличить лекарственные препараты, производные пиразола по физическим свойствам – описанию и растворимости?

13. Что произойдет с фармацевтическими препаратами, производными пиразола, если их хранить в таре, не предохраняющей от действия света? Напишите химизм реакций.

14. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства препаратов группы пиразола. Напишите уравнения реакций.

15. Какими качественными реакциями можно установить восстановительные свойства препаратов группы пиразола? Напишите химизм реакций.

16. Требования к чистоте анальгина, связанные с синтезом и условиями хранения препарата.

17. Какими методами проводят количественную оценку препаратов группы пиразола? Напишите уравнения реакций.

18. Напишите отличительные реакции на антибиотик, амидопирин, бутадион. Назовите продукты реакций.

19. Опишите методику определения возможных примесей в анальгине. Приведите химизм реакций.

20. Связь химического строения с фармакологическим действием в ряду имидазола и имидазолина.

21. Напишите способы получения пилокарпина гидрохлорида.

22. Какие примеси могут быть в пилокарpine в зависимости от способа получения и как их определяют.

23. Синтез метронидазола, клофелина, дибазола. Приведите уравнения реакций.

24. Как определить доброкачественность лекарственных препаратов метронидазола и дибазола.

25. Можно ли отличить лекарственные препараты производных имидазола и имидазолина по внешнему виду и растворимости?

26. Подберите правильные пары препарат-примесь:

 1. Метронидазол
 2. Пилокарпина гидрохлорид
 3. Дибазол
 - a) о-фенилдиамин
 - б) 2-метил-5-нитроимидазол
 - в) гомопилоловая кислота
 - г) пилоловая кислота

27. Какие физические константы используются в анализе лекарственных препаратов производных имидазола?

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	142 стр. из 130

28. Укажите основные и кислотные центры лекарственных препаратов производных имидазола и их применение в фармацевтическом анализе.
29. Какую отличительную реакцию Вы знаете для пилокарпина гидрохлорида? Приведите уравнения реакций.
30. Как определяют наличие бутиrolактона в молекуле пилокарпина гидрохлорида?
31. Почему пилокарпина гидрохлорид дает реакцию с нитропруссидом натрия?
32. Специфическая реакция для метронидазола, клофелина. Напишите уравнения реакций.
33. Почему раствор дигидрофенотиазола перед употребление подогревают?
34. Методы количественного определения лекарственных препаратов производных имидазола.
35. Отпуск и хранение лекарственных препаратов производных имидазола.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	143 стр. из 130

9-лекция

Тема: Производные пиридина Производные пиридин-3-карбоновой и пиридин-4-карбоновой кислот

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных пиридин-3-карбоновой и пиридин-4-карбоновой кислот, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Применение лекарственных средств в медицине.
2. Химические свойства лекарственных препаратов и методы анализа.
3. Анализ качества индивидуальных лекарственных средств.

Из производных никотиновой кислоты применяют никотиновую кислоту, или витамин PP, никотинамид – как специфические протипеллагические средства, также применяют никодин – как желчегонное и антисептическое средство при заболеваниях печени, мочевыводящих путей, желудка.

Диэтиламид никотиновой кислоты в виде 25% водного раствора применяют в медицинской практике под названием «Кордиамин» в качестве стимулятора центральной нервной системы и аналептического средства.

Из производных изоникотиновой кислоты применяют изониазид и фтивазид – как противотуберкулезные средства.

Наличие в структуре изучаемых препаратов системы пиридина и гидразиновой части молекулы обуславливает легкую окисляемость, что необходимо помнить при изготовлении, хранении препаратов и их лекарственных форм.

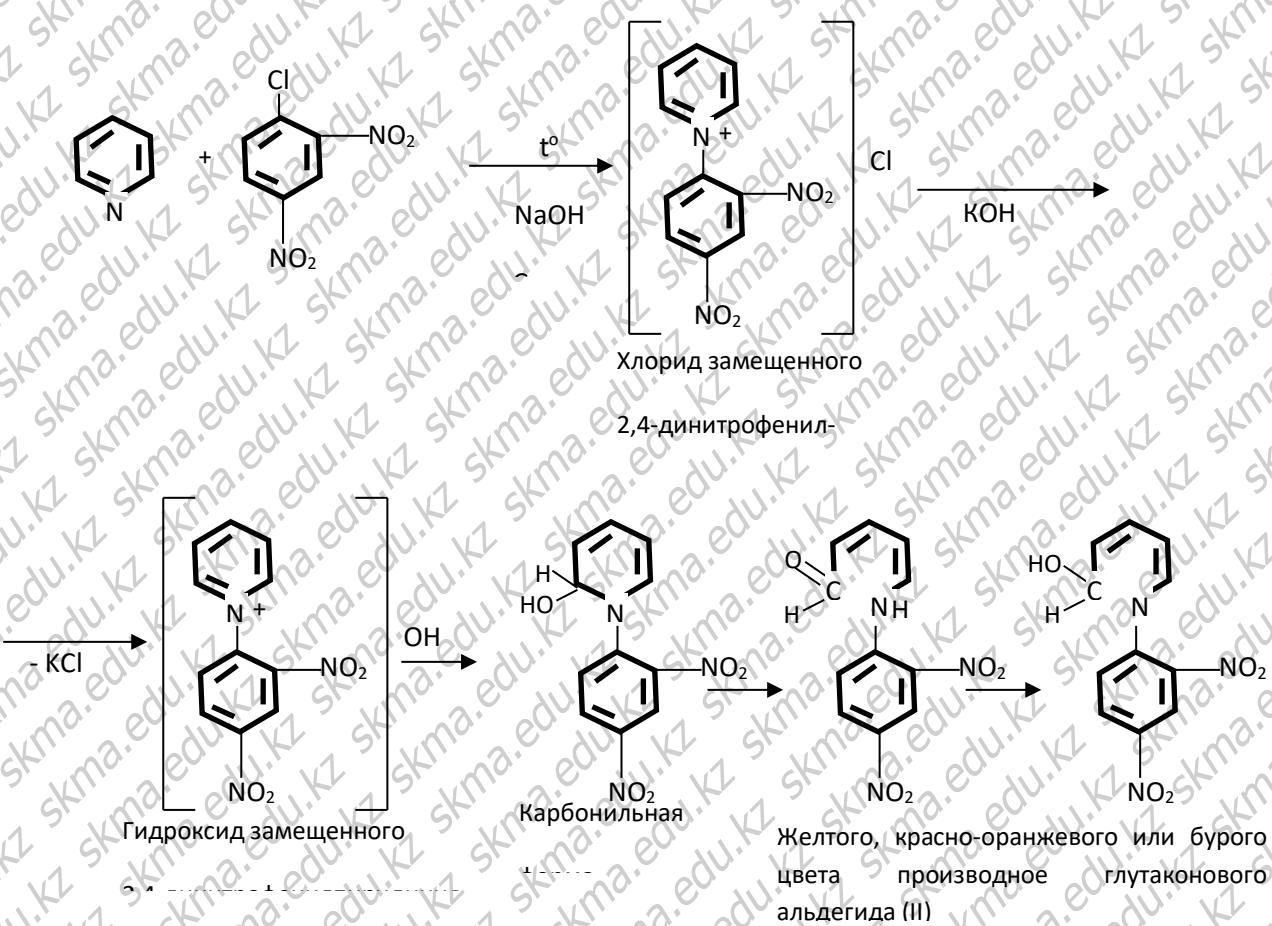
Изучение физических, химических свойств, взаимосвязи химической структуры с реакционной и фармакологической активностью, выявление общих и частных признаков формирует профессиональное мышление и решение яда задач по контролю качества лекарственных препаратов производных пиридин-3- и 4-карбоновых кислот.

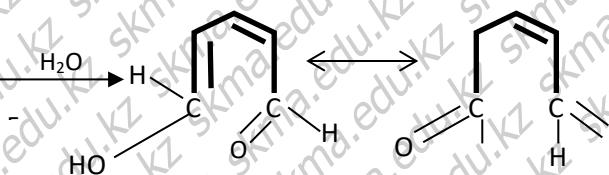
Химические свойства и методы анализа

1. **Пиролиз.** При нагревании кристаллических веществ, производных пиридина с карбонатом натрия, образуется пиридин, обнаруживаемый по характерному неприятному запаху.

2. **Цветная реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом.** При нагревании препарата с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом возникает вишневое окрашивание.

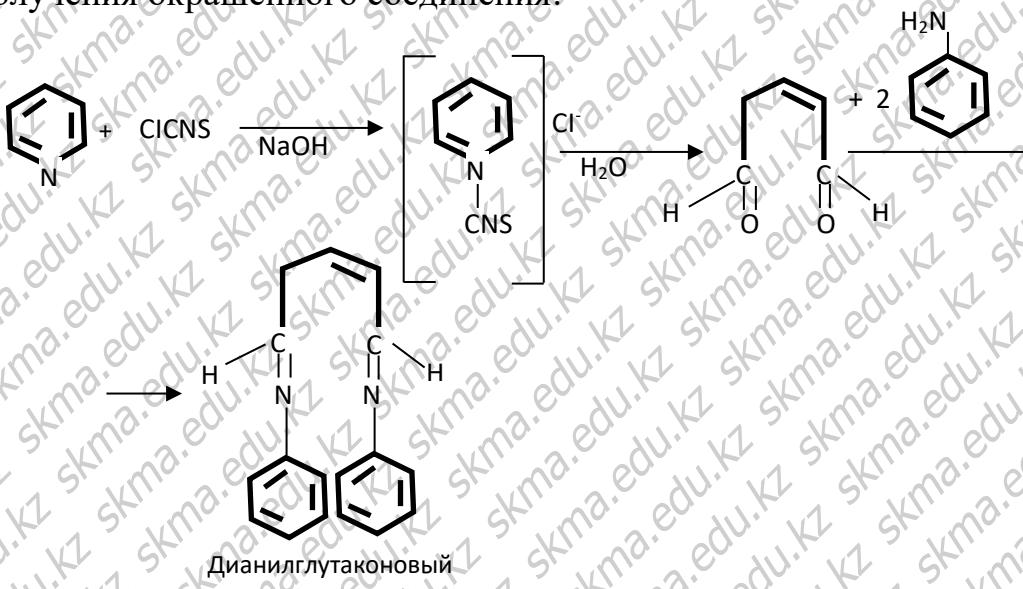
3. **Образование полиметиновых красителей производных глутаконового альдегида (реакция Цинке).** Данная реакция характерна для производных пиридина, имеющих свободные 2-е и 6-е положения относительно гетероатома азота. Суть реакции заключается в расщеплении пиридинового цикла при действии 2,4-динитрохлорбензола в щелочной среде с образованием производного глутаконового альдегида. Сначала происходит образование соли пиридина (I), которая под действием гидроксида натрия после размыкания пиридинового цикла превращается в производное глутаконового альдегида (II), окрашенное в бурый или красный цвет. Производные глутаконового альдегида-малоустойчивые соединения, в результате гидролиза превращающиеся в глутаконовый альдегид (III), существующий в 2 таутомерных формах. Натриевая соль енольной формы глутаконового альдегида имеет желтую окраску:





Таутомерная форма глутаконового альдегида (III)

В качестве расщепляющего агента вместо 2,4-динитрохлорбензола можно использовать другие соединения, например хлорродан (получаемый из роданида аммония и хлорамина Б) или бромродан. При этом также образуется глутаконовый альдегид, который далее конденсируют с анилином для получения окрашенного соединения:



Реакции кислотно-основного типа. Лекарственные средства группы пиридина в основном имеют амфотерный характер, обусловленный соответствующими структурными элементами их молекул.

Как азотсодержащие органические основания препараты этой группы образуют комплексные соединения с общеалкалоидными осадительными реактивами (реактивами Люголя, Драгендорфа, Майера, растворами фосфорно-молибденовой, кремневольфрамовой кислот, танином и др.).

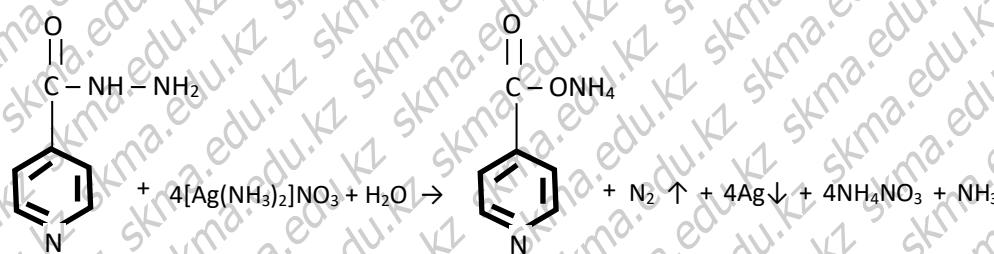
Лекарственные вещества данной группы, содержащие функциональные группы кислотного характера (карбоксильную, амидную, фенольную и др.),

вступают во взаимодействие с солями тяжелых металлов с образованием солей (чаще комплексных), имеющих характерный внешний вид.

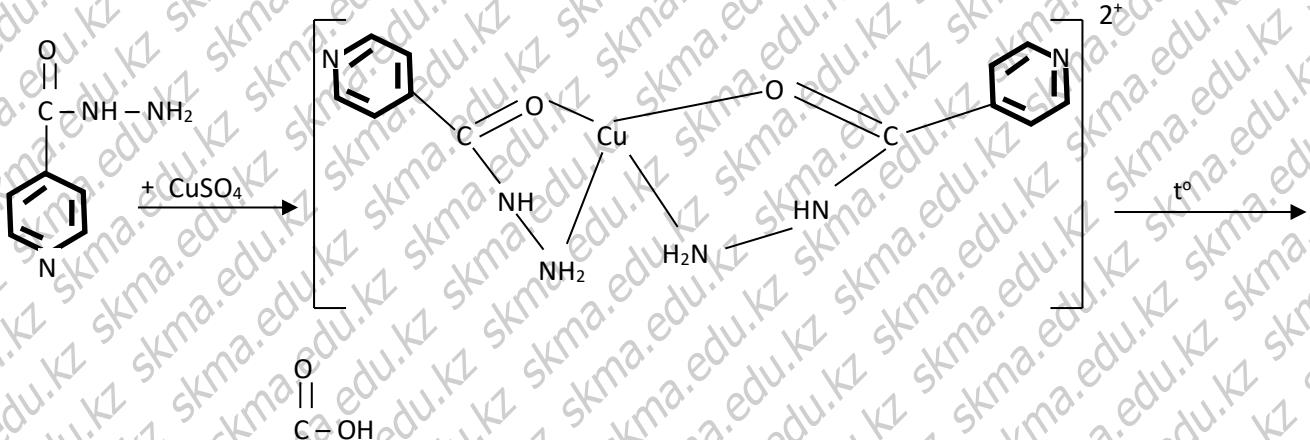
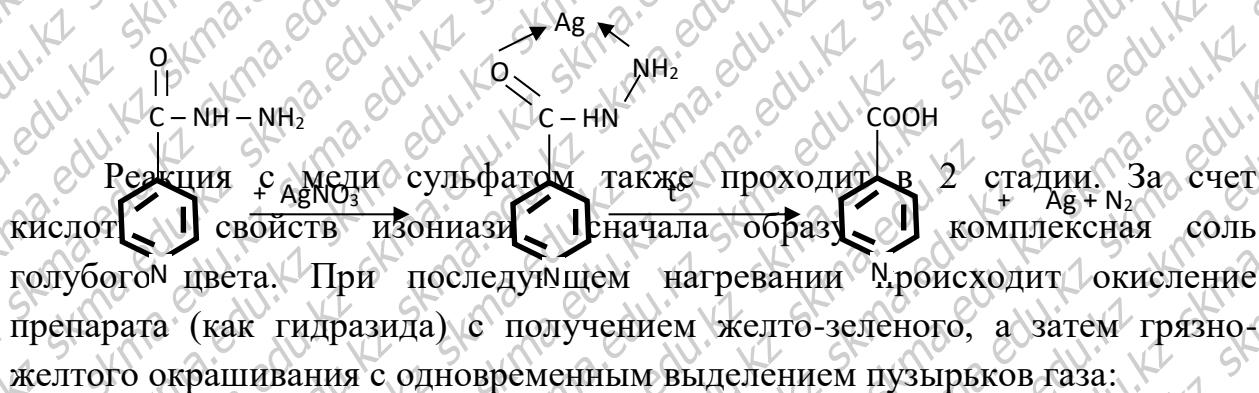
Анализ качества индивидуальных лекарственных веществ

Изониазид. Кислотно-основные свойства. Препарат является амфолитом. Основные свойства связаны с наличием пиридинового атома азота и аминогруппы в гидразиновом фрагменте, кислотные – с наличием амидной группы.

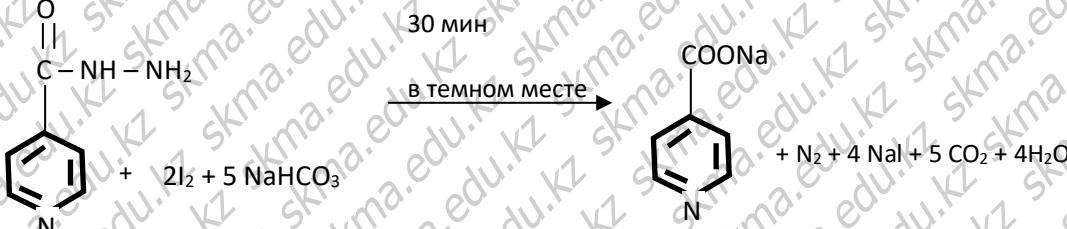
Восстановительные свойства. Восстановительные свойства изониазида обусловлены присутствием остатка гидразина. ГФ для идентификации препарата предлагает реакции окисления изониазида аммиачным раствором серебра нитрата и меди сульфата:



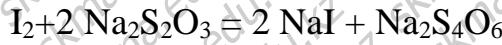
Если реакцию проводить в нейтральной среде, сначала происходит образование комплексной соли, а затем (при нагревании) процесс переходит в окислительно-восстановительный с выделением металлического серебра:



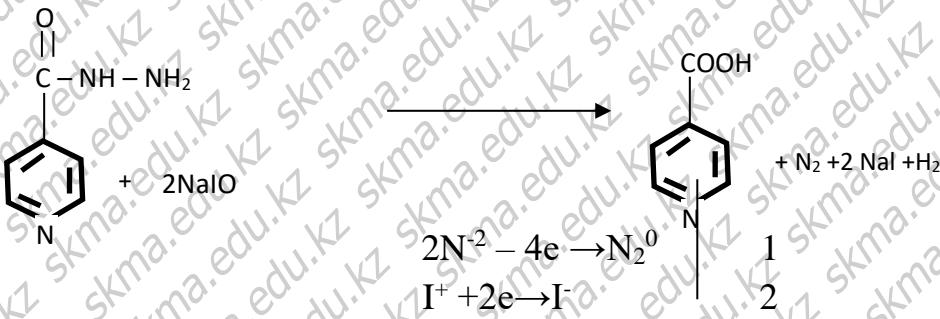
Методики количественного определения. ГФ регламентирует методику обратной йодометрии в присутствии небольшого количества щелочи и натрия гидрокарбоната (для нейтрализации образующейся кислоты йодоводородной). Суммарное уравнение реакции:



Избыток стандартного раствора йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата:



Постадийно процесс можно выразить следующим образом:

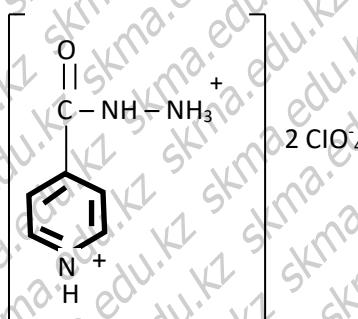


$M(1/z) = 1/4$ М изониазида

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	148 стр. из 130

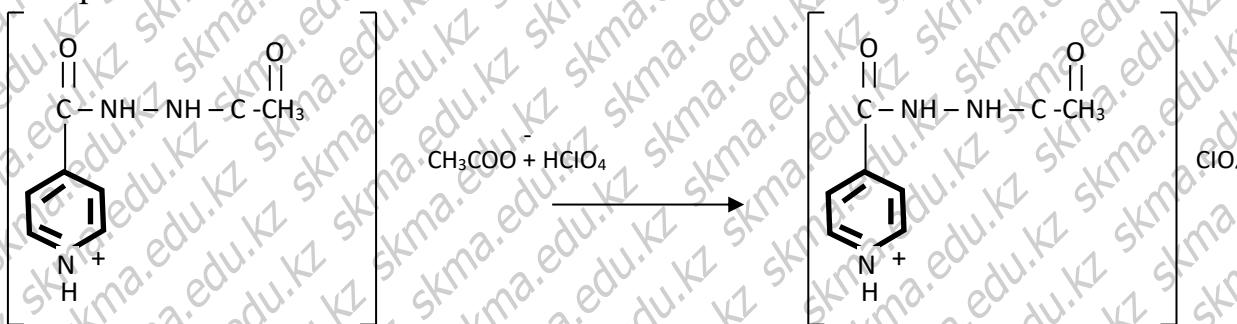
В МФ приведен броматометрический метод количественного определения изониазида.

Как вещество основного характера изониазид можно количественно определять и методом кислотно-основного титрования в неводной среде. В среде кислоты уксусной ледяной при добавлении кислоты хлорной образуется диперхлорат изониазида:



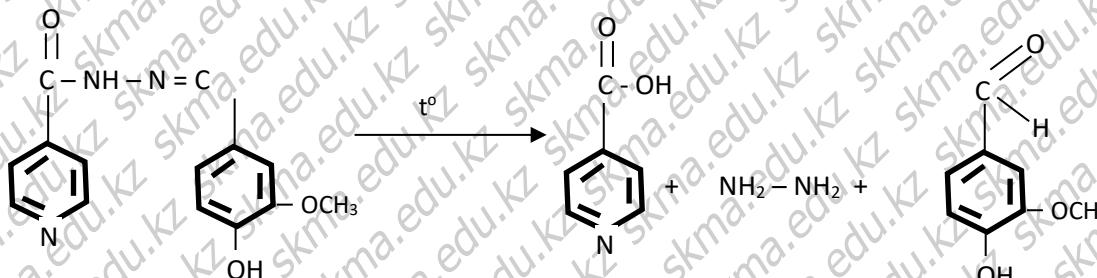
Диперхлорат изониазида

Но поскольку ледяная уксусная кислота содержит некоторое количество уксусного ангидрида, изониазид частично ацетилируется по аминогруппе гидразинового фрагмента. Поэтому в колбу для титрования вместе с ледяной уксусной кислотой добавляют 20-25% уксусного ангидрида и образовавшийся ацетилизониазид титруют как однокислотное основание хлорной кислотой:



Фтивазид. Кислотно-основные свойства. Препарат является амфолитом, и это свойство ГФ использует при испытании подлинности. При добавлении к спиртовому раствору фтивазида нескольких капель раствора щелочи светло-желтое окрашивание переходит в ярко-желтое (образование фенолята). Последующее постепенное прибавление раствора соляной кислоты приводит сначала к ослаблению окрашивания (молекулярная форма), затем — вновь к усилинию до ярко-желтого (солевая форма по основному центру).

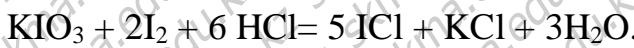
Как гидразон фтивазид подвергается гидролитическому расщеплению по амидной и азометиновой группам с образованием изоникотиновой кислоты, гидразина и ванилина (обнаруживается по характерному запаху). Эта реакция также принята ГФ в качестве испытания подлинности:



Восстановительные свойства фтивазида проявляются после гидролиза.

Фтивазид может также вступать в различные реакции, характерные для присутствующих в его молекуле фрагментов и функциональных групп (например, в реакцию Цинке по пиридиновому фрагменту; окислению гидразина после гидролиза реагентом Фелинга, реакциям на фенольный гидроксил и др.).

Количественное определение фтивазида проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант – 0,1 н раствор хлорной кислоты) или с помощью окислительно-восстановительных методов, например йодатометрии. Препарат сначала подвергают кислотному гидролизу кипячением с раствором соляной кислоты. По окончании гидролиза добавляют хлороформ и титруют образовавшийся свободный гидразин 0,1 н. раствором KIO_3 до обесцвечивания хлороформного слоя:

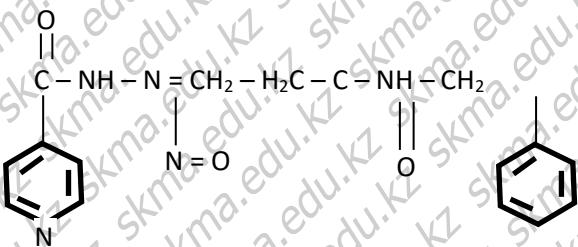


Ниаламид. Подлинность препарата определяют по наличию пиридинового фрагмента нагреванием с уксусным ангидридом и лимонной кислотой (появляется вишневое окрашивание), а также взаимодействием с реагентом Фелинга на остаток гидразина (сначала появляются пузырьки газа, затем выпадает красный осадок Cu_2O).

