

Учреждение образования
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»



А. Д. Алексеев

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ.
ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

В 2-х частях

Часть 1. Углеводороды и их производные

Тексты лекций
для студентов специальности 1-48 02 02
«Технология лекарственных препаратов»

Минск 2018

УДК 615.15(075.8)
ББК 35.66я73
А47

Рассмотрены и рекомендованы к изданию редакционно-издательским советом Белорусского государственного технологического университета.

Рецензенты:

кандидат химических наук, доцент,
доцент кафедры биоорганической химии
УО «Белорусский государственный медицинский университет»
Ф. Ф. Лахвич;
кандидат химических наук, доцент,
ведущий научный сотрудник кафедры аналитической химии
Белорусского государственного университета
Е. Б. Окаев

Алексеев, А. Д.

А47 Фармацевтическая химия. Органические лекарственные средства. В 2 ч.
Ч. 1. Углеводороды и их производные : тексты лекций для студентов специальности 1-48 02 02 «Технология лекарственных препаратов». – Минск : БГТУ, 2018. – 146 с.

В текстах лекций по фармацевтической химии изложены получение, испытания на подлинность, чистоту и количественное определение органических лекарственных веществ, относящихся к производным алифатических, ароматических и карбоциклических углеводов. Объем и последовательность изложения материала соответствуют программе курса для студентов специальности 1-48 02 02 «Технология лекарственных препаратов».

УДК 615.15(075.8)
ББК 35.66я73

© УО «Белорусский государственный
технологический университет», 2018
© Алексеев А. Д., 2018

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящие лекции предназначены для студентов дневной формы обучения специальности 1-48 02 02 «Технология лекарственных препаратов» специализации «Тонкий органический синтез», изучающих курс «Фармацевтическая химия» в объеме 82 ч лекций и 98 ч лабораторных занятий.

Традиционно курс «Фармацевтическая химия» подразделяется на три раздела. Первый раздел «Общая фармацевтическая химия» присутствует практически в каждом учебном пособии по этой дисциплине, подробно изложен в электронном конспекте лекций (Логинова Н. В., Полозов Г. И. Введение в фармацевтическую химию. Минск, 2009) и доступен для студентов в библиотеке университета. Из специальных разделов курса в библиотеке БГТУ на электронных носителях представлен только второй раздел – «Неорганические лекарственные средства» (Алексеев А. Д. Фармацевтическая химия. Неорганические лекарственные вещества. Минск, 2017). Раздел 3 «Органические лекарственные средства», содержащий около 60% всего объема дисциплины, на электронных носителях в библиотеке отсутствует. Предполагается выпустить его в двух частях: «Органические лекарственные средства. Углеводороды и их производные» (ч. 1) и «Органические лекарственные средства. Гетероциклические соединения» (ч. 2). Предлагаемые тексты лекций имеют целью устранить этот недостаток и помочь учащимся в короткий срок (один семестр) овладеть дисциплиной. Наличие у слушателей электронных текстов лекций по специальным разделам фармацевтической химии позволит сконцентрировать внимание на понимании наиболее сложных и важных аспектов предмета, не отрываясь на конспектирование излагаемого материала. Имея электронный конспект, слушатели могут ознакомиться с содержанием предстоящей лекции заранее и подготовить вопросы, требующие дополнительных пояснений.

Тексты лекций охватывают материал раздела 3 «Органические лекарственные средства. Углеводороды и их производные» (ч. 1) и включают получение, испытания на подлинность, чистоту и количественное определение органических лекарственных веществ, относящихся к производным алифатических, ароматических и карбоциклических углеводородов. Объем и последовательность изложения материала соответствуют программе курса для студентов специальности 1-48 02 02 «Технология лекарственных препаратов».

ЛЕКЦИИ 1, 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ АЛИФАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

План лекций:

1. Галогенопроизводные алканов.
2. Алифатические спирты.
3. Простые эфиры.
4. Альдегиды.
5. Карбоновые кислоты и их соли.
6. Сложные эфиры органических и минеральных кислот.
7. Галогеноамины.
8. Аминокислоты алифатического ряда.
9. Углеводы и их производные.

1. Галогенопроизводные алканов

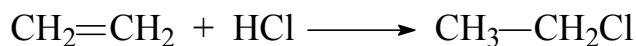
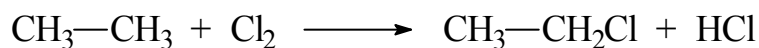
Галогенопроизводные предельных углеводородов содержат один или несколько атомов галогена (фтора, хлора, брома или йода). В медицине применяют хлороформ, йодоформ, хлоралгидрат, но наиболее широко этилхлорид (хлорэтан, хлорэтил) и галотан (фторотан) (табл. 1).

