

# **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)

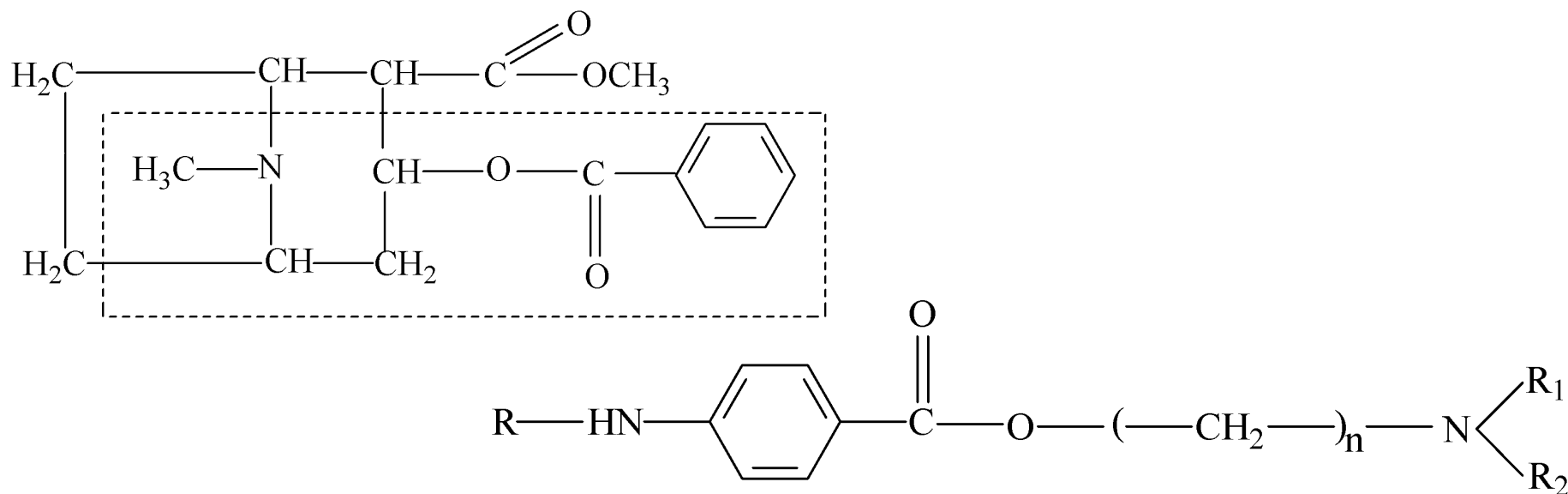
# Лекарственные вещества, производные ПАБК



# 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

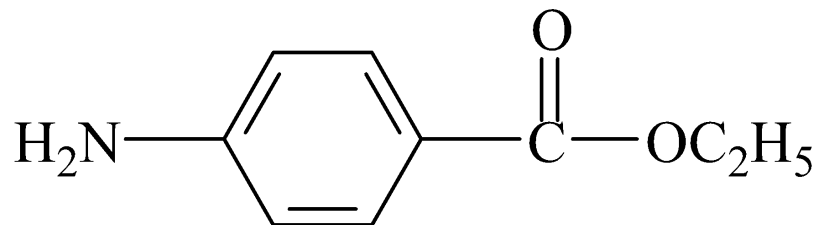
**Anaesthesinum**

**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.

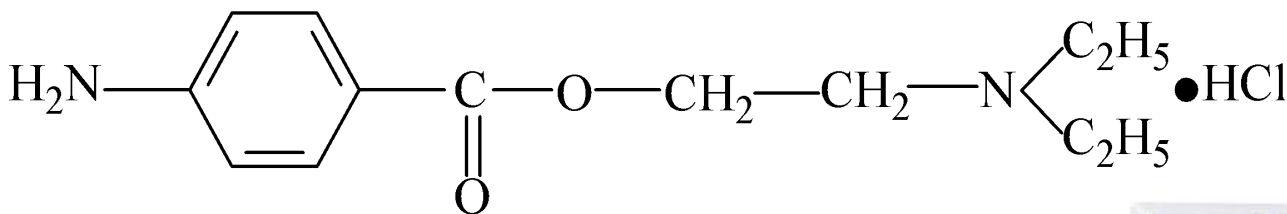


этиловый эфир п-аминобензойной кислоты



# Новосаинт Новокаин

## МНН Прокаина гидрохлорид



β-диэтиламиноэтилового эфира  
п-аминобензойной кислоты гидрохлорид

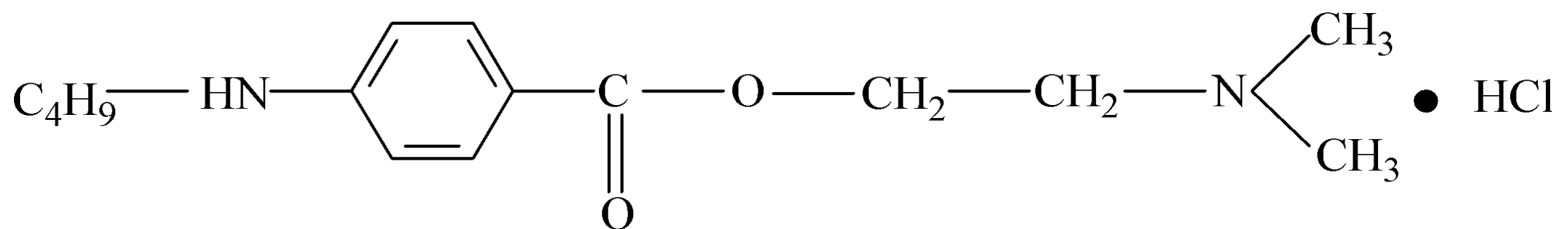


Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Т. пл. 154 – 156 °С

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

# Disainum Дикаин

## МНН Тетракаина гидрохлорид



β-диметиламиноэтилового эфира п-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид

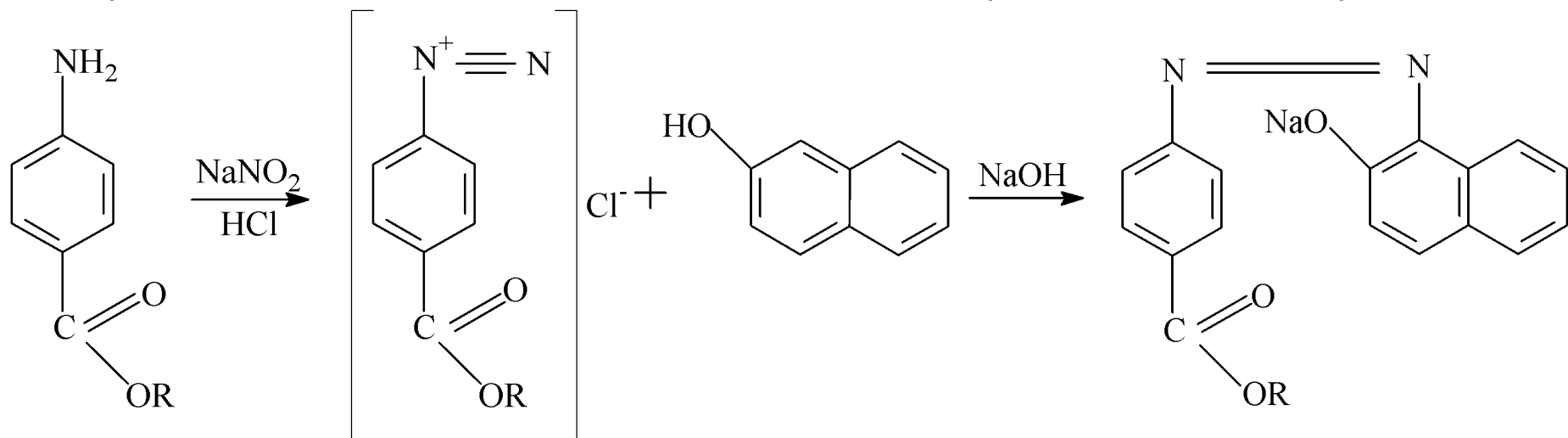
Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 147 – 150°C.