Количественно ниаламид определяют нитритометрически. Методика основана на образовании нитрозопроизводного при титровании раствора

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 150 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

препарата в присутствии кислоты хлороводородной 0,1 М стандартным раствором натрия нитрита:

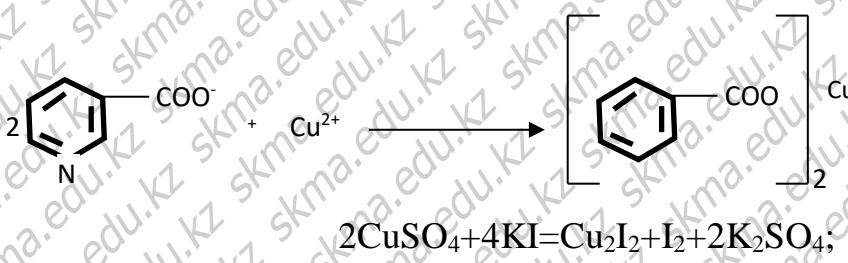


В качестве внутреннего индикатора используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим. Возможно применение внешнего индикатора (йод-крахмальная бумага).

Кислота никотиновая. Наличие в молекуле пиридинового атома (центр основности) и карбоксильной группы (центр кислотности) обусловливает *амфотерный* характер препарата. В качестве испытания подлинности предусмотрено применение ИК- и УФ-спектроскопии, а также реакции на пиридиновый цикл (нагревание порошка препарата с безводным карбонатом натрия, при этом появляется характерный неприятный запах пиридина), и на карбоксильную группу (образование нерастворимой, окрашенной в синий цвет комплексной соли с ацетатом меди).

Поскольку препарат проявляет достаточно выраженные кислотные свойства и хорошо растворяется в воде, его количественное определение проводят методом кислотно-основного титрования в водной среде (титрант - 0,1 М раствор едкого натра).

Лекарственная форма кислоты никотиновой (1% раствор для инъекций) содержит, кроме действующего вещества, гидрокарбонат натрия. Поэтому применение кислотно-основного титрования невозможно. Данную лекарственную форму количественно определяют куприметрически. При этом к раствору препарата добавляют раствор сульфата меди, выпавший осадок отфильтровывают и в фильтре определяют избыток реагента:



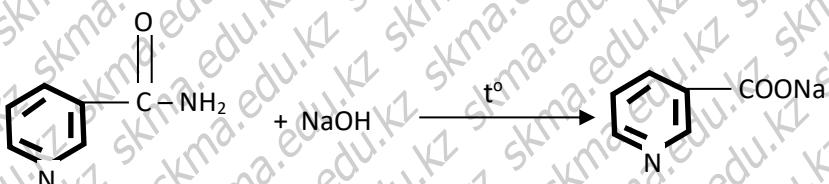
ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	151 стр. из 130



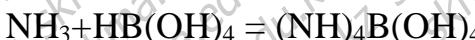
Так как меди сульфат в данной методике не является титрованным раствором, обязательно проведение контрольного опыта.

Никотинамид. Свойства никотинамида и никотиновой кислоты во многом схожи. Испытание *подлинности* препарата, отличающее его от кислоты никотиновой, заключается в образовании аммиака при щелочном гидролизе никотинамида.

Эта же реакция лежит в основе неофициального количественного определения препарата модифицированным методом Къельдаля. Навеску препарата кипятят в растворе щелочи в аппарате Къельдаля и выделяющийся аммиак перегоняют с водяным паром в раствор борной кислоты:



Борная кислота в водном растворе частично существует в виде гидратной формы, которая улавливает аммиак.



Образовавшийся борат аммония титруют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной:



параллельно проводят контрольный опыт.

Количественное определение никотинамида по НД проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты).

Диэтиламид кислоты никотиновой. Препарат отличается от предыдущих агрегатным состоянием (маслянистая жидкость).

Подлинность препарата определяют физико-химическими методами (ИК- и УФ-спектроскопия), а также реакциями щелочного гидролиза (выделяется диэтиламин с характерным запахом) и комплексообразования (образование синего комплекса с сульфатом меди, а при последующем

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	152 стр. из 130

добавлении раствора роданида аммония – двойного нерастворимого комплексного соединения ярко-зеленого цвета).

Количественное определение – метод кислотно-основного титрования в среде уксусного ангидрида (титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты). Лекарственную форму препарата (25% водный раствор) количественно определяют рефрактометрически.

Пикамилон. Испытания подлинности включают регистрацию УФ-спектра поглощения, а также проведение реакции на пиридиновый цикл и аминокислотный фрагмент препарата. Наличие цикла пиридина подтверждают реакцией с уксусным ангидридом и лимонной кислотой при нагревании (появляется интенсивное фиолетово-красное окрашивание). Нингидриновую пробу аминокислотной части выполняют после предварительного гидролиза амидной группы.

Количественное определение проводят методом кислотно-основного титрования в неводной среде (смесь ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида; титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты).

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Природные источники получения пиридинкарбоновых кислот. Из каких фракций каменноугольной смолы получают никотиновую и изоникотиновую кислоты? Напишите уравнения химических реакций.
2. Можно ли отличить препараты никотиновой кислоты от ее производных по продуктам разложения в щелочной среде?
3. Охарактеризуйте амфотерный характер производных никотиновой кислоты. Приведите химизм реакции.
4. Какие из ниже перечисленных препаратов дают реакцию с раствором сульфата меди?
 - a) никотиновая кислота;
 - b) никотинамид;
 - c) никодин;
 - d) диэтиламид никотиновой кислоты;

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	153 стр. из 130

д) изониазид;

ж) фтивазид.

5. Какие из ниже перечисленных препаратов дают положительную реакцию Цинке:

а) изониазид;

б) фтивазид;

в) никотиновая кислота;

г) никодин;

д) диэтиламид никотиновой кислоты.

6. Напишите реакцию никодина с хромотроповой кислотой и укажите использование ее в анализе данного препарата.

7. По какой реакции определяют примесь 2,6-пиридиокарбоновой кислоты в препарате никотиновой кислоты? Напишите химизм реакции.

8. Связь химического строения с фармакологической активностью в ряду пиридин-3-карбоновых кислот. Укажите кислотные и основные центры и приведите примеры химических реакций.

9. Обоснуйте кислотно-основные свойства производных пиридин 3-карбоновых кислот. Укажите кислотные и основные центры и приведите примеры химических реакций.

10. На каких химических свойствах никотиновой кислоты основан метод количественного определения?

11. Какие из ниже перечисленных препаратов количественным определяют йодометрическим методом?

а) никотиновая кислота;

б) никодин;

в) никотинамид;

г) диэтиламид никотиновой кислоты.

12. Почему при хранении никодина нужно соблюдать температурный режим не выше 20°C?

13. Чем отличаются гидразоны от гидразидов? Дайте схему получения гидразидов и гидразонов?

14. Можно ли отличить препараты изониазид и фтивазид по внешнему виду и по растворимости.

15. Объясните способность изониазида и фтивазида вступать в окислительно-восстановительные реакции, приведите примеры использования их в качественном и количественном анализе.

16. Какой реакцией определяют гидразин, образующийся при щелочном гидролизе изониазида. напишите химизм реакции?

OÝTÝSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	044-55/ 154 стр. из 130

17. Можно ли использовать реакцию фтивазида с кислотами и щелочами для определения подлинности? Напишите химизм реакции.
18. Подвергается ли фтивазид гидролитическому расщеплению, и как провести эту реакцию?
19. Подберите правильные пары:
препарат-примесь
- | | |
|------------------------|----------------------------------|
| 1. фтивазид | a) 2,6-тириодикарбоновая кислота |
| 2. никодин | б) формальдегид |
| 3. никотиновая кислота | в) ванилин |
20. Укажите общий метод количественного анализа для никотинамида и фтивазида. Напишите химизм реакции и объясните суть метода.
21. Может ли калия йодид обнаружению кислоты никотиновой по реакции с сульфатом меди?
22. Отличаются ли по фармакологическому эффекту изониазид и фтивазид?
23. Как определяют примесь гидразида изоникотиновой кислоты во фтивазиде? Почему раствор должен дать посинение йодокрахмальной бумаги именно в течение 3 минут?
24. Напишите химизм реакции йодатометрического метода количественного определения фтивазида. Объясните суть реакции и напишите химизм.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	155 стр. из 130

10-лекция

Тема: Производные тропана

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных тропана, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Классификация ЛС, производных тропана. Значение в медицине.
2. Химические свойства и методы анализа ЛС.
3. Анализ качества индивидуальных ЛС.

Лекарственные препараты, производные тропана обладают широким спектром фармакологического действия. По химической структуре производные тропана представляют собой бициклические основания, состоящие из двух конденсированных циклов пирролидина и пиперидина.

По химическому строению лекарственные препараты, производные тропана могут быть разделены на две основные группы: производные спирта тропина и экгонина.

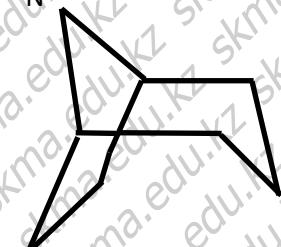
Фармакологическая активность изучаемой группы препаратов находится в зависимости от стереоструктуры, в связи с чем производные тропина обладают мидриатическим, а производные псевдотропина - местноанестезирующим действием. Стереоизомерия оказывает влияние не только на фармакологическую активность, она также влияет на химические и физические свойства изучаемых соединений.

Физические, химические и фармакологические свойства изучаемых соединений находятся также во взаимосвязи с химической структурой производных тропана.

Необходимо отметить, что изучаемые соединения являются токсичными для организма человека и в основном относятся к списку А. в химическом отношении препараты, производные тропана можно рассмотреть как сложные эфиры, которые при неправильном хранении могут подвергаться гидролизу. Следовательно, изучение физических, химических свойств, взаимосвязи химической структуры с фармакологической активностью, способов получения, хранения необходимы будущему специалисту для решения профессиональных задач по контролю качества лекарственных препаратов производных тропана.

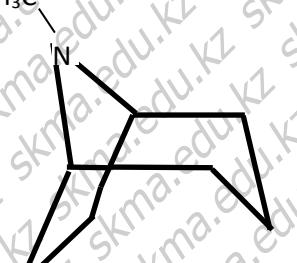
К данной группе лекарственных веществ относятся алкалоиды и их синтетические аналоги, в основе которых лежит структура тропана – 8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]октана. Тропан – бициклическая конденсиро-

ванная система, образованная пирролидином и пиперидином:

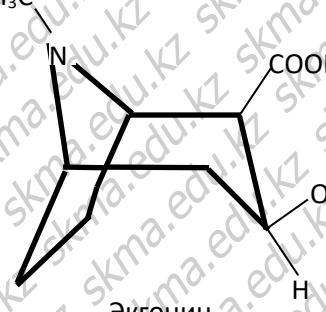


Тропан

Алкалоиды группы тропана разделяют на подгруппы: 1) производные аминоспирта тропина (атропин, гиосциамин, скополамин) и 2) производные оксиаминокислоты экгонина (кокаин):



Тропин

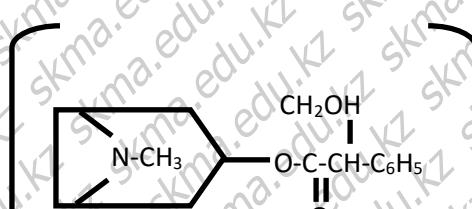


Экгонин

В тропине спиртовая группа находится в аксиальном положении, в экгонине – в экваториальном. Пространственное строение лекарственных веществ группы тропана прямую связь с фармакологическим эффектом. Так, производные тропина оказывают антихолинергическое действие, кокаин (производный экгонина) обладает местноанестезирующим и наркотическим эффектами. По химическому строению лекарственные вещества группы тропана являются сложными эфирами с различными органическими кислотами (троповой, миндальной, бензойной и др.).

Производные тропана

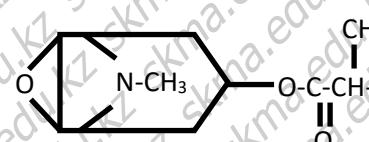
Лекарственные вещества этой группы, преимущественно являющиеся м-холиноблокаторами, подразделяются на 3 подгруппы: природного происхождения, синтетические и полусинтетические, модифицированные по кислотному фрагменту, синтетические, модифицированные по спиртовому и кислотному фрагментам.



Atropini sulfas

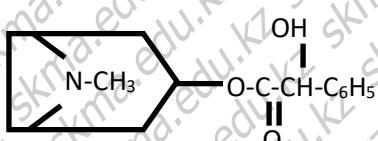


Тропинового эфира – d,l-троповой кислоты сульфат



* HBr * 3H₂O

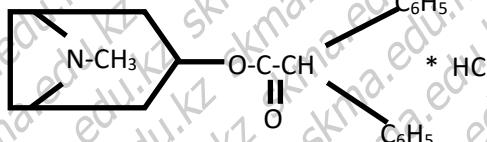
Scopolamini hydrobromidum



* HBr

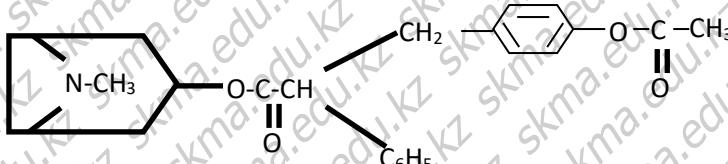
Homatropini hydrobromidum

Тропинового эфира – d,l-миндальной



Tropacrinum

Тропинового эфира – дифенилуксусной

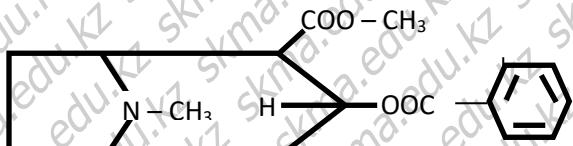


Tropafenum

Тропинового эфира α -фенил-β-(пара-
ацетоксифенил)-
пропионо-вой

Производные экгонина

В производящем растении (*Erythroxylon coca*) содержится несколько алкалоидов, являющихся сложными эфирами экгонина, но в качестве ЛС применяют только солянокислую соль кокаина.



HCl

Cocaini hydrochloridum

Метилового эфира

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	158 стр. из 130

Химические свойства и методы анализа

Все приведенные выше лекарственные вещества группы тропина и экгонина являются солями третичных или четвертичных аммониевых оснований, поэтому для всех характерно взаимодействие с общеалкалоидными осадительными реактивами.

Выделение нерастворимых оснований из водных растворов лекарственных веществ группы тропана (являющихся солями) проводят при добавлении раствора аммиака. Применение для осаждения оснований водных растворов щелочей нежелательно, так как при этом будет проходить гидролиз препаратов как сложных эфиров.

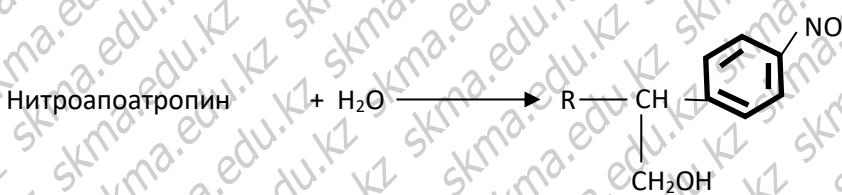
Как сложные эфиры указанные препараты вступают в реакцию гидроксамовой пробы, гидролитического расщепления и переэтерификации.

Реакция Витали-Морена характерна для сложных эфиров некоторых ароматических кислот. Рассмотрим ее механизм на примере атропина.

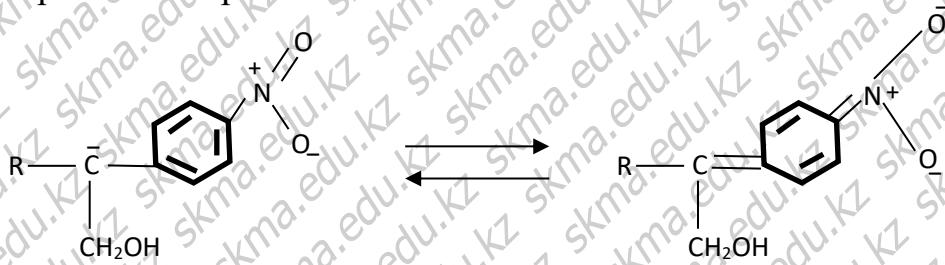
К нескольким кристаллам вещества в выпарительной чашке добавляют 3-4 капли остатка азотной концентрированной и упаривают досуха. Остаток смачивают несколькими каплями спиртового раствора гидроксида калия и ацетона; возникает фиолетовое окрашивание:



При нагревании препарата с дымящей азотной кислотой происходит нитрование ароматического кольца в 4-м положении и одновременно – этерификация спиртового гидроксида. От образовавшегося динитроатропина в жестких условиях легко отщепляется молекула воды и образуется нитроатропин, который в щелочной среде вновь присоединяет воду, превращаясь в нитроатропин:



Нитроатропин в щелочной среде образует мезомерно стабилизированный краситель азаоксанолового типа:



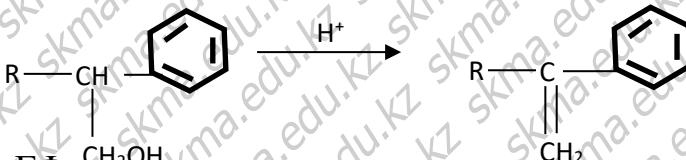
Реакция открыта Витали в 1881 г., позднее модифицирована Мореном. Без добавления ацетона реакция мало чувствительна, но более специфична. Следует отметить, что в реакцию вступают именно сложные эфиры, но не кислоты (троповая, миндальная и др.).

Анализ качества индивидуальных лекарственных средств

Атропин. Атропин является рацемической формой природного левовращающегося алкалоида **гиосциамина**. Степень и скорость рацемизации зависят от значения pH, характера растворителей, температуры и других условий. Так, повышение значения pH и температуры в присутствии полярных растворителей приводят к быстрой рацемизации.

Оптимальные значения pH, при которых атропин стабилен как сложный эфир, находятся в пределах 3,0-4,0.

В определенных условиях атропин подвергается дегидратации с образованием апоатропина:



ГФ регламентирует определение в атропине апоатропина как специфической примеси.

Апоатропин

Количественное определение атропина по НД проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты). Особенность методики заключается в том,

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	160 стр. из 130

что сульфаты в среде ледяной уксусной кислоты титруются только по 1-й ступени. Это объясняется тем, что двухосновная серная кислота в среде протогенного растворителя только по 1-й ступени диссоциирует как сильная:



Скополамина гидробромид. Скополамин является сложным эфиром аминоспирта **скопина** и 1-троповой кислоты. Скопин отличается от тропина наличием эпокси-мостика между 6-м и 7-м атомами углерода. Скополамин оптически активен, поэтому регламентируется определение удельного вращения. Кроме того, ГФ включает в качестве испытания подлинности реакцию Витали-Морена.

Количественное определение – метод кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ацетата ртути (II).

Гоматропина гидробромид. Это полусинтетическое лекарственное вещество, являющееся сложным эфиром тропина и d,l-миндальной кислоты.

В отличие от атропина и скополамина гоматропин не вступает в реакцию Витали-Морена в обычных условиях. Это связано с тем, что спиртовый гидроксил миндальной кислоты чувствителен к окислению и под действием азотной кислоты окисляется до кетона. Вследствие этого нитрование ароматического кольца по 4-му положению затрудняется, и дальнейшее образование оксанолового красителя становится невозможным. Для положительного проведения реакции Витали-Морена с гоматропином препарат предварительно ацетилируют уксусным ангидридом, блокируя спиртовую группу.

Отличие гоматропина (как сложного эфира миндальной кислоты) заключается также в проявлении кислотных свойств. К раствору препарата добавляют раствор гидроксида калия и наблюдают выпадение осадка основания, растворяющегося в избытке реагента.

Кроме взаимодействия с гидроксидом калия, в качестве испытания подлинности гоматропина включены неспецифические реакции с раствором йода (общеалкалоидный осадительный реагент) и с раствором дихлорида ртути.

Количественное определение гоматропина проводится методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ацетата ртути (II).

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	161 стр. из 130

Тропацин и тропафен. Это синтетические лекарственные вещества, являющиеся сложными эфирами соответственно дифенилуксусной и а-фенил-β-(параацетоксифенил)пропионовой кислот.

Оба препарата вступают в реакции Витали-Морена. Тропафен в отличие от тропацина легче подвергается гидролизу по 2 сложно-эфирным группам. Один из продуктов гидролиза (уксусную кислоту) подвергают этерификации с этиловым спиртом; образующийся этилацетат определяют по характерному запаху.

Оба препарата *количественно* определяют методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты.

Кокаина гидрохлорид. Препарат является сложным эфиром аминокислоты экгонина. Изучение строения алкалоида и вычленение в нем анестезиофорной группы привело к направленному синтезу местных анестетиков (новокaina, дикаина, тримекаина и др.).

Для определения *подлинности* кокаина ГФ включает реакции переэтерификации и образования характерных кристаллов препарата с перманганатом калия. Для 1-го испытания кокаин нагревают с конц. Серной кислотой, что приводит к образованию метилбензоата с характерным запахом. По 2-му испытанию препарат взаимодействует с раствором перманганата калия в определенных условиях, в результате чего получаются кристаллы характерной формы. Эта реакция позволяет отличить кокаин от синтетических анестетиков.

Количественное определение кокаина гидрохлорида проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ацетата ртути (II).

Иллюстративный материал:

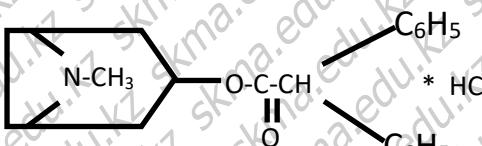
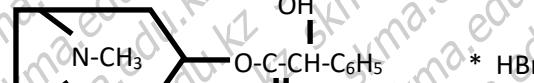
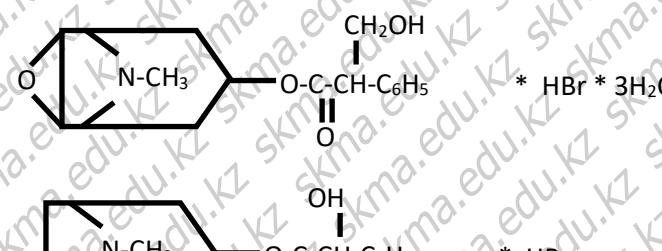
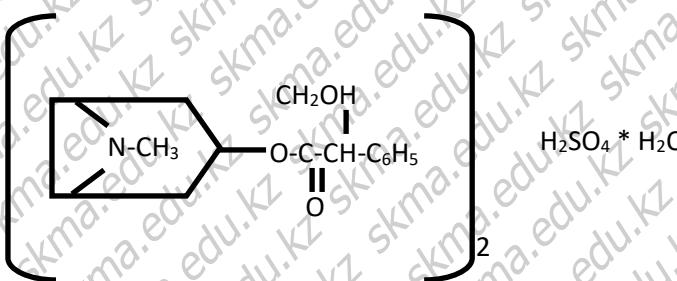
- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Общая характеристика лекарственных препаратов, производных тропана.
2. Напишите химическую формулу тропана и пронумеруйте.
3. Источники получения лекарственных препаратов, производных тропана.

4. Напишите русские, латинские, рациональные названия ниже приведенных лекарственных препаратов производных тропана:



5. На основе рационального названия лекарственного препарата напишите формулу, русское и латинское названия изучаемых соединений:

a) метиловый эфир бензоилэголина гидрохлорид

b) β -диэтиловый эфир 1,1-дифенилпропионовой кислоты

c) тропиновый эфир α -фенил- β -(пара-ацетоксифенил)-пропионовой кислоты гидрохлорид.

6. Выделите общие и отличительные фрагменты атропина сульфата, гоматропина гидробромида, скополамина гидробромида, тропацина.

7. Передпосылки для развития химии холинолитиков и местноанестезирующих средств.

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	163 стр. из 130

8. Связь химической структуры с биологической активностью в ряду лекарственных препаратов производных тропана.
9. Взаимосвязь химической структуры кокаина гидрохлорида с его местноанестезирующим действием.
10. Виды изомерии, характерные для препаратов, производных тропана и их значение для биологической активности.
11. Какая конформация является наиболее вероятной для атропина: форма «седла» или «кресла»?
12. Общая схема синтеза препаратов, производных атропана.
13. Физические свойства лекарственных препаратов, производных тропана.
14. Можно ли по физическим свойствам отличить препараты данной группы?
15. За счет каких структурных фрагментов производные тропана проявляют основные свойства и как они используются в анализе препаратов?
16. Как влияет на основные свойства введение алкильных радикалов в цикл пирролидина?
17. Гидролитическое расщепление препаратов, производных тропана.
18. Окислительно-восстановительные свойства и их использование для идентификации препаратов, производных тропана.
19. Какие препараты из производных тропана способны дать реакцию Витали-Морена, основанную на электрофильном замещении?
20. Какие примеси могут быть в гоматропина гидробромиде? Способы их обнаружения.
21. Способы обнаружения примесей апоатропина, апоскопаломина и др. восстанавливающих веществ в лекарственных препаратах.
22. Какие химические и физико-химические методы используются для количественного определения лекарственных препаратов, производных тропана?
23. Применение и условия хранения лекарственных препаратов производных тропана.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	164 стр. из 130

11-лекция

Тема: Производные хинолина и изохинолина

Производные изохинолина

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных изохинолина, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Классификация ЛС, производных изохинолина. Природные источники и способы получения ЛС в ряду производных:
 - бензилизохинолина;
 - тетрагидроизохинолина;
 - фенантренизохинолина (группы морфинана и апорфина).
2. Физические и химические свойства ЛС. Требования к качеству и методы анализа.
3. Синтетические аналоги морфина по фармакологическому действию.

Производные изохинолина объединяют большую группу лекарственных препаратов, обладающих различным фармакологическим действием.

