

Аминокислоты ароматического ряда и производные ароматических аминов. Характеристика, методы анализа.

**Лекция для студентов 3 курса
фармацевтического факультета**

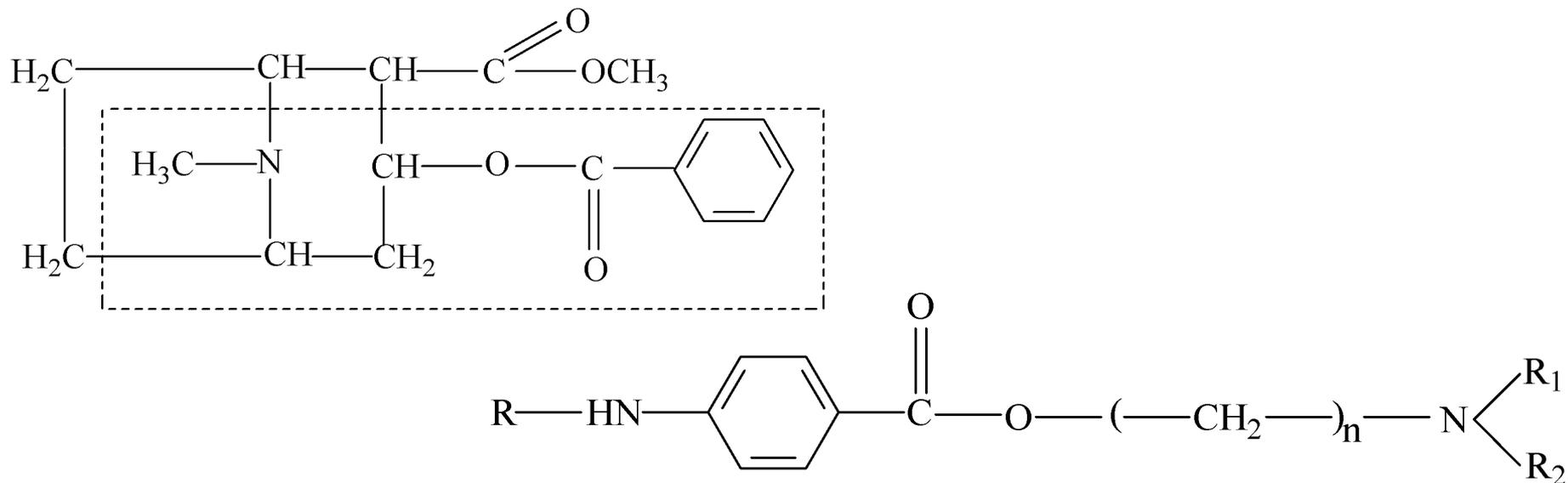
КЛАССИФИКАЦИЯ АМИНОКИСЛОТ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА И ПРОИЗВОДНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

- I. Производные пара-аминобензойной кислоты
 - Сложные эфиры (новакаин, анестезин)
 - Амиды (новокаинамид)
- II. Производные пара-аминосалициловой кислоты (натрия пара-амино салицилат)
- III. Производные ароматического амина (анилина)
(тримекаин, лидокаин, бупивакаин, парацетамол)

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Предпосылкой создания местноанестезирующих средств явилось исследование химической структуры алкалоида кокаина, обладающего местноанестезирующим эффектом, но вызывающим пристрастие (кокаинизм).

Сходными структурными элементами в молекулах местноанестезирующих средств (производных ПАБК) является *анестезиофорная группа* (выделена пунктиром).



Свойства лекарственных веществ, производных ПАБК

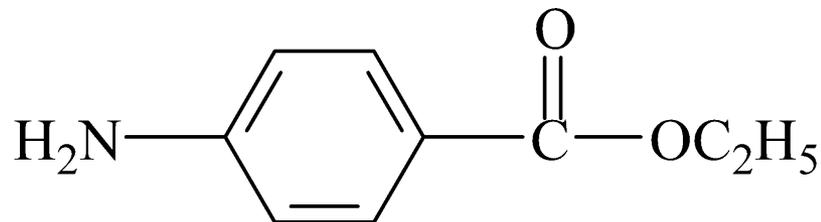
Anaesthesinum

Анестезин

МНН Бензокаин

Белый кристаллический порошок без запаха, слабогорького вкуса. $T_{пл.} = 89-91,5^{\circ}C$.

Очень мало растворим в воде, легко – в спирте, эфире, хлороформе, трудно – в жирных маслах и разведённых соляной кислоты.

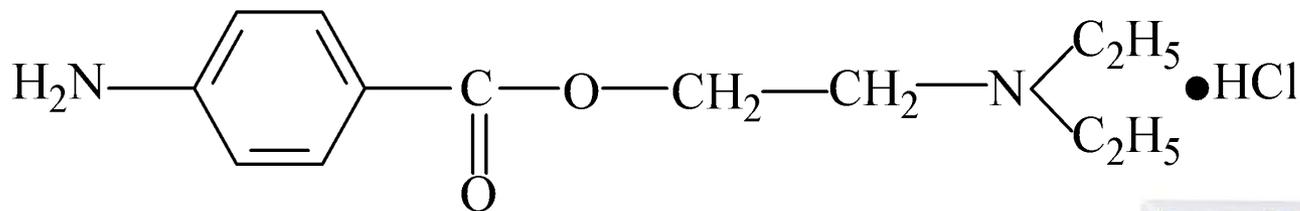


этиловый эфир п-аминобензойной кислоты



Новосаинт Новокаин

МНН Прокаина гидрохлорид



β-диэтиламиноэтилового эфира
п-аминобензойной кислоты гидрохлорид

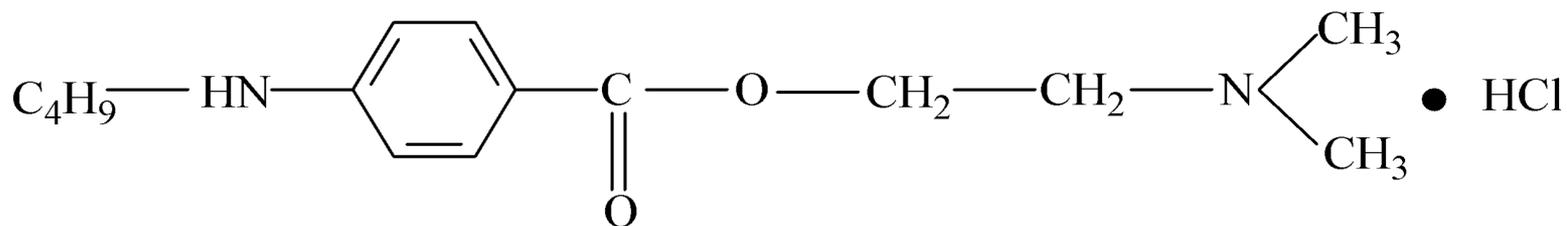


Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Т. пл. 154 – 156 °С

Очень легко растворим в воде, мало – в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Disainum Дикаин

МНН Тетракаина гидрохлорид



β-диметиламиноэтилового эфира п-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид

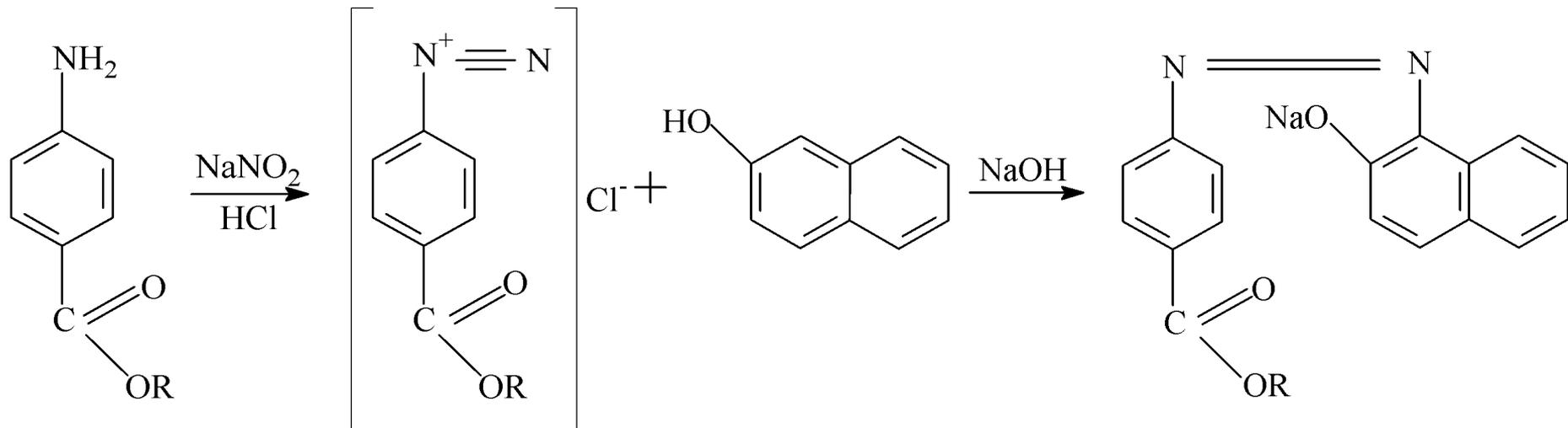
Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 147 – 150°C.

Легко растворим в воде и спирте, трудно растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

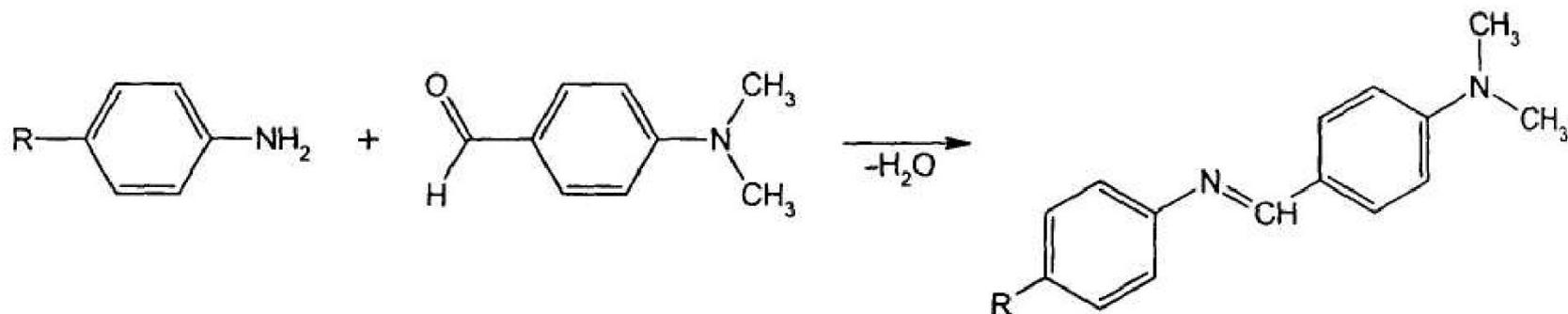
Определение подлинности

I. Реакции на первичную ароматическую аминогруппу

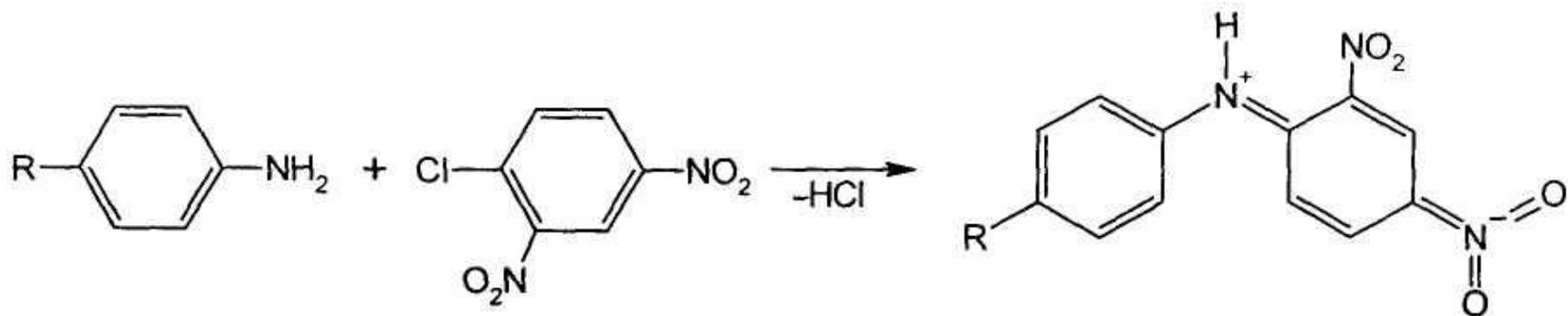
1) Реакция образования азокрасителя (кроме дикаина)