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

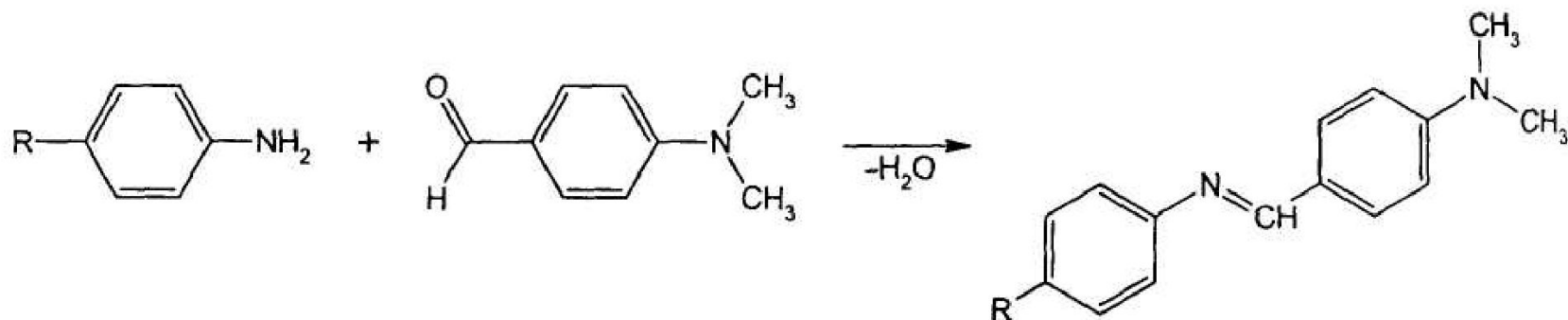
# Определение подлинности

## I. Реакции на первичную ароматическую аминогруппу

### 1) Реакция образования азокрасителя (кроме дикаина)

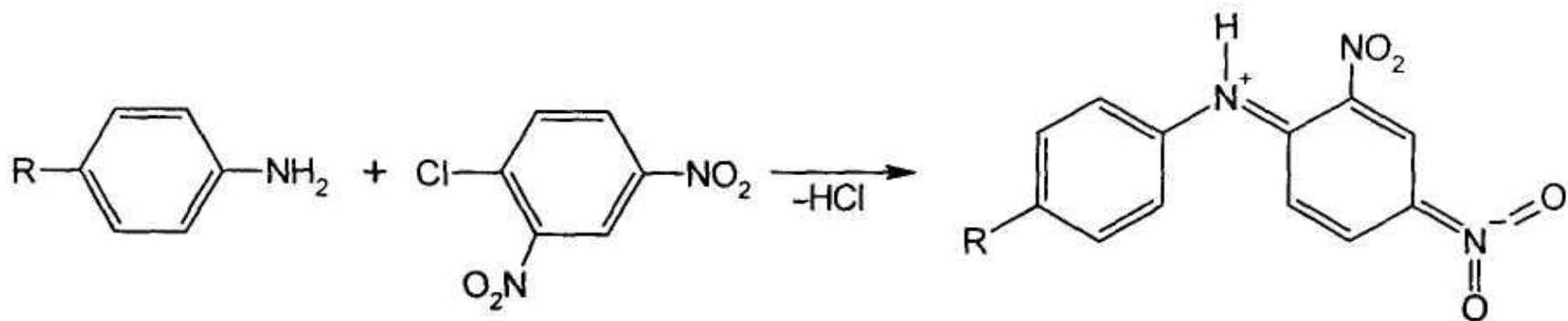


### 2) Реакция образования оснований Шиффа с альдегидами





### 3) Реакция конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом

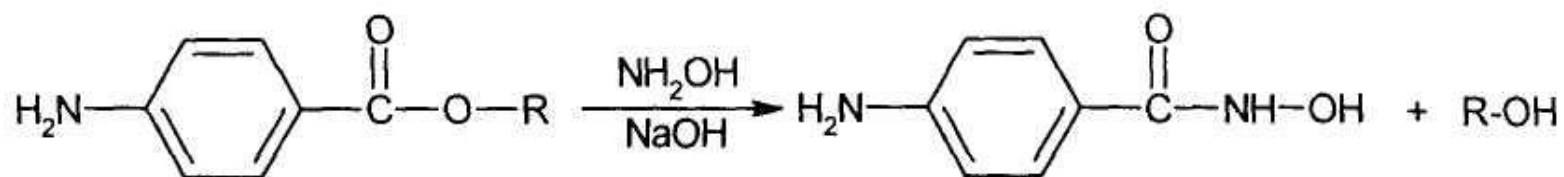


желто-оранжевое окрашивание

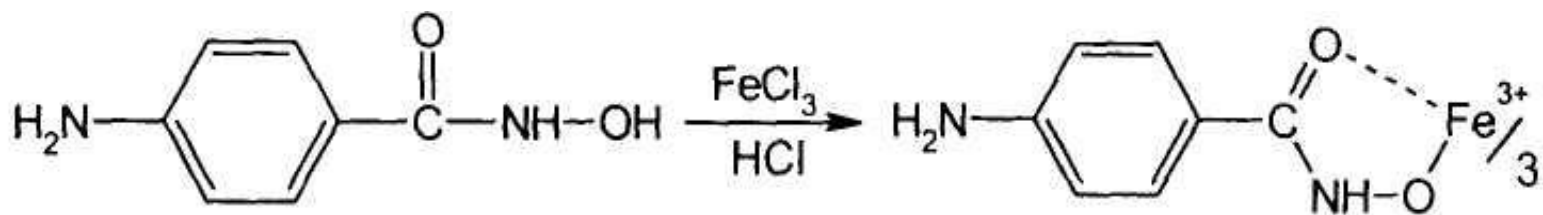
### 4) Реакция образования изонитрилов



## 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:



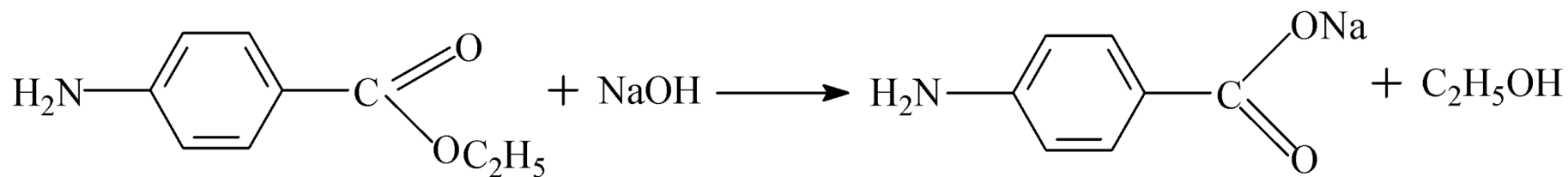
# Определение подлинности

- 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.

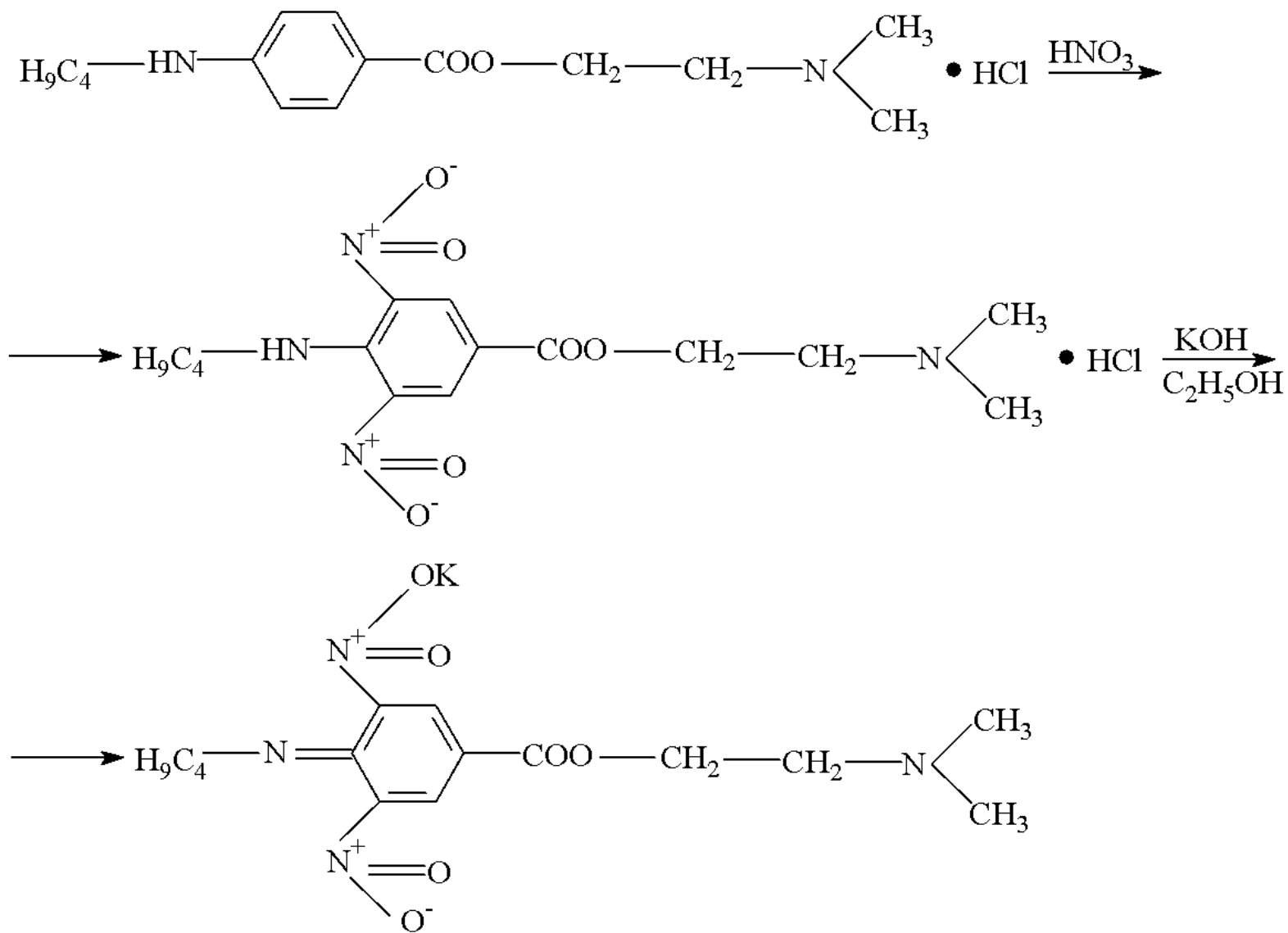
# НОВОКАИН

- 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.

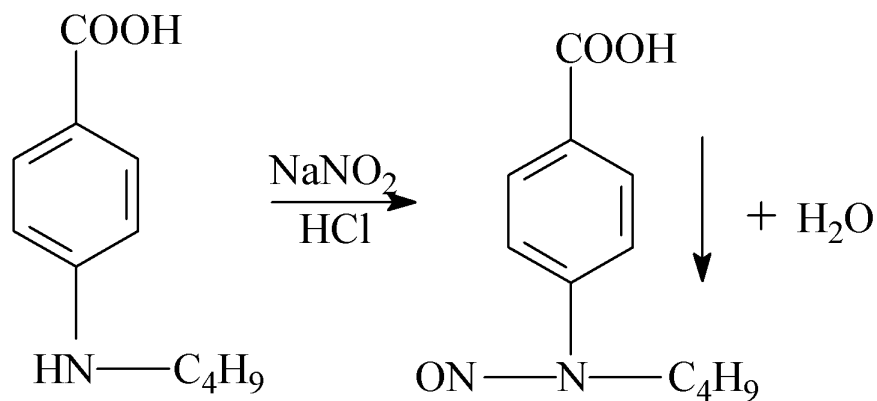
- Реакция нитрования дикаина конц. азотной кислотой при нагревании, после прибавления к раствору гидроксида калия образуется кроваво-красное окрашивание (орто-хиноидное соединение):







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

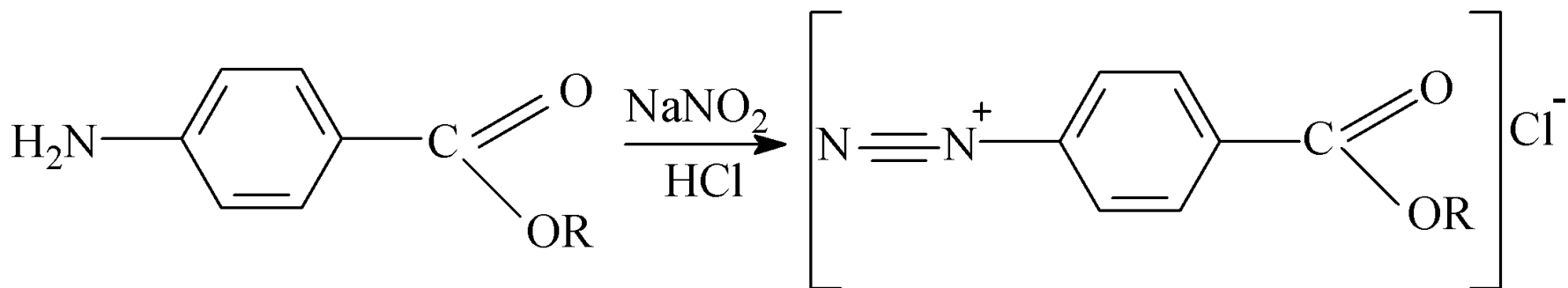
**Титрант** – 0,1 М NaNO<sub>2</sub>

**Индикатор** – внутренний (тропеолин 00)

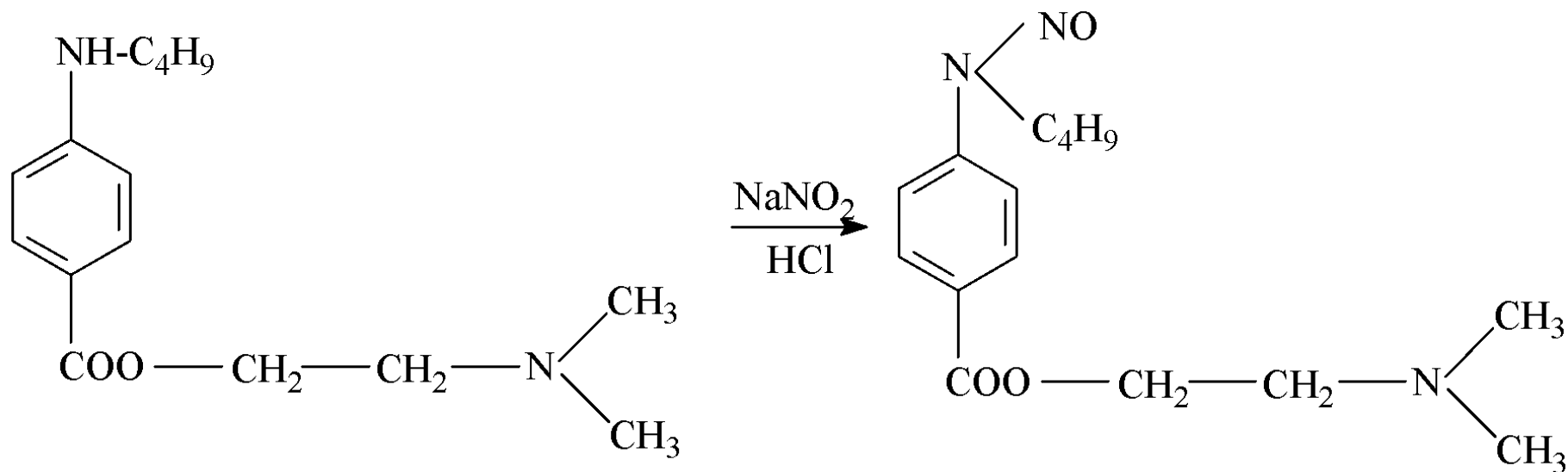
внешний (йодкрахмальная бумага)