Таблица 1

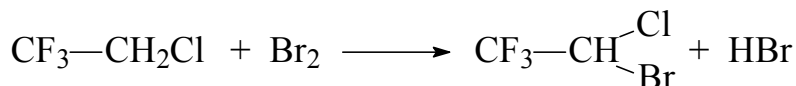
Свойства галогенопроизводных углеводородов

Лекарственное вещество	Структура и химическое название	Органолептические свойства	$T_{\text{кип}}, ^\circ\text{C}$	Плотность, г/см^3
Хлорэтил	$\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{Cl}$ этилхлорид	Прозрачная, бесцветная, легко летучая жидкость со своеобразным запахом	12–13	0,919–0,923 (при 0°C)
Галотан (фторэтан)	$\text{CF}_3\text{--CHBrCl}$ 1,1,1-трифтор-2-бром-2-хлорэтан	Прозрачная, бесцветная, тяжелая, подвижная, легко летучая жидкость с запахом хлороформа, сладким и жгучим вкусом	49–51	1,865–1,870

Галогенопроизводные синтезируют, галогенируя углеводороды, спирты, альдегиды, кетоны и другие алифатические соединения. Хлорэтан в промышленных условиях получают хлорированием этана в газовой фазе или гидрохлорированием этилена:



Галотан получают, бромлируя 1,1,1-трифтор-2-хлорэтан при 465°C:



Галотан по внешнему виду похож на хлороформ, от которого фармацевтическая статья (ФС) рекомендует отличать, сравнивая их плотность по отношению к концентрированной серной кислоте: при ее добавлении к органическому соединению галотан остается в нижнем слое, а хлороформ – в верхнем.

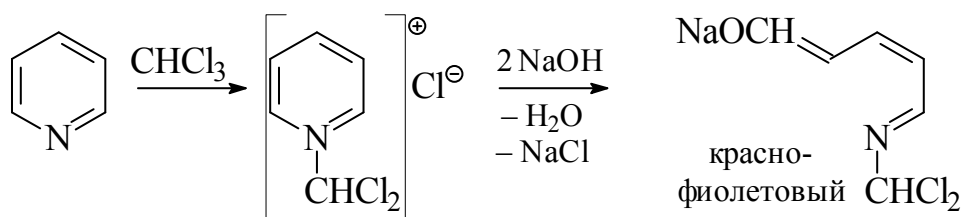
Хлорэтил и галотан имеют сходную растворимость. Оба мало растворимы в воде, но бесконечно растворимы в спирте и эфире, а галотан – и во многих эфирных и жирных маслах.

Подлинность их устанавливают по физическим константам и по наличию галогена. Чтобы обнаружить галоген, его переводят в ионизированное состояние. Для этого хлорэтил кипятят со спиртовым раствором KOH в колбе с обратным холодильником, а галотан расщепляют расплавленным металлическим натрием. Образовавшиеся хлорид-ионы открывают, используя раствор нитрата серебра (см. [1], с. 48), а фторид-ионы – реакцией с ализаринциркониевым комплексом ([1], с. 51).

Количественное определение галогенопроизводных углеводов может быть выполнено двумя методами:

– реакцией дегидрогалогенирования при нагревании со спиртовым раствором щелочи и последующего аргентометрического определения образовавшегося галогенид-иона (например, хлорэтил);

– реакцией К. Фудживары (пиридиновый тест) – образование шиффового основания глютаконового альдегида, окрашенного в красно-фиолетовый цвет, при нагревании полигалогенида со смесью 10%-ного раствора NaOH и пиридина:



Интенсивность окраски пиридинового слоя оценивают фотометрически при длине волны 540 нм. Реакцией Фудживары анализируют полигалогенопроизводные углеводов (галотан, хлор- и йодоформы).

Хранят алкилгалогениды по списку Б: хлорэтил в запаянных ампулах в прохладном, защищенном от света месте; галотан – в тщательно закупоренных

и доверху заполненных склянках небольшого объема в сухом, прохладном, темном помещении. Через 6 месяцев повторно анализируют. Для предотвращения реакций радикального распада и образования токсичных примесей добавляют стабилизаторы (к галотану 0,01% тимола).

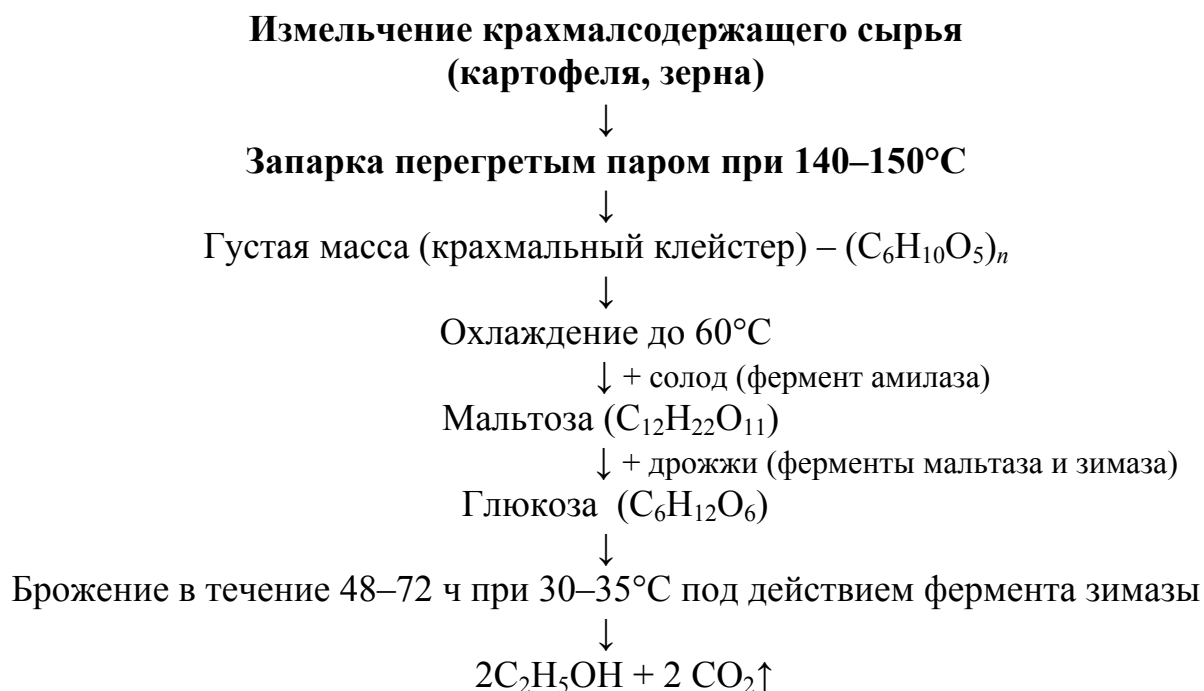
Хлорэтил и галотан применяют в медицинской практике в качестве средств для наркоза. Хлорэтил используют для кратковременного наркоза, галотан – в хирургии для газового наркоза. Он легко всасывается и быстро выводится из организма, не раздражает слизистые оболочки, мало влияет на функцию почек.