2) Реакция образования оснований Шиффа с альдегидами



3) Реакция конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом

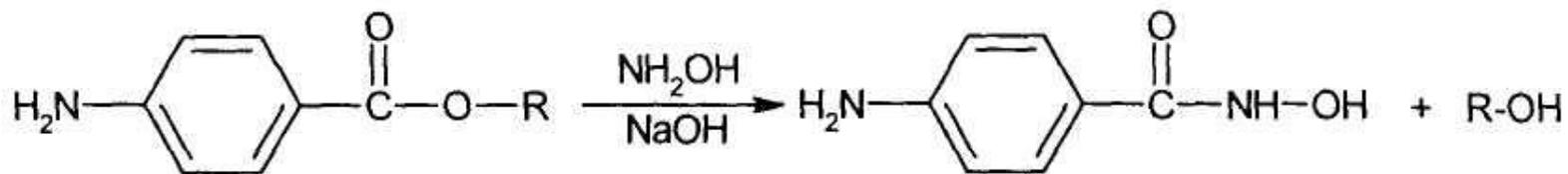


желто-оранжевое окрашивание

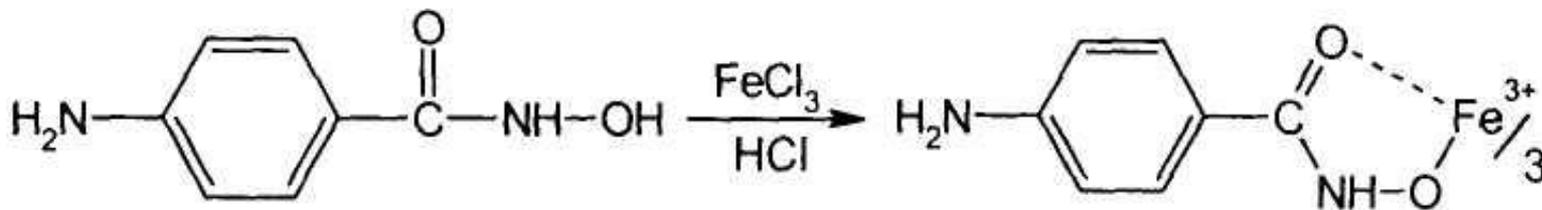
4) Реакция образования изонитрилов



II. Реакции на сложно-эфирную группу (образование гидроксаматов)



После добавления раствора хлорида железа (III) в присутствии разведенной хлороводородной кислоты образуются гидроксаматы железа (красно-бурое окрашивание - для бензокаина, вишневое окрашивание - для прокаина:



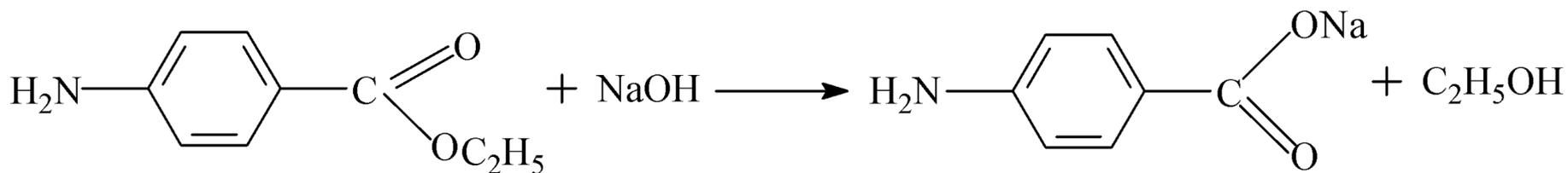
Определение подлинности

- Конденсация производных п-аминобензойной кислоты с гексаметилентетрамином в присутствии концентрированной серной кислоты, слабо-фиолетовая флуоресценция
- Осадительные реакции
- ИК- и УФ-спектрофотометрия

Частные реакции

АНЕСТЕЗИН

- Реакция образования йодоформа после омыления в растворе едкой щёлочи – запах йодоформа



- Реакция окисления 5%-ным раствором хлорамина в кислой среде – образование окрашенного красно-оранжевого продукта, который извлекают эфиром.

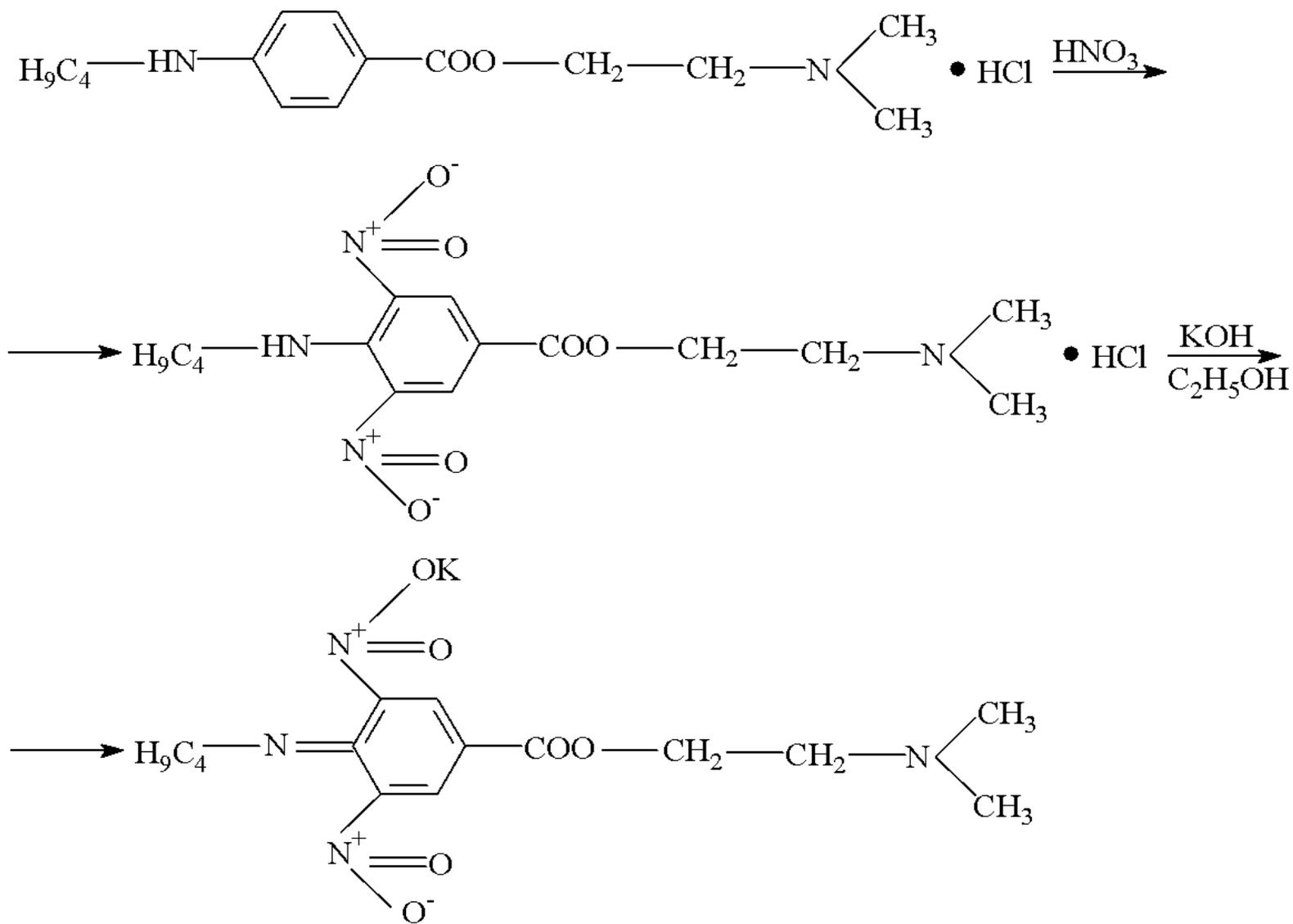
НОВОКАИН

- Реакция с пергидролом и концентрированной серной кислотой - постепенно появляется сиреневое окрашивание.
- Реакция со смесью концентрированных серной и азотной кислот при нагревании - образуется оранжево-красное окрашивание.
- Обесцвечивание 0,1 н. раствора перманганата калия в кислой среде (реакция позволяет отличать новокаин от других местноанестезирующих лекарственных веществ).

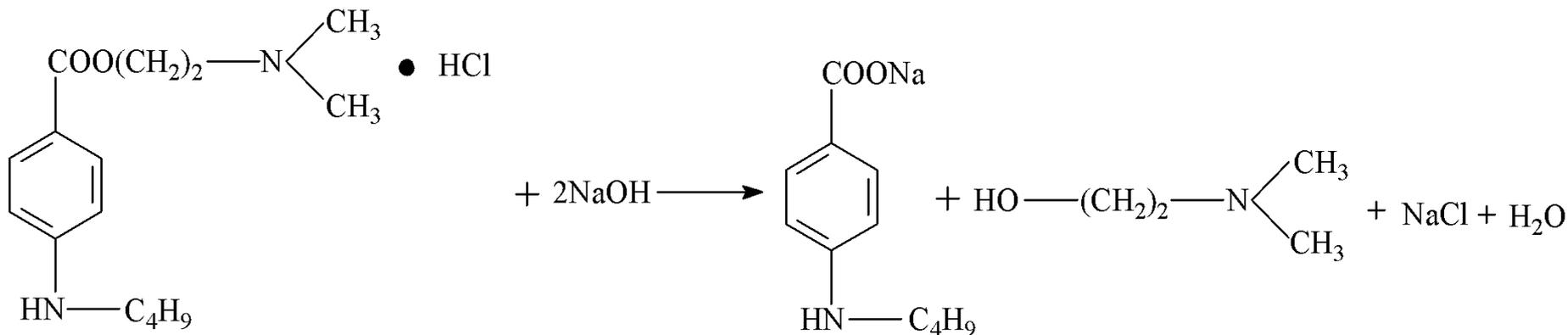
ТЕТРАКАИНА ГИДРОХЛОРИД

- Осаждение йодидом калия в виде йодоводородной соли.
- Под действием изотиоцианата аммония выпадает в осадок изотиоцианат тетракаина, температура плавления которого 130-132 °С.
- Реакция взаимодействия с йодатом калия в фосфорнокислой среде при нагревании - образуется фиолетовое окрашивание (максимум светопоглощения - 552 нм). Реакция является специфичной и позволяет отличить дикаин от анестезина и новокаина.

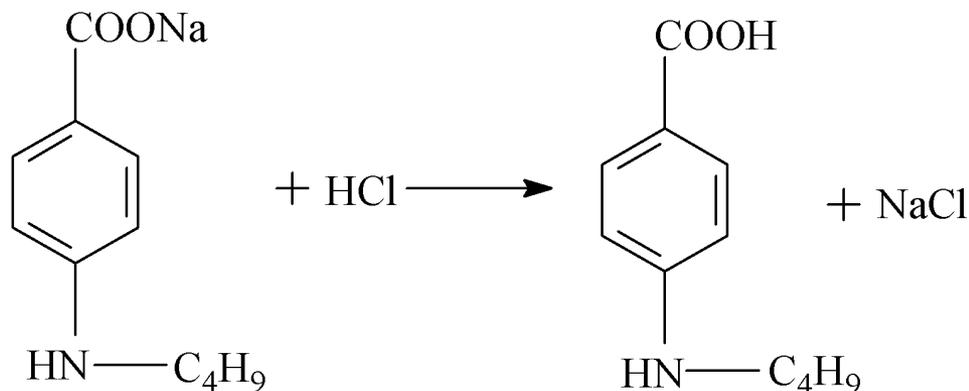
- Реакция нитрования дикаина конц. азотной кислотой при нагревании, после прибавления к раствору гидроксида калия образуется кроваво-красное окрашивание (орто-хиноидное соединение):



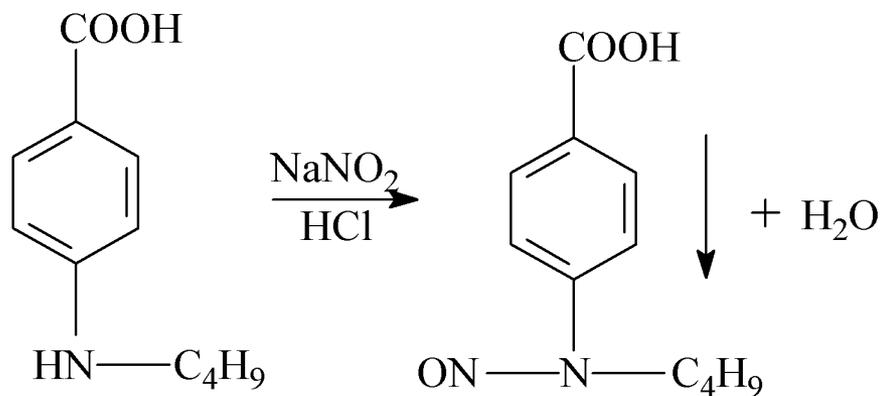
- Реакция гидролиза в щелочной среде (позволяет отличить дикаин от новокаина) с идентификацией продуктов щелочного гидролиза:



- При подкислении выпадает белый осадок n-бутиламино-бензойной кислоты, который растворяется в избытке соляной кислоты:



Под действием нитрита натрия бутиламинобензойная кислота образует осадок - N-нитрозосоединение:



КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Метод - нитритометрия

Среда – кислая (pHCl)

Условия – катализатор KBr; температура 18-20 °С или 0-10 °С

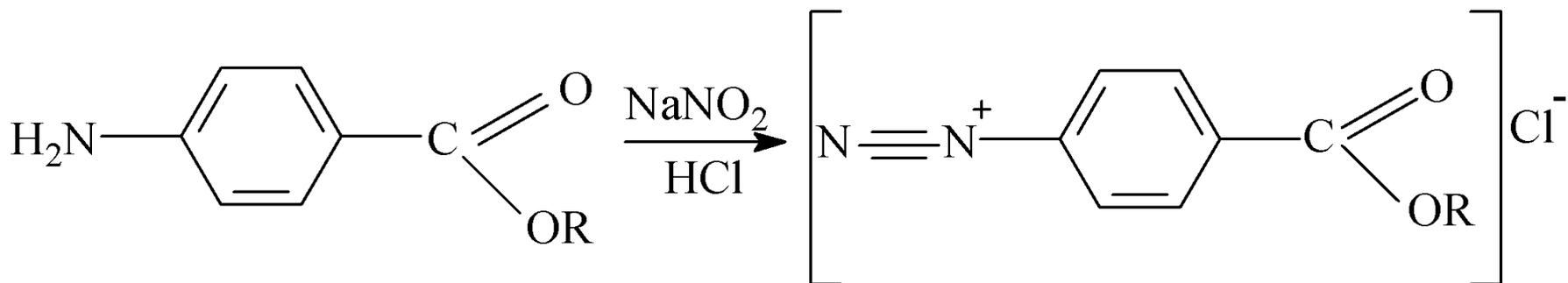
Титрант – 0,1 М NaNO₂

Индикатор – внутренний (тропеолин 00)

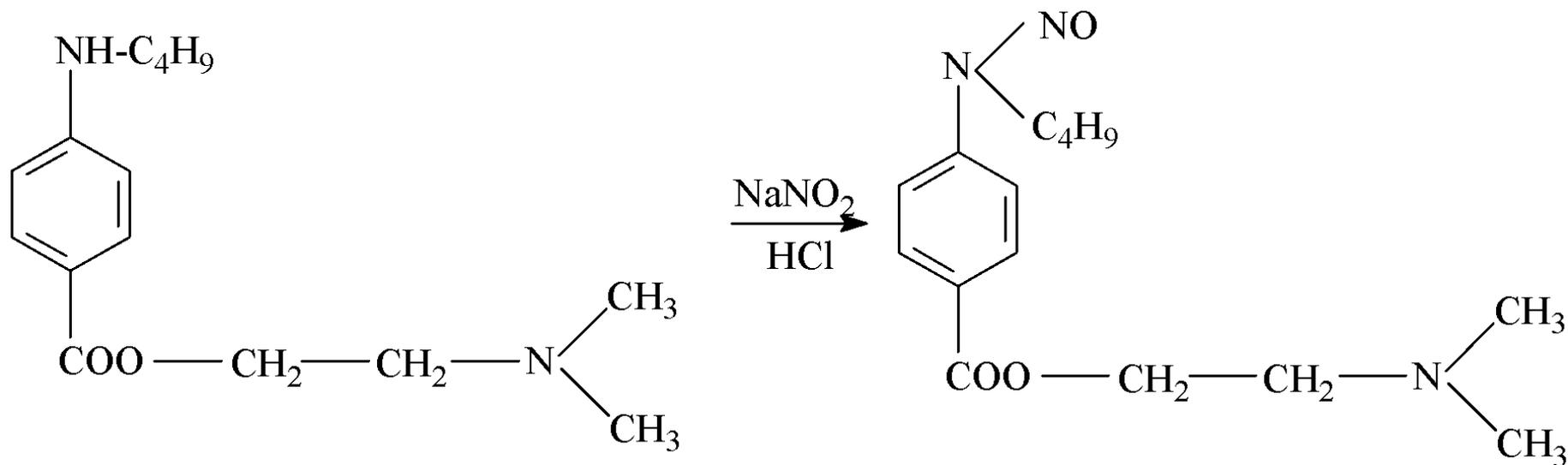
внешний (йодкрахмальная бумага)

Без индикатора – потенциометрически

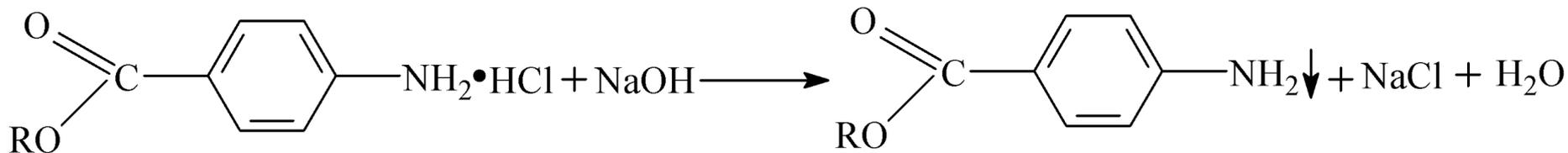
Реакция титрования (новокаин, анестезин):



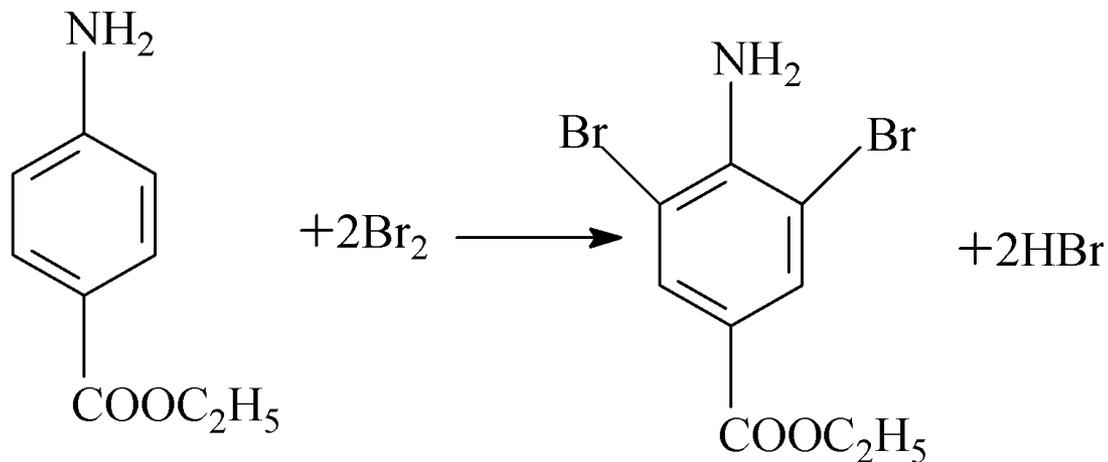
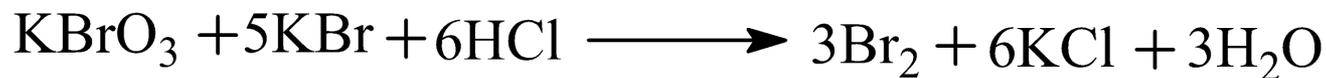
Дикаин, являясь вторичным амином, образует нитрозосоединение:



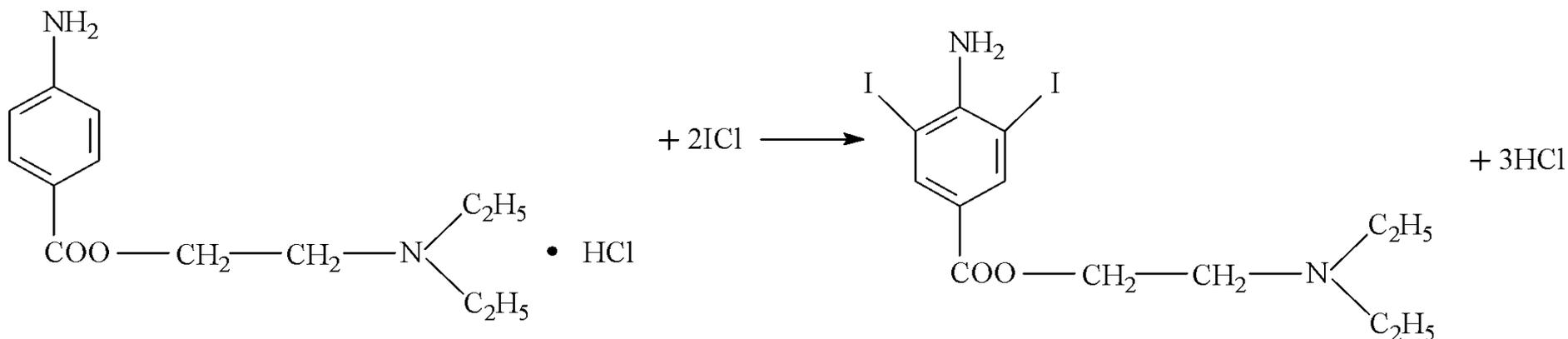
2. Метод нейтрализации (новокаин, дикаин), индикатор - фенолфталеин



3. Метод броматометрии (анестезин)



4. Метод йодхлорметрического титрования (новокаин)



5. Метод аргентометрии (по связанной хлористоводородной кислоте)

6. Фотоэлектроколориметрия (после цветных реакций)

ХРАНЕНИЕ

Анестезин, новокаин хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света (в банках из оранжевого стекла). Дикаин хранят по правилам хранения веществ списка А в хорошо укупоренной таре. При несоблюдении условий хранения происходит постепенный гидролиз.



ПРИМЕНЕНИЕ

- Местноанестезирующие средства.
Анестезин 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.
- Дикаин активнее новокаина, но токсичнее его в 10 раз, применяют для поверхностной анестезии в глазной и оториноларингологической практике в виде 0,5–2%-ных растворов, а также для перидуральной анестезии в виде 0,3%-ных растворов в изотоническом растворе.