**Без индикатора** – потенциометрически

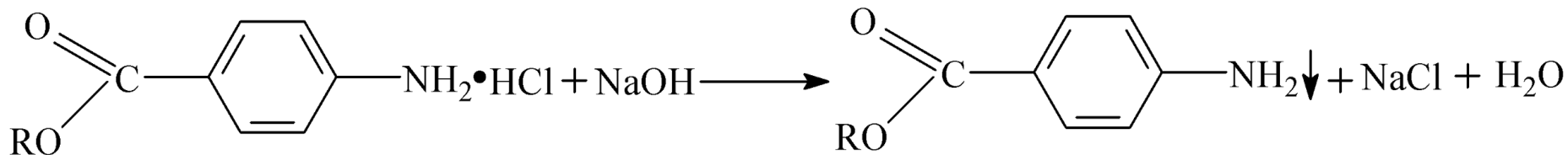
Реакция титрования (новокаин, анестезин):



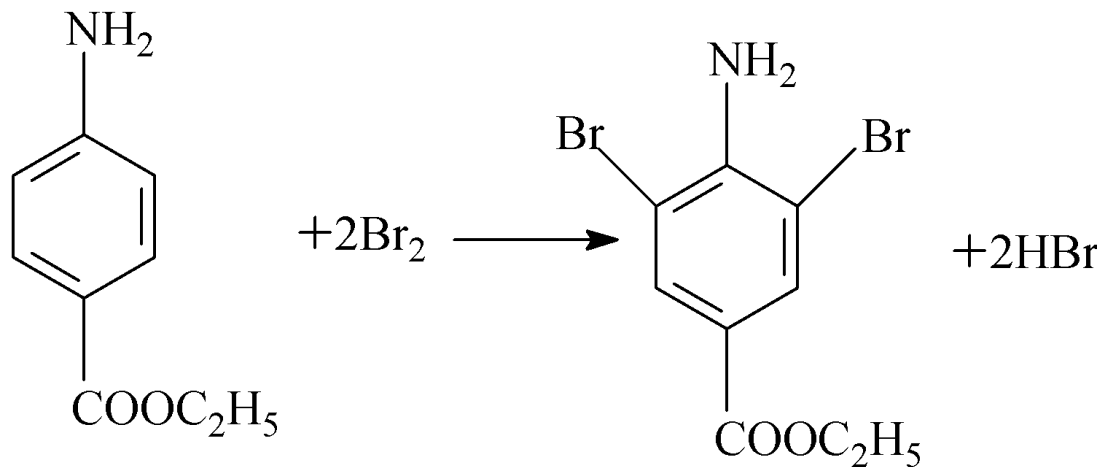
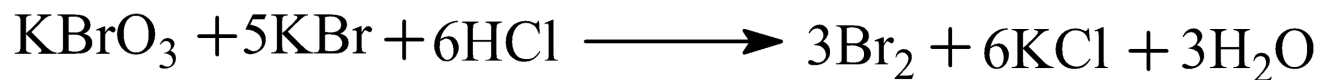
Дикаин, являясь вторичным амином, образует нитрозосоединение:



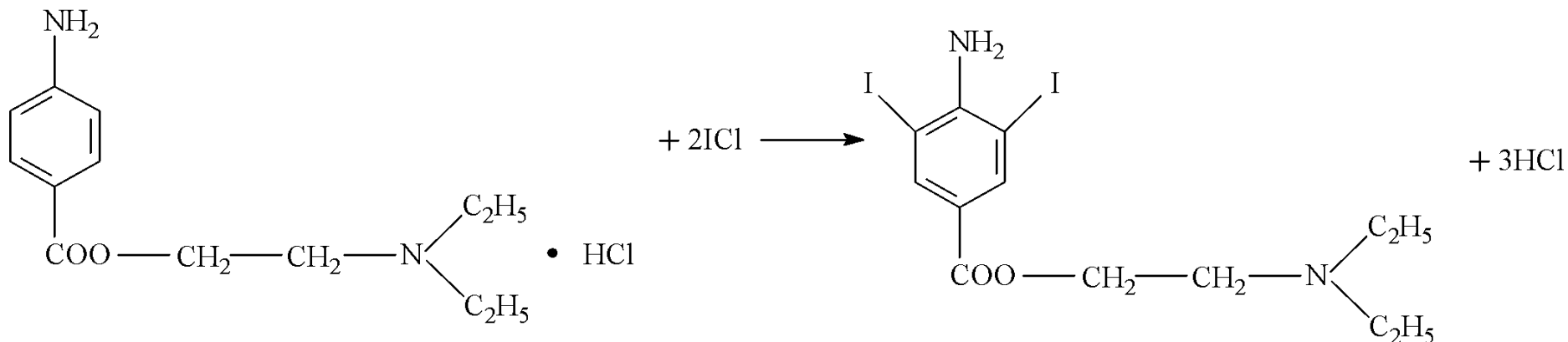
## 2. Метод нейтрализации (новокаин, дикаин), индикатор - фенолфталеин



## 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.

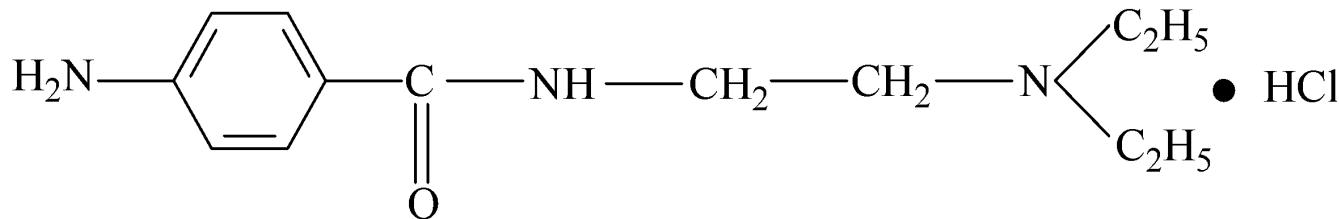


# ПРОИЗВОДНЫЕ АМИДА ПАБК

Novocainamid

Новокаинамид

МНН Прокаинамида гидрохлорид



β-диэтиламиноэтиламида п-амино-бензойной кислоты гидрохлорид

Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.  $T_{пл.}$  165-169<sup>0</sup>С.

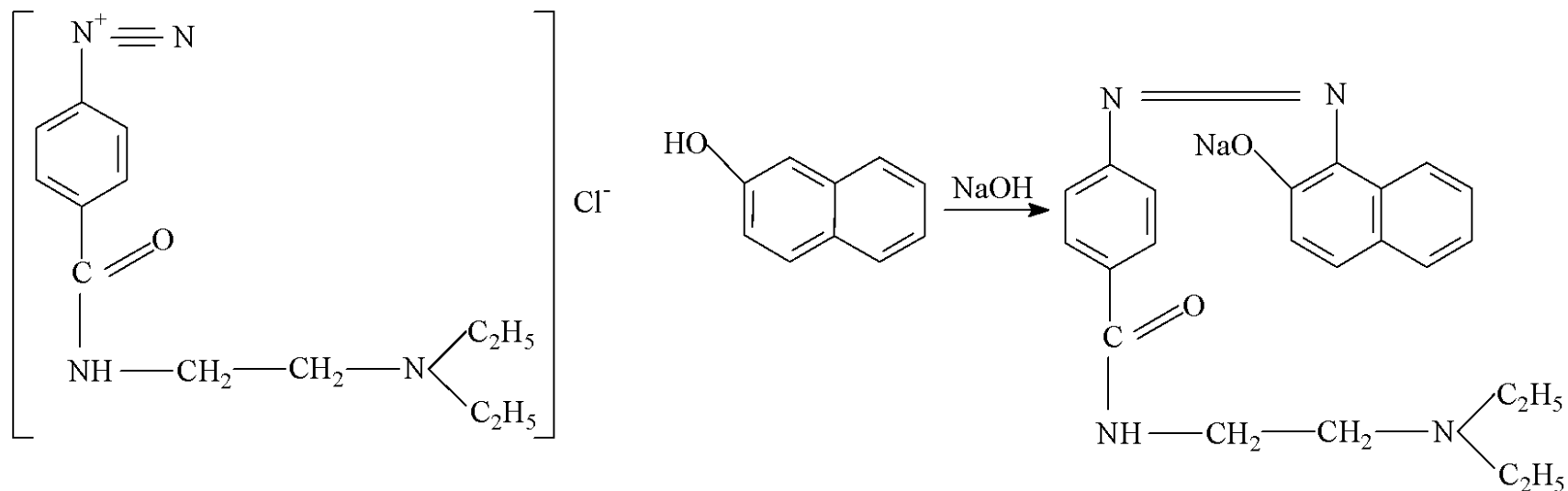
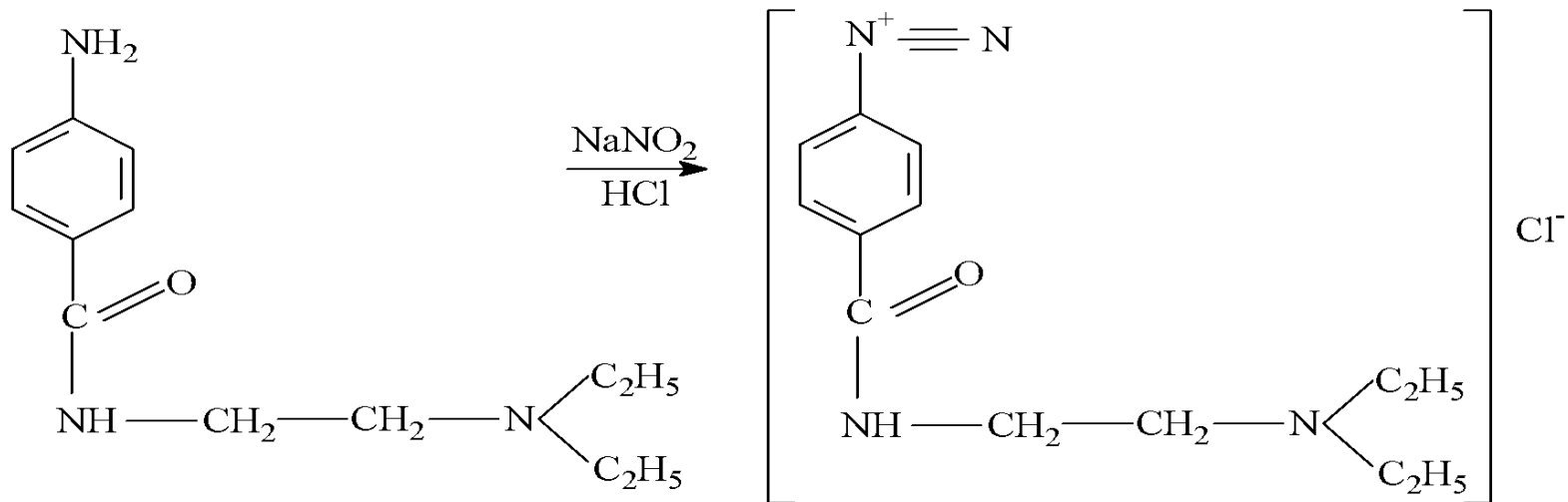
Очень легко растворим в воде, легко – в спирте, мало – в хлороформе, практически нерастворим в эфире.



# МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ

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

- Образование азокрасителя



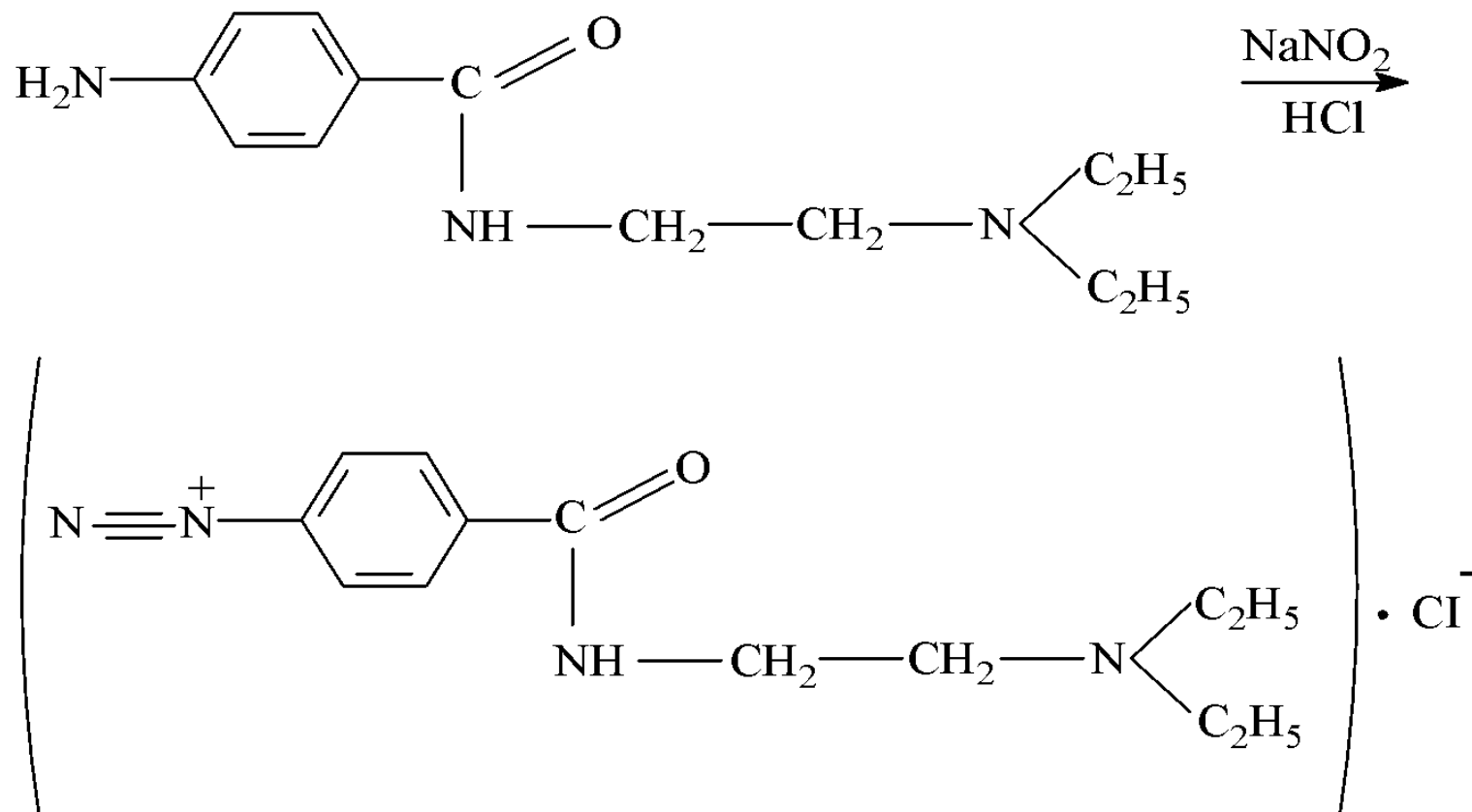
- Цветная реакция с гексацианоферратом (II) калия



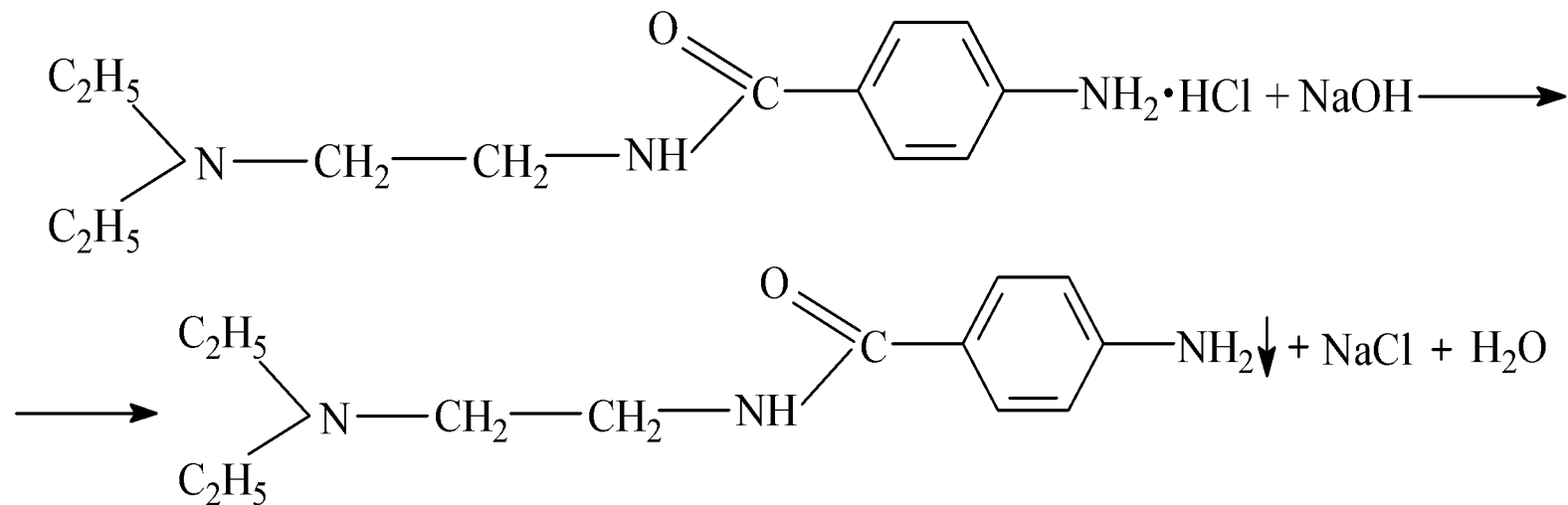
После перекристаллизации устанавливают температуру плавления. Она должна быть около  $185^{\circ}\text{C}$ .

# 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.

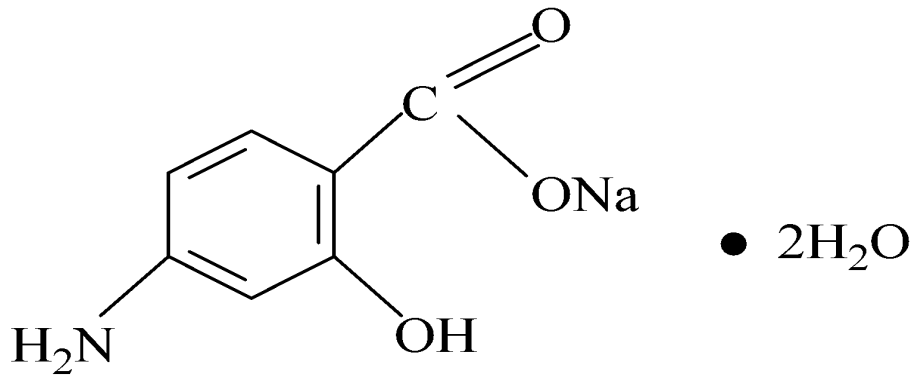
Прокаинамида гидрохлорид относится к антиаритмическим средствам. Назначают при расстройствах сердечного ритма в виде таблеток по 0,5-1,0 или в вену по 5-10 мл 10%-ного раствора



# ПРОИЗВОДНЫЕ *p*-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Natrii para-aminosalicylas

Натрия пара-аминосалицилат



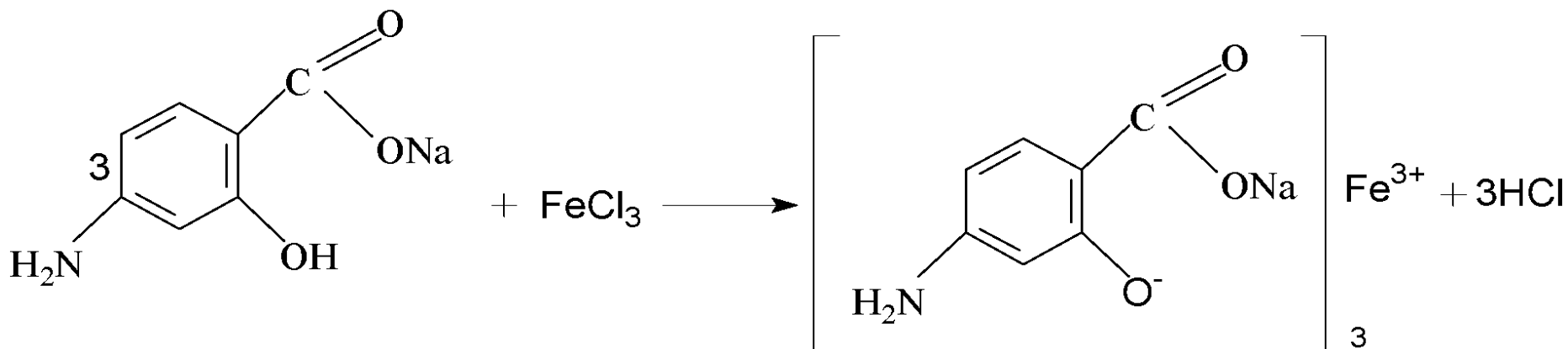
натриевая соль *p*-аминосалициловой кислоты

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

Легко растворим в воде, трудно - в спирте.