2. Алифатические спирты

В медицинской практике в больших количествах используют два спирта: одноатомный этиловый и трехатомный спирт – глицерол (глицерин).

Спирт этиловый известен с XIII века как продукт, образующийся при брожении виноградного сока. Для медицинских целей не используют синтетический этанол, а только этиловый спирт, получаемый микробиологическим синтезом из растительного сырья, богатого крахмалом или моно- и дисахаридами (картофель, рожь, пшеница, соки плодов и т. д.).

Процесс получения спирта этилового из крахмалсодержащего сырья можно представить следующей схемой:

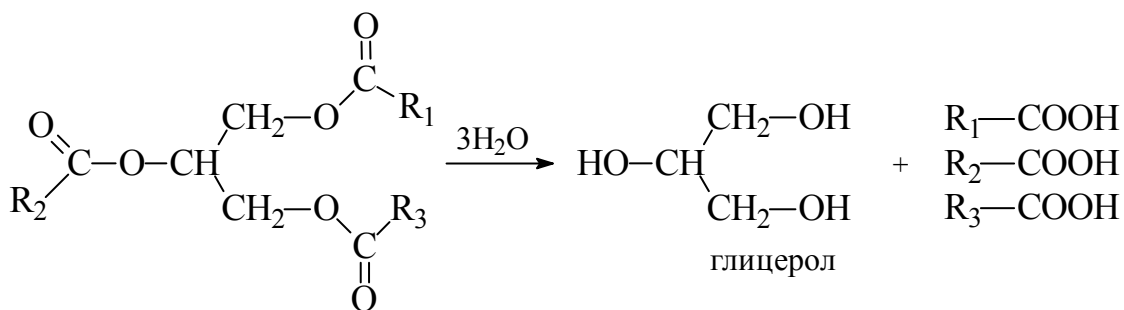


Солод представляет собой измельченные проросшие зерна ячменя, содержащие фермент амилазу, который катализирует реакцию гидролиза крахмала до дисахарида мальтозы. Превращение мальтозы в глюкозу, а последней в

спирт требует других катализаторов – мальтазы и зимазы, присутствующих в пивных дрожжах. Если спирт получают из соков или сахара, то солод не требуется и процесс ограничивается стадией брожения при участии дрожжей. Окончание брожения устанавливают по прекращению выделения пузырьков CO_2 .

Продукт брожения называется бражкой и содержит 14–18% спирта. Бражку подвергают ректификации с получением сначала 70%-ного спирта, а при повторной ректификации – 96%-ного спирта-сырца. При брожении образуются и другие вещества: спирты $\text{C}_3\text{--C}_5$, метанол, сложные эфиры, ацетальдегид, метилглиоксаль (CH_3COCOON), пировиноградная кислота (CH_3COCOON), глицерин. От примесей спирт очищают с помощью активированного угля.

Глицерол получают из жиров, омыляя их по способу Шееле в щелочной среде при атмосферном давлении или гидролизуя безреагентным способом при температуре 220°C и давлении 200–220 атм:



В присутствии щелочей как катализаторов, кроме глицерола, образуются соли высших жирных кислот, которые как и спирт растворимы в воде, затрудняя тем самым выделение из воды глицерола. Некаталитический (безреагентный) гидролиз жиров, разработанный Науменко, Иродовым и Чуковым, позволяет получить глицерол высокой чистоты (сорта «динамитный»), так как образующиеся жирные кислоты нерастворимы в воде и легко отделяются от водного раствора глицерина.

В фармакопее используют этиловый спирт различной концентрации: 95–96, 90, 70 и 40 об. %, а глицерол – 88–91%. В табл. 2 приведены их свойства.