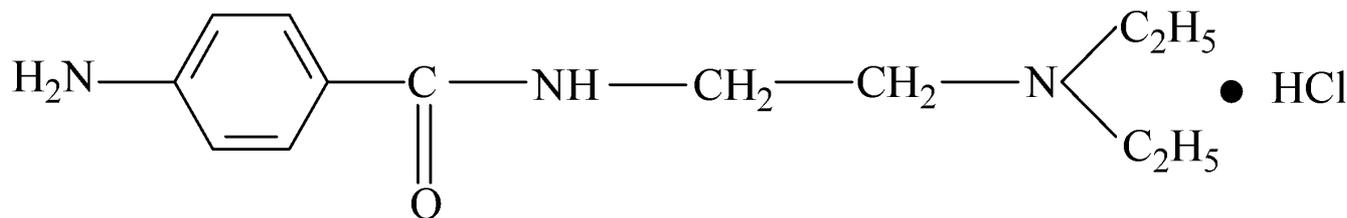


ПРОИЗВОДНЫЕ АМИДА ПАБК

Novocainamid

Новокаинамид

МНН Прокаинамида гидрохлорид



β-диэтиламиноэтиламида п-амино-бензойной кислоты гидрохлорид

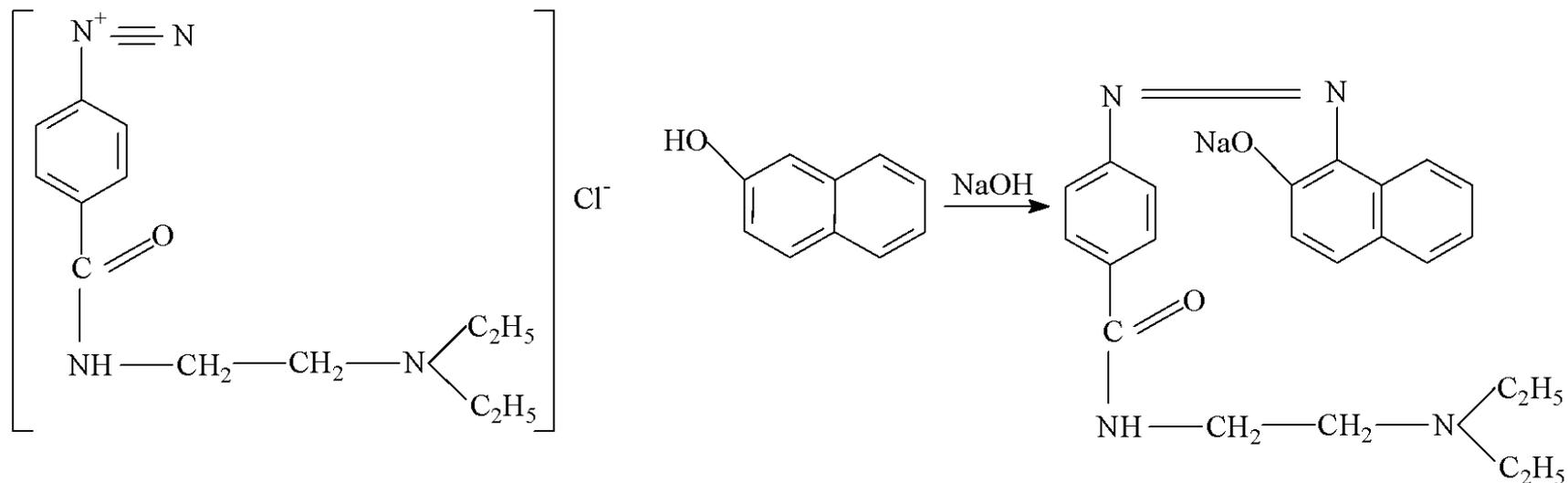
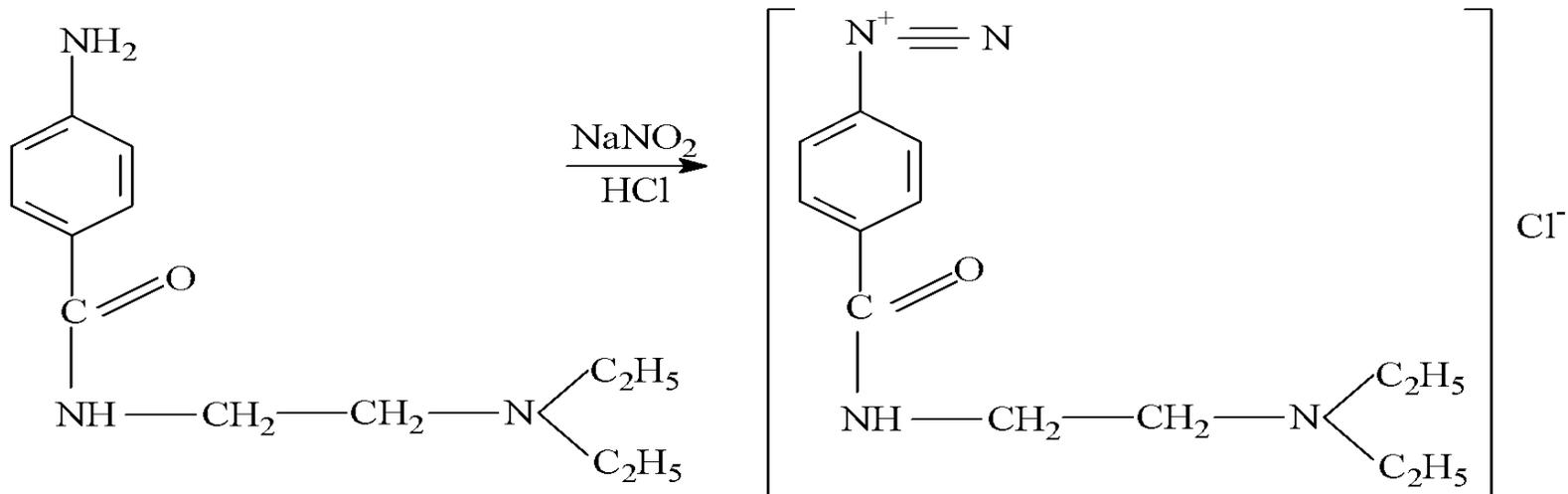
Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. $T_{пл.}$ 165-169⁰С.

Очень легко растворим в воде, легко – в спирте, мало – в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ

- ИК-спектроскопия
- Образование азокрасителя
- Цветная реакция с гексацианоферратом (II) калия
- Реакция обнаружения хлорид-иона
- Общеалкалоидные реакции

- Образование азокрасителя



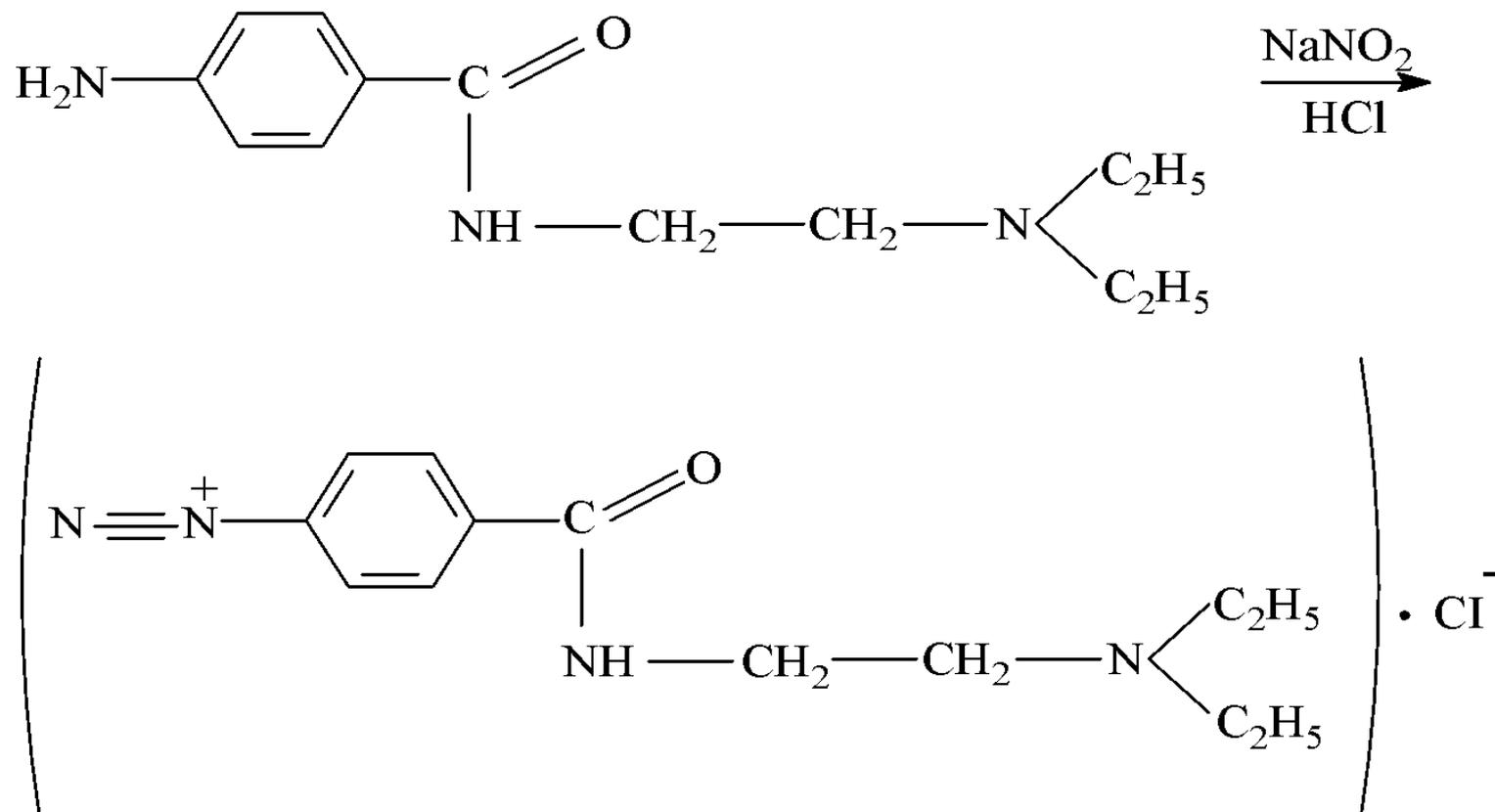
- Цветная реакция с гексацианоферратом (II) калия



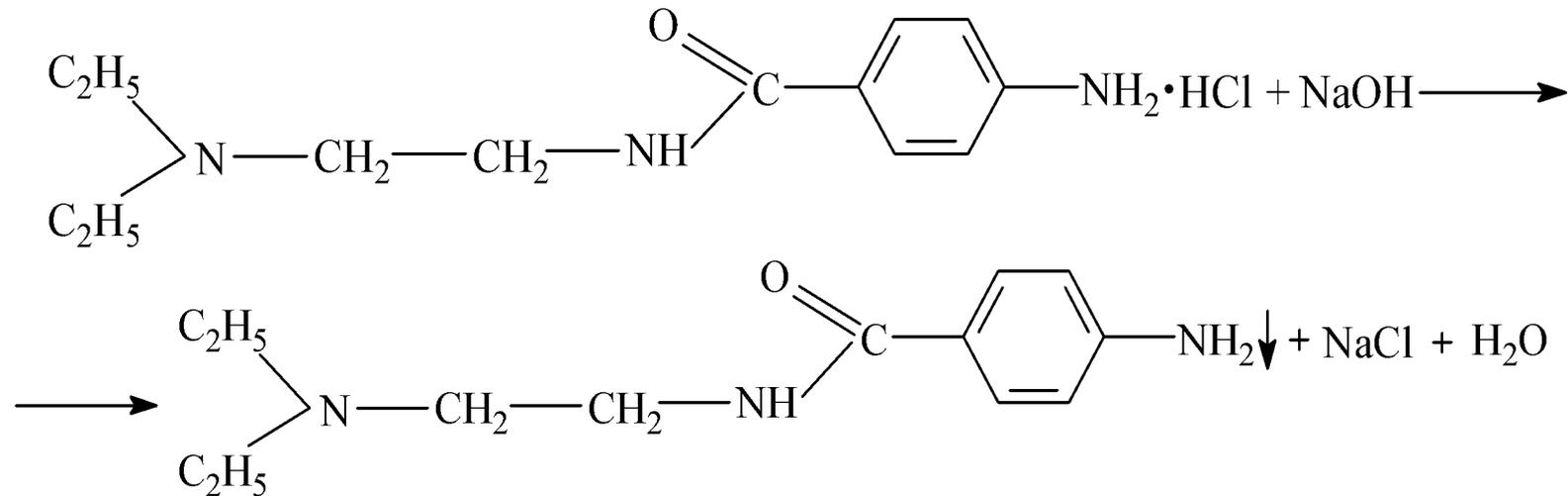
После перекристаллизации устанавливают температуру плавления. Она должна быть около 185°C .

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Метод нитритометрии



2. Методы анализа по связанной хлористоводородной кислоте (алкалиметрия, аргентометрия)



3. Неводное титрование в смеси уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты (5:15). Титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты. Окончание титрования устанавливают потенциометрически.

4. Обращённо-фазовая ВЭЖХ с УФ-детектированием при длине волны 280 нм.

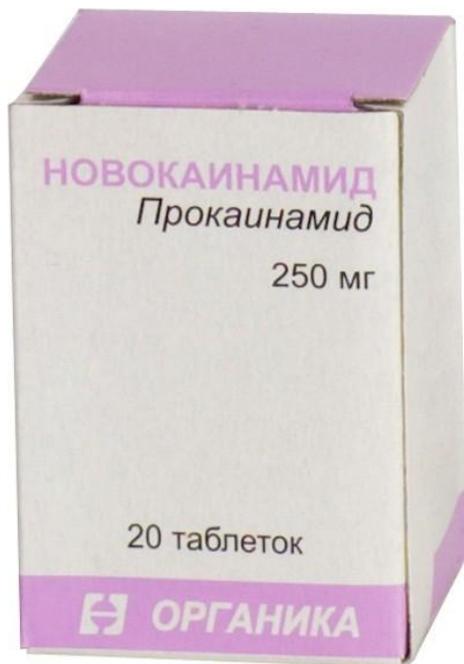
5. ГЖХ (идентификация в биологических жидкостях)

6. Метод УФ-спектрофотометрии (анализ лекарственных форм, длина волны 278 нм).

ХРАНЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

В хорошо укупоренной таре, в сухом, защищенном от света месте, чтобы не допустить гидролиза. Даже в отсутствие света постепенно разрушается во влажной атмосфере; при повышении температуры процесс гидролиза ускоряется.