# ПОДЛИННОСТЬ

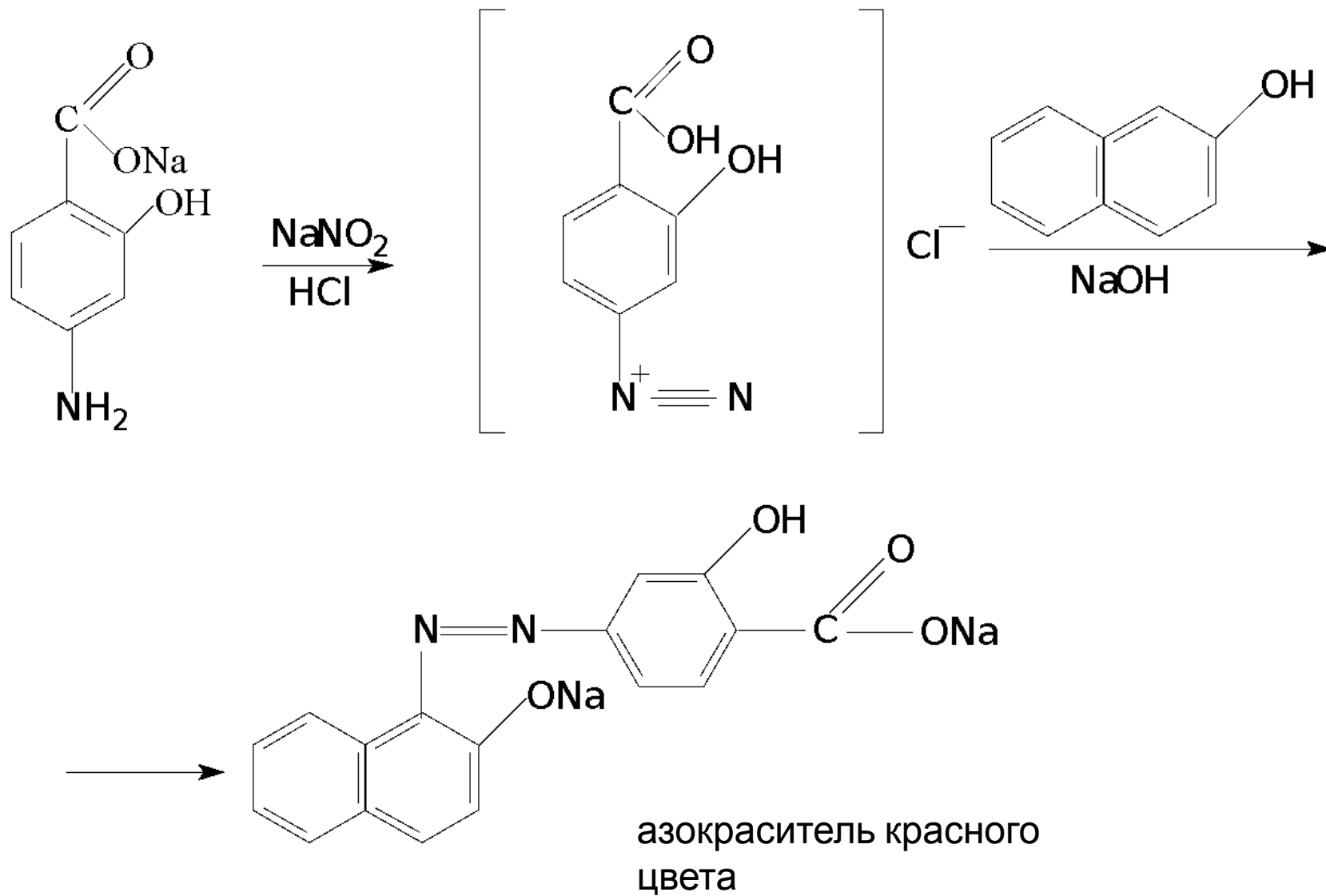
- УФ-спектроскопия
- Реакция на натрий-ион
- Реакция с раствором хлорида железа (III)



Фиолетовое  
окрашивание



• Реакция образования азокрасителя



# КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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.



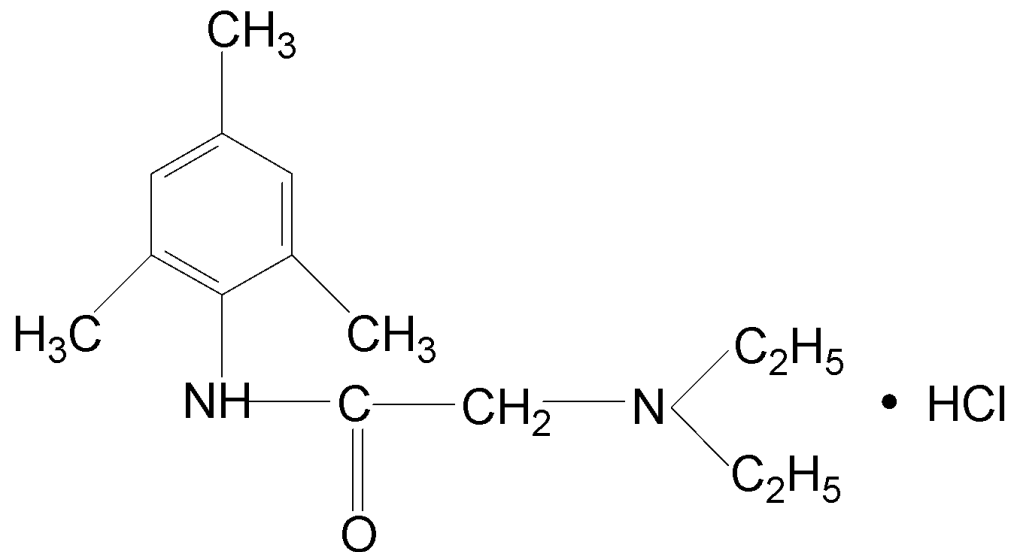
# Лекарственные вещества, производные ароматического амина - анилина



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

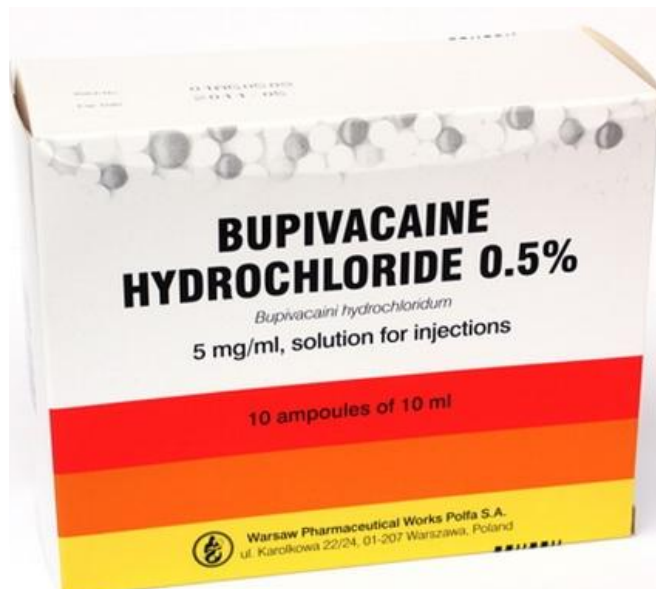
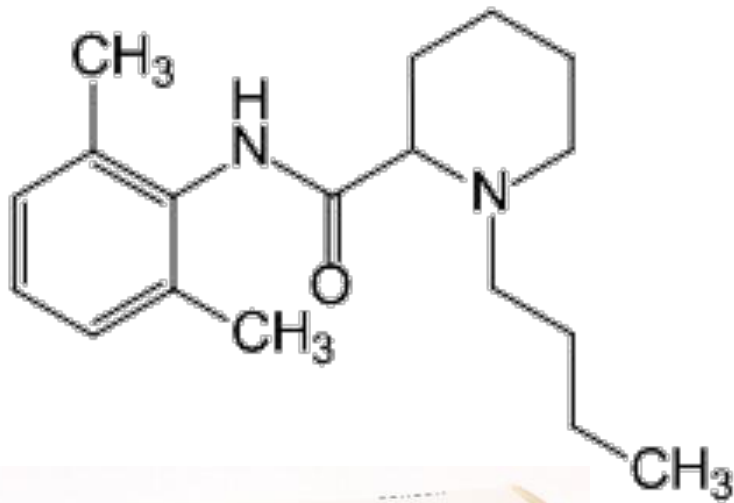
## Trimesainum



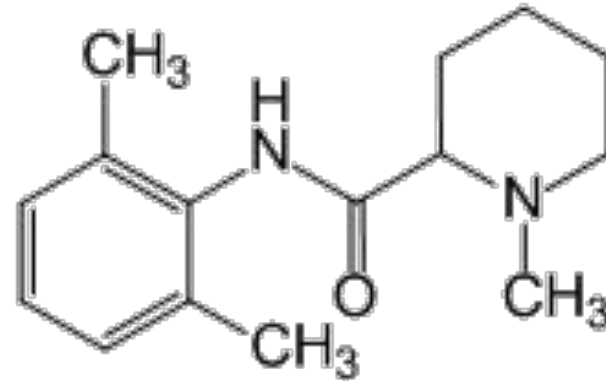
Диэтиламино-2,4,6-триметилацетанилида  
гидрохлорид

Белый кристаллический порошок.  $T_{\text{пл.}}$  137-142<sup>0</sup>С.  
Очень легко растворим в воде, легко растворим в  
спирте и хлороформе, нерастворим в эфире.