Таблица 2

Свойства спиртов

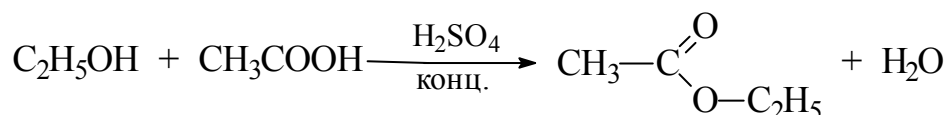
Лекарственное вещество	Структура и химическое название	Органолептические свойства	$T_{\text{кип}}, ^\circ\text{C}$	Плотность, г/см^3
Спирт этиловый: 95–96% 90% 70% 40%	$\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{OH}$ этанол	Прозрачная, бесцветная, подвижная, летучая жидкость с характерным спиртовым запахом и жгучим вкусом	78	0,812–0,808 0,830–0,826 0,886–0,883 0,949–0,947

Лекарственное вещество	Структура и химическое название	Органолептические свойства	T _{кип} , °C	Плотность, г/см ³
Глицерол (глицерин) 88–91 об. %	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—OH} \\ \\ \text{CH—OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{—OH} \end{array}$ пропан-1,2,3-триол	Прозрачная, бесцветная, сиропообразная жидкость, без запаха, сладкого вкуса, нейтральной реакции, гигроскопичен	290	1,223–1,233

Спирт этиловый высокой концентрации (90–96%) легко воспламеняется и горит синим бездымным пламенем. Смешивается в любых соотношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном, глицеролом. Глицерол растворяется в воде и этаноле, мало растворим в эфире, практически нерастворим в жирах и растительных маслах.

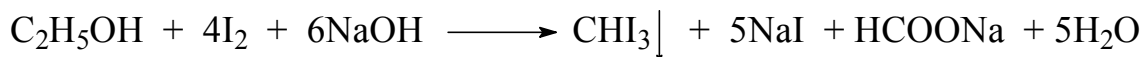
Подлинность спирта этилового устанавливают:

1. По реакции образования сложного эфира с уксусной кислотой:



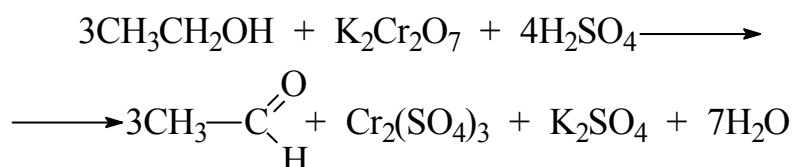
Продукт этой реакции – этилацетат – имеет своеобразный фруктовый запах.

2. Йодоформной реакцией со щелочным раствором йода:

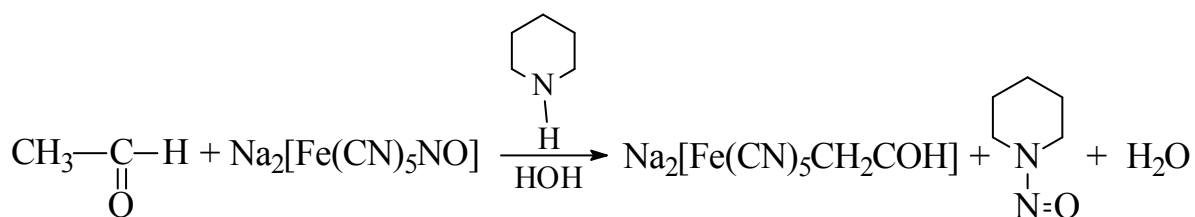


Йодоформ (CHI₃) представляет собой желтый осадок с характерным запахом. Данная реакция не специфична, в нее вступают также метилкетоны и некоторые гидроксикарбоновые кислоты.

3. Цветной реакцией с дихроматом калия в кислой среде, в результате которой оранжевый цвет дихромата калия меняется на зеленое окрашивание катиона Cr³⁺ и появляется запах ацетальдегида:

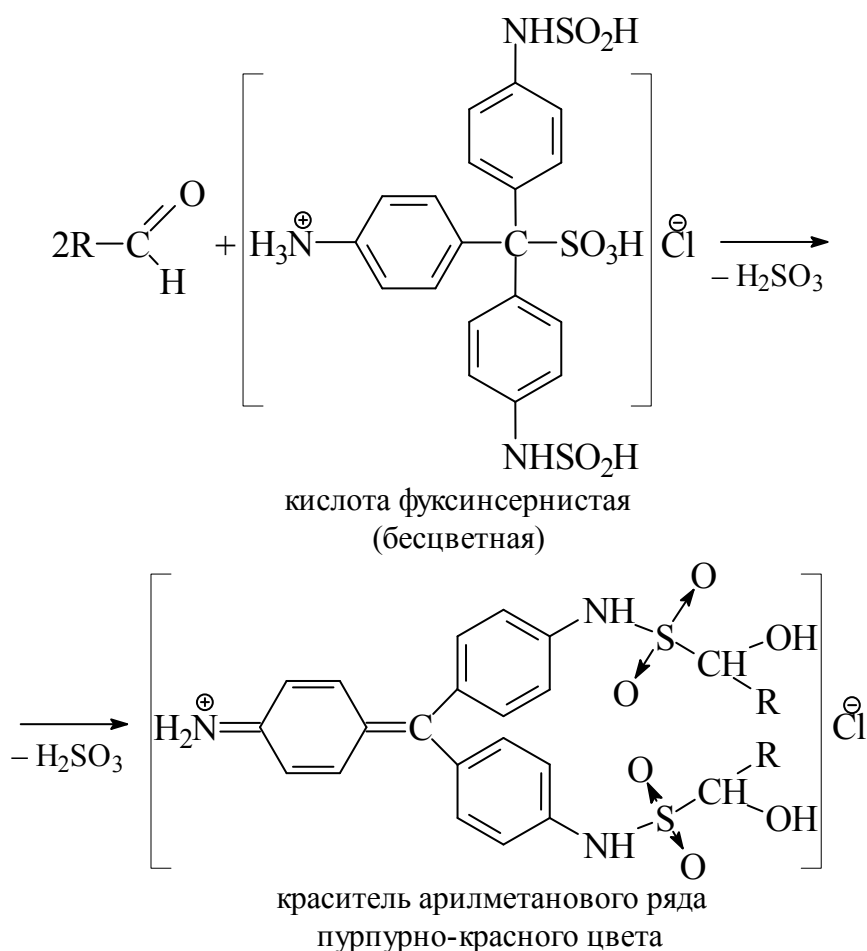


Присутствие *ацетальдегида* в продуктах реакции можно наблюдать, если пробирку с реакционной смесью накрыть фильтровальной бумагой, смоченной раствором нитропруссид натрия и пиперидином по появлению синего пятна:



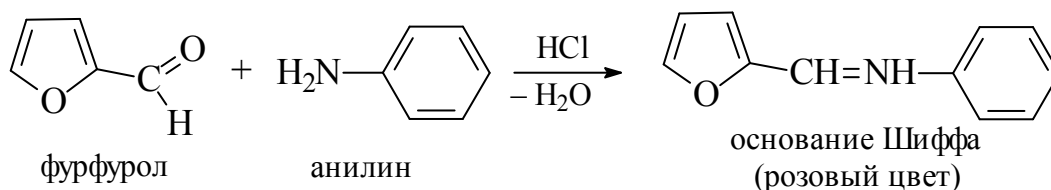
К чистоте этанола предъявляются высокие требования. Он не должен содержать примесей метанола, сивушных масел, альдегидов, фурфурола. Для этого у спирта этилового определяют такие показатели, как плотность, предел кислотности или щелочности.

Примесь альдегидов определяют фотоэлектроколориметрически по реакции с фуксинсернистой кислотой, которая с альдегидами дает трифенилметановый краситель пурпурного цвета:

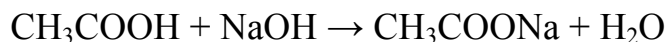
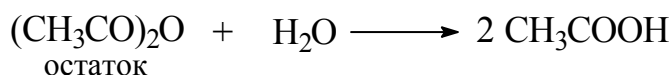
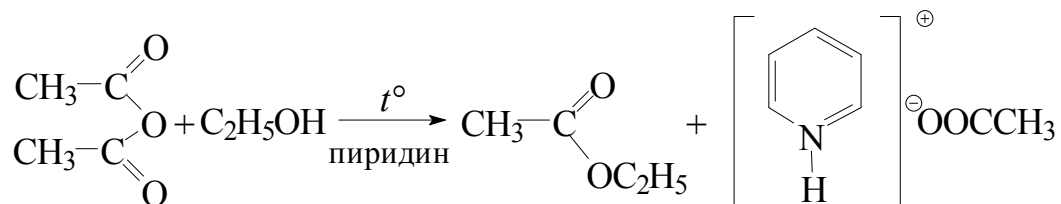


Спирт метиловый и другие летучие вещества определяют методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Для обнаружения *сивушных масел* полоску фильтровальной бумаги смачивают смесью, состоящей из испытуемого спирта, воды и глицерина. После испарения жидкости не должен ощущаться посторонний запах.

Фурфурол – продукт разложения целлюлозы – открывают реакцией образования окрашенного основания Шиффа с солянокислым анилином:

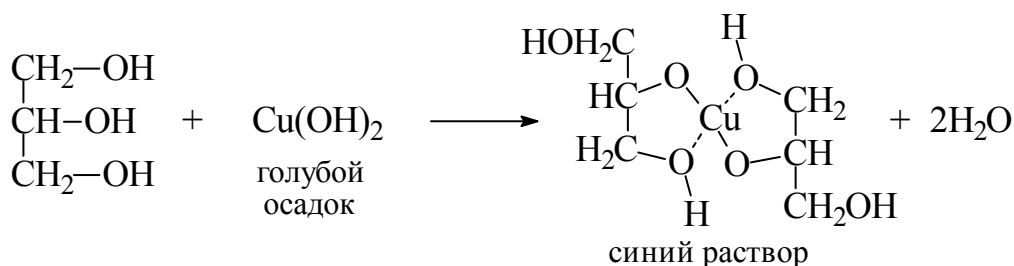
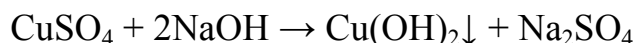


Количественное определение спирта этилового 95%-ного не предусмотрено ФС, но может быть выполнено методом ГЖХ или титриметрически методом ацетилирования. Химический метод анализа заключается в образовании сложного эфира при обработке спирта избытком уксусного ангидрида, гидролиза остатка ангидрида и титрования образовавшейся уксусной кислоты стандартным раствором NaOH:

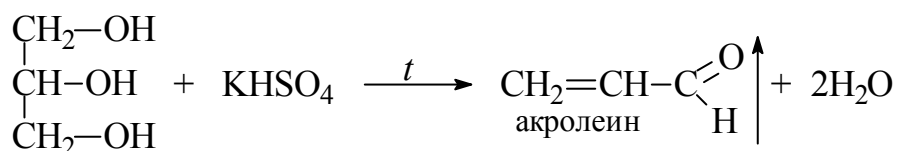


Параллельно проводят холостой опыт, данные которого учитывают при расчете.