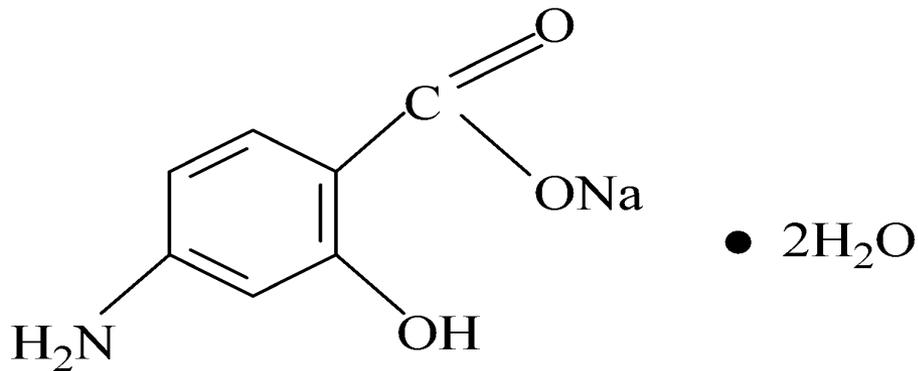
Прокаинамида гидрохлорид относится к антиаритмическим средствам. Назначают при расстройствах сердечного ритма в виде таблеток по 0,5-1,0 или в вену по 5-10 мл 10%-ного раствора



ПРОИЗВОДНЫЕ n-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Natrii para-aminosalicylas

Натрия пара-аминосалицилат



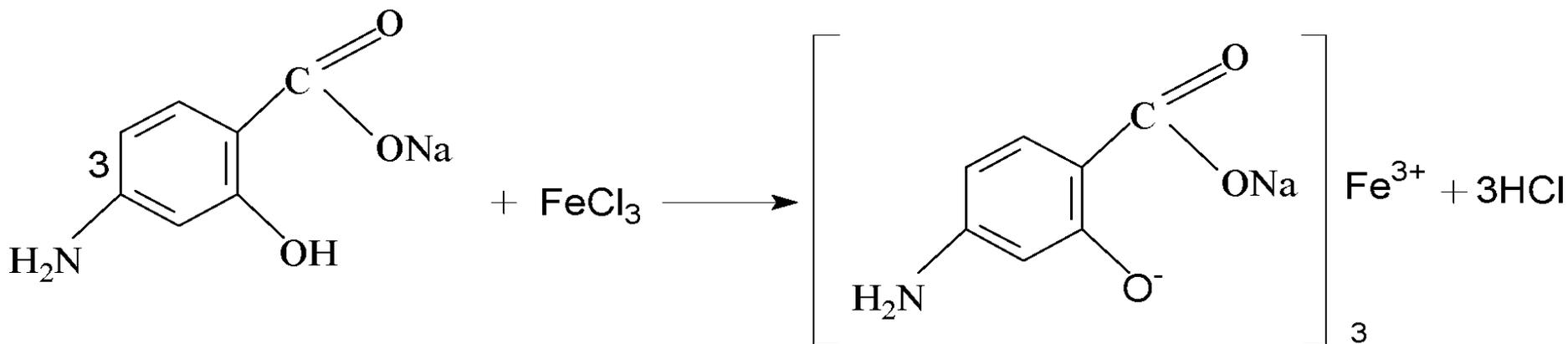
натриевая соль n-аминосалициловой кислоты

Белый или белый со слегка желтоватым или розоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

Легко растворим в воде, трудно - в спирте.

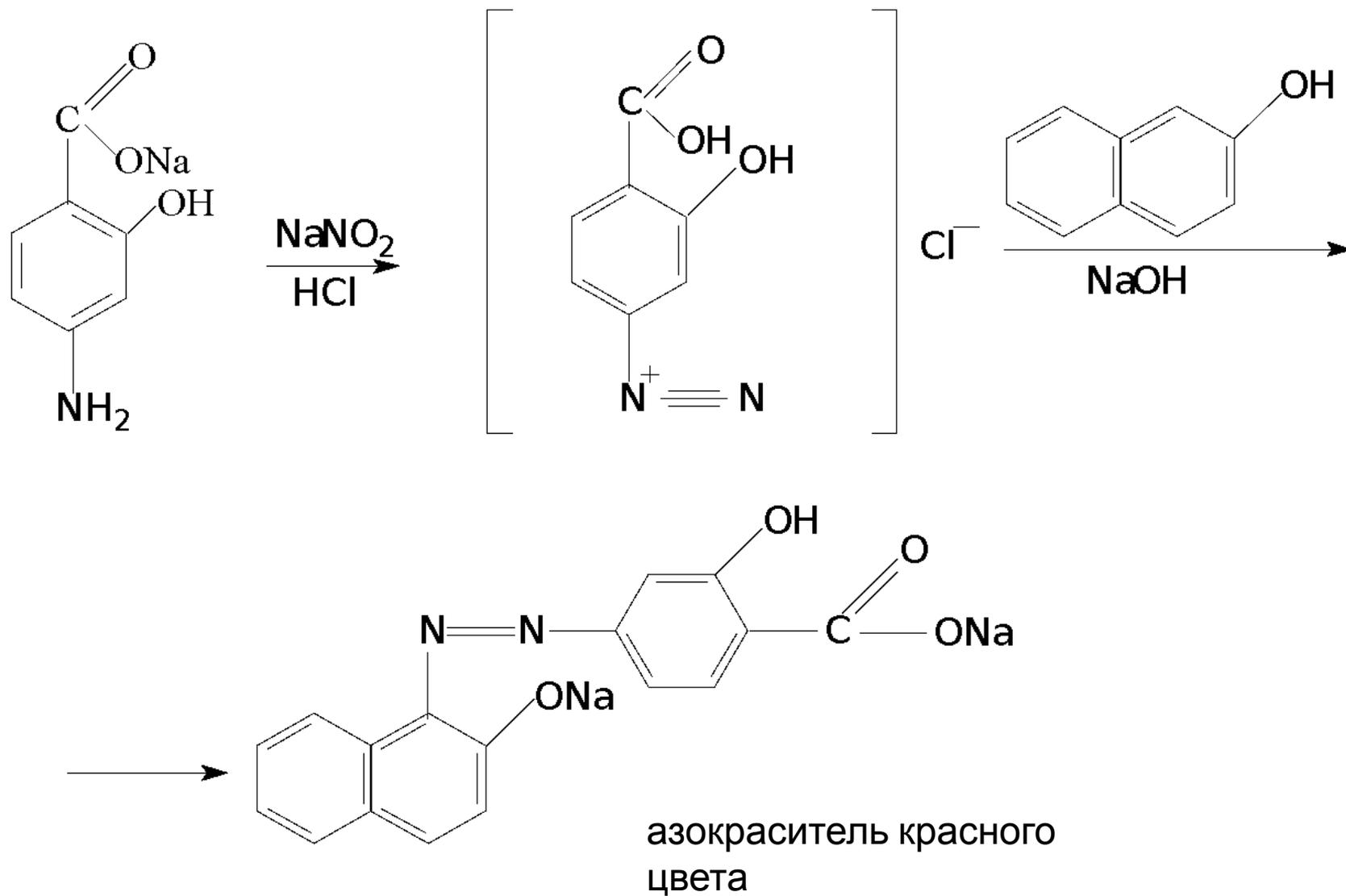
ПОДЛИННОСТЬ

- УФ-спектроскопия
- Реакция на натрий-ион
- Реакция с раствором хлорида железа (III)



Фиолетовое
окрашивание

• Реакция образования азокрасителя



КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Метод нитритометрии с внешним индикатором (йодкрахмальной бумагой) - ГФ Х

Нефармакопейные методы:

2. Метод нейтрализации

3. Обратная аргентометрия

4. Броматометрия, Йодхлорометрия

(аналогично определению производных п-аминобензойной кислоты)

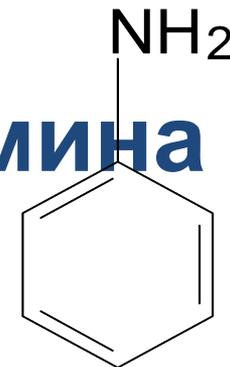
5. Спектрофотометрия при длине волны 265 нм (растворитель вода).

ХРАНЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

- Препарат хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, защищенном от света месте, чтобы не допустить образования примесей продуктов разложения.
- Натрия п-аминосалицилат применяют в качестве противотуберкулезных средств. Назначают препарат для лечения различных форм туберкулеза по 2,0–3,0 г.



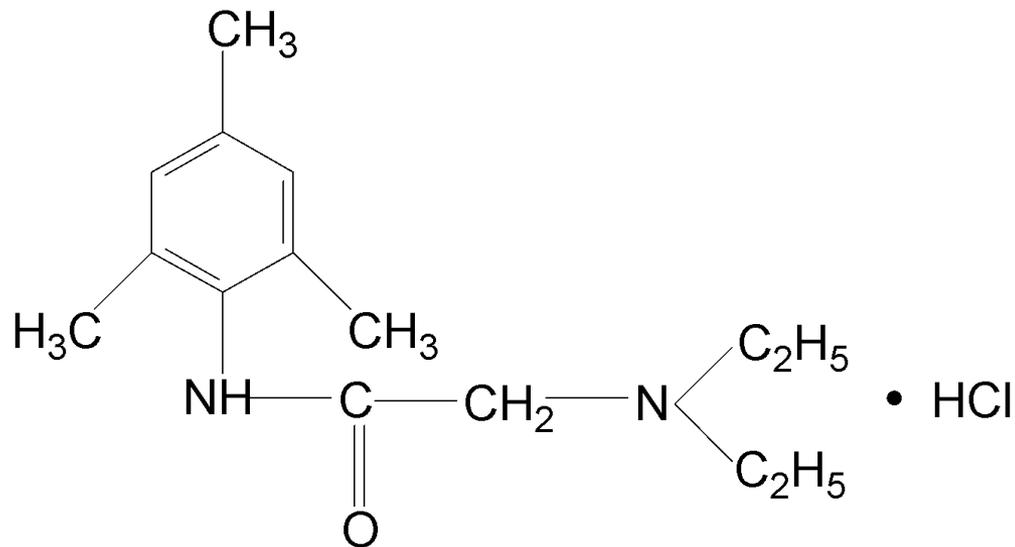
Лекарственные вещества, производные ароматического амина - анилина



Один грамм мази содержит: левомецетин (хлорамфеникол) – 0,01 г;
сульфадиметоксин – 0,04 г; метилурацил – 0,04 г; тримекаин – 0,03 г.
Хранить в недоступном для детей месте.
Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 20 °С.
Способ применения: см. инструкцию.
Отпускается без рецепта врача.
ОАО «НИЖФАРМ», рег. уд. РN000546/01 от 30.05.2007.
Свидетельство на ТЗ «Левосин» № 171842.

Тримекаин

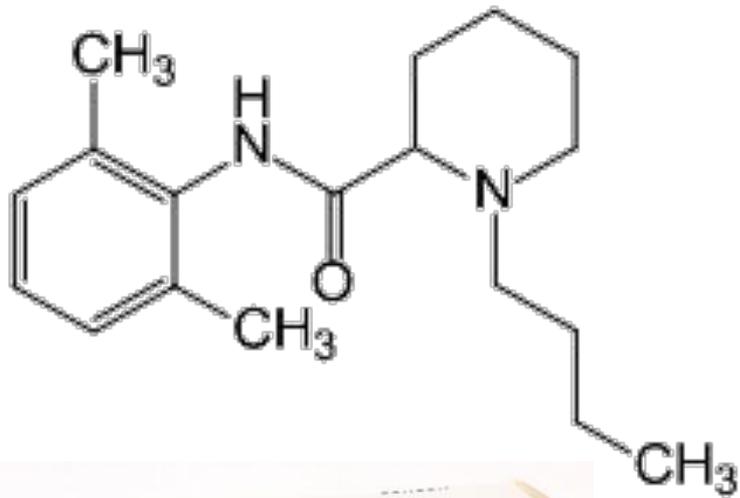
Trimesainum



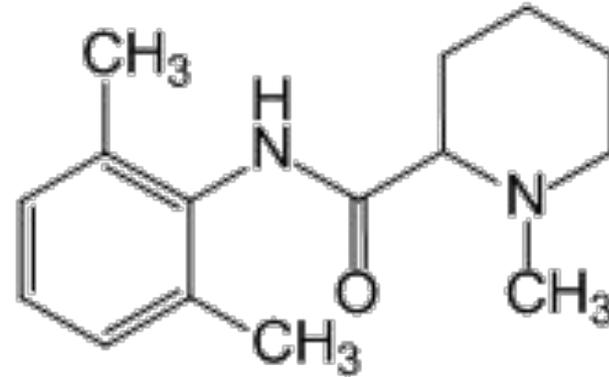
Диэтиламино-2,4,6-триметилацетанилида
гидрохлорид

Белый кристаллический порошок. $T_{\text{пл.}}$ 137-142⁰С.
Очень легко растворим в воде, легко растворим в
спирте и хлороформе, нерастворим в эфире.