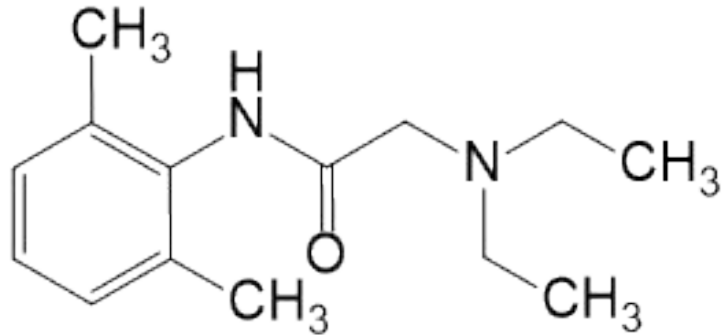
# Бупивакаин Bupivacaine



# Мепивакаин (Mepivacaine)



# Лидокаин Lidocaine

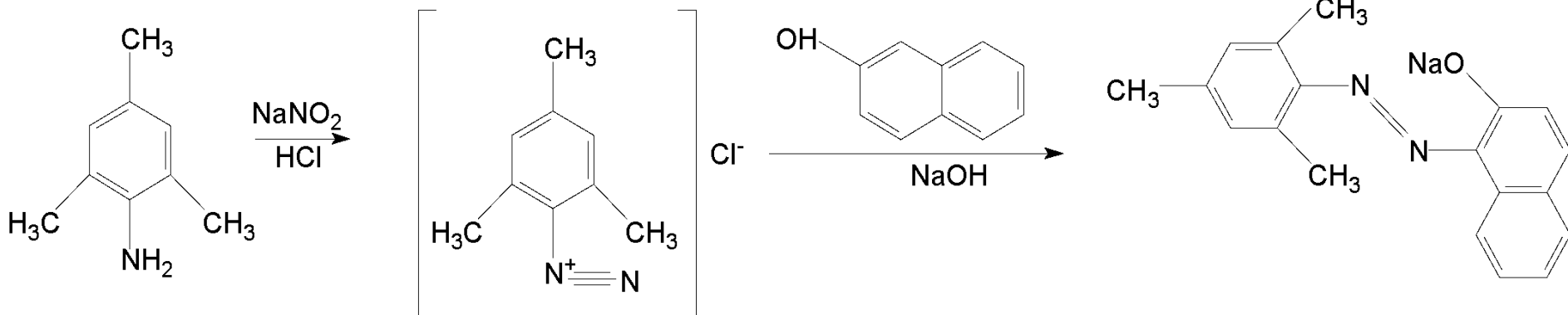
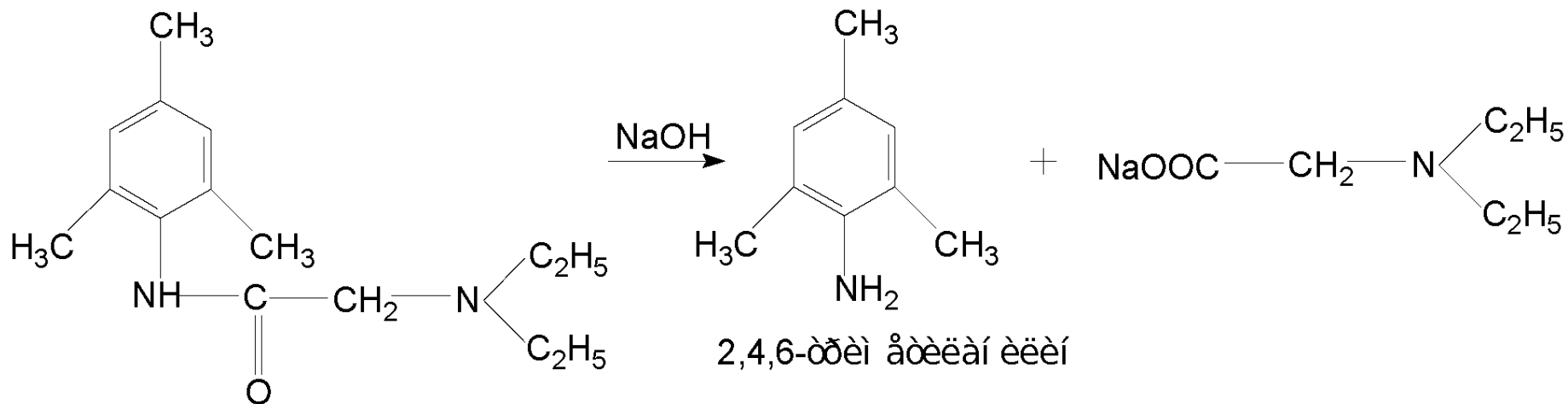


# ПОДЛИННОСТЬ

- 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)

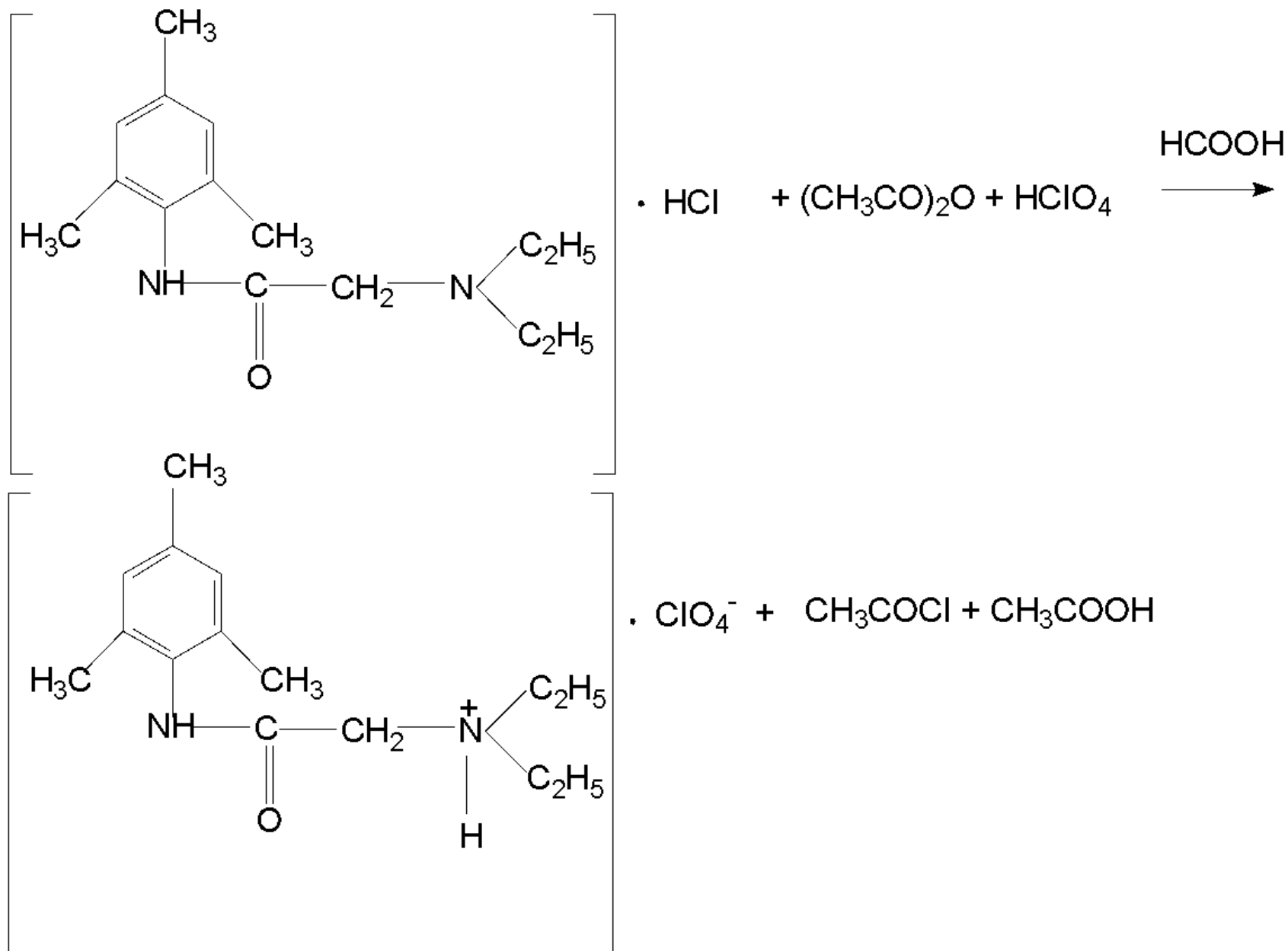
Титрант - 0,1 н. раствор хлорной кислоты

Индикатор - кристаллический фиолетовый

**2. Нейтрализация** спиртовых растворов (индикатор фенолфталеин)

**3. Аргентометрия** (по связанной хлористоводородной кислоте).

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



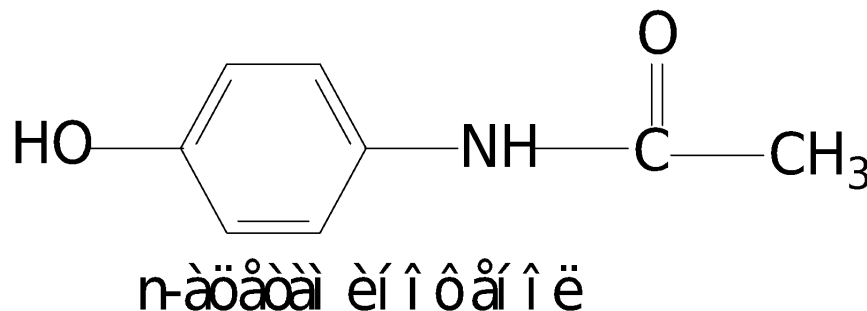
# ХРАНЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