В химическом отношении производные изохинолина отличаются от хинолина расположением атома азота. Лекарственные препараты, производные изохинолина подразделяются на три основные группы: производные бензилизохинолина (папаверина гидрохлорид), тетрагидроизохинолина (дротаверина гидрохлорид); фенантренизохинолина (морфин, кодеин и их препараты, полусинтетические производные морфина – апоморфин, этилморфин, глауцин и их соли). К производным хиназолина относится празозин.

Основным источником для получения большинства изучаемых препаратов является лекарственное растительное сырье мака снотворного. В незрелых плодах мака снотворного содержится около 25 видов различных алкалоидов, в том числе морфин, кодеин, папаверин, наркотин и другие.

Получение алкалоидов основано на процессе экстракции при помощи

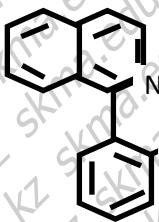
ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	165 стр. из 130

органического растворителя, с последующей очисткой данных соединений, основанной на использовании кислотно-основных свойств или с использованием хроматографических методов.

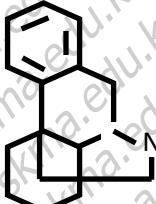
Все изучаемые объекты содержат в своей основе кольцо изохинолина, но отличаются друг от друга по радикалам. В связи с этим изучаемые соединения, производные изохинолина имеют различные физические, химические и фармакологические свойства.

Изучаемые лекарственные препараты являются производными алкалоидов, которые в определенной степени являются токсичными для организма. Поэтому немаловажным является разработка наиболее чувствительных, точных методов анализа.

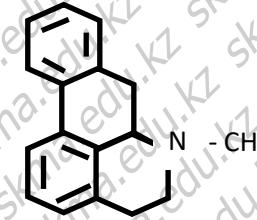
Широкое применение в медицине производных связано с изучением алкалоидов мака снотворного. В млечном соке зеленых коробочек мака содержится около 25 алкалоидов: морфин, кодеин, тебаин, наркотин, папаверин и др. Алкалоиды группы изохинолина (и лекарственные вещества, созданные на их основе) относятся главным образом к производным бензилизохинолина, морфинана и апорфина. Морфинан и апорфин относятся к группе фенантренизохинолина:



Бензилизохинолин



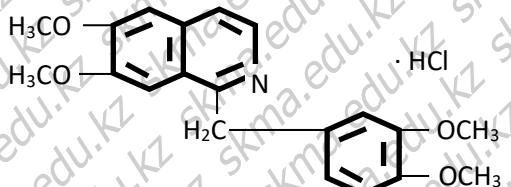
Морфинан



Апорфин

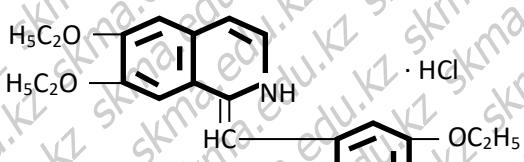
Производные бензилизохинолина

К данной группе относятся папаверина гидрохлорид и дротаверина гидрохлорид (являющийся производным 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина).



Papaverini hydrochloridum

6,7-Диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)-изохинолина



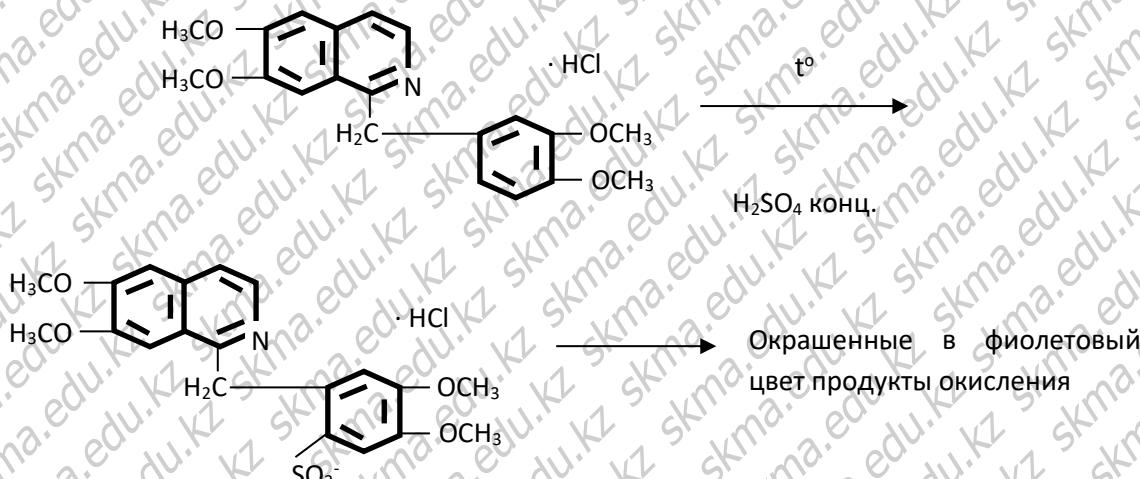
Drotaverini hydrochloridum

Папаверина гидрохлорид – соль слабого азотистого основания, не растворимого в уксусной кислоте. Поэтому при добавлении к раствору препарата раствора ацетата натрия выделяется осадок основания. Это испытание позволяет отличить папаверина гидрохлорид от солей более сильных оснований.

Папаверин взаимодействует с общеприменяемыми осадительными реактивами.

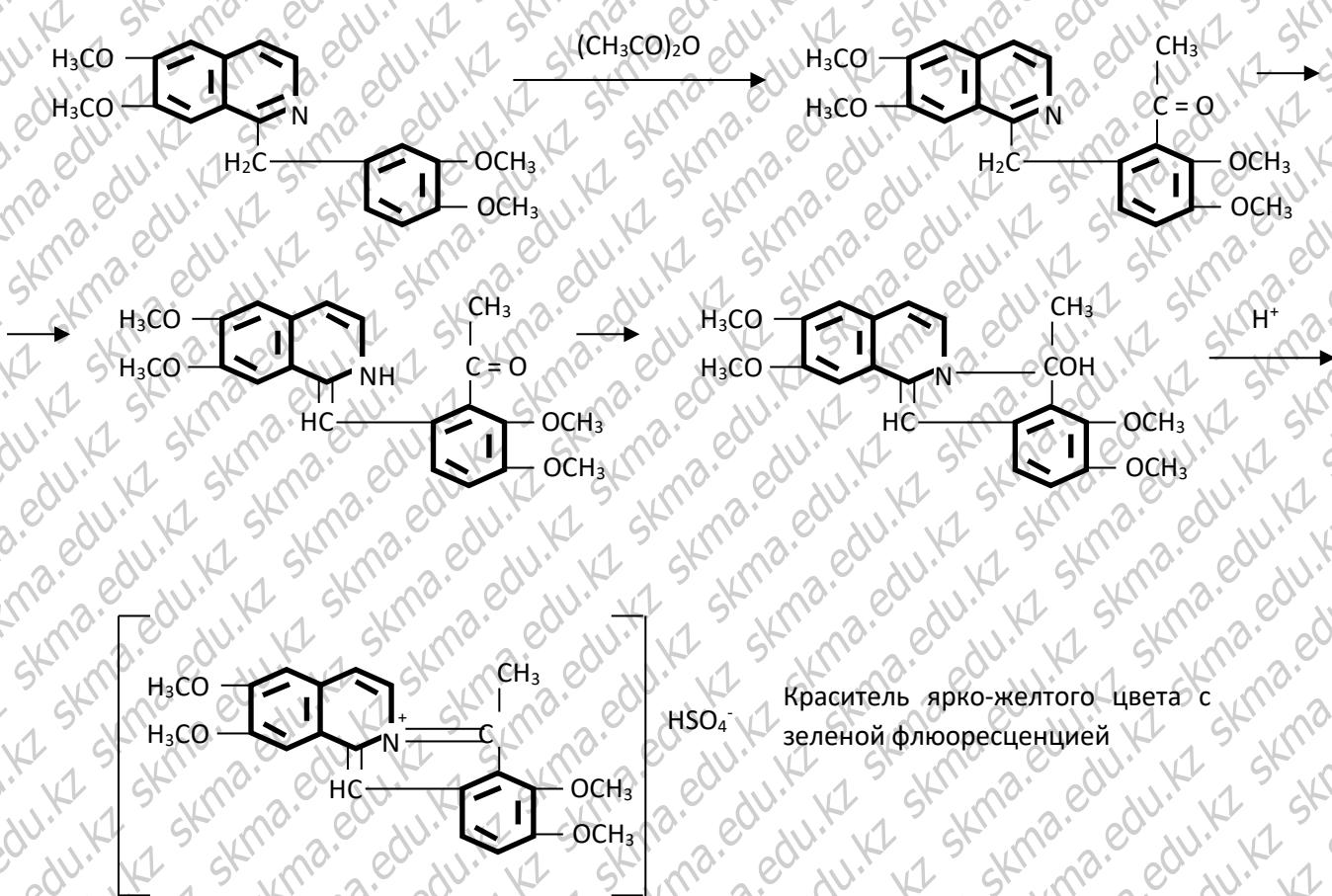
Восстановительные свойства папаверина гидрохлорида объясняются наличием в структуре 2 ароматических фрагментов, связанных метиленовой группой, а также 4 метоксидных групп. Лекарственное вещество легко окисляется на свету и в присутствии примеси ионов тяжелых металлов. Первыми продуктами окисления являются спирт папаверинол и кетон папаверинальдин (окисление происходит по метиленовому фрагменту).

При добавлении к папаверину гидрохлориду сильных окислителей и последующем нагревании образуются различно окрашенные продукты. Так, взаимодействие с кислотой азотной концентрированной приводит к появлению желтого окрашивания, переходящего в оранжево-красное при нагревании. Нагревание с концентрированной H_2SO_4 приводит к образованию продукта, окрашенного в фиолетовый цвет:



Известны и другие реакции окисления папаверина. При взаимодействии с реагентом Маки возникает желтое окрашивание, переходящее в оранжевое. Дальнейшее добавление бромной воды и раствора аммиака приводит к образованию грязно-фиолетового осадка, растворяющегося в этаноле с образованием раствора, окрашенного в фиолетовый или красно-фиолетовый цвет (реакция О.Н. Соболевой).

Одной из наиболее известных реакций на папаверин, включенной в некоторые национальные фармакопеи, является каролиновая проба: к порошку папаверина гидрохлорида добавляют концентрированную H_2SO_4 уксусный ангидрид и нагревают. Возникает ярко-желтое окрашивание с зеленой флюoresценцией:



Количественное определение папаверина гидрохлорида проводят в среде уксусного ангидрида и муравьиной кислоты; титрант – 0,1 М раствор кислоты хлорной.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	168 стр. из 130

Дротаверина гидрохлорид является синтетическим спазмолитиком, близким по химическому строению к папаверину, но с более выраженным спазмолитическими свойствами. Молекулу дротаверина можно рассматривать как продукт конденсации 6,7-диэтокситетрагидроизохинолина и 3,4-диэтоксибензальдегида. Препарат имеет характерный спектр поглощения в УФ-области.

Дротаверин проявляет более выраженные основные свойства, чем папаверин, поэтому для выделения основания из раствора препарата следует добавить раствор щелочи.

Как и папаверин, дротаверин обладает выраженными восстановительными свойствами. При добавлении к навеске препарата концентрированной H_2SO_4 с дальнейшим добавлением капли разведенной азотной кислоты возникает темно-коричневое окрашивание.

Количественное определение дротаверина гидрохлорида проводят так же, как и папаверина гидрохлорида.

Производные фенантренизохинолина

Большинство лекарственных веществ этой группы относится к подгруппе морфинана. К подгруппе апорфина относится апоморфина гидрохлорид.

Производные морфинана

Морфинан является частично гидрированным гидрированным октагидрофенантренизохинолином. Сочетание циклов A,B,C образует частично гидрированный фенантрен; C,D – гидрированный изохинолин; цикл D – пиперидин.

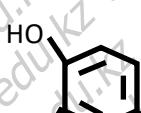
У **морфина** появляется еще один цикл, образованный эпоксигруппой и соседними атомами углерода. Наличие 5 асимметрических атомов углерода (5,6,9,13,14) придает соединению оптическую активность.

Кислотно-основные свойства морфина объясняются наличием третичного атома азота (центр основности) и фенольного гидроксила (центр кислотности). Основные свойства морфина выражены слабее, чем у амиака, а кислотные – несколько сильнее, чем у фенола.

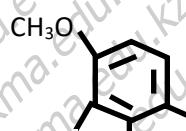
НД регламентирует как одно из испытаний подлинности морфина гидрохлорида взаимодействие его раствора с раствором амиака (выпадает белый осадок основания). Дальнейшее прибавление раствора натрия гидроксида приводит к растворению осадка (образование фенолята).

**Morphini
hydrochloridum**

$\cdot HCl \cdot 3H_2O$



Codeinum



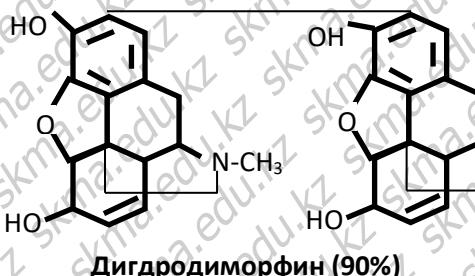


Как и соли других оснований, морфина гидрохлорид взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами.

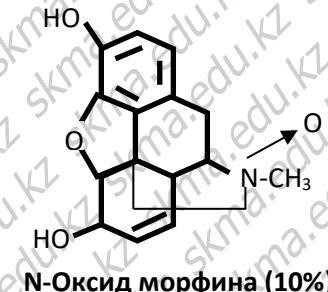
Выраженные восстановительные свойства обусловлены принадлежностью морфина к частично гидрированной системе фенантрена, а также наличием фенольного гидроксила и вторичной спиртовой группы.

Растворы морфина гидрохлорида очень легко окисляются, особенно на свету и в щелочной среде. Наибольшая устойчивость растворов препарата наблюдается при pH 2,5.

При свободном окислении морфина гидрохлорида образуются дегидродиморфин (псевдоморфин) и N-оксид морфина в соотношении 9:1.



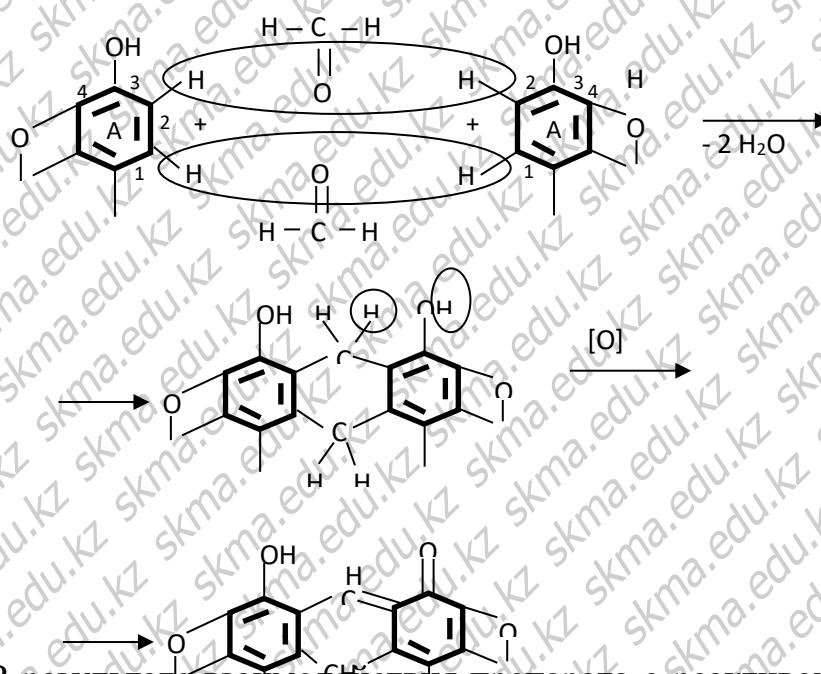
Дигидродиморфин (90%)



N-Оксид морфина (10%)

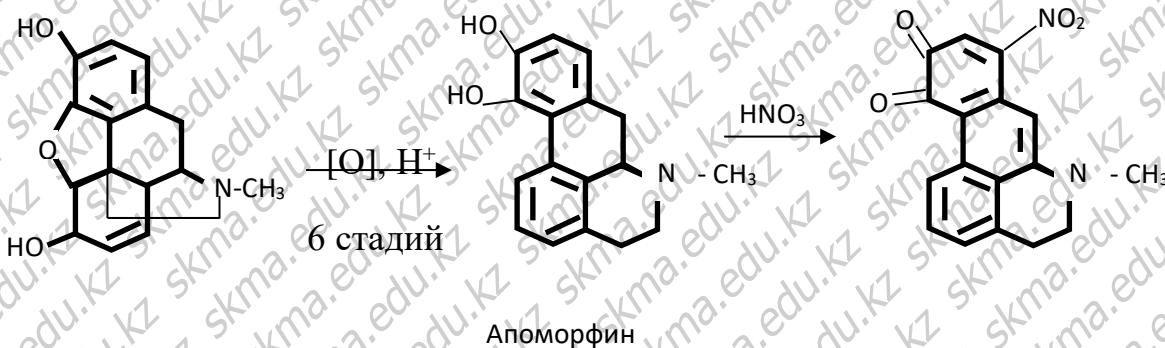
Взаимодействие морфина гидрохлорида и других препаратов группы морфина с сильными окислителями приводит к образованию различно окрашенных продуктов окисления.

НД в качестве испытаний подлинности морфина гидрохлорида приводит реакции препарата с реагентом Марки и с раствором молибдата аммония в концентрированной H_2SO_4 (реактив Фреде). При взаимодействии морфина с реагентом Марки образуется пурпурное окрашивание, переходящее в фиолетовое:



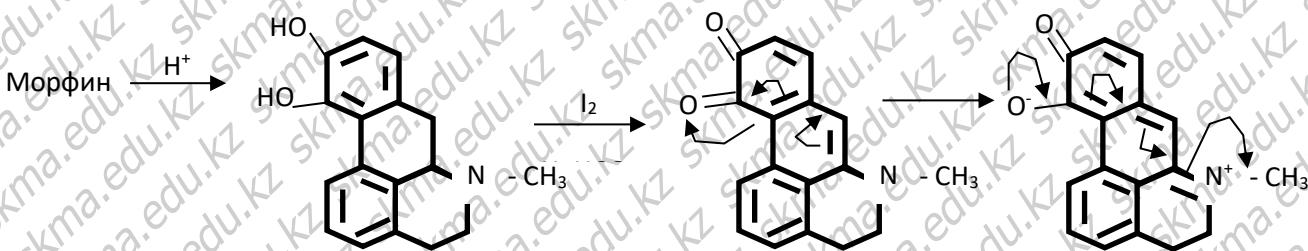
В результате взаимодействия препарата с реагентом Фреде появляется фиолетовое окрашивание, переходящее в синее и (при стяни) в зеленое.

Известны и другие (неофициальные) реакции морфина гидрохлорида с различными окислителями. Так, при взаимодействии с реагентом Эрдмана (смесь концентрированных серной и азотной кислот) образуется продукт красного цвета:

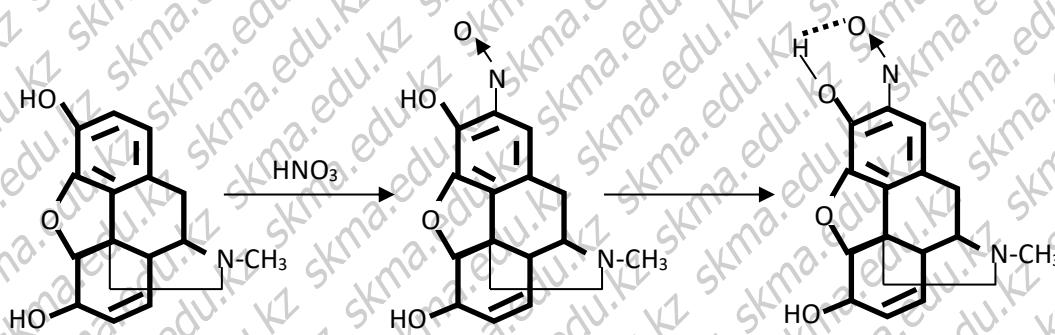


Окисление морфина реагентом Манделина (раствор ванадата аммония в концентрированной H_2SO_4) приводит к образованию продукта фиолетового цвета.

Окисление морфина раствором йода (реакция Пеллагри) проходит в 2 стадии. На 1-й морфин переводят в апоморфин нагреванием с концентрированной H_2SO_4 . Затем кислоту нейтрализуют и добавляют раствор йода и натрия гидрокарбонат. В результате образуется мезомерно стабилизированный красного цвета о-хинон:



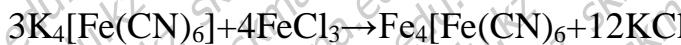
Реакция морфина с кислотой азотной концентрированной приводит к образованию оранжево-красного внутримолекулярного хелата:



При добавлении к раствору препарата раствора калия гексацианоферрата (III) образуются псевдоморфин и калия гексацианоферрат (II):



Дальнейшее прибавление раствора железа (III) хлорида приводит к образованию берлинской лазури синего цвета:



Известны реакции морфина гидрохлорида и другими окислителями.

Наличием в молекуле морфина фенольного и вторичного спиртового гидроксилов обусловлены характерные для этих функциональных групп реакции. Так, при взаимодействии раствора препарата с раствором железа (III) хлорида появляется сине-фиолетовое окрашивание (образование

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	172 стр. из 130

комплексного соединения по фенольному гидроксилю), быстро исчезающее из-за окисления морфина реагентом.

Как и другие фенолы, морфин вступает в S_E -реакции (галогенирование, азосочетание с солями диазония и др.).

Возможно окисление вторичного спиртового гидроксила до кетона с последующим образованием оксимов, гидразонов, семикарбазонов.

Морфин легко этерифицируется и по фенольному, и по вторичному спиртовому гидроксилям.

ГФ регламентирует также определение величины удельного вращения морфина гидрохлорида.

Количественное определение морфина гидрохлорида проводят методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ртути (II) ацетата.

Содержание **кодеина** в опии невелико, поэтому препарат получают полусинтетически – метилированием морфина. Особенностью кодеина, отличающей его от других алкалоидов и синтетических оснований, является растворимость в воде, чем связаны выраженные основные свойства препарата.

Структурным сходством кодеина с морфином можно объяснить взаимодействие препаратов с одинаковыми окислителями. Но различие в окрашивании получающихся продуктов реакций позволяет различать эти препараты.

Реакция кодеина с реагентом Марки приводит к образованию сине-фиолетового окрашивания, усиливающегося при стоянии.

С концентрированной H_2SO_4 в присутствии железа (III) хлорида как катализатора получается продукт синего цвета, переходящий после добавления небольшого количества разведенной азотной кислоты в красный.

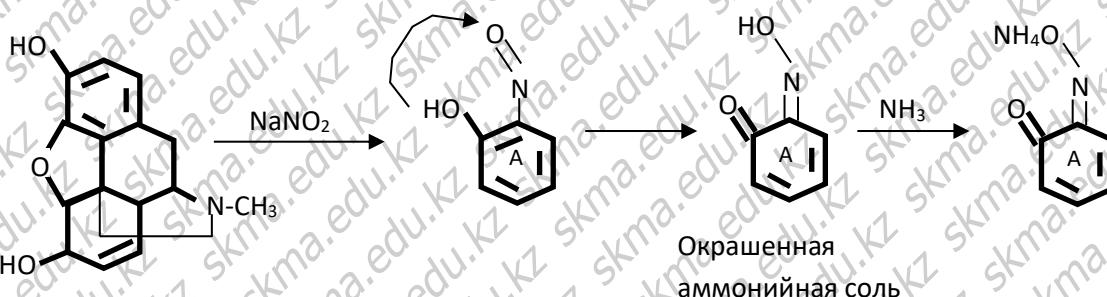
При реакции кодеина с концентрированной азотной кислотой возникает оранжевое окрашивание, переходящее в желтое.

С реагентом Фреде кодеин реагирует с образованием фиолетового окрашивания, а с реагентом Эрдмана – красного.

Как и морфин, кодеин легко этерифицируется по вторичному спиртовому гидроксилю.

Специфической примесью в кодеине (по НД – до 0,0001%) является морфин. Его примесь определяется в определенной навеске кодеина по реакции с раствором натрия нитрита в кислой среде и при последующем

добавлении раствора аммиака. Интенсивность возникшего при реакции окрашивания сравнивают с окрашиванием эталонного раствора морфина после взаимодействия с теми же реагентами:



Кодеин, являющийся метиловым эфиrom морфина по фенольному гидроксилу, в реакцию с натрия нитритом не вступает.

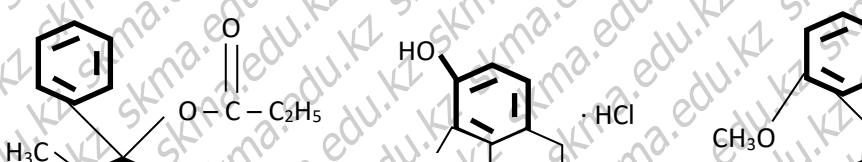
Количественное определение кодеина – ацидиметрия. Кодеин отличается от многих алкалоидов и синтетических оснований не только растворимостью в воде, но и силой основности. Значение pH водного раствора препарата находится в пределах 9,0. Это позволяет определять количественно кодеин методом кислотно-основного титрования в водной среде. Титрант – 0,1 М раствор кислоты хлороводородной, индикатор – метиловый красный.

Кодеина фосфат количественно определяют методом кислотно-основного титрования в неводной среде (растворитель – кислота уксусная ледяная; титрант – 0,1 М кислоты хлорной).