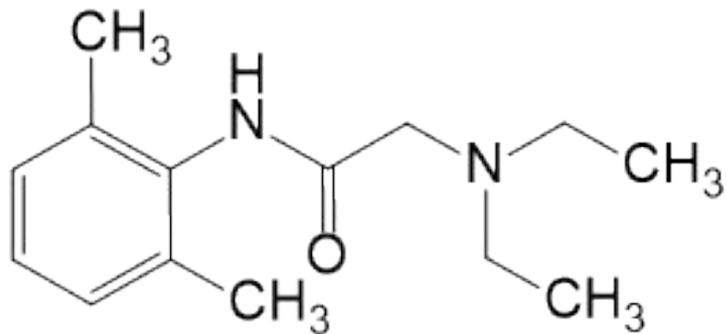
Бупивакаин Bupivacaine



Мепивакаин (Mepivacaine)



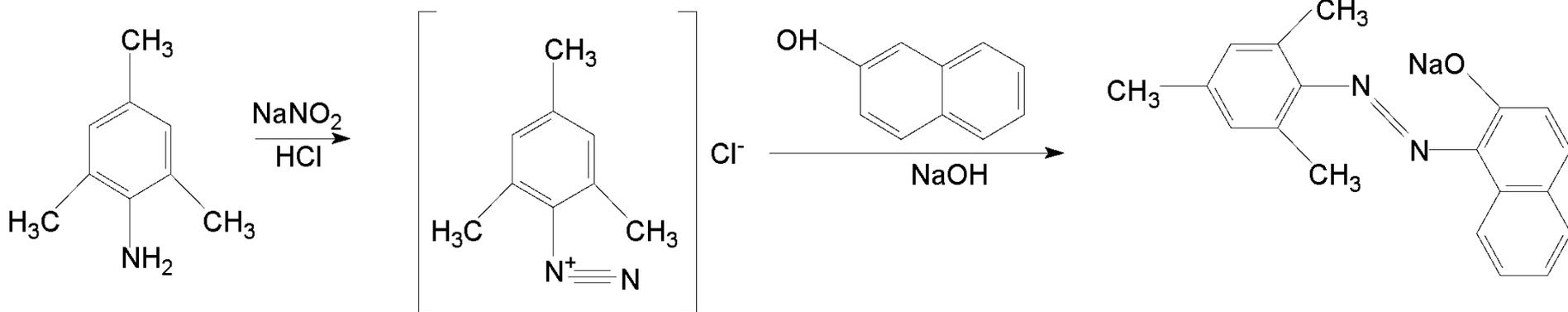
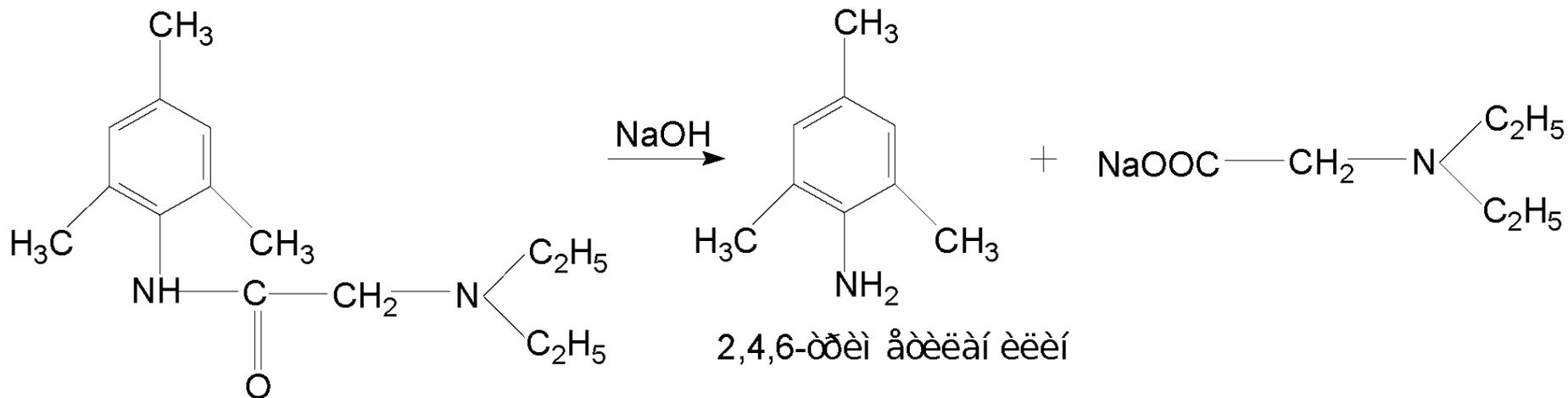
Лидокаин Lidocaine



ПОДЛИННОСТЬ

- ИК-спектроскопия
- УФ-спектроскопия (в области 250-300 нм имеет максимумы поглощения при 262,5 нм и при 271 нм, минимум поглощения - при 255 нм).
- Положительная реакция на хлорид-ион.
- Окисление тримекаина при нагревании до 155-165°C (масляная баня) в смеси сульфата меди (II) и конц. серной кислоты. После охлаждения смеси и добавления раствора аммиака появляется синее окрашивание, а при УФ-облучении наблюдается красно-розовая флуоресценция (отличие от других местноанестезирующих средств).

- Гидролиз при нагревании в кислой или щелочной среде - образуется исходный продукт синтеза 2,4,6-триметиланилин (обнаруживают реакцией азосочетания)



КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Метод неводного титрования

Среда – смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (для связывания хлористоводородной кислоты)

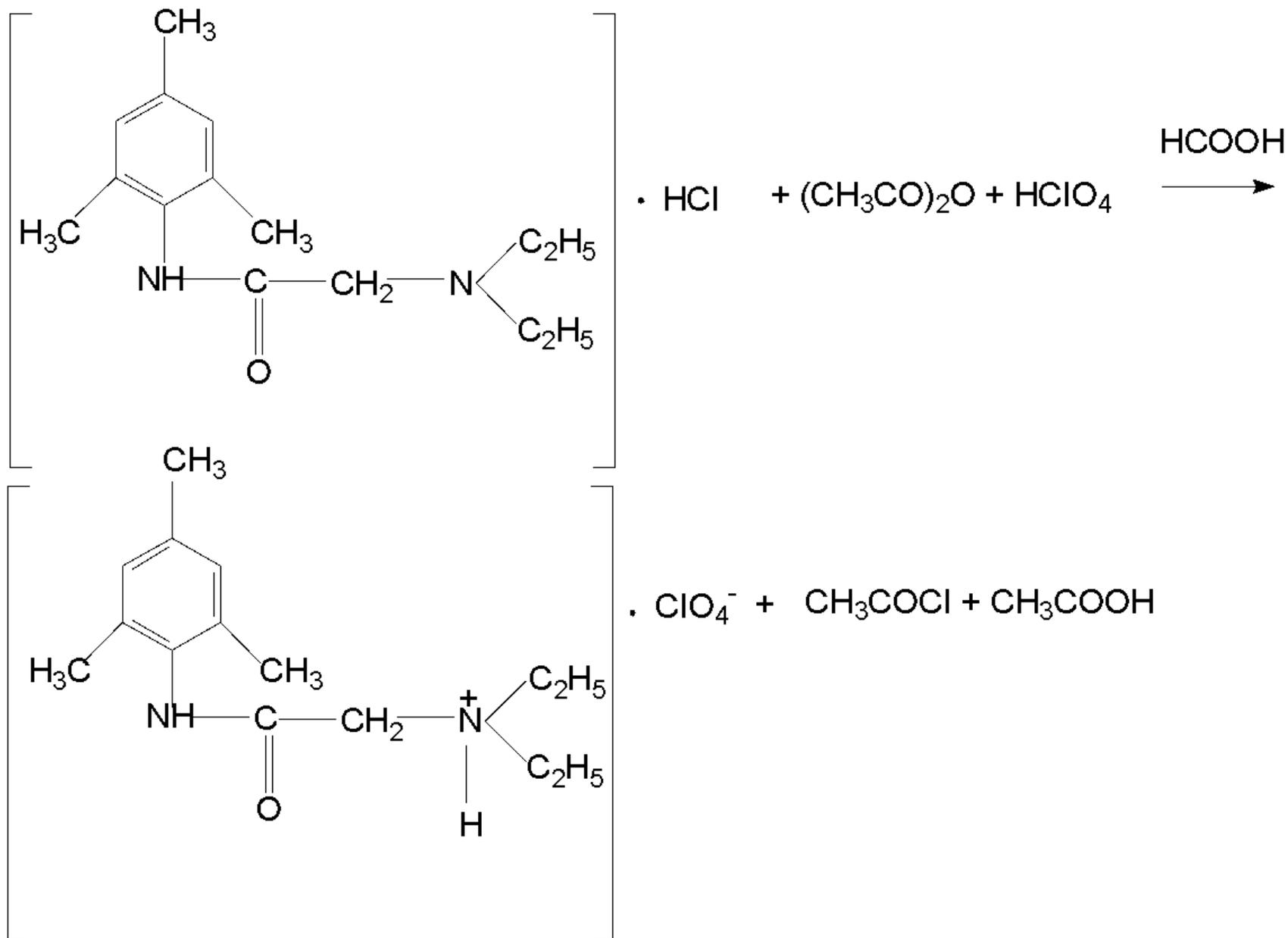
Титрант - 0,1 н. раствор хлорной кислоты

Индикатор - кристаллический фиолетовый

2. Нейтрализация спиртовых растворов (индикатор фенолфталеин)

3. Аргентометрия (по связанной хлористоводородной кислоте).

4. Инструментальные методы – ГЖХ с пламенно-ионизационным детектором, ВЭЖХ



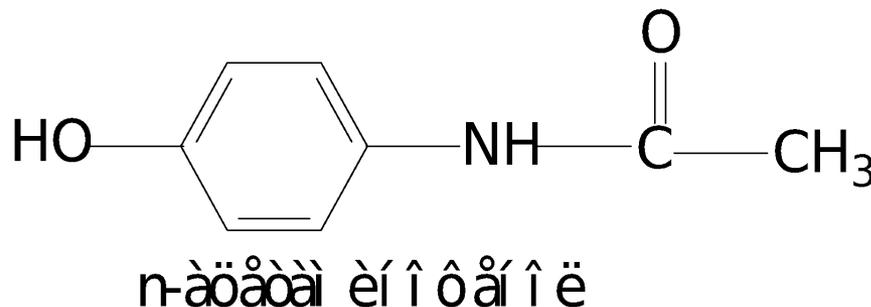
ХРАНЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

- Лидокаин, тримекаин, бупивакаин хранят в сухом месте, в плотно укупореженной таре, предохраняющей от действия света, при комнатной температуре. Во влажной атмосфере и при повышении температуры разрушаются.
- Тримекаин и лидокаин применяют в качестве местноанестезирующих средств для инфильтрационной (0,25-0,5%-ные растворы) и проводниковой (1-2%-ные растворы) анестезии.
- Бупивакаин – местноанестезирующее средство длительного действия (0,25-0,5% растворы для инъекций)
- Тримекаин входит в состав комбинированных мягких лекарственных форм – «Левосин», «Гиоксизоль».



ПРЕПАРАТЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ *n*-АМИНОФЕНОЛА

Парацетамол Paracetamolum



Белый или белый с кремоватым или розоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Температура плавления 168-172 °С

Трудно растворим в воде, легко – в спирте, растворим в ацетоне и растворах едких щелочей, практически нерастворим в эфире

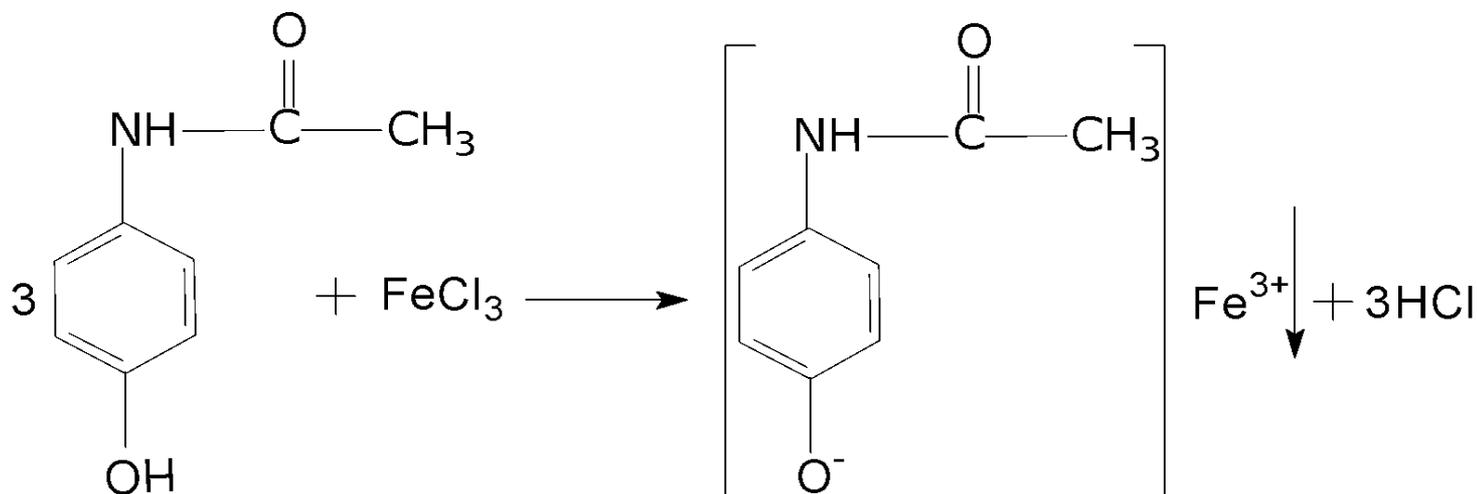


ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА

- Производные п-аминофенола в основе химической структуры содержат молекулу анилина.
- Анилин, являясь очень токсичным метгемоглобинообразующим веществом, вместе с тем обладает способностью снижать температуру тела.
- В качестве жаропонижающего средства применялся ацетилированный анилин – антифебрин (имеет меньшую токсичность, но при длительном применении также вызывает отравление).
- В результате гидролиза антифебрина образуется анилин, который окисляется в организме до п-аминофенола (менее токсичен и сравнительно легко выводится из организма)
- На основе изучения фармакологического действия производных п-аминофенола был синтезирован малотоксичный препарат парацетамол

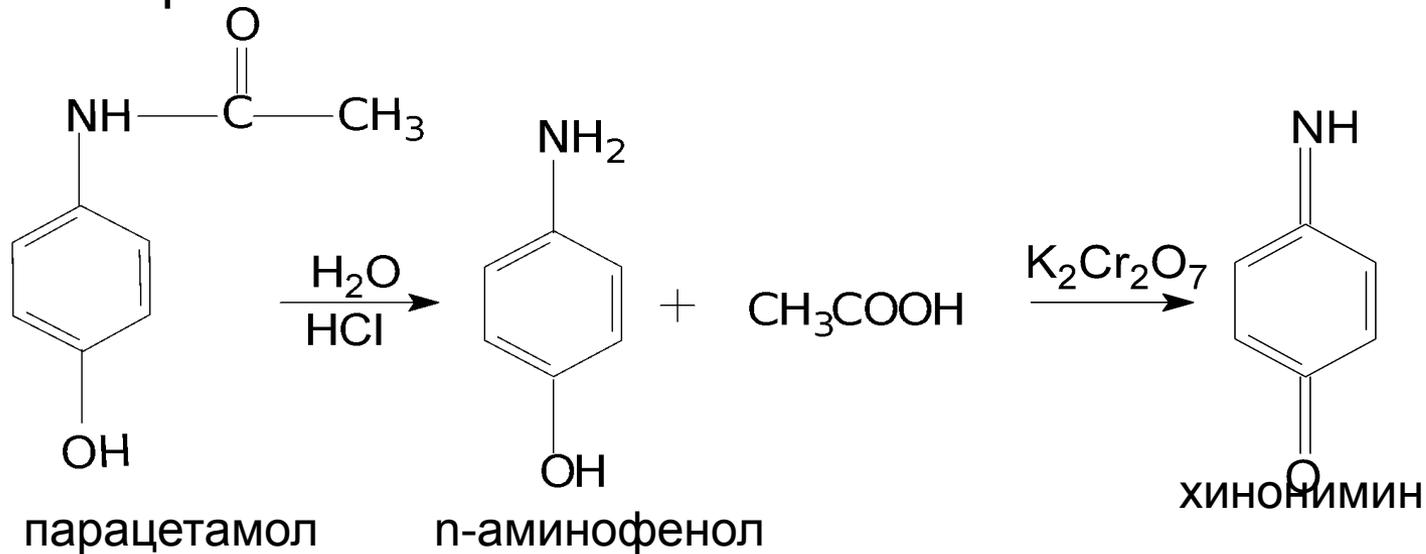
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

- ИК- и УФ-спектроскопия
- Реакция с раствором хлорида железа (III) -- синевфиолетовое окрашивание

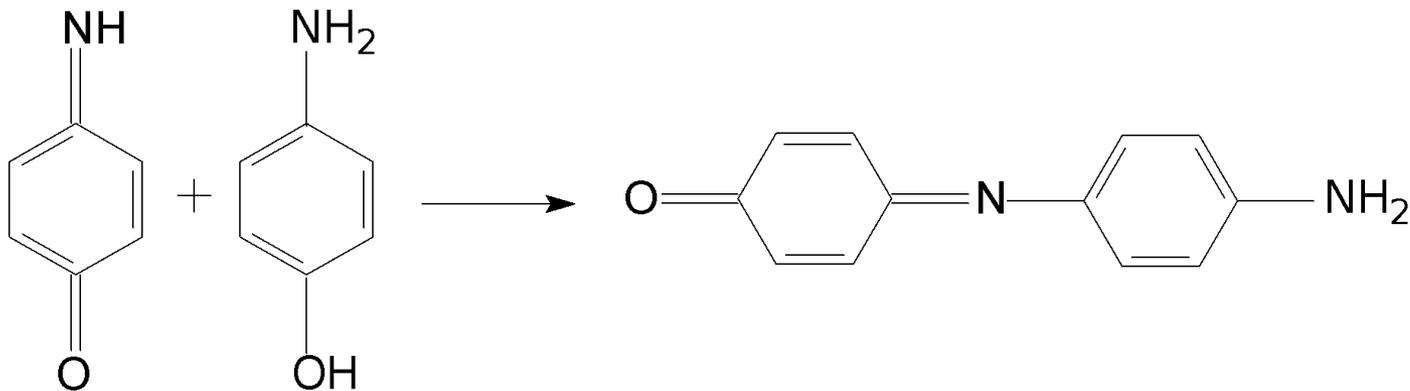


ñèí à - ô èî ëäöï âî à î ëðàø èâàí èå

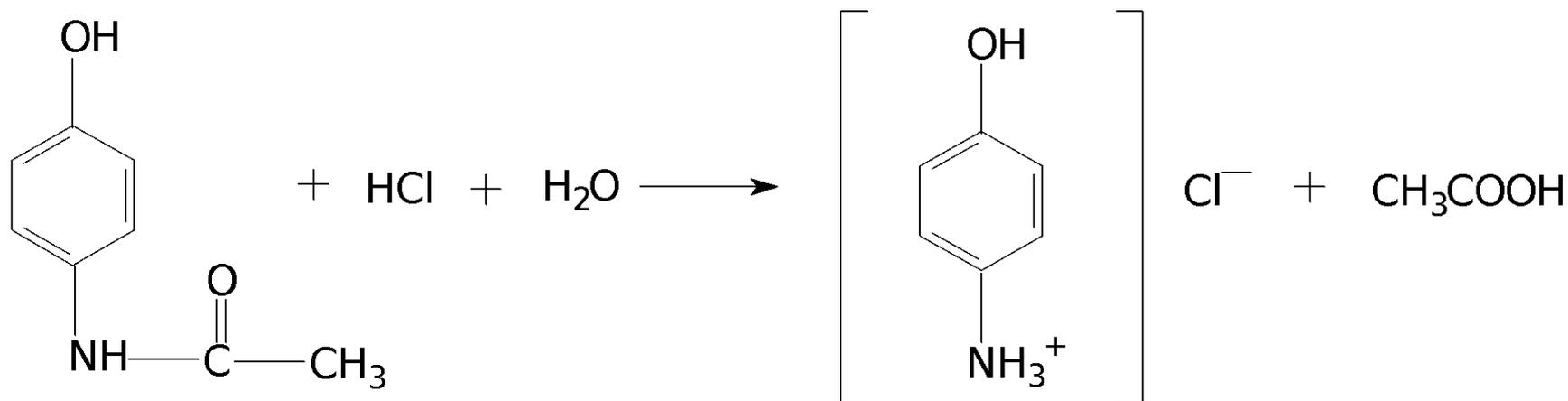
- Реакция с раствором дихромата калия в присутствии разведенной соляной кислоты – появляется фиолетовой окрашивание



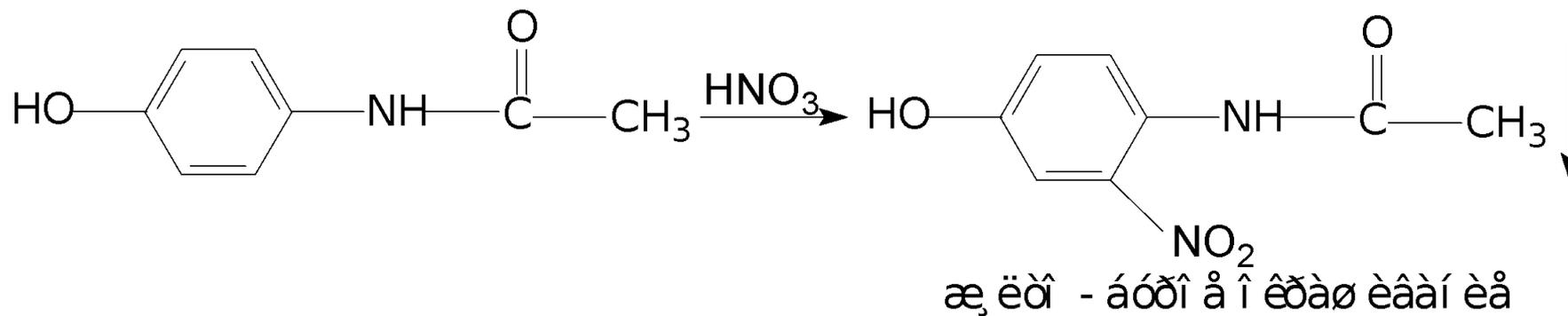
Непрореагировавший n-аминофенол при взаимодействии с хинониминном образует индофенол:



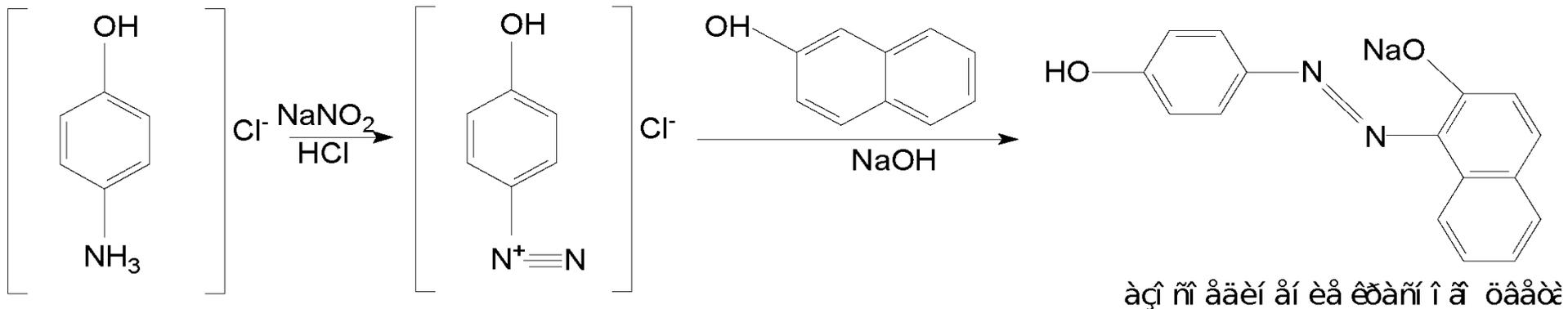
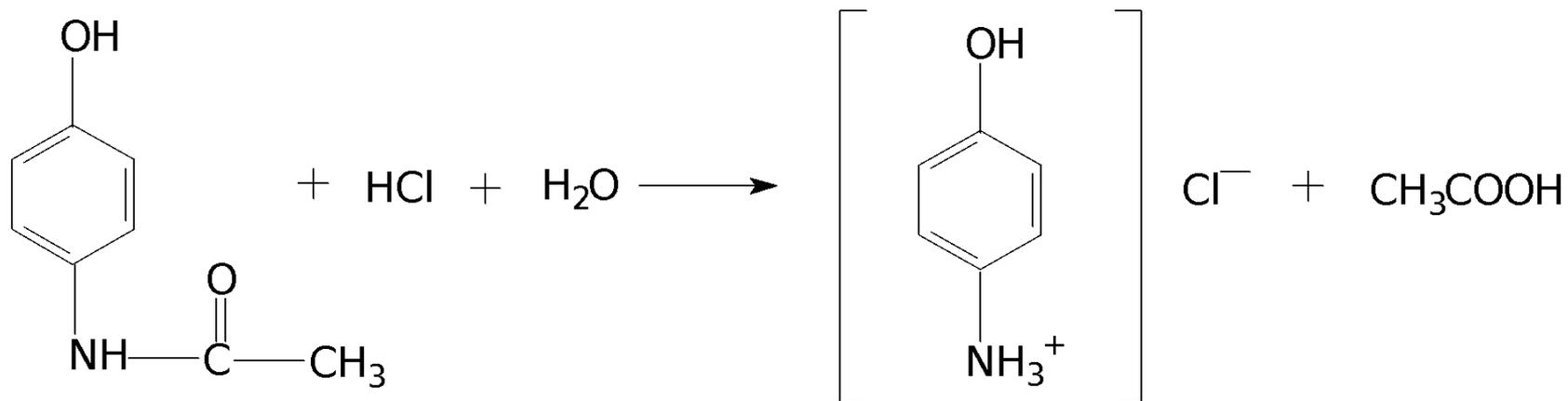
- Кислотный гидролиз парацетамола