- 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

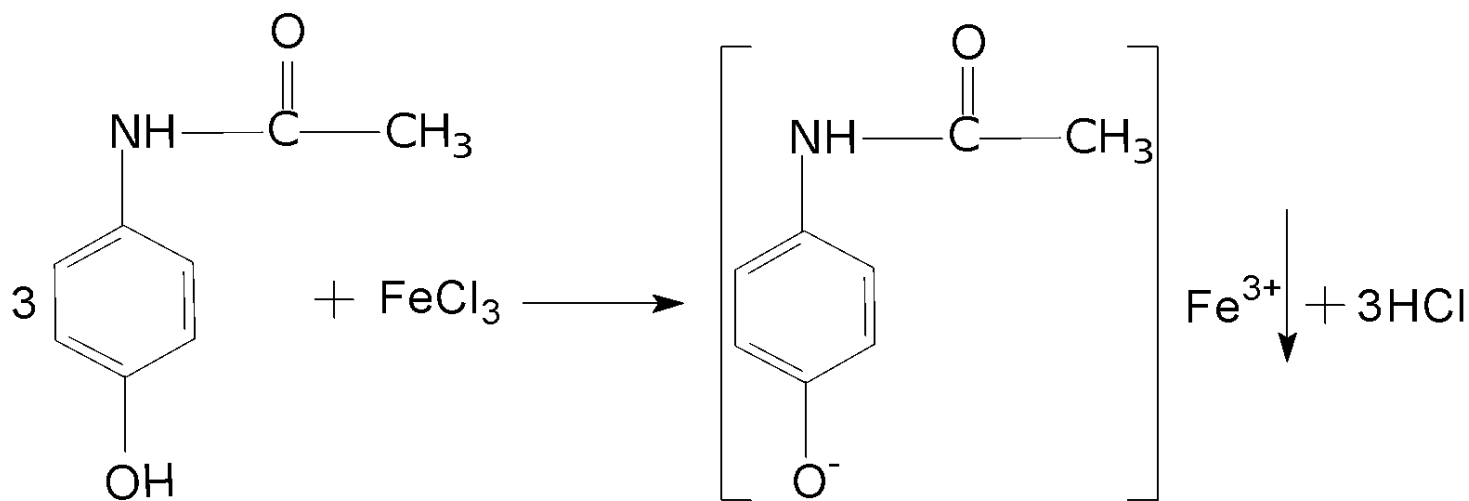


# ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА

- 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

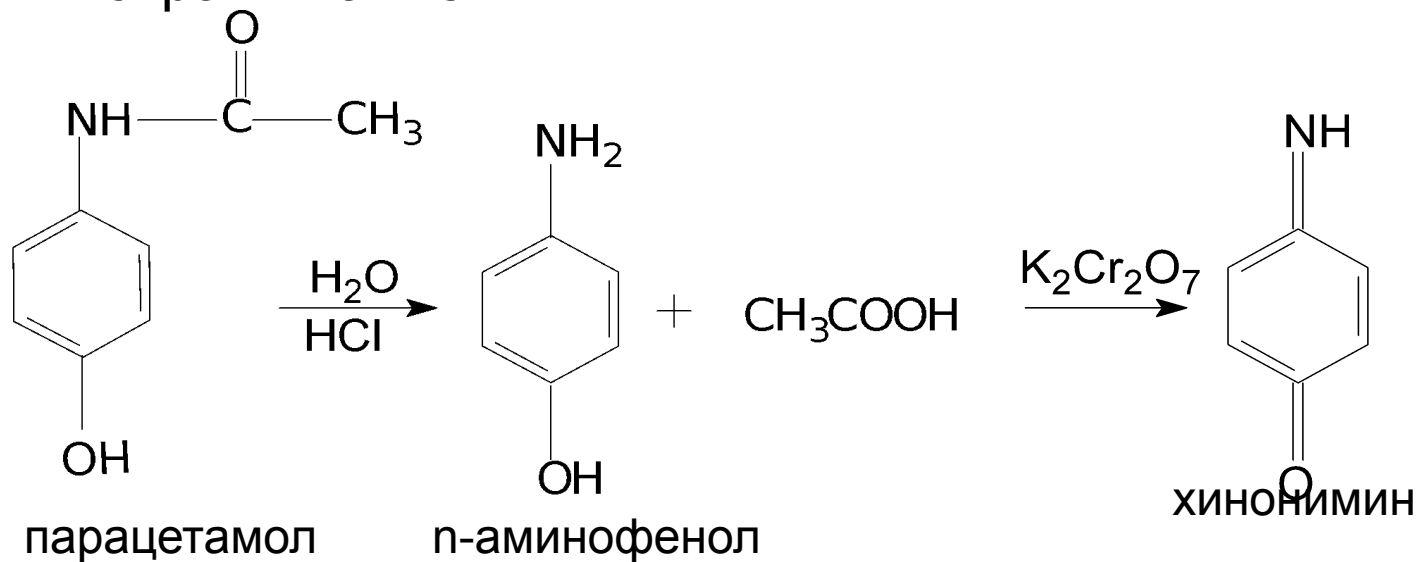
# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ

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

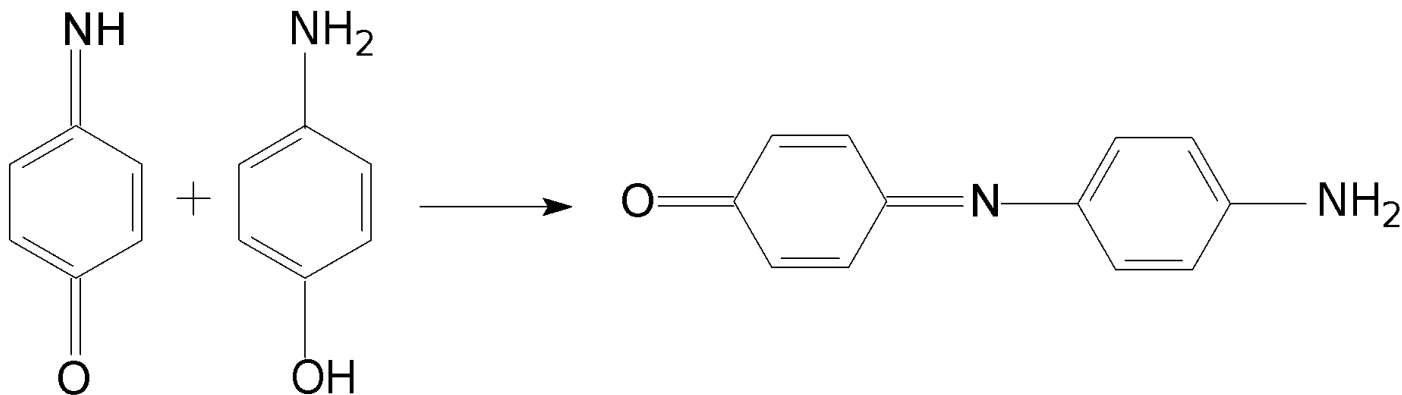


ñèí à - ô èî ëäö ãî à î ëðàø èâàí èå

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

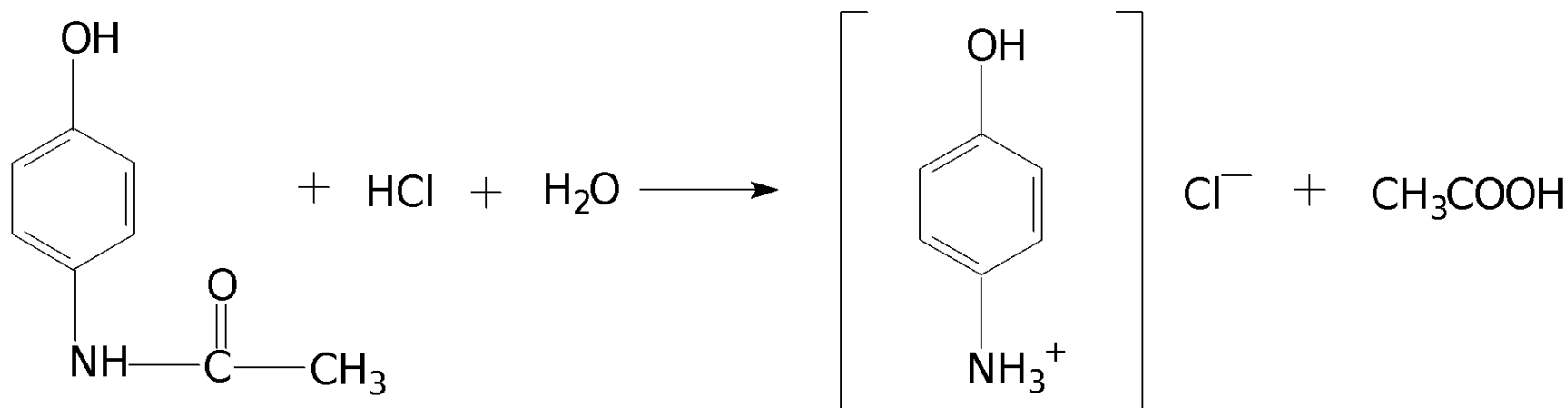


Непрореагировавший n-аминофенол при взаимодействии с хинониминном образует индофенол:

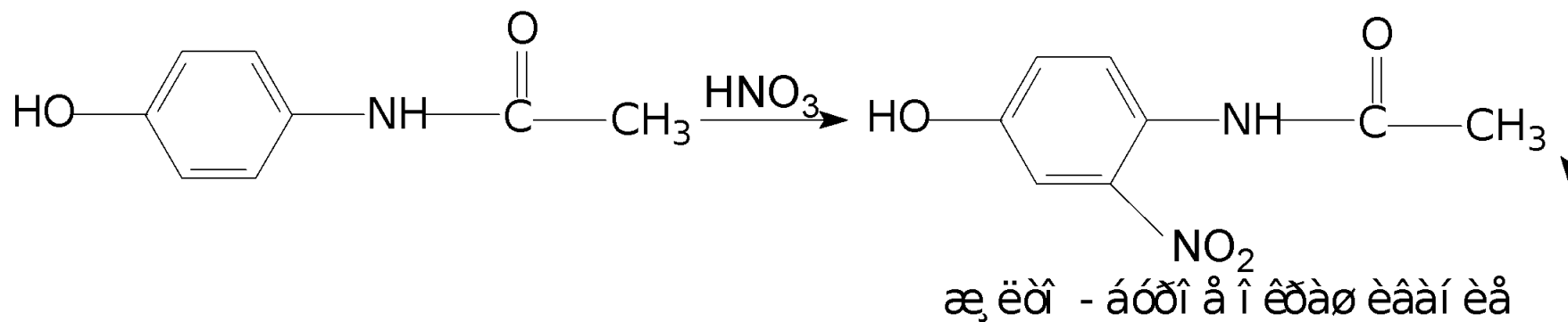




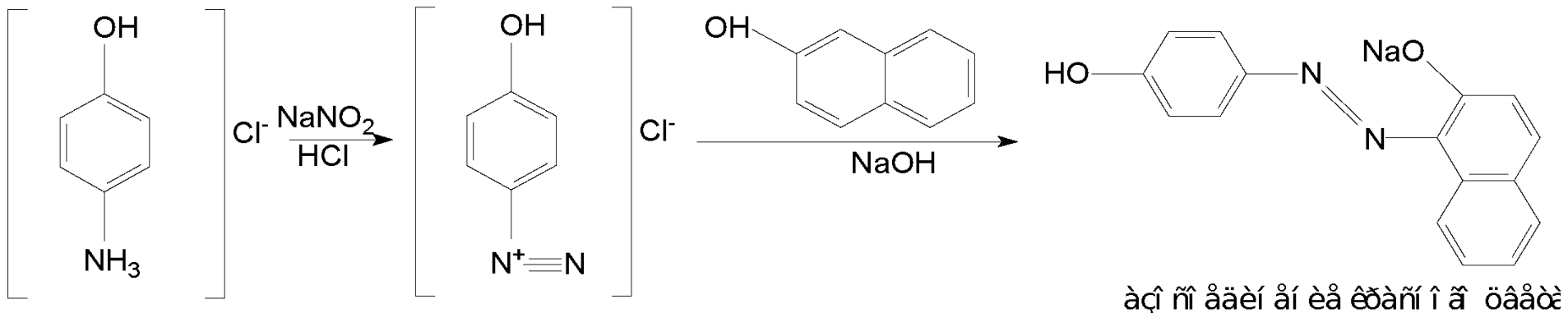
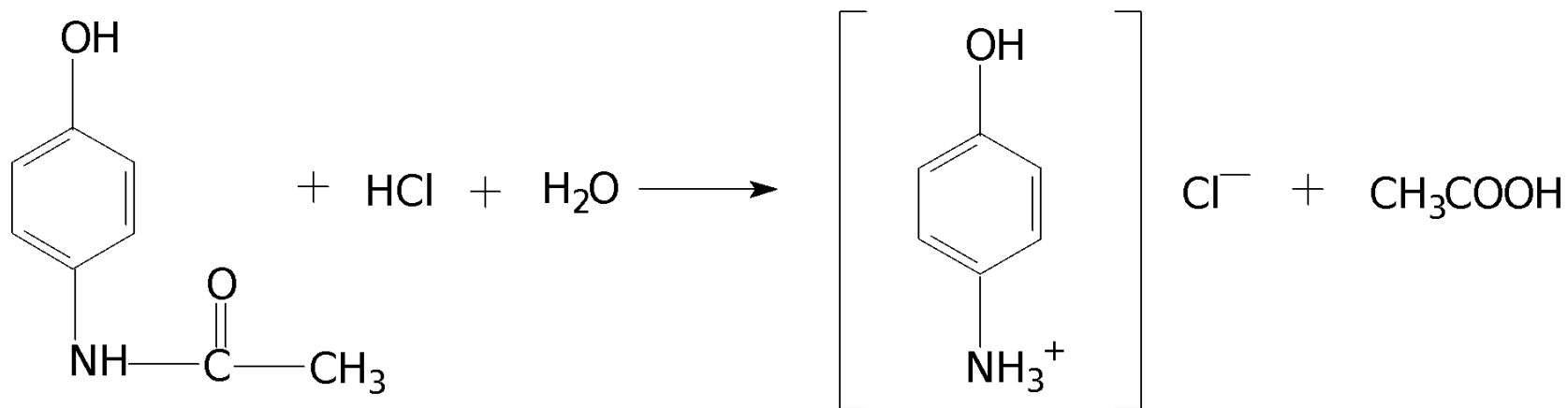
- Кислотный гидролиз парацетамола