Этилморфина гидрохлорид анализируется в тех же условиях, что и морфина гидрохлорид и кодеин. При взаимодействии препарата с концентрированной H₂SO₄ в присутствии железа (III) хлорида как катализатора возникает зеленое окрашивание, переходящее в фиолетово-синее, а при добавлении 1 капли кислоты азотной разведенной – в красное.

Синтетические аналоги морфина по фармакологическому действию

С учетом степени социального зла, связанного с опиоидными анальгетиками, во многих лабораториях мира проводится большая работа по созданию синтетических аналогов морфина по фармакологическому действию. Одним из первых в этом ряду был синтезирован промедол, а сравнительно недавно – трамал:

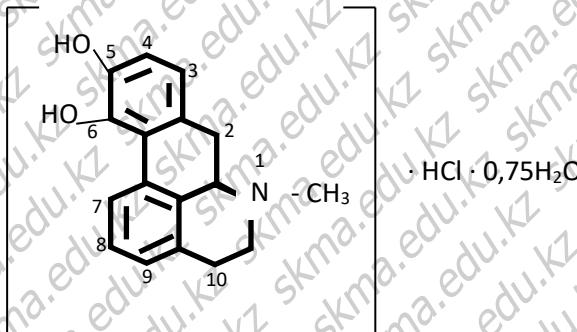


ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	174 стр. из 130

Сравнение приведенных структур показывает сходство химического строения промедола и трамала с таковым предшественником – морфина, хотя трамал не является даже гетероциклическим соединением. Следует, однако, что промедол и трамал действуют, по-видимому, на те же центры коры головного мозга, что и морфин. Поэтому их длительное применение также вызывает привыкание.

**Apomorphini
hydrochloridum**
5,6-диоксиапорфина
гидрохлорид

Производные апорфина

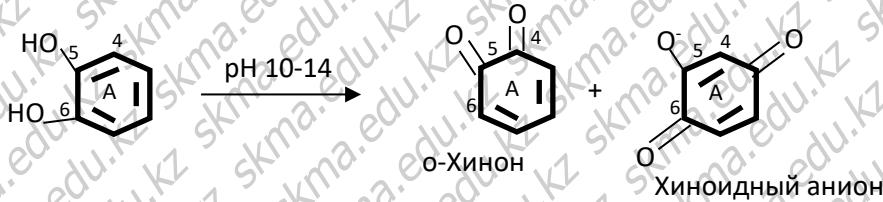


Апоморфин следует рассматривать как продукт промежуточного окисления морфина, с учетом внешнего вида и химических свойств

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	175 стр. из 130

препарата. Апоморфина гидрохлорид неустойчив при хранении, особенно на свету, и легко окисляется как в нейтральной, так и в кислой и щелочной среде.

Окисление в кислой и нейтральной среде (рН 2-7) приводит к образованию дикетона (реакция Пеллагри – см. выше), а в щелочной – к ортохинону (10%) и хиноидному аниону (70%):



Подлинность апоморфина гидрохлорида определяю взаимодействием препарата с азотной кислотой (см. Химизм нитрования морфина) и реакцией Пеллагри.

Другие реакции апоморфина связаны с его амфотерным характером и наличием в его молекуле 2 фенольных гидроксилов.

Количественное определение апоморфина гидрохлорида – кислотно-основное титрование в неводной среде.

Иллюстративный материал:

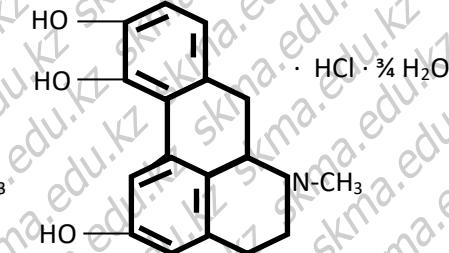
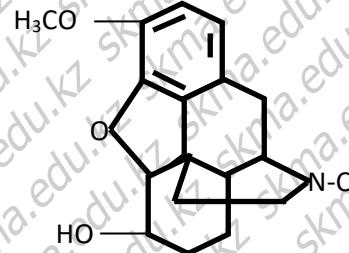
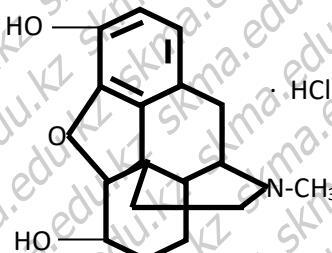
- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Классификация алкалоидов, производных изохинолина.
2. Способы получения из растительного сырья лекарственных препаратов, производных изохинолина по методу Каневской – Клячкиной.
3. Фармакопейные препараты производных бензилизохинолина, тетрагидроизохинолина и фенантренизохинолина.
4. Дайте сравнительную характеристику физическим свойствам изучаемых соединений.

5. Кислотно-основные свойства лекарственных препаратов, производных бензилизохинолина. Использование кислотно-основных свойств для анализа препаратов данной группы.
6. Стабильность препаратов в ряду производных бензилизохинолина. Требования к чистоте.
7. Напишите русские и латинские названия ниже перечисленных препаратов:



8. Сравнительная характеристика химической структуры с фармакологическим действием данных препаратов.
9. Окислительно-восстановительные свойства лекарственных препаратов, производных изохинолина.
10. Химизм реакции окисления при действии на препараты изучаемой группы сильных и слабых окислителей (реактивом Эрдмана, Пеллагри, азотной кислоты (разв.)).
11. Могут ли препараты, производные изохинолина вступить в реакцию с реактивом Марки? Ответ обоснуйте.
12. Напишите реакцию образования азокрасителя на лекарственные препараты, производные изохинолина.
13. Выделите общие химические реакции для лекарственных препаратов, производных изохинолина.
14. Отличительные реакции подлинности препаратов, производных изохинолина.
15. Обоснуйте наличие посторонних алкалоидов в морфине гидрохлорида и способы определения данных примесей.
16. Как определяется примесь морфина в кодеине, кодеина фосфате и этилморфина гидрохлорид?
17. Обоснуйте наличие специфических примесей в апоморфина гидрохлорид.
18. Предложите возможные фармакопейные и нефармакопейные методы количественного определения лекарственных препаратов производных изохинолина.
19. Для ... препарата характерна гидроксамовая проба.
 - а) морфина гидрохлорид;
 - б) кодеин;
 - в) глауцина гидрохлорид;

г) этилморфина гидрохлорид.

20. Для ... характерна реакция этерификации с уксусным ангидридом.

- а) морфина гидрохлорид;
 - б) этилморфина гидрохлорид;
 - в) апоморфина гидрохлорид;
 - г) кодеина фосфат;
 - д) глауцина гидрохлорид.

21. Реакция с магнезиальной смесью является отличительной для препарата

6

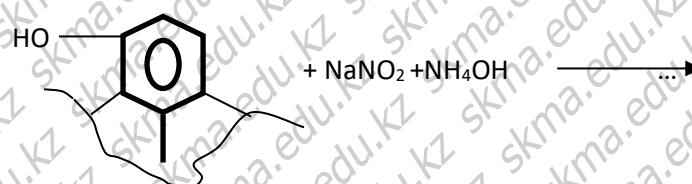
- а) морфина гидрохлорид;
 - б) этилморфина гидрохлорид;
 - в) папаверина гидрохлорид;
 - г) глауцина гидрохлорид;
 - д) кодеина фосфат:

22. Реакция образования берлинской лазури является специфичной для ...

22. Реакции образования солей:

 - а) морфина гидрохлорид;
 - б) этилморфина гидрохлорид;
 - в) кодеин;
 - г) глауцина гидрохлорид;
 - д) Но-шпа.

23. Продолжите химизм реакции:



Для какого препарата характерна данная реакция?

12-лекция

Тема: Производные пиримидина

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных пиримидина, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Классификация ЛС, производных пиrimидина. Связь химической структуры с фармакологическим действием в ряду.
 2. Производные пиrimидин-2,4,6-триона. Требования к качеству, методы анализа.
 3. Производные пиrimидин-2,4-диона. Физические и химические свойства, контроль качества.

Лекарственные вещества данного класса являются производными гетероцикла пиримидина – 1,3-диазина:



Пиримидин является составной частью многих природных соединений, таких как алкалоиды, витамины, нуклеиновые кислоты, и лекарственных препаратов, производных барбитуровой кислоты – циклических уреидов (пиримидин-2,4,6-триона), производных урацила (пиримидин-2,4-диона), производные 4-аминопиримидин-2-она, производные пиримидин-4,6-диона.

Несмотря на общность гетероциклической системы, эти две группы препаратов обладают совершенно разными фармакологическими свойствами. Введение в молекулу различных функциональных групп в положения 1, 5, 6 лекарственных препаратов производных пиримидина – 2,4-диона (урацил) придают определенную направленность фармакологического действия. Фторурацил, фторафур применяются при злокачественных опухолях

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	179 стр. из 130

желудка, других органов желудочно–кишечного тракта. Метилурацил – стимулятор лейкопоэза, при применении наружу оказывает противовоспалительное, регенрационное, ранозаживляющее действие.

Производные 2, 4, 6-триона – барбитал, фенобарбитал, тиопентал–натрий, гексенал, бензонал – препараты снотворного действия. В небольших дозах оказывают седативное, в средних – снотворное, в больших – наркотическое действие. Гексамидин – производное пиримидин-4,6-диона, применяется как противоэпилептическое средство. Фармакологические свойства и продолжительность действия зависят от физических и химических свойств и радикалов в 1, 3, 5 положениях.

Пиримидин – слабое основание, растворим в воде; Тпл 22,5 ° С, температура кипения 124 ° С. В медицине самостоятельного применения не имеет.

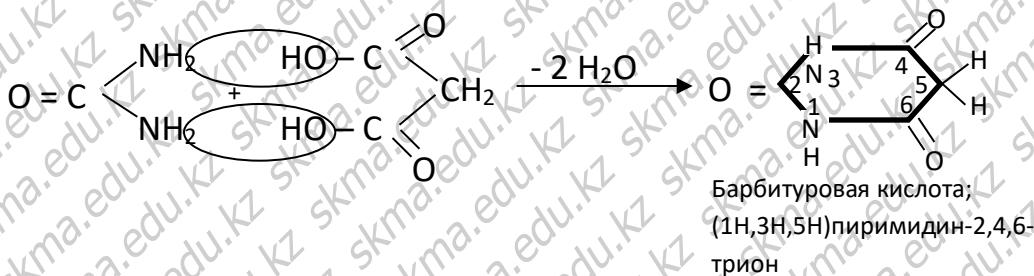
Фрагмент пиримидина является составной частью некоторых жизненно необходимых биологически активных веществ, например нуклеотидов, витаминов группы В. К веществам класса пиримидина относятся и многие синтетические лекарства, не являющиеся копиями природных соединений, а производных барбитуровой кислоты в природе вообще нет.

Большинство синтетических ЛС производных пиримидина можно разделить на 4 подгруппы: производные (1Н, 3Н, 5Н)пирамидин-2,4,6-триона (барбитураты), пиримидин-4,6-диона, пиримидин-2,4-диона (урацила) и пиримидин-2-она (цитозина).

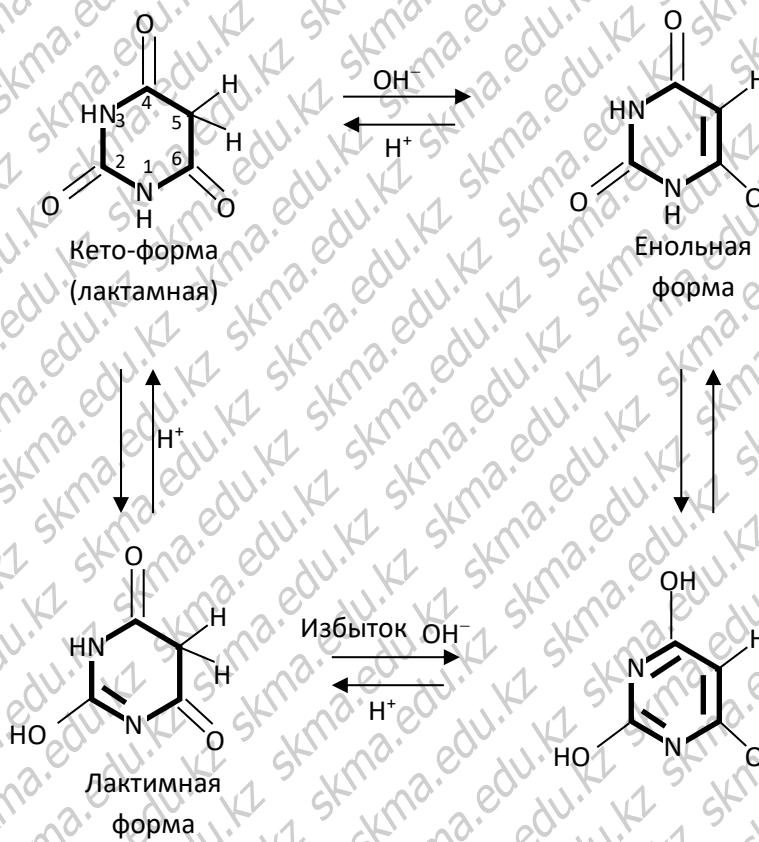
Производные пиримидин-2,4,6-триона

По фармакологическому эффекту барбитураты разделяются на снотворные (барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал); наркозные (гексенал, тиопентал-натрий); противосудорожные (бензонал, фенобарбитал).

В основе структуры данных ЛС лежит барбитуровая кислота, являющаяся продуктом конденсации мочевины и малоновой кислоты:



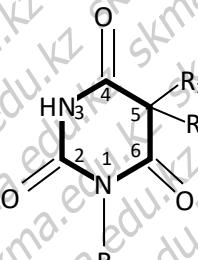
Барбитуровая кислота является циклическим уреидом, для которого возможны 2 типа изомерии: 1) кето-енольная и 2) лактим-лактамная:



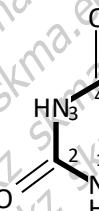
Производные кислоты барбитуровой представляют собой ее 5,5-дизамещенные формы, способные к лактим-лактамной таутомерии. Эта способность позволяет иметь 2 типа лекарственных веществ данной группы:

- 1) в кислотной форме – лактамной;
- 2) в солевой форме – лактимной, водорастворимой.

Производные лактамной формы барбитуровой кислоты
 Лекарственные вещества, относящиеся к этой подгруппе, имеют общую формулу:



Общие свойства лекарственных веществ лактамной формы кислоты барбитуроидной представлены в таблице.



Барбитал – Barbitalum.

5,5-диэтилбарбитуроная кислота или

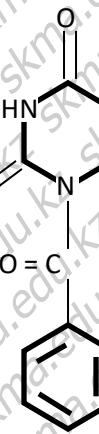
5,5-диэтил-2,4,6-(1H,3H,5H)пиримидин



Фенобарбитал – Phenobarbitalum.

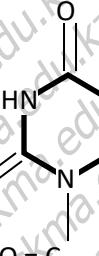
5-Этил-5-фенилбарбитуроная кислота или

5-этил-5-фенил-2,4,6-(1H,3H,5H)пиримидин



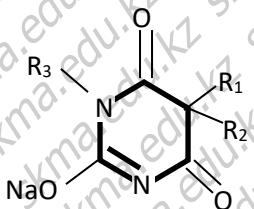
Бензонаал – Benzonalum.

1-Бензоил-5-этил-5-фенилбарби-
туроная кислота

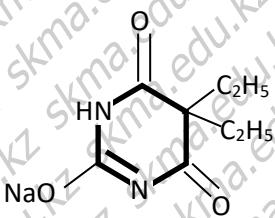


Бензобамил – Benzobamilum.

Препарат лактимной (водорастворимой) формы барбитуратов имеют общую формулу:



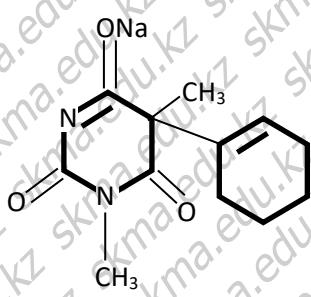
Общие их свойства приведены в таблице.



Барбитал-натрий – Barbitalum-natrium

5,5-Диэтилбарбитурат натрия или

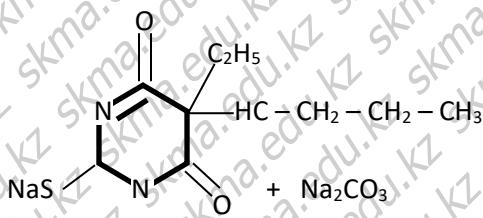
5,5-диэтил-2,4,6(1Н,3Н,5Н)пиримидин-триона мононатриевая соль



Гексенал-Хексеналум.

1,5-Диметил-5-(циклогексен-1-ил)-барбитурат натрия или

1,5-Диметил-5-(циклогексан-1-ил)-2,4,6(1Н,3Н,5Н)пиримидинтриона мононатриевая соль



Тиопентал-натрий - Thiopentalum-natrium.

Смесь натриевой соли 5-этил-5-(1-метилбутил)-2-тиобарбитуровой кислоты с безводным карбонатом натрия

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	183 стр. из 130

Физические и химические свойства. Барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал и бензонал – белые кристаллические порошки; гексенал – белая пенообразная масса; тиопентал-натрий – пенообразная масса или порошок желтого или зеленоватого цвета.

Препараты кислотной (лактамной) формы очень мало растворимы или практически не растворимы в воде; растворимы в спирте; эфире, хлороформе; легко растворимы в разбавленных растворах щелочей и карбонатов.

Лекарства солевой (лактимной) формы легко растворимы в воде.

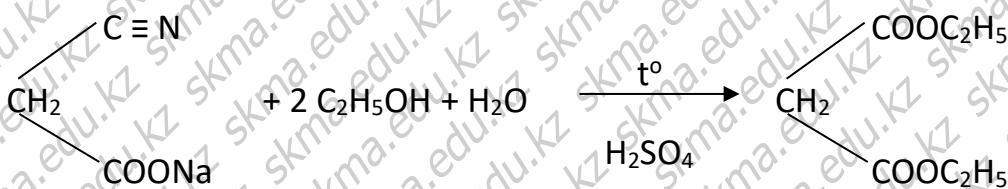
Препараты кислотной формы характеризуются четкой $T_{\text{пл}}$.

Все барбитураты имеют характерные спектры поглощения в УФ- и ИК-областях.

Общая схема синтеза. Синтез барбитуратов включает несколько стадий.

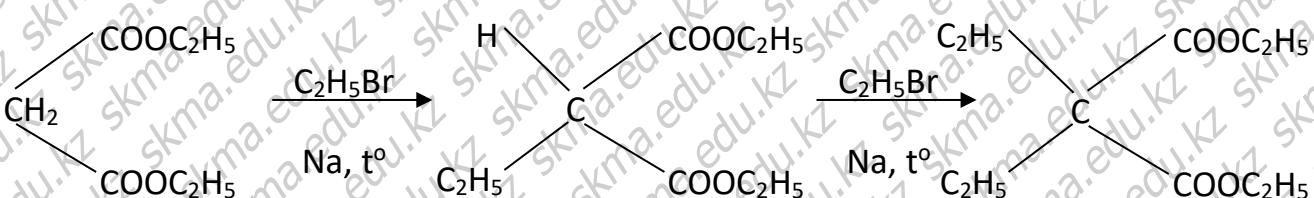
1. Получение диэтилового эфира малоновой кислоты

Малоновая кислота легко декарбоксилируется, поэтому на 1-й стадии получают ее диэтиловый эфир из натриевой соли циануксусной кислоты при действии на нее этиловым спиртом в кислой среде:



2. Введение соответствующих заместителей в метиленовую группу.

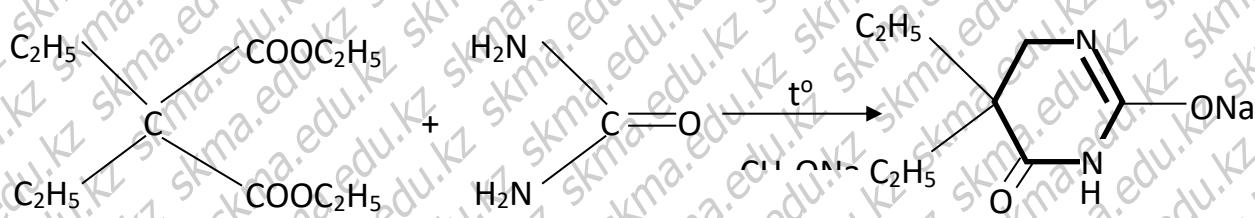
Существует несколько способов получения замещенных малоновых кислот. Согласно одному из них, соответствующие алкил- (или арил-) бромиды нагревают с полученным на 1-й стадии диэтиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии натрия. Так, для получения барбитала действуют этилбромидом:



ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	184 стр. из 130

Образующаяся на этой стадии часть моноэтилзамещенной малоновой кислоты может далее конденсироваться с мочевиной с образованием моноэтилбарбитуроной кислоты, наличие которой проверяется в барбитале в соответствии с требованиями НД.

3. Конденсация с мочевиной:

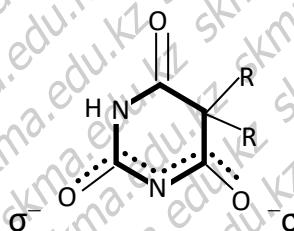


Реакция проводится в присутствии метилата натрия, поэтому препарат может содержать в качестве примеси метиловый спирт.

Далее на натриевую соль барбитала действуют разбавленной кислотой серной, переводя его в кислотную форму.

При получении солевой формы препарата на барбитал действуют разбавленным раствором натрия гидроксида. Поэтому в барбитал-натрии и других препаратах лактимной формы в качестве примеси определяют свободную щелочь.

Химические свойства и характерные типы реакций. Кислотные свойства. Вследствие лактам-лактимной таутомерии барбитураты являются слабыми кислотами или солями слабых кислот. При образовании солевой формы отрицательный заряд делокализуется с образованием амбидентного иона, так как образующаяся система более выгодна энергетически:



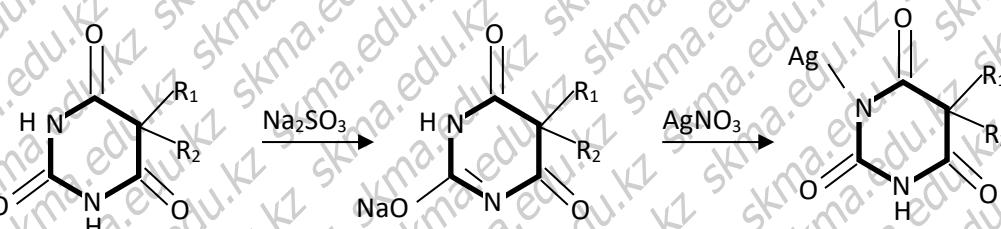
ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	185 стр. из 130

Катион металла может присоединяться как к атому кислорода, так и к атому азота. В соответствии с теорией Пирсона, жесткие кислоты (Na^+ , K^+ , Mg^{2+}), являющиеся акцепторами пары электронов, соединяются с жесткими основаниями (OH^- , RO^-), а мягкие кислоты (Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+}) - с мягкими основаниями (атом азота в пурине или в аминогруппе). Поэтому натриевые соли барбитуратов следует писать связанными через атом кислорода (в солях серебра или меди атомы металла связаны с атомом азота).

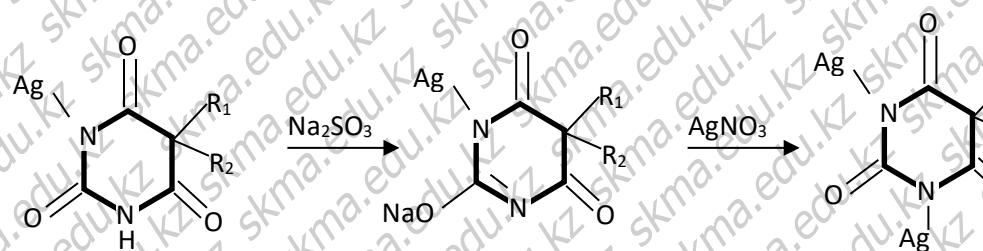
Барбитураты, обладая свойствами NH-кислот, вступают в реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов (Co^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{2+}). Реакцию с солями кобальта ГФ использует для установления подлинности всех барбитуратов, кроме тиопентал-натрия. Испытание проводят в спиртовой среде (для предотвращения гидролиза комплексной соли) с добавлением хлорида кальция, способствующего образованию более устойчивого комплекса. Препараты лактамной (кислотной) формы предварительно переводят в лактимную (солевую) форму добавлением эквивалентного количества (без избытка!) 0,1 М раствора натрия гидроксида. Данная реакция является общегрупповой, так как все барбитураты образуют одинаково окрашенные в сине-фиолетовый цвет комплексные соли.

Взаимодействие барбитуратов с сульфатом меди приводит к различно окрашенным комплексным соединениям, что делает испытание более специфичным. НД регламентирует комплексообразование с сульфатом меди для определения подлинности всех лекарственных препаратов группы барбитуратов. Успешное проведение реакций (как при получении комплексов с солями кобальта) зависит от тщательного соблюдения условий конкретных методик.