- Взаимодействие парацетамола с азотной кислотой

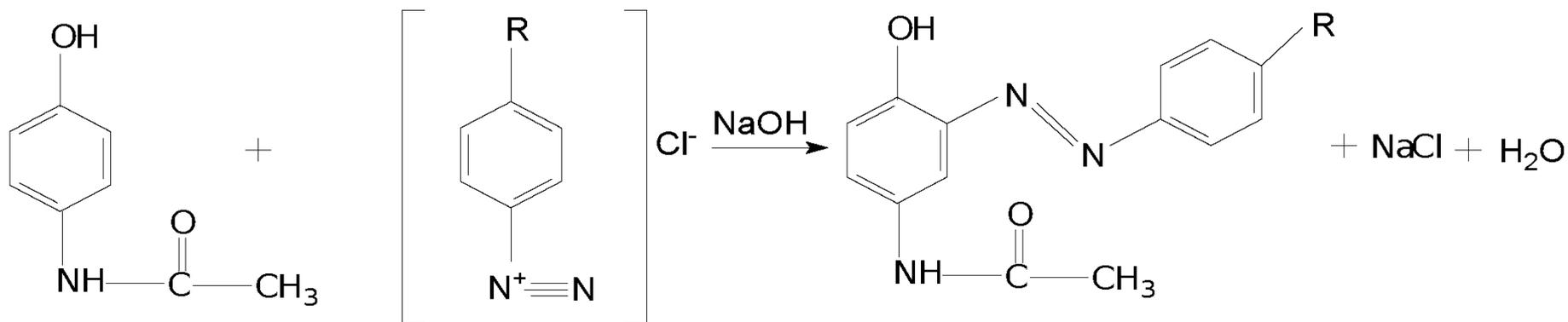


- Образование азокрасителя (после гидролиза)



àçî ñî ääèí áí èå êòàñí î ã öââòè

- Взаимодействие с диазореактивом (наличие фенольного гидроксила)



Азосоединение красного цвета

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА

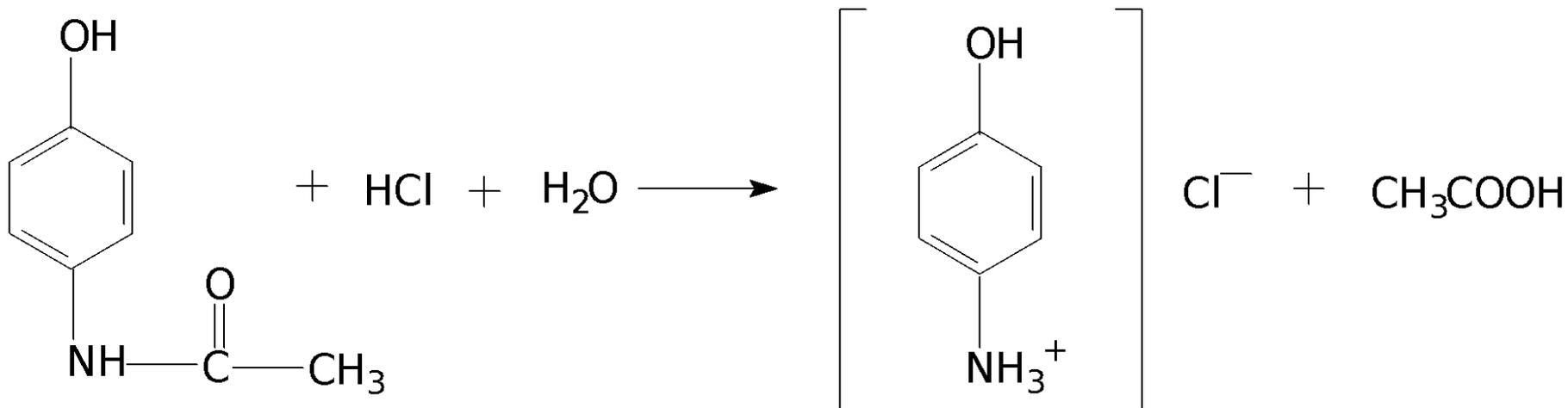
1. Метод - нитритометрия

Среда - кислая

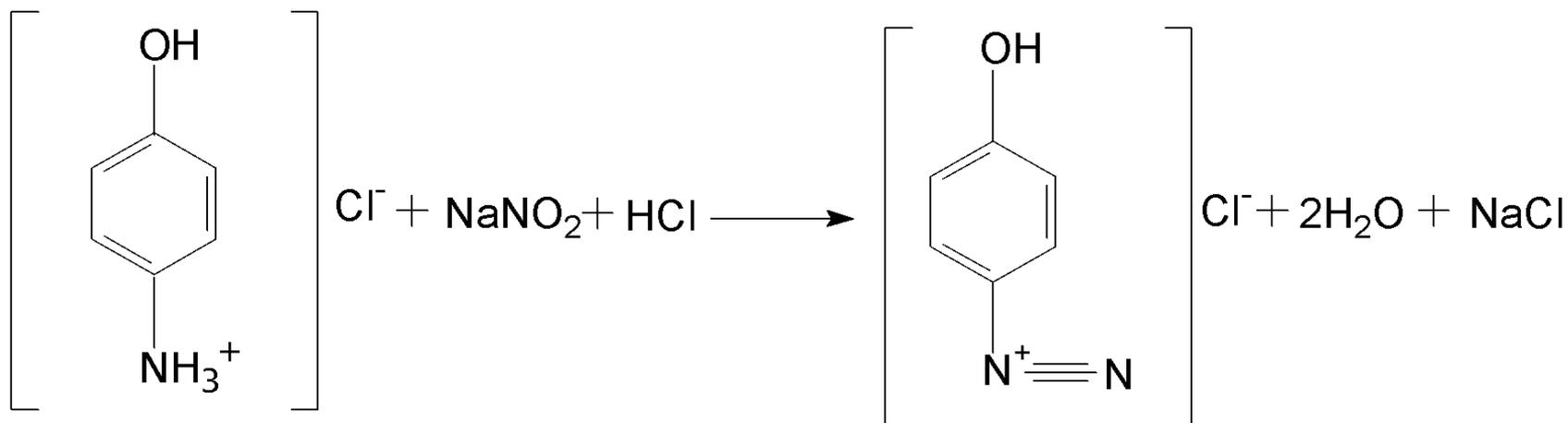
Индикатор – внешний (йодокрахмальная бумага) - ФС

Титрант – нитрит натрия

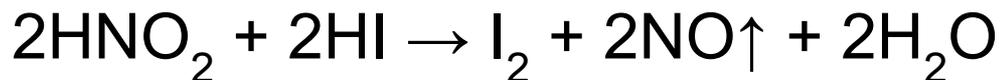
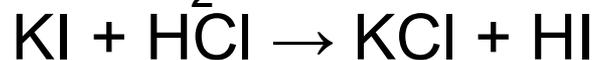
Реакция перед титрованием (гидролиз):



Реакция титрования:



Реакция в точке эквивалентности:



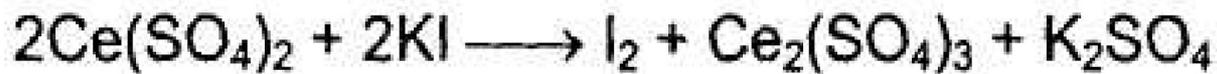
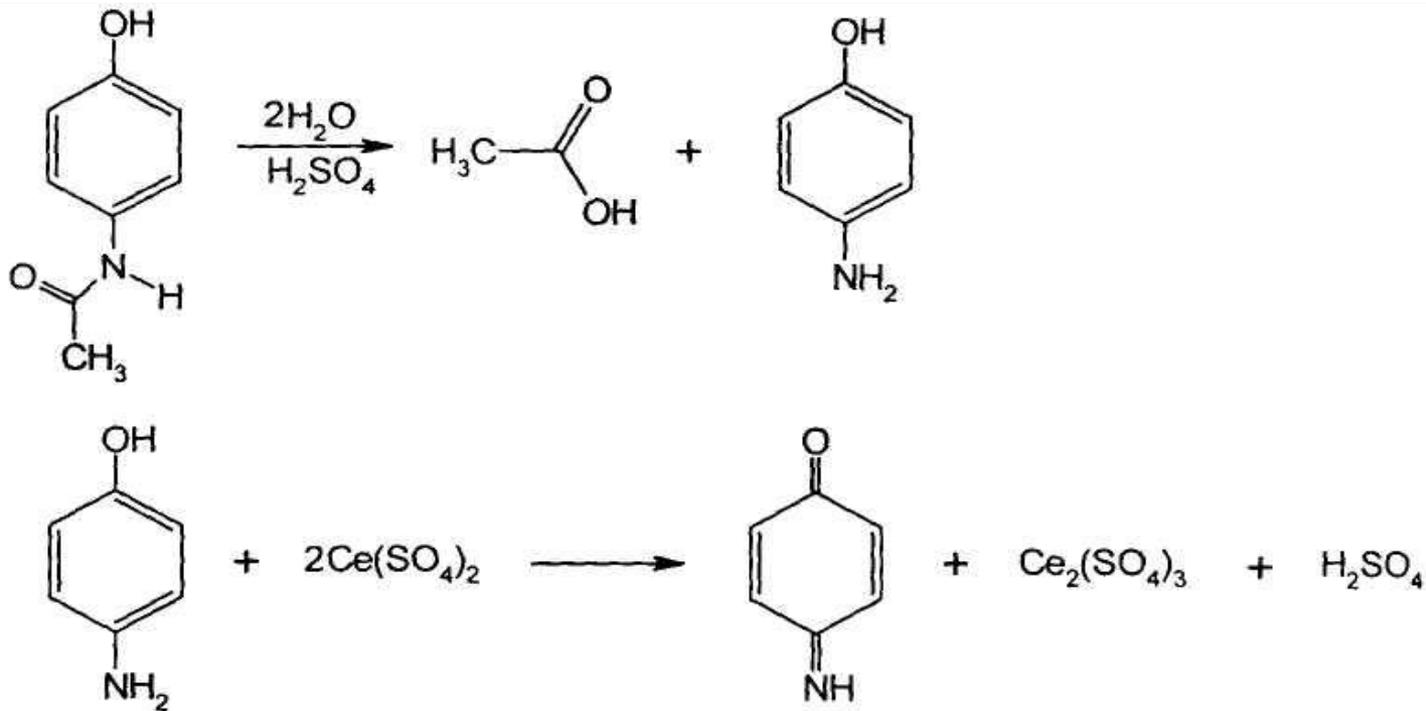
Посинение йодкрахмальной бумаги

2. Метод - обратная цериметрия

Среда – кислая

Индикатор - крахмал

Титрант – $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$



ХРАНЕНИЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

- Препарат хранят в хорошо укупоренной таре. Парацетамол предохраняют от действия света, чтобы не допустить гидролиза.
- Парацетамол применяют по 0,2-0,5 г в качестве жаропонижающих и болеутоляющих средств.