Глицерол открывают реакцией с гидроксидом меди, при которой образуется синий комплекс глицерата меди. Гидроксид меди получают, смешивая 5%-ный раствор сульфата меди с гидроксидом натрия:



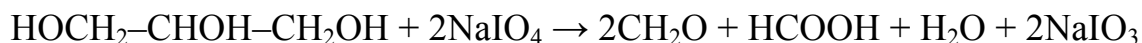
Подлинность глицерола устанавливают реакцией дегидратации при нагревании с водоотнимающими реагентами (например, гидросульфат калия или борная кислота), в результате которой образуется акролеин, имеющий резкий неприятный запах:



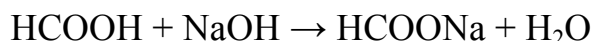
Акролеин можно обнаружить теми же цветными реакциями, что и ацетальдегид: фильтровальная бумага, смоченная нитропруссидом натрия и пиридином, окрашивается акролеином в синий цвет, реактив Несслера дает черное окрашивание, фуксинсернистая кислота – красное.

Чистоту глицерина определяют по плотности, температуре кипения, пределам кислотности и щелочности. Примесями могут быть альдегиды, вода, эфиры, этиленгликоль.

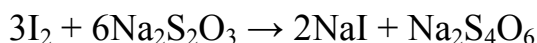
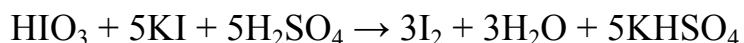
Количественное определение глицерина в соответствии с рекомендациями ФС выполняют, используя реакцию окисления периодатом натрия (реакция Малапрада):



Муравьиную кислоту, выделяющуюся в эквивалентном по отношению к глицерину количестве, оттитровывают стандартным раствором натрия гидроксида:



Другой метод ФС рекомендует окислять глицерин йодной кислотой до глицериновой кислоты, а образовавшуюся йодноватую кислоту определять йодометрическим методом, добавляя йодид калия и серную кислоту:



Спирт этиловый и глицерол хранят в хорошо закупоренной таре, причем спирт – вдали от огня, в прохладном и сухом месте, учитывая летучесть спирта и гигроскопичность глицерола.

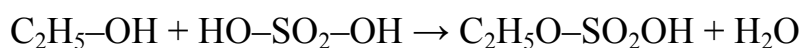
Спирт этиловый при приеме внутрь вызывает наркотический эффект (легальный наркотик). Его применяют наружно как антисептическое и раздражающее средство для обтираний, компрессов и т. п. Глицерол 84–88%-ной смеси с водой при наружном применении оказывает смягчающее действие. В больших количествах этанол используют как органический растворитель для получения настоек, экстрактов, лекарственных форм для наружного применения. Глицерол входит в состав основ для приготовления мазей, кремов и других лекарственных форм.

3. Простые эфиры

Из алифатических простых эфиров в медицине используют *диэтиловый эфир* двух марок: эфир медицинский и эфир для наркоза стабилизированный. Последний содержит антиоксидант *n*-фенилендиамин. Оба лекарственных средства отвечают формуле $C_2H_5-O-C_2H_5$ и имеют идентичные свойства, представляя собой бесцветную, прозрачную, подвижную, летучую жидкость со специфическим запахом и жгучим вкусом. Эфир легко воспламеняется, а его пары образуют с воздухом, кислородом и оксидом азота (I) взрывчатые смеси. Растворим в воде в соотношении 1:12, полностью в 95%-ном спирте, бензоле, хлороформе, петролейном эфире, жирных и эфирных маслах.

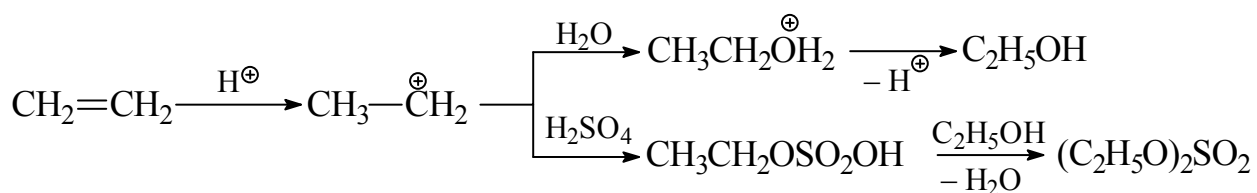
Эфир в отличие от спирта не способен образовывать межмолекулярные водородные связи, поэтому, несмотря на большую молекулярную массу, кипит при более низкой температуре: $34-36^\circ C$ ($T_{кип}$ этанола $78^\circ C$). По этой же причине его плотность ниже, чем у этанола: 0,715 против 0,812 г/см³ у спирта.

Диэтиловый эфир получают *реакцией дегидратации этанола* при нагревании с *концентрированной серной кислотой*. Реакция идет в две стадии: сначала образуется этилсерная кислота, которая при избытке спирта превращается в диэтиловый эфир:

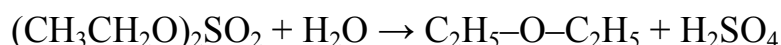
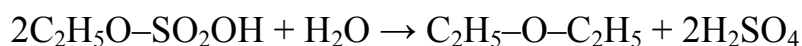


Реакция протекает при $130-140^\circ C$ в специальных аппаратах – *эфиризаторах*.