С солями серебра барбитураты образуют нерастворимые соли белого цвета. Барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал реагируют с нитратом серебра в 2 стадии: 1) образование монозамещенной серебряной соли, растворимой в избытке карбоната натрия; 2) получение нерастворимой дизамещенной соли при добавлении избытка реагента:

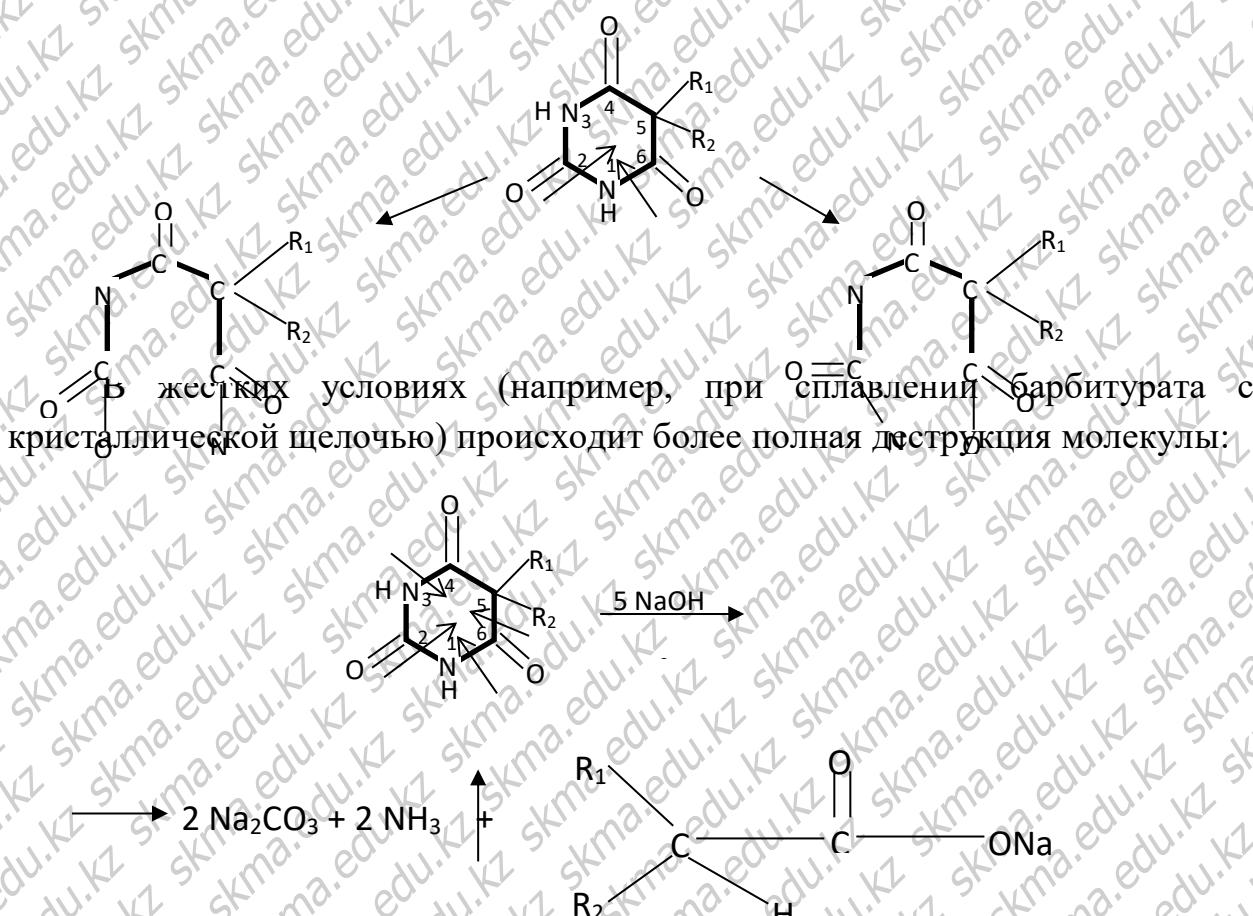


Постепенное прибавление по каплям раствора нитрата серебра приводит к помутнению, исчезающему при встряхивании. Дальнейшее добавление реактива приводит к образованию белого осадка двузамещенной соли:



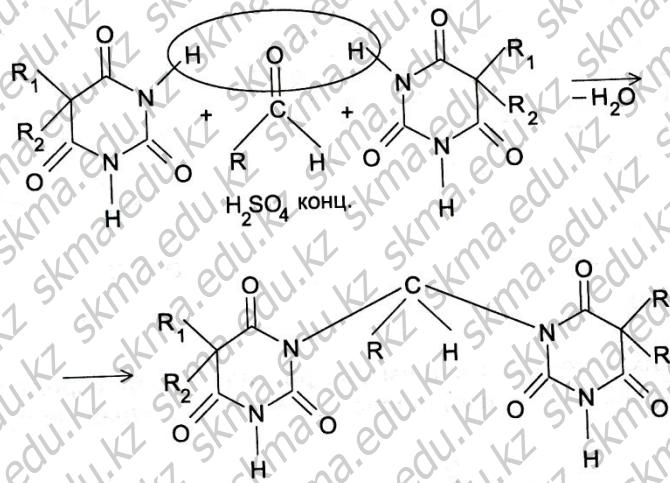
Бензонал и гексенал образуют монозамещенные нерастворимые серебряные соли белого цвета.

Гидролитическое расщепление. Общим свойством барбитуратов как циклических уреидов является их способность к гидролитическому расщеплению в различных условиях. Так, в относительно мягких условиях (например, при длительном хранении в присутствии влаги и при повышенной температуре), возможен разрыв амидных связей в 1 – 2-м и 1 – 6-м положениях с образованием уровых кислот:



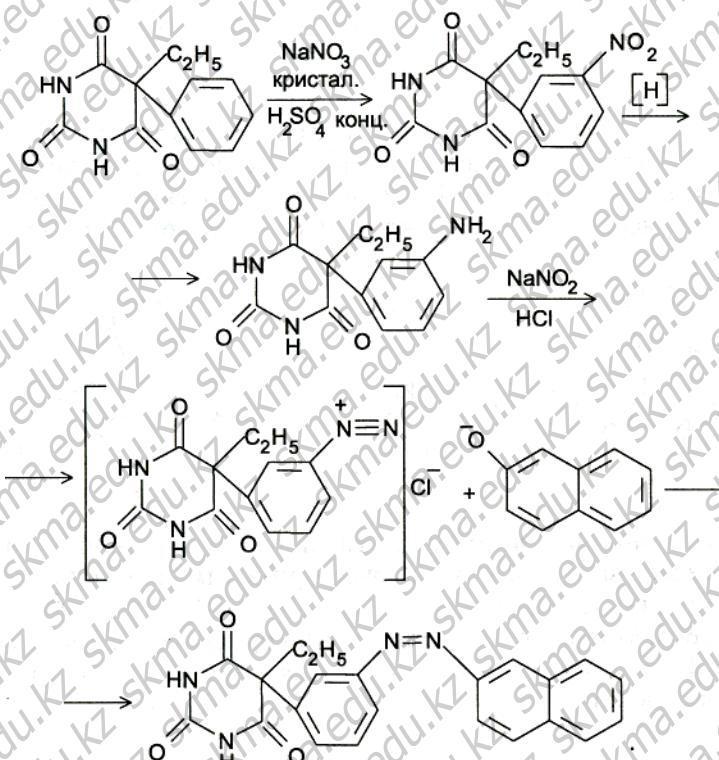
Добавление к продуктам реакции избытка соляной кислоты приводит к образованию углекислого газа и дизамещенной уксусной кислоты с характерным запахом.

Конденсация с ароматическими альдегидами. Барбитураты способны к конденсации с альдегидами в присутствии концентрированной H_2SO_4 как водоотнимающего и окислительного реагента. При выборе соответствующего альдегида и условий можно получить специфически окрашенные продукты, позволяющие идентифицировать отдельные лекарственные вещества. С формальдегидом фенобарбитал образует продукт розового цвета, а барбитал – желтого. В качестве реагента использует также различные ароматические альдегиды, например, п-диметиламинонбензальдегид.

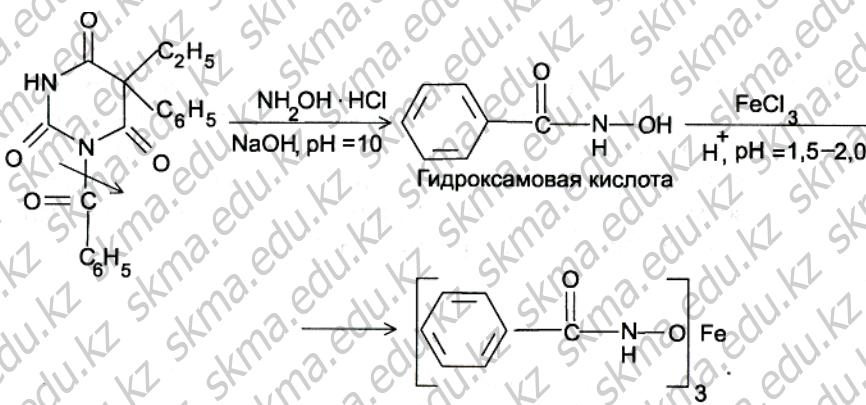


Частные реакции. Частные реакции обусловлены особенностями химического строения отдельных лекарственных веществ группы барбитуратов, главным образом наличием заместителей в 1-м и 5-м положениях.

Фенобарбитал имеет в 5-м положении фенильный радикал, по которому возможны S_E-реакции, например нитрование с последующим восстановлением нитрогруппы, диазотированием с азосочетанием:



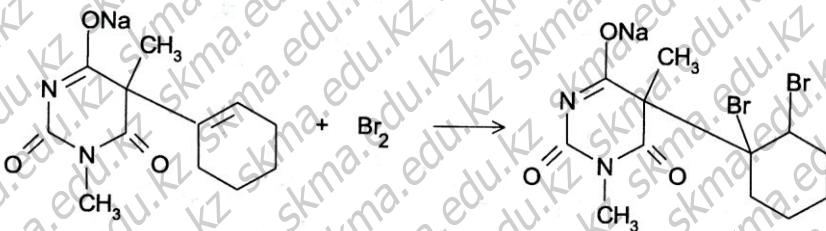
Фрагмент бензойной кислоты в бензонале открывают после гидролиза взаимодействием с солями трехвалентного железа (появляется осадок оранжево-желтого цвета). По амидной группе препарат вступает в реакцию гидроксамовой пробы:



Гидроксаматы железа представляют собой растворы красно-фиолетового цвета, а гидроксаматы Cu²⁺ - осадок бирюзового цвета.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	189 стр. из 130

Гексенал с фрагментом циклогексена в молекуле способен к реакциям присоединения и поэтому обесцвечивает бромную воду:

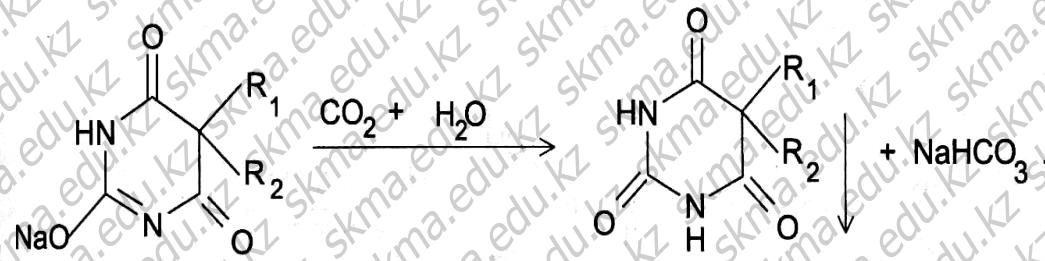


В тиопентале натрия атом сульфидной серы можно обнаружить по черному осадку, образующемуся при взаимодействии препарата с солями тяжелых металлов.

У препаратов лактимной (солевой) формы определяют ионы натрия и Т_{пл} кислотных форм после осаждения последних раствором соляной кислоты.

Контроль чистоты. Испытания на чистоту препаратов группы барбитуратов обусловлены их химическими свойствами и способами синтеза. Определение прозрачности проводят как для солевых, так и для кислотных форм барбитуратов. При испытании прозрачности кислотных форм используют их растворимость в карбонате натрия. Некоторые полупродукты синтеза и сопутствующие вещества не растворяются в карбонатах.

Изменение этого показателя для солевых форм обусловлено их возможным взаимодействием с оксидом углерода (IV) и влагой воздуха с образованием при этом нерастворимой кислотной формы:

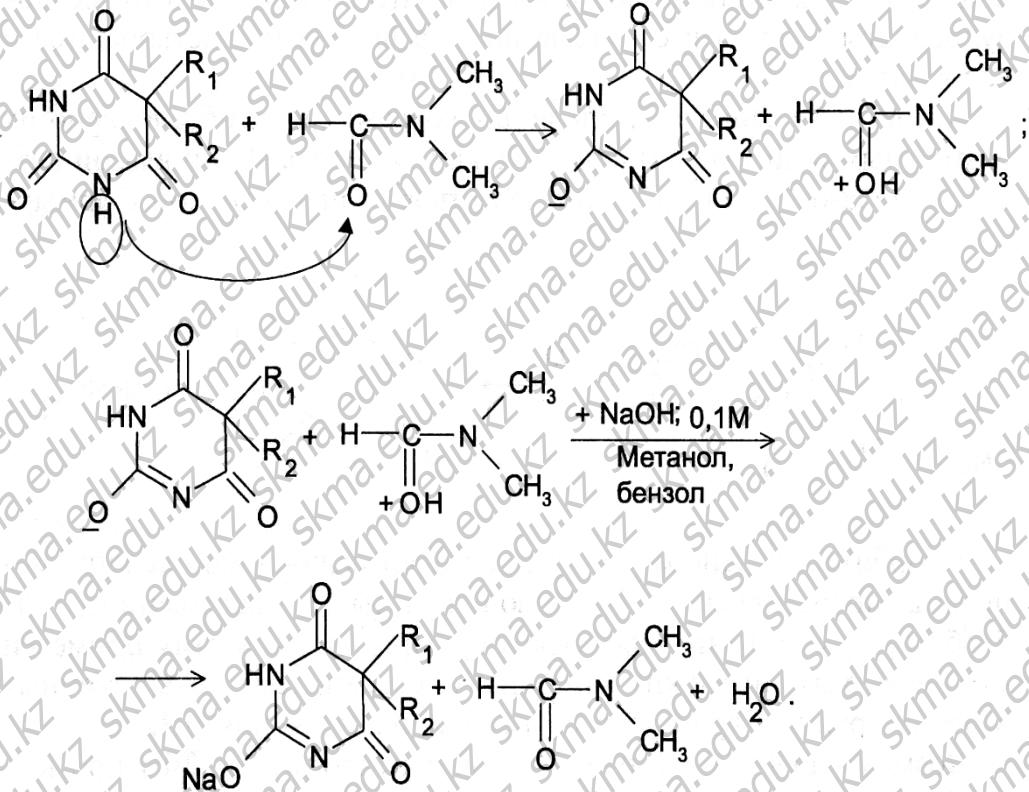


У барбитала и фенобарбитала проверяют наличиеmonoалкизамещенных производных барбитуровой кислоты (соответственно, этил-барбитуровой и фенилбарбитуровой). При наличии этих примесей с более выраженным кислотными свойствами, чем у лекарственных веществ группы барбитуратов, изменяются значения pH.

Возможную (допустимую до регламентированной ГФ) примесь свободной щелочи определяют титрованием в определенных условиях у препаратов солевой формы.

В гексенале и тиопентал-натрии определяют допустимую до определенного предела примесь метанола. Последний попадает в препарат при синтезе на стадии конденсации мочевины с дизамещенной малоновой кислотой, где в качестве катализатора используют метилат натрия. При определении примеси метанол окисляют перманганатом калия до формальдегида, который далее конденсируют с кислотой хромотроповой. Сравнивают интенсивность окраски образовавшегося продукта с эталонным раствором.

Методы количественного определения. Препараты лактамной (кислотной) формы количественно определяют методом кислотно-основного титрования. В качествеprotoфильного растворителя используют диметилформамидом. Титрант – 0,1 М раствор натрия гидроксида в смеси метанола и бензола; индикатор – тимоловый синий:



При количественном определении фенобарбитала лекарственное вещество растворяют в ацетоне или спирте, прибавляют необходимое количество воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	191 стр. из 130

присутствии индикатора тимолфталеина. Применение данной методики показывает, что фенобарбитал обладает достаточно выраженным кислотными свойствами и может достоверно количественно определяться и в водной среде. Ацетон (или спирт) препятствует гидролизу образующейся при титровании соли.

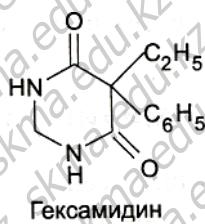
Препараты солевой формы количественно определяют ацидиметрически. Навеску препарата растворяют в свежепрокипяченной воде (для удаления следов углекислоты) и титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты в присутствии индикатора метилового оранжевого до розового окрашивания. При наличии в препарате свободной щелочи (определяемой при испытании на чистоту) из найденного процентного содержания вычитают процентное содержание свободной щелочи, умноженное на соответствующий для каждого препарата коэффициент.

Другими методами количественного определения барбитуратов являются аргентометрия (в прямом и обратном вариантах) и гравиметрия. Гексенал можно определить количественно броматометрически по фрагменту циклогексена.

Для количественного определения индивидуальных препаратов группы барбитуратов и особенно для их лекарственных форм применяют физико-химические методы анализа (ВЭЖХ, спектрофотометрия).

Производные пиrimidin-4,6-диона

К данной группе лекарственных веществ относится препарат гексамидин – Hexamidinum, являющийся 5-этил-5-фенилгексагидро-пиrimидиндионом-4,6:



По химической структуре гексамидин близок к фенобарбиталу, но не является барбитуратом, так как в его молекуле отсутствует фрагмент мочевины. Модификация молекулы привела к созданию препарата с

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	192 стр. из 130

выраженным противосудорожным действием и меньшим, чем у фенобарбитала, снотворным эффектом. Лекарственная форма – таблетки.

Физические и химические свойства. По внешнему виду гексамидин представляет собой белый кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, эфире и бензоле, мало растворим в спирте и ацетоне.

Химические свойства и реакции подлинности. Обладая амидными группами, гексамидин проявляет *кислотные свойства*. Однако выражены они слабее, чем у фенобарбитала, являющегося имидом. Гексамидин растворяется в щелочах, но образующиеся соли неустойчивы. Из-за слабо выраженных кислотных свойств препарат не образует характерных комплексных соединений с солями тяжелых металлов.

Гидролитическое расщепление. Как и другие амиды, гексамидин подвержен гидролитическому расщеплению, которому способствуют повышение температуры и щелочная среда. Испытание подлинности по ГФ проводят при нагревании порошка препарата с кристаллическим гидроксидом натрия. Выделяющийся при реакции аммиак окрашивает влажную лакмусовую бумагу в синий цвет.

Другим продуктом гидролиза является формальдегид, образующийся из метиленовой группы. При нагревании навески порошка препарата с раствором динатриевой соли хромотроповой кислоты в присутствии серной кислоты появляется сиреневое окрашивание. Аналогично выделяют формальдегид при гидролизе: гексаметилентетрамин, стрептоцид растворимый, дихлотиазид.

Количественное определение. Кислотные свойства гексамидина выражены в значительно меньшей степени, чем у фенобарбитала, поэтому применение кислотно-основного титрования для количественного определения препарата некорректно. Гексамидин количественно определяют по содержанию азота методом Кельдаля.

Производные пиримидин-2,4-диона (урацила)

Урацил и его гомолог Тимин являются нуклеиновыми основаниями, входящими в состав нуклеиновых кислот в виде нуклеозидов и нуклеотидов. На основе урацила и Тимина путем модификации их структуры синтезирован ряд лекарственных веществ, являющихся метаболитами (метилурацил) и антиметаболитами (фторурацил, фторафур, цитарabin) нуклеиновых

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 193 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

оснований. Препараты-антиметаболиты ингибируют синтез ДНК и применяются как противоопухолевые средства.

Физические и химические свойства. Метилурацил, фторафур, цитарабин и азидотимидин – белые порошки; для фторурацила допускается желтоватый оттенок.

В лактамной (кислотной) форме препараты мало растворимы в воде, а в виде натриевых солей – легко растворимы.

Все указанные препараты имеют четкие интервалы температуры плавления (в лактамной форме), характерные ИК- и УФ-спектры поглощения.

Кислотно-основные свойства

Как и другие имиды, лекарственные вещества группы пиримидин-2,4-диона являются NH-кислотами. В кислотной форме указанные препараты применяют в пероральных лекарственных формах, а в солевой – в растворах для инъекций и инфузиях.



Phthorafurum

N-(2-Фуранидил)-5-фторурацил

Phthoruracylum

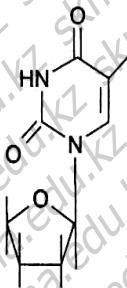
2,4-Диоксо-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидропиримидин

Methyluracilum

2,4-Диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин

Фторурацил – Phthoruracilum.

2,4-Диоксо-5-фторпиримидин или 5-



Phthorafurum

N-(2-Фуранидил)-5-фторурацил

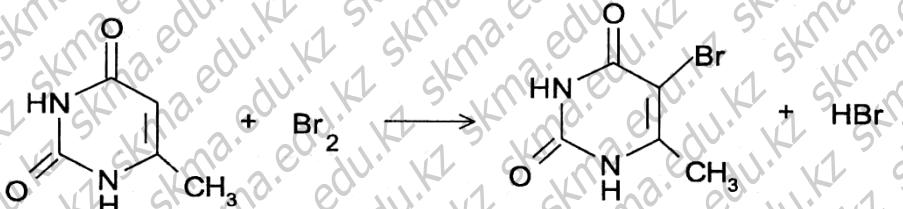
ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 194 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Подобно другим NH-кислотам (например, барбитуратам) лекарственные вещества группы урацила взаимодействуют с солями Cu^{+2} и Co^{+2} с образованием окрашенных осадков, а с солями Ag^+ - белого осадка.

Однако по силе кислотных свойств препараты группы урацила уступают угольной. Поэтому соприкосновение растворов натриевых солей препаратов группы урацила с оксидом углерода (IV) может привести к образованию нерастворимых кислотных форм и, следовательно, к нарушению прозрачности растворов.

Реакции гидролитического расщепления. Как и барбитураты, препараты группы урацила подвержены разложению с разрывом амидных связей. Процесс ускоряется при повышении температуры и в присутствии щелочей. Нагревание препаратов с концентрированным раствором натрия гидроксида (в результате чего образуется аммиак, обнаруживаемый посинению влажной лакмусовой бумаги) можно использовать для определения подлинности и количественного определения указанной группы препаратов методом Къельдаля.

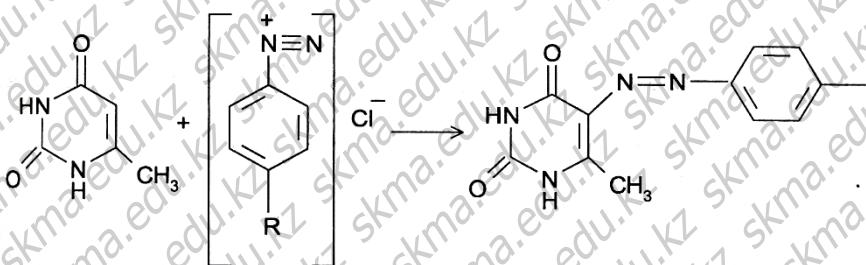
Реакции электрофильного замещения. Препараты группы урацила взаимодействуют с бромом с образованием соответствующих бромпроизводных. Реакцию для определения подлинности индивидуального метилурацила в порошке и в мази.



Данную реакцию можно использовать и для количественного броматометрического количественного определения метилурацила и других препаратов группы урацила.

К S_{E} -реакциям относится и образование азокрасителя с солями диазония:

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	195 стр. из 130

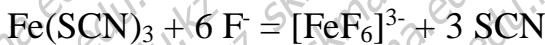


Данной реакцией определяют подлинность метилурацила в мази.

Частные реакции. У фторурацила и фторафура подтверждают наличие связанного фтора после минерализацию. При сухой минерализации навеску препарата прокаливают со смесью для спекания, содержащую карбонат натрия и нитрат калия (1:1), остаток растворяют в воде и добавляют раствор хлорида кальция. Выпадает белый осадок кальция фторида:



После сжигания в атмосфере кислорода фторид-ионы, поглощенные раствором пероксида водорода, обесцвечивают красного цвета раствор железа (III) тиоцианата:



Часто наличие фторид-ионов доказывают с помощью цирконий-ализаринового реактива. При этом красный цвет цирконий-ализаринового комплекса переходит в желтый (ализарин).

Чистота. Примесь урацила и близких по строению веществ определяют с помощью ВЭЖХ и ТСХ. Примесь свободных фторидов обнаруживают на ион-селективных электродах. Контролируют также прозрачность и цветность растворов препаратов группы урацила.

Количественное определение. Общими методами количественного определения препаратов группы урацила являются:

- 1) кислотно-основное титрование в неводных средах;
- 2) косвенный метод нейтрализации;
- 3) аргентометрия;
- 4) броматометрия;
- 5) физико-химические методы (спектрофотометрия, ФЭК, ВЭЖХ и др.).

Иллюстративный материал:

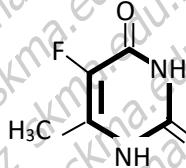
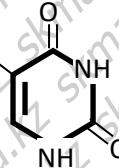
- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Классификация ЛС, производных пиримидина в зависимости от заместителей.

2. Напишите латинские и рациональные названия следующих препаратов:



3. Общие методы синтеза производных пиримидин-2,4-диона и фторурацила. Применение и хранение.