- Взаимодействие парацетамола с азотной кислотой

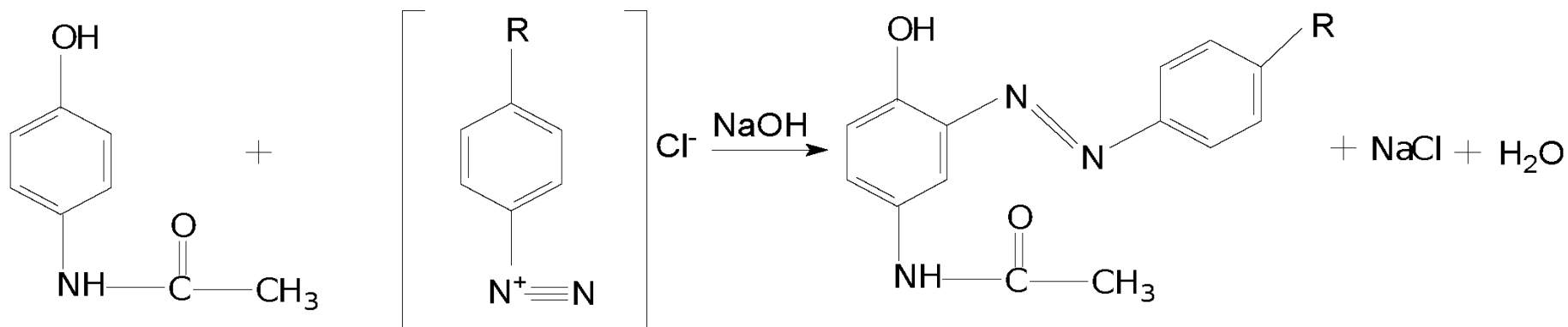


- Образование азокрасителя (после гидролиза)



àçî ñî ääèí áí èå êöàñí î ã öââòè

- Взаимодействие с диазореактивом (наличие фенольного гидроксила)



Азосоединение красного цвета

# КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛА

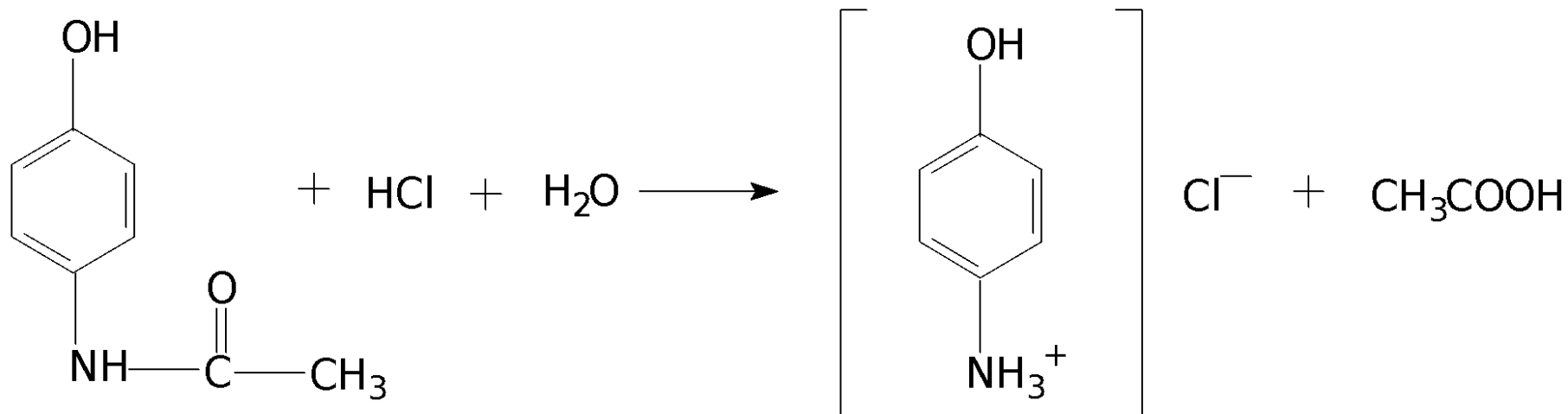
1. Метод - нитритометрия

Среда - кислая

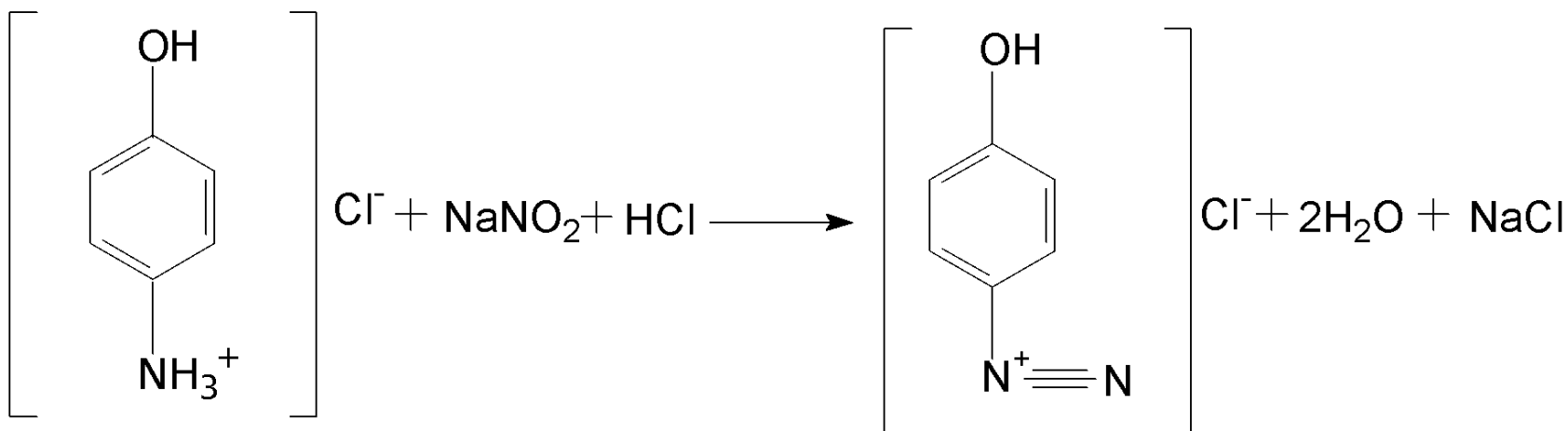
Индикатор – внешний (йодокрахмальная бумага) - ФС

Титрант – нитрит натрия

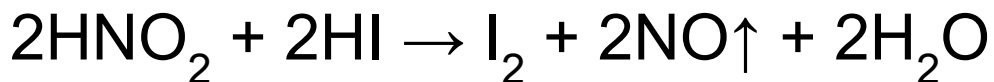
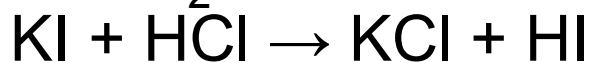
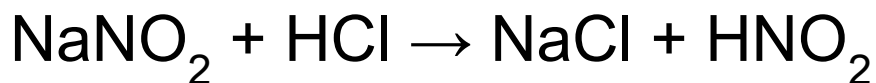
Реакция перед титрованием (гидролиз):



## Реакция титрования:



Реакция в точке эквивалентности:



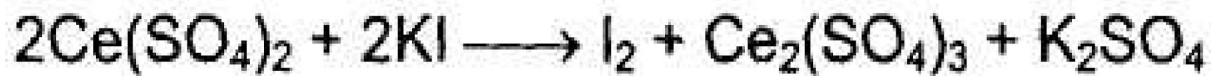
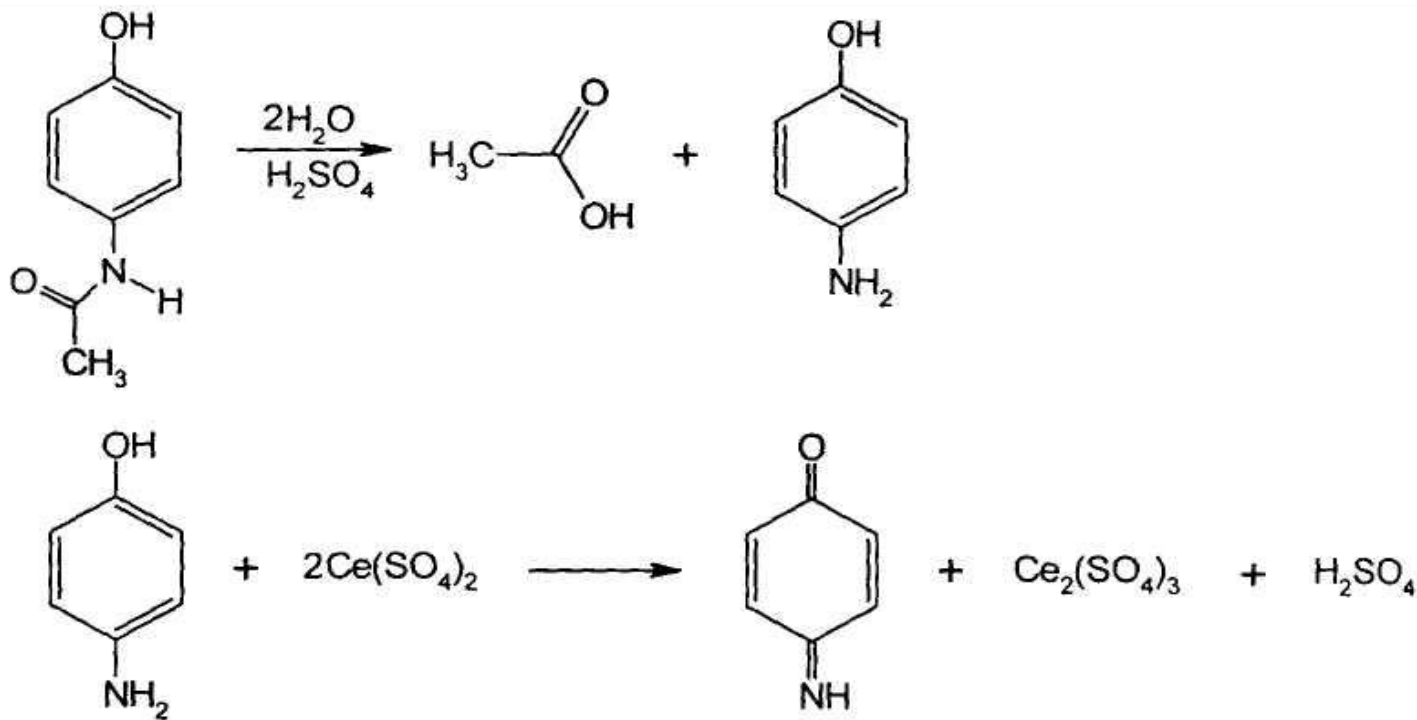
Посинение йодкрахмальной бумаги

## 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.