Более экономичным является получение *эфира гидратацией этилена*. В этом процессе основным продуктом является этанол, а эфир образуется как побочный продукт:

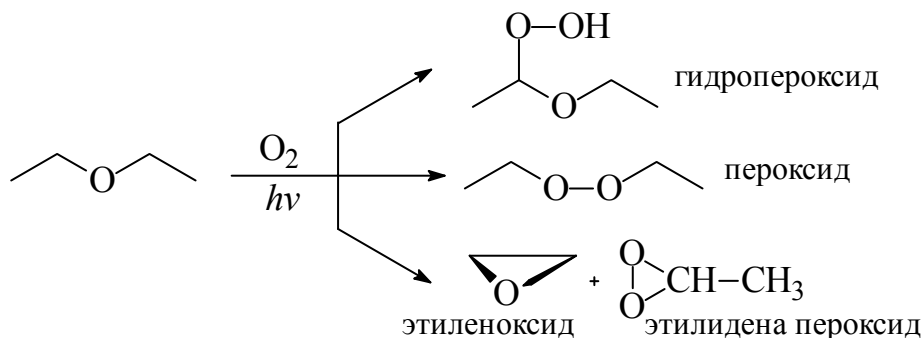


Гидратация этилена до моно- и диэтилсульфатов идет в присутствии 96–98%-ной серной кислоты при $65-75^\circ C$ и давлении 2,5 МПа. Диэтиловый эфир образуется в результате гидролиза этилсульфатов, для которого необходима более высокая температура ($95-100^\circ C$) и давление 0,2 МПа:

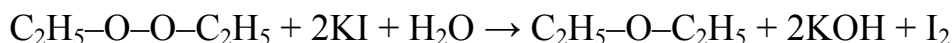


При отклонении от режима синтеза образуются побочные продукты: окись этилена, пероксиды, ацетальдегид, уксусная кислота и др.

Простые эфиры на свету окисляются кислородом воздуха с образованием легко взрывающихся пероксидов и гидропероксидов:

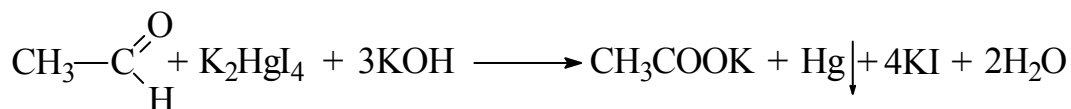


Поэтому работа с эфиром требует особых мер безопасности – нельзя работать вблизи источников огня, следует учитывать взрывоопасность эфира и продуктов его неполного окисления. Прежде чем выполнять фармакопейный анализ эфира, его испытывают на наличие пероксидов. Для этого к пробе эфира добавляют бесцветный раствор йодида калия, который, реагируя с пероксидами, образует йод, окрашивающий смесь в желтый цвет:

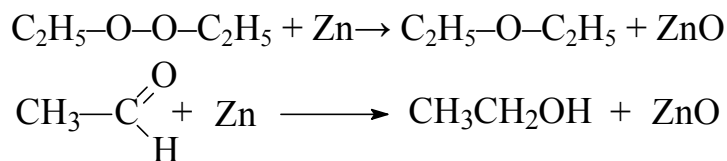


При пожелтении эфирного или водного слоя нельзя проводить определение $T_{\text{кип}}$ и нелетучего остатка до полного удаления пероксидов.

Подлинность лекарственных препаратов диэтилового эфира подтверждают по физическим константам: температуре кипения и плотности. При испытании на чистоту, кроме пероксидов, проверяют присутствие примесей альдегидов. Для этого к пробе эфира добавляют реактив Несслера; образование осадка или помутнение нижнего (водного) слоя свидетельствует о наличии альдегидов:



Оба лекарственных препарата относятся к списку Б. Хранят в склянках из оранжевого стекла, в темноте, вдали от огня. Склянки закупоривают корковыми пробками, под которые подкладывают металлическую фольгу (обычно цинковую), а поверху заливают специальной нерастворимой в эфире мастикой. Цинковая фольга не только предохраняет пробку от растворения, но и восстанавливает образующиеся при хранении примеси пероксидов и альдегидов:



Эфир медицинский применяют как растворитель для приготовления настоек, экстрактов, лекарственных форм для наружного применения, а также в фармацевтическом анализе. Эфир для наркоза в настоящее время применяется ограниченно, так как для ингаляционного наркоза появились менее токсичные вещества: закись азота, циклопропан, галотан.

4. Альдегиды

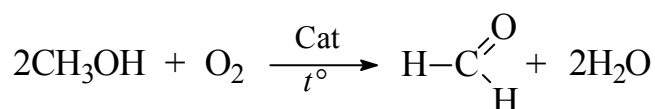
Лекарственные вещества, содержащие карбонильную группу, или их функциональные производные разнообразны по химической структуре и применению. Из алифатических альдегидов в медицинской практике применяют водный раствор формальдегида (формалин) и хлоралгидрат (табл. 3).