4. Исходя из способов получения, выберите правильный ответ: препарат – примесь:

1. Фторурацил
2. Фторафур
3. метилурацил

- a) 5-фторурацил
- б) метилфтурацил
- в) тиофторурацил

Методы их обнаружения и условия проведения.

5. Кислотно-основные свойства производных примидин-2,4-диона.

6. Напишите реакции обнаружения ковалентно-связанного атома фтора во фторурациле. Условия проведения реакции.

7. На каких химических свойствах основаны методы количественного определения фторурацила? Напишите уравнения реакций.

8. На каких химических свойствах основаны методы количественного определения фторафура и метилурацила? Напишите уравнения реакций.

9. Исходя из рационального названия, напишите структурную формулу и латинское название следующих препаратов:

- а) 1,5-диметил-5-(циклогексен-1-ил)-барбитурат натрия
- б) 5,5-диэтилбарбитуровая кислота;
- в) 5,5-диэтилбарбитурат натрия;
- г) 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота;
- д) 1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота;
- е) 5-этил-5-фенилгексагидропиримидин-4,6;
- ж) [1-(2-гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил цитозин]

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	197 стр. из 130

10. Исходя из химического строения, дайте сравнительную характеристику фармакологического эффекта в ряду: барбитал, фенобарбитал, тиопентал-натрий, бензонал, гексамидин, гексенал.
11. Напишите общую схему получения препаратов, производных барбитуровой кислоты на примере барбитала.
12. Исходя из способа получения производных барбитуровой кислоты выберите правильные пары: препарат – примесь:
1. Барбитал а) фенилбарбитуровая кислота
 2. Фенобарбитал б) свободная щелочь
 3. Барбитал-натрий в) метиловый спирт
 4. Этаминал-натрий г) этилбарбитуровая кислота
 5. Гексенал
 6. Барбамил
- Напишите способы обнаружения и уравнения реакций этих примесей.
13. За счет каких структурных фрагментов производные барбитуровой кислоты проявляют кислые свойства?
14. За счет чего проявляются кето-енольная и иминно-имидольная таутомерия барбитуровой кислоты?
15. Какой реакцией можно доказать, что производные барбитуровой кислоты представляют собой циклический уреид? Напишите уравнения реакций на примере фенобарбитала.
16. Натриевые соли барбитуратов после нейтрализации разведенной хлороводородной кислотой образуют осадки. Какие вещества при этом образуются и по какой физической константе их можно идентифицировать?
17. Для качественного анализа взяты препараты: барбитал, фенобарбитал, гексенал, гексамидин, ламивудин С помощью каких химических реакций их можно отличить друг от друга. Напишите уравнения реакций.
18. Выберите реагенты и напишите уравнения реакций, подтверждающих кислотные свойства барбитуратов:
1. С выделением CO_2 и NH_3
 2. С солями тяжелых металлов
 3. С реагентом Марки
 4. С новокаином
 5. С морфином
 6. С амидопирином
 7. С формальдегидом
19. Объясните с химической точки зрения стабильность натриевых солей барбитуратов.
20. На каких свойствах основан фармакопейный метод количественного определения барбитуратов-кислот? Напишите уравнения реакций на примере фенобарбитала, укажите и объясните условия проведения.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	198 стр. из 130

21. Фармакопейный метод количественного определения барбитуратов-солей. Напишите уравнения реакций на примере барбамила.
22. В чем сущность фармакопейного метода количественного определения гексамидина? Напишите уравнения реакций.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	199 стр. из 130

13 – лекция

Тема: Производные пурина

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных пурина, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Классификация ЛС, производных пурина. Применение в медицине.
2. Физические и химические свойства, методы анализа ЛС:
 - подлинность;
 - чистота;
 - количественное определение.
3. Стабильность и хранение ЛС.

К изучаемой группе лекарственных препаратов относятся производные ксантина (2,6-диоксипуриновые алкалоиды), нуклеозиды пурина (АТФ и рибоксин), производные гуанина (ацикловир и ганцикловир) и другие производные пурина (аллопуринол, меркаптопурин, азатиоприн).

В медицинской практике наибольшее применение имеют следующие алкалоиды, производные ксантина: кофеин, теобромин, теофиллин. Все они оказывают возбуждающее действие на центральную нервную систему, причем это действие более выражено у кофеина, меньшее действие оказывает теофиллин, еще меньшее – теобромин. В связи с этим кофеин используется преимущественно как стимулятор центральной нервной системы, а теофиллин и теобромин в качестве бронхолитических, диуретических средств.

Рибоксин и АТФ являются нуклеозидами пурина, являются составной частью тканей организма человека и животных. Препараты в медицинской практике применяются при мышечной дистрофии и атрофии, ишемической болезни сердца, миокардиодистрофии и при нарушениях ритма, связанных с применением сердечных гликозидов.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	200 стр. из 130

Ацикловир (зовиракс) и ганцикловир (цимевен) применяются в медицине как противовирусные препараты, особенно эффективные в отношении вирусов простого герпеса и опоясывающего герпеса.

По своему строению меркаптопурин, азатиоприн и аллопуринол близки к аденину (6-аминопурин), гипоксантину (6-оксипурин), гуанину (2-амино-6-оксипурин). Являясь структурным аналогом этих соединений, меркаптопурин является антиметаболитом, применяется в медицине как противовопухолевое средство. Азатиоприн близок к меркаптопурину как по структуре, так и по действию, обладает цитостатическим и иммунодепрессивным действием. Аллопуринол является средством, тормозящим образование мочевых коферментов и применяется для лечения и профилактики заболеваний, сопровождающихся гиперурикемией.

Препараты изучаемой группы представляют собой порошки белого цвета (АТФ желтоватый), горького вкуса, без запаха (в эуфиллине запах этилендиамина), плохо растворимы в воде, двойные соли пуриновых алкалоидов отличаются лучшей растворимостью. Кофеин, в это свойство часто используется в оценке качества лекарственных форм.

В химическом отношении это – слабые органические основания, причем для теобромина и теофиллина характерны амфотерные свойства. Обладая окислительно-восстановительными свойствами, в отличие от других групп алкалоидов, дают положительную мурексидную реакцию.

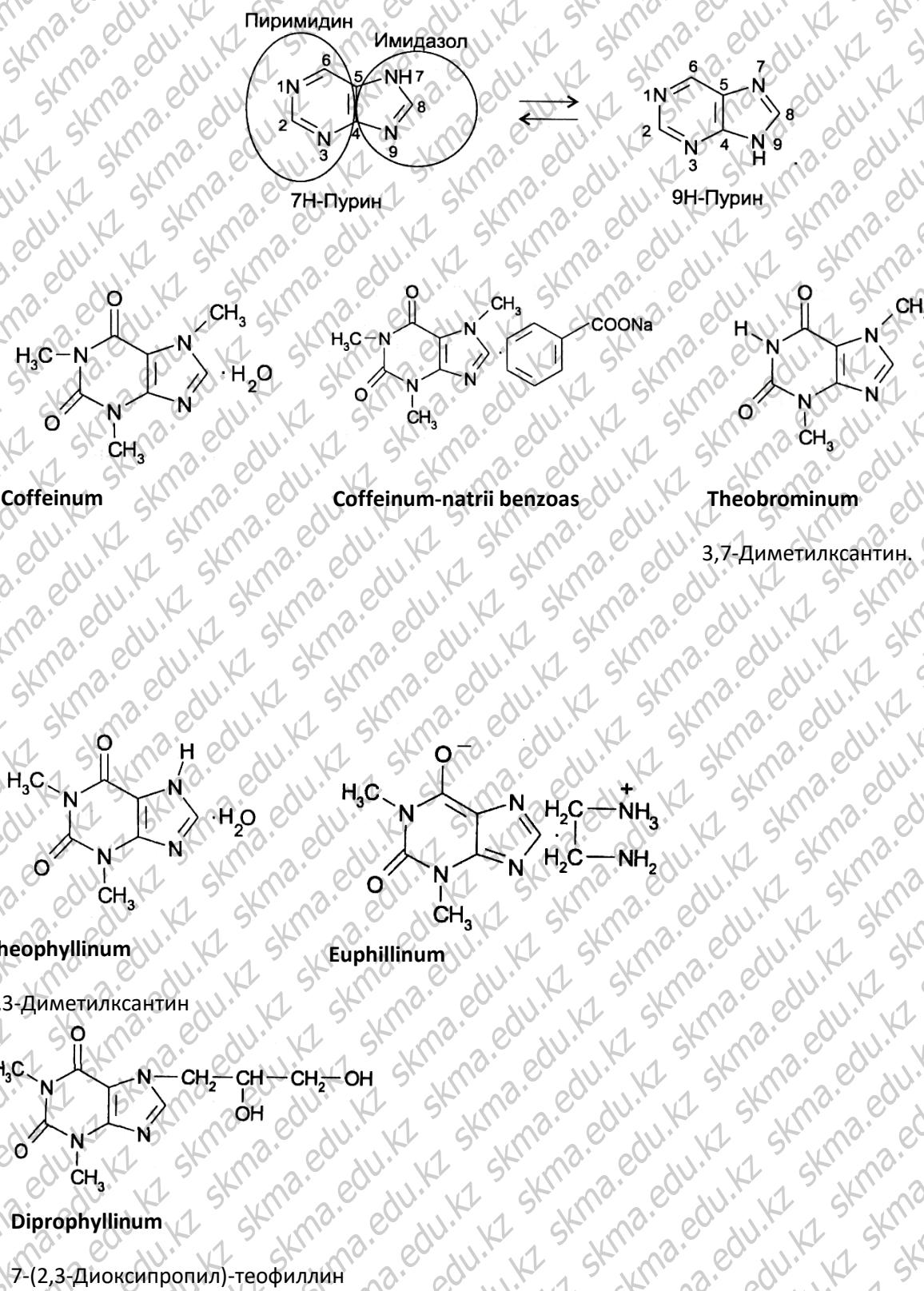
В природе производные пурина имеют большое биологическое значение. Соединения группы пурина содержатся в растениях и тканях животных в свободном виде, а также входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов и нукleinовых кислот.

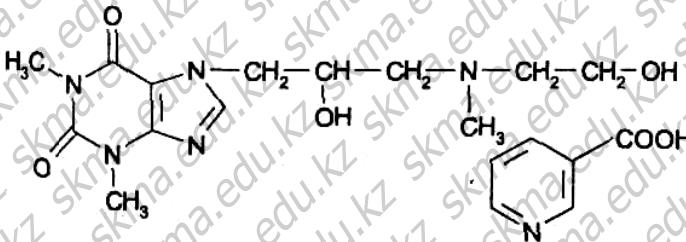
Кофеин содержится в листьях чая (до 50%) и зернах кофе (до 1,5%). Впервые кофеин выделен и описан Ф. Рунге (1819); строение этого алкалоида доказано Э. Фишером в 1882 г. В листьях чая содержится также теофиллин, а в бобах какао – теобромин.

Нуклеиновые кислоты присутствуют в клетках всех живых организмов и выполняют важнейшие функции по хранению и передаче генетической информации.

К производным пурина относится большая группа лекарственных веществ, обладающих различной фармакологической активностью – бронхолитической, диуретической, кардиотонической, противоопухоловой, действием на ЦНС.

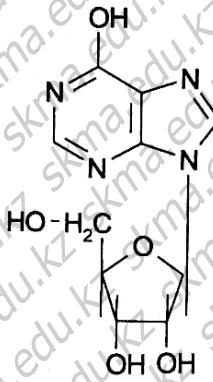
В основе химической структуры указанных лекарств лежит бициклическая система пурина, существующая в виде 2 изомеров:





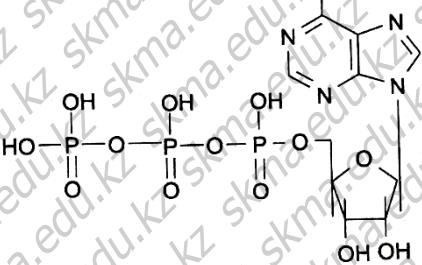
Xanthinoli nicotinas

7-[2-Окси-3-(N-метил-β-оксиэтиламино)-пропил]-
теофиллина никотинат



Riboxinum

9-β-D-рибофуранозилгипоксантин



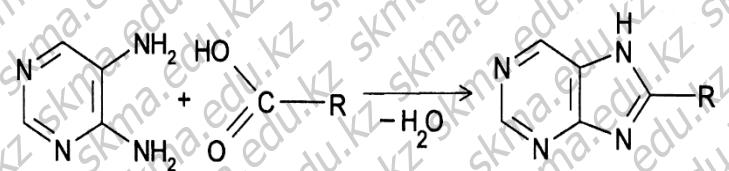
Acidum adenosintriphosphoricum

Аденозин-5'-трифосфорная кислота

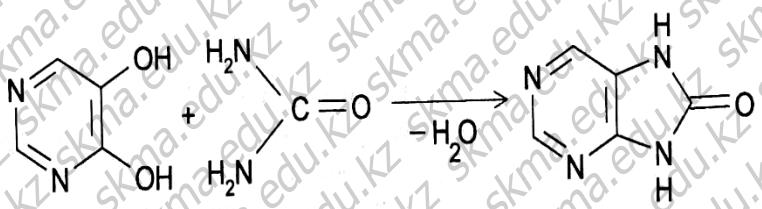
Способы получения. Вещества группы пурина можно получать из природных источников и синтетически. Пуриновые алкалоиды (кофеин, теофиллин, теобромин) – растительного происхождения.

С конца XIX в. успешно развиваются различные методы синтеза пурина и его производных. Впервые пурин был синтезирован Э. Фишером в 1899г. при восстановлении 2,6,8-трихлорпурина. В настоящее время наибольшее практическое значение имеют 4 способа синтеза пуринов:

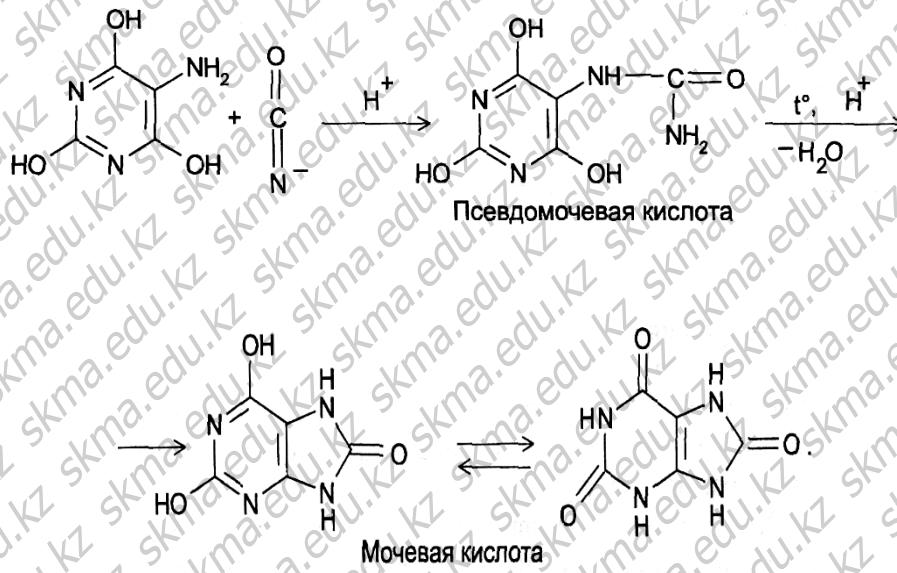
1. Конденсация 4,5-диаминопиримидинов с карбоновыми кислотами (синтез Траубе, 1910). Этот способ в дальнейшем многократного модифицировался и до сих пор не утратил своего значения:



2. Конденсация 4,5-диоксипиримидинов с мочевиной (Беренд, Розен, 1888).

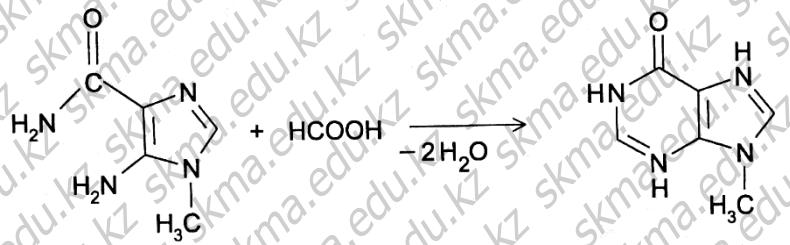


3. Присоединение цианатов или изотиоцианатов к 5-амино-2,4,6-триоксиоксипиримидину с последующей циклизацией образующегося карбамида при нагревании в кислой среде (Э. Фишер, Аш, 1895):



4. Конденсация амида 5-амино-1-метилимидазол-4-карбоновой кислоты с муравьиной кислотой:

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 204 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	



Химические свойства и методы анализа

Кислотно-основные свойства. Пурин – ароматическая система с сильной делокализацией π -электронов, которые играют большую роль в образовании различных молекулярных комплексов. Он обладает электронодонорными свойствами и представляет собой растворимое в воде слабое основание ($pK_a = 2,4$), образующее с кислотами непрочные соли. В то же время благодаря наличию подвижного атома водорода в NH-группе пурина проявляет слабые кислотные свойства ($pK_a = 8,9$) и образует соли с металлами.

Лекарственные вещества группы пурина – слабые основания, образующие с кислотами неустойчивые соли при протонировании гетероатома азота в 9-м положении.

Как правило, производные ксантина с трудом растворяются в воде (лучше – в горячей). Для получения хорошо растворимых лекарственных препаратов используется их способность к комплексообразованию. Данные о растворимости различных веществ группы пурина представлены в таблице.

Хорошая растворимость пурина объясняется тем, что он образует водородные мостики с молекулами воды. Особенno мала растворимость ксантина. При метилировании атомов азота она значительно улучшается, как видно на примере кофеина, теофиллина, теобромина. Различия в растворимости объясняются разной межмолекулярной ассоциацией.

У кофеина 3 гетероатома азота метилированы. Вещество является мономером (не образует ассоциатов через водородные мостики), что объясняет его лучшую растворимость и низкую $T_{пл}$. Растворимость кофеина увеличивается в горячей воде, а также в присутствии солей органических кислот (за счет образования комплексов).

В теофиллине имеется одна свободная, но мало активная NH-группа, способная образовывать слабые межмолекулярные водородные мостики. Как в твердом состоянии, так и в растворе предполагается димеризация. Это

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 205 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

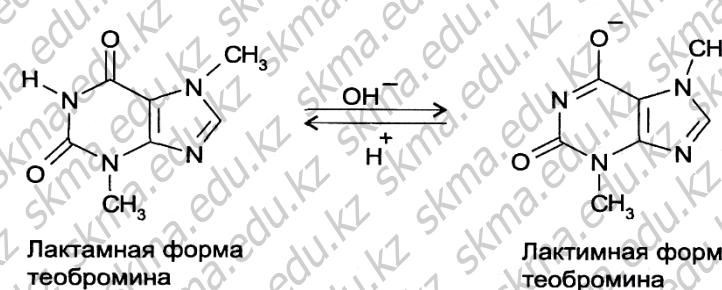
подтверждается меньшей, чем у кофеина, растворимостью и более высокой $T_{\text{пл.}}$.

Теобромин в твердом состоянии образует еще большие межмолекулярные агрегаты, основанные на активной NH-группе и выгодных в пространственном отношении карбонильных группах. Плохую растворимость и высокую $T_{\text{пл.}}$ можно также объяснить этой стабильной ассоциацией, что доказано ИК-спектроскопией.

Тенденция ксантинов к «самокомплексообразованию» противостоит их предрасположенности к образованию комплексов с солями органических кислот (бензойной, салициловой, 4-аминобензойной, ацетилсалициловой и др.).

Кофеин – слабое органическое основание ($\text{pK}_a = 0,61$). Растворим в минеральных кислотах, но устойчивых солей не образует. Взаимодействует с общеалкалоидными осадительными реактивами. Но с раствором йода реагирует только при подкислении (что характерно для такого слабого основания) образованием осадка перйодида ($\text{Coff} \cdot \text{HI} \cdot \text{I}_4$). С танином кофеин образует осадок, растворимый в избытке реактива. В отличие от многих других оснований кофеин не осаждается реактивом Майера, что используется при определении чистоты препарата.

Теобромин и теофиллин являются амфотерными соединениями. Их основные свойства обусловлены наличием неподеленной пары электронов атома азота в 9-м положении. Кислотные свойства теобромина ($\text{pK}_a = 9,9$) связаны с подвижностью атома водорода имидной группы, а теофиллина ($\text{pK}_a = 8,8$) – с подвижностью атома водорода при гетероатоме азота в 7-м положении. Кислотные свойства у теофиллина выражены сильнее, чем у теобромина. Это связано с тем, что теобромин в растворах щелочей образует только лактамную форму, а теофиллин – мезомерно стабилизированный анион:



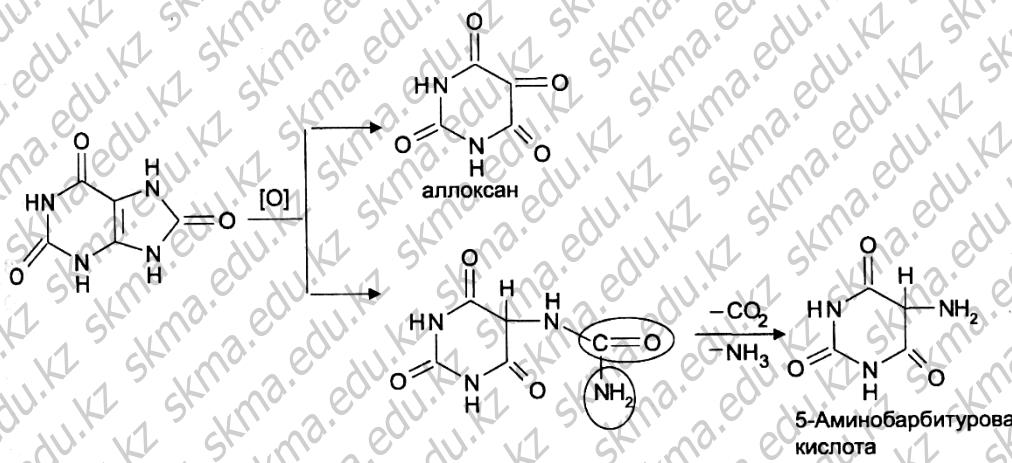
Обладая более выраженным, чем у теобромина, кислотными свойствами, теофиллин растворяется не только в щелочах, но и в растворе аммиака:

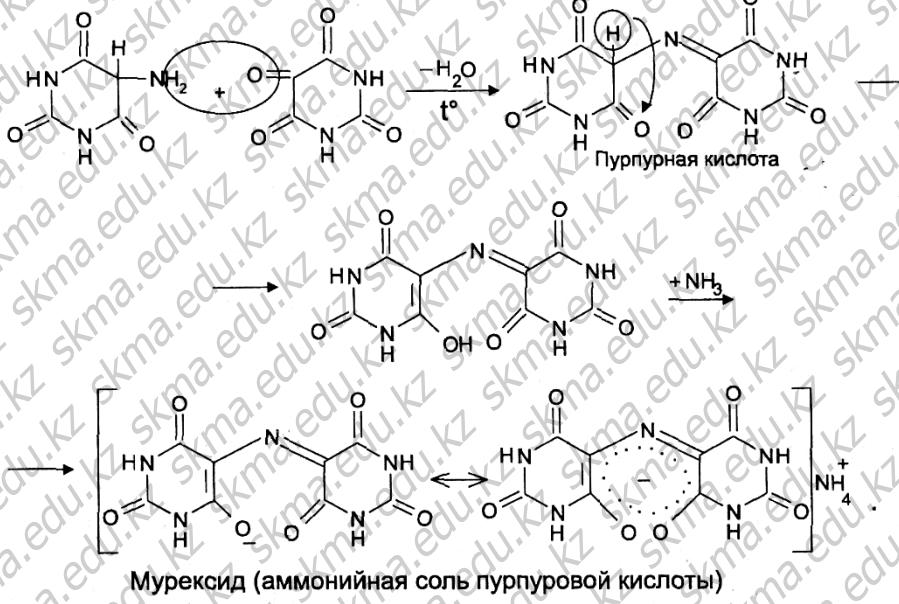


За счет кислотных свойств теофиллин и теобромин образуют растворимые соли не только со щелочами, но и с органическими основаниями. С солями тяжелых металлов (Ag^+ , Co^{2+} , Cu^{2+}) получаются нерастворимые соединения.

Мурексидная проба (общегрупповая реакция). Реакция основана на окислительно-гидролитическом разложении веществ группы ксантина до производных пиримидина, в которых 1 или 2 аминогруппы конденсируются друг с другом до образования пурпурной кислоты, имеющей в виде аммонийной соли красно-фиолетовое окрашивание. Для проведения реакции препарат нагревают на водяной бане до полного упаривания с окислителем (H_2O_2 , Br_2 , HNO_3) в кислой среде. Затем добавляют раствор аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

Химизм (на примере мочевой кислоты).

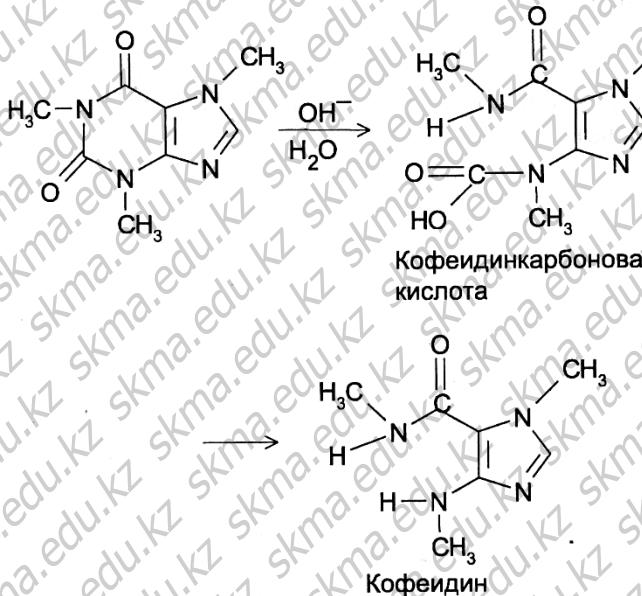




Для мочевой кислоты нагревание производят с кислотой азотной концентрированной, которая окислительно разлагает вещество до аллоксана и 5-аминобарбитуровой кислоты. Затем продукт окисления (как карбонильное соединение) конденсируется с продуктом гидролиза до пурпурной кислоты, которая в присутствии аммиака переходит в мезостабилизированный анион, называемый мурексидом.

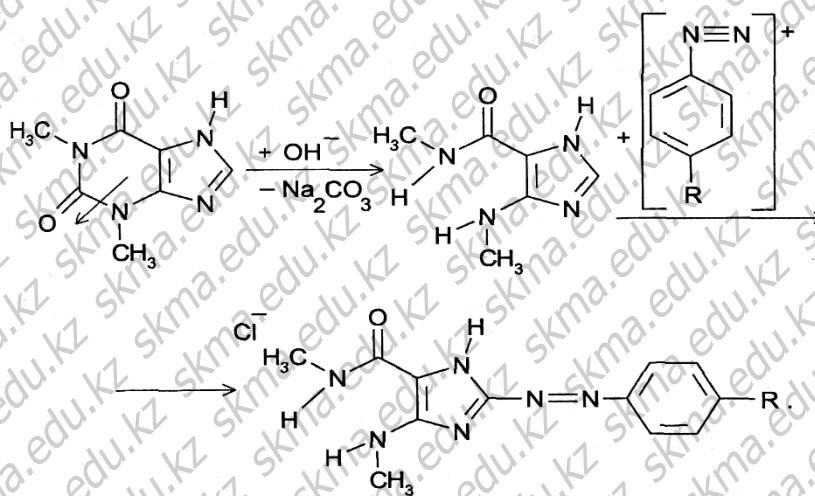
В случае метилированных производных ксантина вместо азотной кислоты применяют раствор пероксида водорода в солянокислой среде и затем добавляют аммиак (в случае, если он не образуется при гидролизе препарата).

Реакции электрофильного замещения после щелочного гидролиза.
Кофеин, обладающий слабоосновными свойствами, неустойчив в

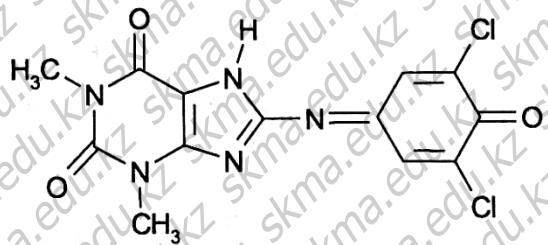


щелочной среде. При $\text{pH} > 9$ происходит разложение кофеина до кофеидинкарбоновой кислоты, которая разлагается с образованием кофеидина и соответствующего карбоната. Причем кофеидин является антагонистом кофеина по фармакологическому действию, что может разложившегося препарата.

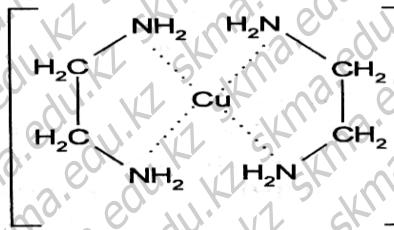
В сернокислой среде кофеин может разложиться до муравьиной кислоты. Аналогично разлагается теофиллин до теофиллина, который далее может быть идентифицирован по реакции азосочетания с солью диазония с образованием азокрасителя:



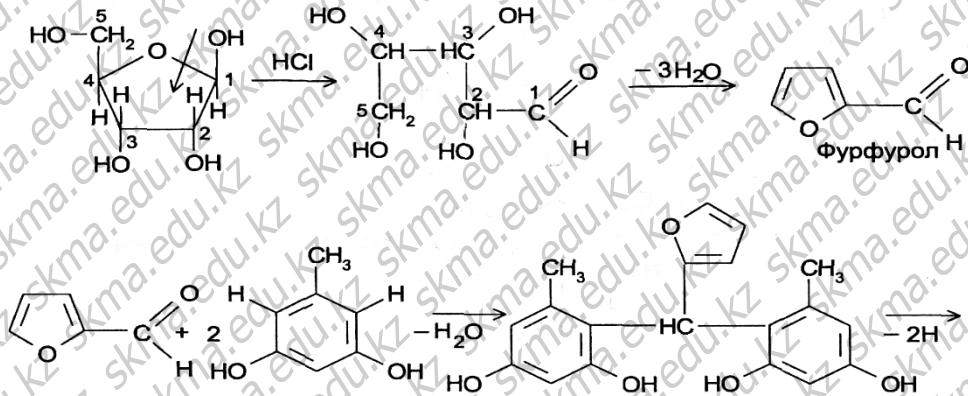
Другие реакции. Теофиллин образует с 2,6-дихлорхинонхлоримидом в буферном растворе (рН 8,5) мероцианиновый краситель интенсивно-голубого цвета:



Эуфиллин реагирует с раствором сульфата меди с образованием комплексного соединения красно-фиолетового цвета (реакция на остаток этилендиамина):



Аденозинтрифосфорная кислота (и натриевая соль) за счет остатка рибозы взаимодействует с орцином в присутствии небольшого количества хлорида железа (III) с образованием продукта конденсации сине-зеленого цвета:





В азатиоприне нитро-группу восстанавливают до первичной ароматической амино-группы и далее проводят диазотирование и азосочетание с фенолом (образование азокрасителя).

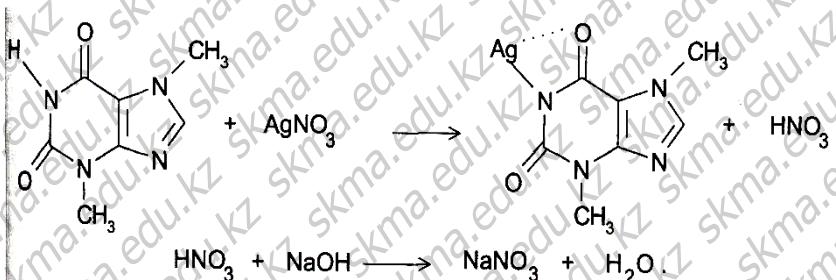
Остаток бензойной кислоты в кофеин-бензоате натрия открывают качественной реакцией с хлоридом железа (III) – образуется осадок телесного цвета.

Методы количественного определения

1. *Кислотно-основное титрование в неводной среде.* Препараты-основания и соли оснований определяют в среде уксусного ангидрида (кофеин) или смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (ксантинола никотинат). Титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты.

Обладающие кислотными центрами теобромин, теофиллин растворяют в протофильтных растворителях (диметилформамид, пиридин, бутиламин) и титруют растворами метилатов натрия или калия.

2. *Косвенный метод нейтрализации.* При взаимодействии теобромина и теофиллина с раствором нитрата серебра образуется эквивалентное препарата количества азотной кислоты, которую титруют стандартным раствором гидроксида натрия:



3. *Кислотно-основное титрование в водной среде.* Кофеин-бензоат натрия определяют по остатку бензоата натрия титрованием стандартным раствором хлороводородной кислоты в присутствии эфира.

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	211 стр. из 130

Эуфиллин за счет остатка этилендиамина количественно определяют титрованием стандартным раствором хлороводородной кислоты.

4. *Аргентометрия (обратный способ)*. К раствору теофиллина или теобромина добавляют аммиак и фиксированный избыток титрованного раствора нитрата серебра; образуется нерастворимая серебряная соль. Осадок отфильтровывают и в фильтрате определяют избыток нитрата серебра титрованием со стандартным раствором роданида аммония (индикатор – железоаммониевые квасцы).

5. *Йодометрия*. Применяется для определения кофеина в кофеин-бензоате натрия. Метод основан на образовании осадка перидида кофеина в кислой среде ($\text{coff} \cdot \text{H}^+ \cdot \text{I}_4^-$), который отфильтровывают и в фильтрате определяют избыток йода.

6. *Метод Къельдаля* (определение азота в органических веществах).

Данным методом определяют дипрофиллин.

7. *Весомый метод*. Метод иногда используют для определения кофеина в лекарственных формах заводского производства (кофеин извлекают из смеси в щелочной среде хлороформом; далее хлороформ отгоняют, остаток высушивают и взвешивают).

8. *Физико-химические методы* (УФ-спектрофотометрия, ГЖХ и ВЭЖХ) применяют для количественного определения препаратов группы пуринов в лекарственных формах заводского производства. Метод рефрактометрии применяют для анализа растворов кофеин-бензоата натрия в условиях аптеки.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

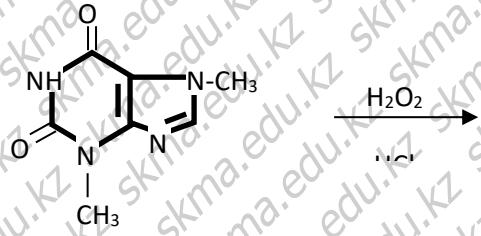
Литература: Приложение 1

Контрольные вопросы:

1. Связь химического строения с фармакологической активностью в ряду производных пуринов.
2. Напишите схему синтеза кофеина, теобромина и теофиллина из мочевой кислоты.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 212 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

3. Какие примеси определяют в препаратах производных пурина, чем обусловлено их присутствие?
4. Выделите кислотные и основные центры препаратов производных пурина. Обоснуйте использование кислотно-основных свойств в анализе этих препаратов.
4. При выпаривании теобромина с несколькими каплями пергидроля и кислоты хлороводородной последующим прибавлением раствора аммиака образовалось пурпурно – красное окрашивание. Напишите уравнение реакции. Можно ли эту реакцию считать специфичной?
5. Можно ли производные пурина отличить по растворимости в воде? Какие структурные элементы производных пурина влияют на растворимость?
6. Допишите уравнение реакций:



7. Реакции обнаружения бензойной кислоты в кофеин–бензоате натрия?
8. Как обнаруживают этилендиамин в эуфиллине?
9. Почему в кофеине определяют потерю в массе при высушивании?
10. Как определяют примесь кофеина, 3-метилксантина в теобромине?
11. Как определяют примесь других пуриновых оснований в теофиллине?
12. В чем особенность способов количественного определения производных пурина? Напишите уравнения реакций.
13. Стабильность лекарственных препаратов эуфиллина и условия хранения.

OÝTÝSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	213 стр. из 130

14-лекция

Тема: Алкилпроизводные и ацилпроизводные фенотиазина

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств алкил- и ацилпроизводных фенотиазина, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Классификация ЛС. Связь химической структуры с фармакологическим действием в ряду алкил- и ацилпроизводных фенотиазина.
2. Физические и химические свойства и методы анализа ЛС.
3. Стабильность, условия хранения, меры предосторожности при обращении с ЛС фенотиазинового ряда.

Производные фенотиазина применяются в качестве нейролептиков антигистаминных, коронорорасширяющих и антиаритмических средств. К производным иминостильбена относится карbamазипин, содержащий в положении 6 карбамоильную группу, что химически определяет наличие у препарата противосудорожной (противоэпилептической) активности. Группа производных 10,11-дигидродибензоциклогептена представлена амитриптилином, который является одним из основных трициклических антидепрессантов.

Изучение данной темы позволит будущему специалисту разбираться в лекарственных средствах, близких по химической структуре, одновременно обладающих различным фармакологическим эффектом. Следует обратить внимание на общие и частные методы идентификации и количественного определения с целью выбора наиболее оптимального, селективного, специфического, чувствительного метода, так как препараты данной группы близки по химическому строению.

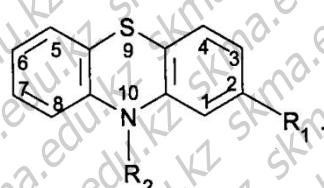
Осознавая социальную значимость лекарственных средств, будущий специалист должен получить необходимое представление об их потенциальной опасности в случае неправильного применения, передозировки или злоупотреблений.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 214 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

В основе химического строения лекарственных веществ данной группы лежит гетероциклическая система фенотиазина (дibenзтиазина), включающая гетероатомы азота и серы.

По фармакологическому действию препараты группы фенотиазина делят на антипсихотические, или нейролептики (к ним относятся 10-алкилпроизводные), и антиаритмические (10-ацилпроизводные).

Лекарственные вещества данной группы соответствуют общей формуле:



Антипсихотические средства. Лекарственные вещества фенотиазинового ряда, обладающие антипсихотическим (нейролептическим) эффектом, применяют в клинике около 50 лет для лечения шизофрении, психозов и других ажиотированных состояний. Фармакологический эффект производных фенотиазина связан с блокадой дофаминовых рецепторов.

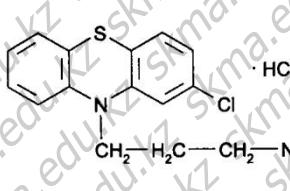
По структуре заместителя при N₁₀ нейролептики ряда фенотиазина подразделяют на содержащие:

- алифатический радикал (аминаzin, пропазин, тизерцин и др.);
- пиперидиновый фрагмент (неулептил, сонапакс и др.);
- пиперазиновый фрагмент (трифтазин, фторфеназин, этаперазин и др.).

Характер заместителя при N₁₀ влияет и на фармакологический эффект.

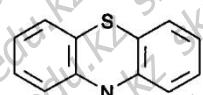
В мировой медицинской практике применяют около 40 нейролептиков ряда фенотиазина из синтезированных более 5000 соединений. Поиск новых лекарств этого ряда продолжается.

Свойства лекарственных веществ группы N₁₀-алкилпроизводных фенотиазина представлены в таблице.



Аминаzin – Aminazinum.

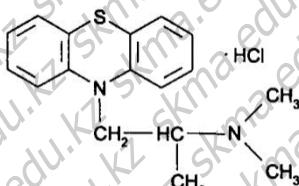
2-Хлор-10-(3-диметиламинопропил)-
фенотиазина гидрохлорид.



· HCl

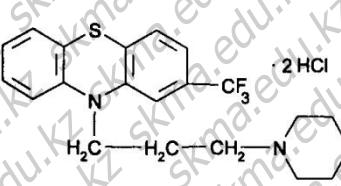
Пропазин – Propazinum.

10-(3-Диметиламинопропил)-фенотиазина
гидрохлорид.



Дипразин – Diprazinum.

10-(2-Диметиламинопропил)-фенотиазина
гидрохлорид.

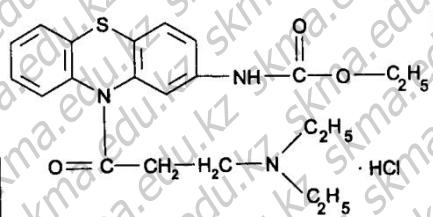


Трифтазин – Triphthazinum.

2-Трифторметил-10-[3-(1-метилпиперазинил-4)-
пропил]-фенотиазина дигидрохлорид.

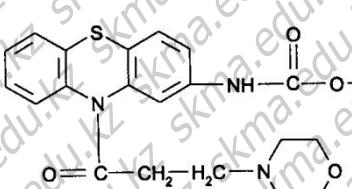
*Антиаритмические
фенотиазина (этмоzin,
ацилпроизводными. Этмоzin и этацизин содержат также карбамидиную (в
составе уретановой) группу.*

*средства. Антиаритмические
этацизин, нонахлазин) являются
ЛС группы N₁₀ –*



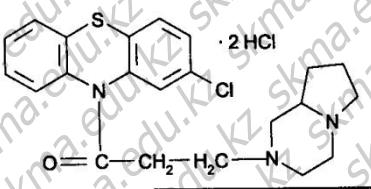
Этацизин – Aethacizinum.

10-(3-Диэтиламинопропионил)-2-
(этоксикарбониламино)фенотиазина
гидрохлорид.



Этмоzin – Aethmozinum.

2-Карбоэтоксиамино-10-(3-
морфолилпропионил)фенотиазина
гидрохлорид.



Нонахлазиг – Nonachlazinum.

2-Хлор-10-[β -(1,4-диазабицикло(4,3,0)

нонанил-4)пропионил]-фенотиазина гидрохлорид.

Связь между химическим строением и фармакологическим действием. Наряду с психотропным и антиаритмическим фармакологическим эффектом, лекарственные препараты группы фенотиазина обладают и другими видами активности: антигистаминной, холинолитической, гипотермальной и др.

Фармакологический эффект зависит главным образом от строения радикала N₁₀. Так, нейролептики (аминазин, пропазин, трифтазин и др.) содержат 3 углеродных атома в главной цепи алифатического фрагмента; оказывающий антигистаминной действие дипразин – 2 углеродных атома; у антиаритмических препаратов (этмозин, этацизин, нонахлазин) при N₁₀ находится карбамидная группа. Радикалы при C₂ потенцируют фармакологическую активность.

Общие физические свойства. По внешнему виду препараты ряда фенотиазина представляют собой белые кристаллические порошки с оттенками, без запаха. Растворимы в воде, некоторые препараты растворимы и в хлороформе; значения pH водных растворов находятся в пределах 3-4 (алкилпроизводные) и 4-6 (ацилпроизводные).

Характерную Т_{пл} имеют сами препараты (большинство из них – гидрохлориды), их основания и пикраты оснований.

Все препараты группы фенотиазина имеют определенные УФ- и ИК-спектры поглощения. В анализе препаратов данной группы используют и другие физико-химические методы (ЯМР-спектроскопия, ВЭЖХ, ТСХ и др.).

Химические свойства и анализ качества. Кислотно-основные свойства. Большинство лекарственных веществ группы фенотиазина являются солями сильных минеральных кислот и органических азотистых кислот. Основания выделяются из растворов препаратов действием разбавленных растворов щелочей, карбонатов, аммиака.

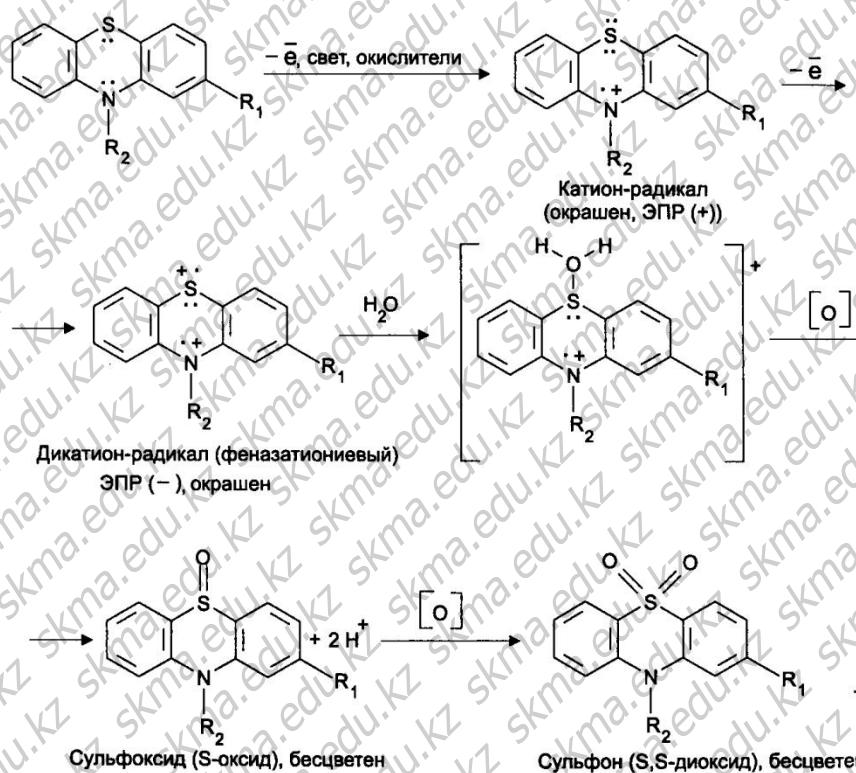
Как соли азотистых оснований они взаимодействуют с общеалкалоидными осадительными реактивами (Майера, Драгендорфа,

Бушарда, Вагнера, танином, пикриновой кислотой и др.) Некоторые из осадков хорошо кристаллизуются и имеют определенную $T_{\text{пл}}$. Поскольку основания препаратов группы фенотиазина не кристаллические, а аморфные или маслообразные, определение $T_{\text{пл}}$ комплексов с общеалкалоидными реактивами значимо в анализе их качества. ГФ рекомендует определение $T_{\text{пл}}$ пикрата трифтазина.

Некоторые комплексные соединения препаратов данной группы с реактивом Драгендорфа имеют характерную форму кристаллов, что используют в токсикологической химии.

С палладия хлоридом (II) изучаемые препараты образуют комплексы синего цвета, используемые и для количественного определения лекарственных форм методом ФЭК.

Восстановительные свойства. Наиболее важным свойством препаратов группы фенотиазина, определяющим анализ их качества, является чрезвычайно легкая способность к окислению. Процессы окисления сложны. Протекают *in vitro* и *in vivo* по следующей схеме:



ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	218 стр. из 130

Окрашивание зависит от характера радикала при С₂ и не зависит от характера окислителя. В качестве окислителей национальными фармакопеями используются различные реактивы: бромная вода, раствор калия бромата в кислой среде (ФС), серная кислота концентрированная (Британская фармакопея), железа (III) хлорид в кислой среде и церия (IV) сульфат (Японская фармакопея) и др.

Другие реакции. В препаратах, являющихся гидрохлоридами, определяют хлорид-ион. При этом на раствор препарата действуют раствором щелочи для осаждения основания, а в фильтрате, подкисленном азотной кислотой, определяют хлорид-ион реакцией с серебра нитратом. Непосредственно на препарат действовать серебра нитратом нельзя, так как последний будет окислять систему фенотиазина, и некоторые нитраты (например, аминазина) нерастворимы в воде.

Этмозин и этацизин, содержащие уретановую группировку, подвергаются гидролитическому разложению. По этанольному остатку уретана можно провести йодоформную пробу. Амидная группировка этих же препаратов при N₁₀ позволяет провести гидроксамовую пробу, а также гидролиз с последующим определением его продуктов.

Методы количественного определения. Нормативным методом количественного определения индивидуальных препаратов является кислотно-основное титрование в неводной среде.

Возможны и другие способы количественного определения:

- 1) алкалиметрия по остатку связанной соляной кислоты;
- 2) гравиметрия (весовой формой может быть основание препарата, или продукт взаимодействия с общеалкалоидными осадительными реактивами);
- 3) метод Къельдаля;
- 4) нефелометрия (по взаимодействию с общеалкалоидными осадительными реактивами);
- 5) экстракционная фотометрия (по взаимодействию препаратов как слабых оснований с кислотными индикаторами, например метиловым оранжевым, бромтимоловым синим, бромфеноловым синим и др.);
- 6) другие физико-химические методы (спектрофотометрия, ВЭЖХ).

Количественное определение препаратов в лекарственных формах (драже, таблетках, растворах для инъекций) осуществляют с

помощью различных физико-химических методов (УФ-спектрофотометрии, ФЭК), а также методом Къельдаля и цериметрически.

Стабильность. Чувствительностью препаратов группы фенотиазина к окислению обусловлена необходимость их хранения в герметично закрытых склянках темного стекла, в защищенном от света сухом месте.

Растворы для инъекций стабилизируют добавлением антиоксидантом (смесь натрия сульфита, натрия метабисульфита, кислоты аскорбиновой).

Иллюстративный материал:

- таблицы;
 - презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение I

Контрольные вопросы:

- Соотнесите правильно и напишите формулы, рациональное название препаратов:
 - 10-алкильные производные*
 - 10-аицильные производные*

a) аминазин, б) этацизин, в) этмозин
 - Почему пропазин по нейролептическому действию уступает аминазину? Объясните, исходя из химической структуры.
 - В каких случаях применяется этаперазин? За счет каких структурных фрагментов усиливается фармакологический эффект?
 - Почему фторфеназин обладает более нейролептическим действием по сравнению с этаперазином? Объясните с химической точки зрения.
 - Напишите общую схему получения производных фенотиазина.
 - Исходя из способа получения выберите правильные пары препарат – примесь:
 - Пропазин
 - Аминазин
 - Этмозин

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 220 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

а) хлорфенотиазин; б) фенотиазин; в) этиловый эфир 10-(3-хлорпропионил)-фенотиазина карбаминовый эфир.

Напишите уравнения реакции обнаружения этих примесей и обоснуйте условия ТСХ (выбор подвижной фазы и сорбента).

7. Почему растворы производных фенотиазина выдерживают испытания на «кислотность», «прозрачность» и «цветность»?

8. Почему в препаратах фенотиазина допускается кремоватый оттенок?

9. Почему производные фенотиазина используются в виде солей хлорводородной кислоты? Выделите структурный фрагмент, обуславливающий образование соли.

10. Как используются кислотно-основные свойства производных фенотиазина в анализе? Напишите уравнения реакций, подтверждающие эти свойства.

11. Наличие какого структурного фрагмента производных фенотиазина обуславливает окислительно-восстановительные свойства?

12. Какие свойства производных фенотиазина подтверждают реакции с бромной водой и реагентом Марки?

13. Особенности определения хлоридов. Почему к раствору производных фенотиазина добавляют азотную кислоту?

14. Особенности определения ковалентно-связанного галогена в производных фенотиазина.

15. Напишите специфические реакции на этмозин и фторфеназина деканоат.

16. Использование оптических характеристик производных фенотиазина для анализа.

17. Предложите возможные методы количественного определения производных фенотиазина.

18. Какие стабилизаторы применяют для стабилизации водных растворов производных фенотиазина? Оптимальное рН растворов для сохранения стабильность.

19. Какие меры предосторожности нужно соблюдать при работе с препаратами производными фенотиазина?

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	221 стр. из 130

15-лекция

Тема: Производные 1,4-бензодиазепина

Цель: формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных 1,4-бензодиазепина, фармакопейных методах их исследования.

Тезисы лекции

План:

1. Введение. Особенности химической структуры бензодиазепинов, ее влияние на биологическую активность ЛС.
2. Физические и химические свойства, методы анализа ЛС:
 - подлинность;
 - количественное определение;
 - чистота.

Бензодиазепины являются производными сравнительно недавно открытых синтетических гетероциклов - диазепинов. Это ценные лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему как активные транквилизаторы.

Наряду с транквилизирующим эффектом бензодиазепины проявляют выраженное в разной степени мышечно-расслабляющее, снотворное, противосудорожное, потенцирующее действие снотворных препаратов, в частности, барбитуратов. Многогранное действие препаратов данной группы необходимо учитывать и принимать во внимание при их назначении и применении в целях профилактики отравления.

Наличие в структуре бензодиазепина амидной и азометиновой связей обуславливает лабильность этих соединений, что необходимо помнить при изготовлении и хранении лекарственных форм.

Производные дибензодиазепина являются трициклическими соединениями, имеющими элементы сходства с трициклическими антидепрессантами и частично с бензодиазепиновыми транквилизаторами. Препараты обладают сильной нейролептической активностью в сочетании с седативными свойствами.

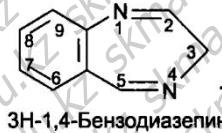
ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 222 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Производные бензотиазепина представлены препаратом дилтиазем, являющийся активатором калиевых каналов и применяется для лечения артериальной гипертонии и стенокардии.

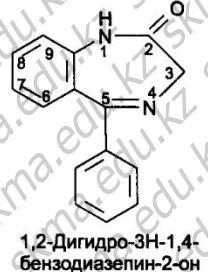
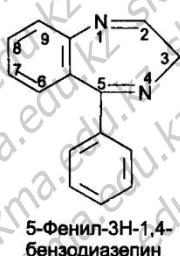
Изучение физических, химических свойств, взаимосвязи химической структуры с реакционной способностью, с биологической активностью, выявление общих и частных признаков необходимо для формирования профессионального мышления и решения ряда задач по контролю качества лекарственных препаратов изучаемых групп.

По фармакологическому действию препараты этой группы относятся к седативным средствам, т.е. обладают успокаивающим эффектом при минимальном воздействии на двигательные и мыслительные функции. В отличие от нейролептиков они не характеризуются антипсихотической активностью. В медицинской практике бензодиазепины применяются с начала 60-х годов.

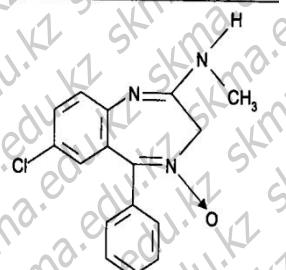
В основе их химического строения лежит бициклическая система 1,4-бензодиазепина:



Лекарственные вещества этой группы содержат фенильный радикал при C₅ и являются производными 5-фенил-3H-1,4-бензодиазепина (хлозепид) и 1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-она (сибазон, нитразепам, нозепам, феназепам и др.):

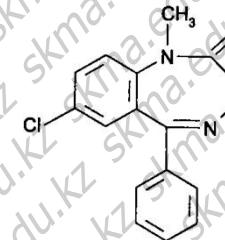


Общие физико-химические свойства лекарственных веществ группы бензодиазепина представлены в таблице.



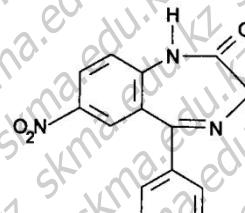
Chlozepidum

2-Метиламино-5-фенил-7-хлор-1,4-бензодиазепин-4-оксид



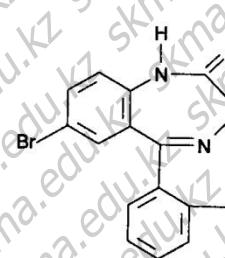
Sibazonum

7-Хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-2-он



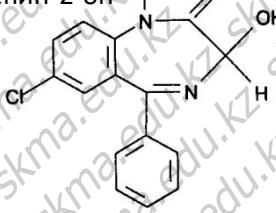
Nitrazepam

1,3-Дигидро-7-нитро-5-фенил-2H-1,4-бензодиазепин-2-он

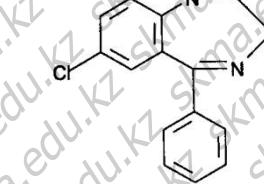


Phenazepam

7-Бром-5-(ортo-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-1,4-бензодиазепин-4-он

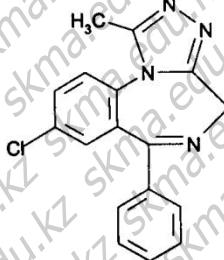


Nozepam (Тазепам)

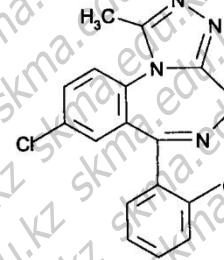


Mezepam (Рудотель)

7-Хлор-2,3-дигидро-1H-1,4-бензодиазепин-2-он в мировой медицинской практике применяют для лечения препаратов группы 1,4-бензодиазепина, незначительно различающихся по структуре и фармакологическому действию. Продолжаются поиск и внедрение новых лекарств этой группы. Примером могут служить 2 сравнительно новых препарата – алпрозалам и триазолам, имеющие трициклическую структуру, включающую бензодиазепиновый фрагмент:



Алпрозалам
8-Хлор-1-метил-6-фенил-
4Н-[1,2,4]триазоло[4,3а]-
1,4-бензодиазепин



Триазолам
8-Хлор-6-(2-хлорфенил)-
1-метил-4Н-[1,2,4]триазоло
[4,3а]-1,4-бензодиазепин

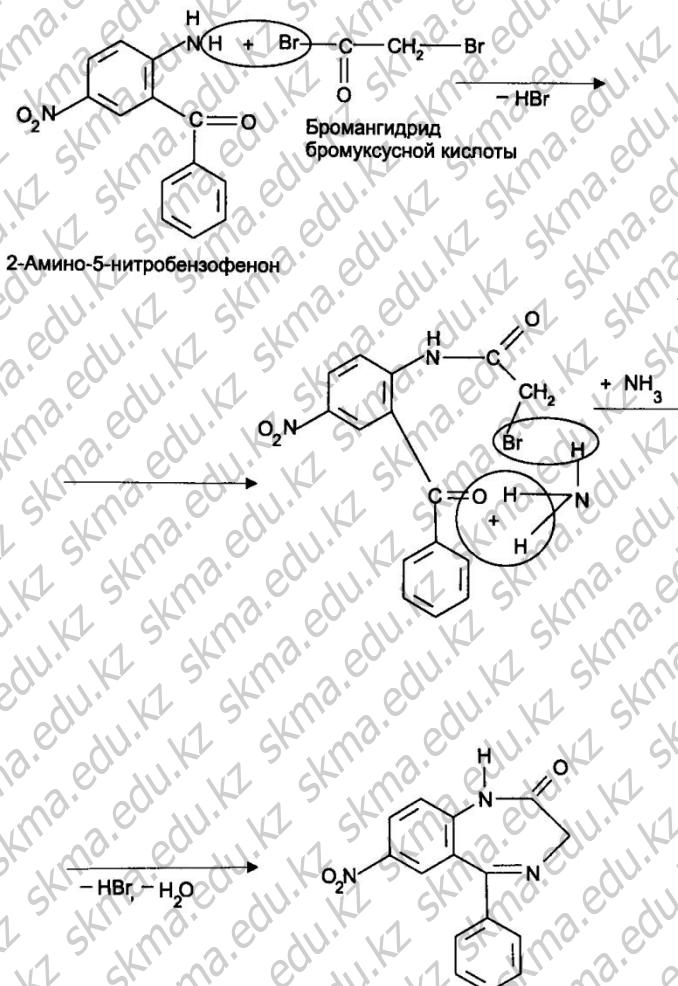
Общие физические свойства. Все препараты данной группы имеют окрашивание от слабого желтого до лимонно-желтого. Все они плохо растворимы или практически нерастворимы в воде. Это связано с тем, что бензодиазепины, в молекуле которых содержится азометиновый фрагмент, являются внутренними основаниями Шиффа, для которых характерна гидрофобность.

Все препараты имеют определенную Т_{пл.}

Общий безодиазепиновый цикл в сочетании с фенильным радикалом, карбонильной группой и заместителями обуславливает характерность поглощения света в ИК- и УФ-областях спектра.

Указанные выше свойства используют для определения подлинности препаратов группы бензодиазепина.

Получение. Методы синтеза препаратов группы 1,4-бензодиазепина разнообразны. Более простой и часто используемый метод – применение в качестве исходных веществ соответствующих аминобензофенонов. Примером может служить синтез нитразепама:



Химические свойства и анализ качества. Особенности химического строения лекарственных веществ группы 1,4-бензодиазепина позволяют классифицировать их свойства и реакции следующим образом:

- 1) кислотно-основные свойства;
- 2) реакции окисления;
- 3) гидролитическое расщепление с последующим определением продуктов гидролиза;
- 4) доказательство ковалентно связанного атома галогена;
- 5) частные реакции.

Кислотно-основные свойства. Хлоразепид и мезапам обладают выраженным основными свойствами. Нитразепам, феназепам, нозепам являются амфолитами. Основные свойства им придает азометиновый фрагмент, а кислотные – способность к лактим-лактамной и кето-еноильной таутомерии, обусловленной подвижностью атома водорода метиленовой группы. Кислотные свойства данных препаратов обуславливают

OÝTÝSTIK QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	226 стр. из 130

возможность их растворения в щелочах и образования нерастворимых комплексных соединений с солями тяжелых металлов (например, Co^{+2}).

Благодаря азометиновой группе (как центру основности) все препараты группы бензодиазепина растворяются в разбавленных кислотах, образуют осадки с общеалкалоидными реактивами. Некоторые осадки (например, с реактивами Драгендорфа и Майера) имеют характерные формы кристаллов.

Реакции окисления. Частично гидрированный бензодиазепиновый цикл молекул препаратов данной группы объясняет их легкую способность к окислению в различных условиях. В качестве окислителей используют реактив Марки, калия перманганат и другие реагенты.

Феназепам при нагревании с раствором кислоты хлорной образует продукт окисления желто-зеленого цвета с зеленой флюоресценцией. Аккуратное плавление феназепама приводит образованию окрашенного в красно-фиолетовый цвет плава.

Гидролитическое расщепление. Реакции гидролитического расщепления и определение продуктов гидролиза используют для определения подлинности и количественного определения препаратов группы бензодиазепина.

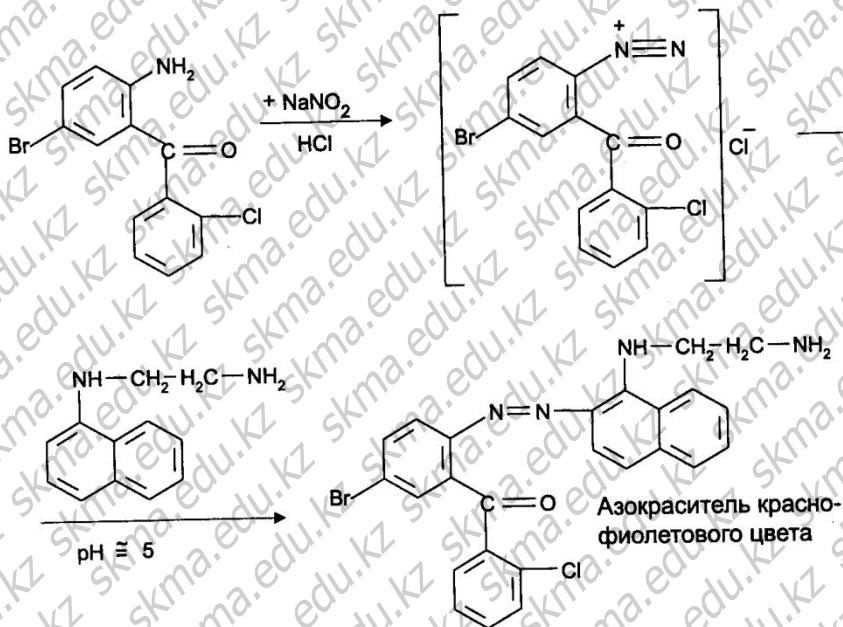
Жесткое расщепление препаратов при нагревании с кристаллическим гидроксидом натрия в открытом тигле приводит к выделению аммиака (или соответствующего амина). Некоторые препараты (нозепам, феназепам) образуют при таком взаимодействии со щелочью окрашенные плавы из-за проходящего параллельно расщеплению окисления.

При кислотном гидролизе разрыву подвергаются и амидная, и азометиновая группы. Образующиеся при этом производные бензофенона окрашены в желтоватый цвет, лучше поглощают свет в УФ-области спектра.

При гидролизе деблокируется первичная ароматическая аминогруппа и далее можно проводить реакцию образования азокрасителя (испытание подлинности или ФЭК) или нитритометрическое количественное определение:



Далее проводят diazotирование раствором натрия нитрита в среде кислоты хлороводородной и азосочетание с β -нафтолом в щелочной среде или N-(1-нафтил)этилендиамином в умеренно кислой среде с образование азокрасителя:



Нитразепам способен также к образованию азокрасителя после восстановления нитрогруппы (подобно левомицетину, нитроксолину).

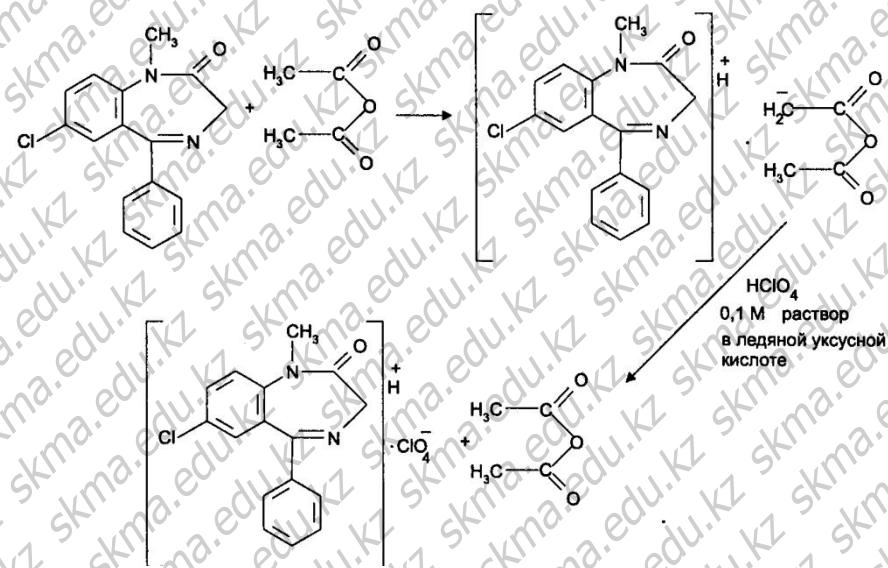
Определение ковалентно-связанных атомов галогенов. Определение органически связанных атомов галогенов проводят после минерализации в виде галогенид-ионов реакцией с серебра нитратом. Минерализацию проводят различными способами:

- 1) сжигание в колбе с кислородом;
- 2) нагревание с растворами щелочей в присутствии цинка;
- 3) другие методики.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 228 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

Открыть ковалентно связанный атом галогена можно и пробой Бельштейна. При этом несколько кристалликов препарата на медной проволоке вносят в пламя, которое при этом окрашивается в яркий светло-зеленый цвет.

Методы количественного определения. Индивидуальные лекарственные вещества группы бензодиазепина количественно



определяют методом кислотно-основного титрования в среде уксусного ангидрида или ледяной уксусной кислоты (как однокислотные основания).

Количественное определение препаратов группы бензодиазепина можно провести методами нитритометрии, Къельдаля, аргентометрии после минерализации атомов галогенов и сжиганием в колбе с кислородом. Однако перечисленные способы по точности и трудоемкости уступают кислотно-основному титрованию и потому применяются редко.

Количественное определение препаратов данной группы в лекарственных формах проводят с помощью различных физико-химических методов (УФ-спектрофотометрия, ФЭК, флуориметрия, ВЭЖХ).

Чистота. Специфическими примесями препаратов группы бензодиазепина являются соответствующие аминобензофеноны как исходные вещества при синтезе или продукты разложения. Определяют их с помощью ТСХ, УФ-спектрофотометрии и других физико-химических методов.

Иллюстративный материал:

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 229 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

Литература: Приложение I

Контрольные вопросы:

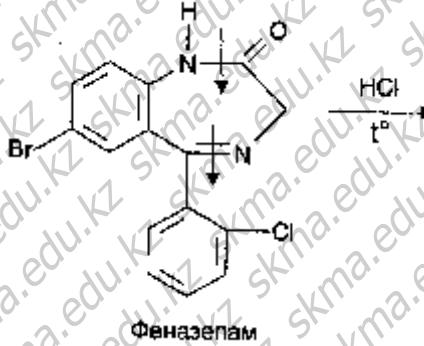
1. Определите правильные пары и напишите структурные формулы:
 1. Феназепам; 2. Хлордиазепоксид; 3. Нозепам; 4. Нитразепам; 5. Диазепам;
 6. Реланиум; 7. Оксазепам:
 а) 7-хлор-2-метиламино-4 оксид -5-фенил-3Н-1,4+бензодиазепина гидрохлорид;
 б) 7-хлор-2,3-дигидро-3-окси-5 фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2он;
 в) 7-нитро-2,3-дигидро-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепина 2-он;
 г) 7-бром-2,3-дигидро-5-(о-хлорфенил)-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он.
2. Как влияет природа заместителей в 5 и 7 положениях на фармакологический эффект? Дайте сравнительную характеристику препаратам: нитразепаму, нозепаму, феназепаму, хлордиазепоксиду, диазенаму.
3. Как влияют заместители в 1, 2, 3 положениях на фармакологический эффект производных 1,4-бензодиазепина?
4. Как влияют на фармакологический эффект электронакцепторные и электронодонорные заместители.
5. Какие общие структурные элементы характерны для производных 1,4-бензодиазепина? Напишите формулы производных 1,4-бензодиазепина, выделите характерные элементы и укажите их значение в анализе препаратов этой группы.
6. Выделите кислотные и основные центры. Напишите эти препараты в порядке снижения основных свойств и возрастания кислотных. Ответ обоснуйте.



7. Какие из ниже представленных препаратов образуют соли с минеральными кислотами? Напишите формулы и объясните это свойство: нозепам, хлордиазепоксид, анестезин, новокайн.
8. Можно ли отличить нозепам, нитразепам, феназепам, хлордиазепоксид по внешнему виду и растворимости? Объясните взаимосвязь этих свойств с химическим строением.
9. В чем особенности анализа хлорводородных солей галогенопроизводных органических соединений?
10. Напишите уравнение реакции и условия неводного титрования нозепама и хлордиазепоксида. Какой атом азота протонируется и почему?
11. Чем обусловлена способность производных 1,4-бензодиазепина поглощать в УФ области? Какие общие максимумы поглощения характерны для этих препаратов?
12. Как влияет pH среды на абсорбционную способность производных 1,4-бензодиазепина?
13. Дайте общую характеристику ИК-спектрам производных 1,4-бензодиазепина. Какими функциональными группами обусловлено наличие полос в интервале волновых чисел:
 $1600-1620 \text{ cm}^{-1}$
 $1690-1700 \text{ cm}^{-1}$
 3180 cm^{-1}
 1280 cm^{-1} (в хлордиазепоксиде).
14. О чём свидетельствуют величины $\text{PK}_{\text{a}1}$ и $\text{PK}_{\text{a}2}$ производных 1,4-бензодиазепина?

$\text{PK}_{\text{a}1}$	$\text{PK}_{\text{a}2}$	
Хлордиазепоксид	4,76	-
Диазепам	3,6	-
Нозепам	1,6	11,1
Нитразепам	2,93	15,94

15. Продолжите реакцию гидролитического расщепления и назовите продукты раствора.



16. В чем суть реакции Браттона-Маршалла и как используются в анализе производных 1,4-бензодиазепина?

17. Напишите способы обнаружения амидокарбинольной части нозепама.

18. Приведите возможные методы количественного определения 1,4-бензодиазепинов.

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 232 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

5. Литература

основная:

1. Арыстанова, Т. Э. Фармацевтикалық химия. Том 1: оқулық. – 2-бас. - Алматы :Medet Group, 2022. - 556 бет.
2. Арыстанова, Т. Э. Фармацевтикалық химия. Том 2: оқулық. – 2-бас. - Алматы :Medet Group, 2022. - 502 бет.
3. Арыстанова, Т. Э. Фармацевтикалық химия. 1-том оқулық. - Алматы :Эверо, 2015. - 604 б
4. Арыстанова, Т. Э. Фармацевтикалық химия. 2-том :оқулық - 1-бас. - Алматы :Эверо, 2015. - 544 б
5. Арыстанова, Т. А. Фармацевтическая химия. Том 1: учебник. - 2-е изд. - Алматы :Medet Group, 2022. - 554 с
6. Арыстанова, Т. А. Фармацевтическая химия. Том 2: учебник. - 2-е изд. - Алматы:Medet Group, 2022. - 524 с.
7. Арыстанова, Т.А. Фармацевтическая химия, том I: - Алматы, изд. «Эверо», 2015.-572 с.
8. Арыстанова, Т.А. Фармацевтическая химия, том II:- Алматы, изд. «Эверо», 2015.-640с.
9. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия : учебное пособие для вузов / 3-е изд., испр. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2006. - 640 с
- 10.Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия: учеб. пособие/-3-е изд., испр. . - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 640 с
- 11.Арзамасцев, А. П. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учебное пособие / М.: Медицина, 2004. - 384 с. - (Учеб. лит. для студ. фарм. вузов и фак.).
- 12.Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия : учебное пособие/- 2-е изд.- М. : Медпресс-информ, 2008. - 616 с.
- 13.Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия: учебное пособие/- 4-е изд., перераб. и доп. - М. : Медпресс-информ, 2007. - 621 с
- 14.Газалиев, А. М. Система обеспечения безопасности и качества лекарственных веществ: учебник. - Алматы : ЭСПИ, 2021.
- 15.Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 1. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2015. – 720 бет
- 16.Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. Т. 1: монография / ред. А.О. Төлегенова ; ҚР дәнсаулық сақтау министрлігі. - 1-ші бас. - Алматы :Жібек жолы, 2008. - 592 бет
- 17.Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 2. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. – 792 бет.

OÝTÝSTIK-QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	233 стр. из 130

18. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 3. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2014. – 864 бет
19. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.1. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2015. – 720 с. –
20. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы». -2008.-Том 1.-592с.
21. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.2. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009 – 804 с. –
22. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.3. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. – 872 с. –
23. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. - 160 с
24. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 р.

дополнительная:

1. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие / - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
2. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде: оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие/ - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2016. –704 б..
3. Турсубекова, Б. И. Бейорганиқалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы / - Алма
4. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К. М. : ИМГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
5. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: учебное пособие/ под ред. Г. В. Раменской. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2018. - 352 с
6. Ордабаева, С.К., Каракұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыштарының дәрілік препараттарының бірынғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент, 2013.-92 б..
7. Ордабаева, С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем». 2015.

ОНДҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 234 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	

8. Юнусходжаева, А. Н. Руководство по контролю качества лабораторных исследований. Часть 1. Рек. к печати МЗ РУз.. - Ташкент: Изд. мед. лит. им. Абу Али Ибн Сино, 2000. - 256 с.
9. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 р. +эл. опт. диск (CD-ROM). Method validation in pharmac
10. Method validation in pharmaceutical analisis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. – 418
11. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 р
12. Ordabayeva, S. K. Pharmaceutical chemistry. Aromatic compounds. : [Electronic resource] : curriculum / S. K. Ordabayeva ; ed. Y. Orynbassarov. - Shymkent : [s. n.], 2018. - 274 б. эл. опт. диск (CD-ROM).

Электронные ресурсы:

- Электронная библиотека ЮКМА - <https://e-lib.skma.edu.kz/genres>
- Республикаанская межвузовская электронная библиотека (РМЭБ) – <http://rmebrk.kz/>
- Цифровая библиотека «Aknurpress» - <https://www.aknurpress.kz/>
- Электронная библиотека «Эпиграф» - <http://www.elib.kz/>
- Эпиграф - портал мультимедийных учебников <https://mbook.kz/ru/index/>
- ЭБС IPR SMART <https://www.iprbookshop.ru/auth>
- информационно-правовая система «Зан» - <https://zan.kz/ru>
- Medline Ultimate EBSCO
- eBook Medical Collection EBSCO
- Scopus - <https://www.scopus.com/>

ОНТҮСТИК ҚАЗАҚСТАН MEDISINA АКАДЕМИЯСЫ «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/ 235 стр. из 130
Лекционный комплекс (уск) по дисциплине «Фармацевтическая химия»	