Таблица 3

Свойства лекарственных веществ класса альдегидов

Лекарственное вещество	Структура и химическое название	Органолептические свойства	T _{пл} , °C	Плотность, г/см ³
Раствор формальдегида (формалин)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$ метаналь	Прозрачная, бесцветная жидкость со своеобразным острым запахом	–	1,078–1,093
Хлорал-гидрат	$\text{CCl}_3-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{OH} \end{array}$ 2,2,2-трихлор-этан-1,1-диол	Бесцветные прозрачные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок с характерным острым запахом. Гигроскопичен. Возгоняется на воздухе	49–55	–

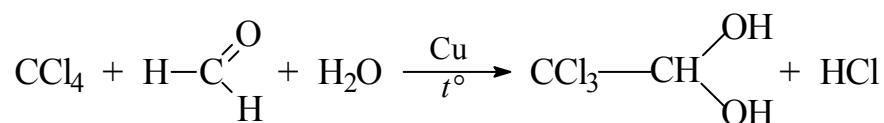
Формальдегид получают, окисляя метанол кислородом воздуха на твердофазном катализаторе (медь, серебро или кокс) при температуре 500–600°C:



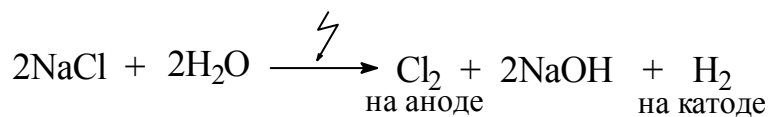
После охлаждения формальдегид (бесцветный газ с острым запахом) растворяют в воде до получения 36,5–37,5%-ного раствора, который называют формалином. Для предупреждения полимеризации формальдегида формалин стабилизируют, добавляя около 1% метанола.

Хлоралгидрат для медицины получают двумя методами:

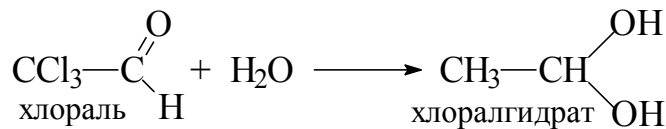
1) пропуская пары тетрахлорметана и формальдегида над медными опилками:



2) электрохимическим окислением этанола в присутствии хлоридов натрия и калия. Хлор, выделяющийся на аноде, взаимодействует с этанолом, превращая его через ряд промежуточных продуктов в хлораль:



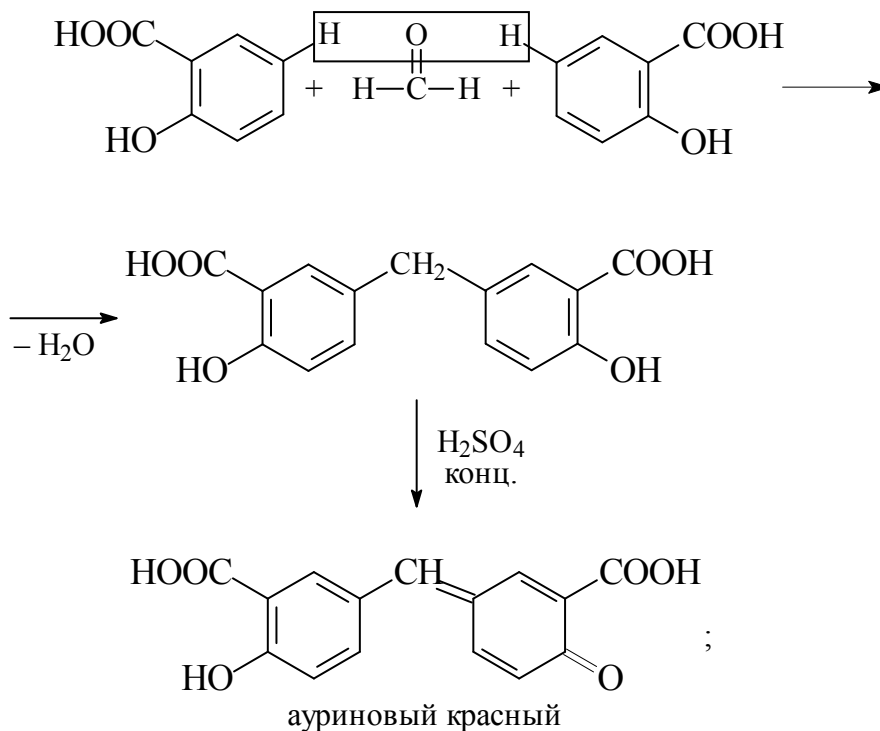
Хлораль – жидкость с $T_{\text{кип}} = 97,7^{\circ}\text{C}$, легко присоединяет воду, переходя в устойчивую кристаллическую гидратную форму:



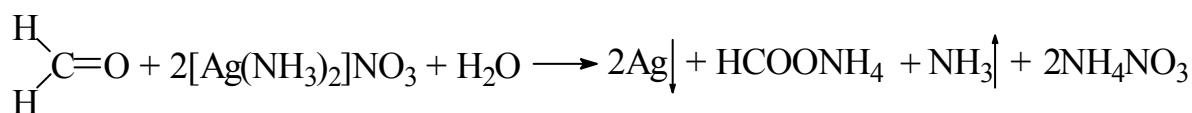
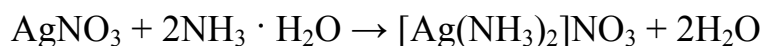
Анализ формалина. Идентифицировать формальдегид можно, используя цветные реакции с аминами и фенолами. Продукты конденсации имеют различную окраску, зависящую от структуры реагента.

Подлинность:

1) по реакции конденсации с салициловой кислотой в кислой среде и последующего окисления арилметанового красителя с образованием красного ауринового красителя:



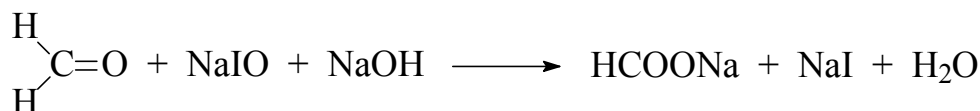
2) реакцией «серебряного зеркала» с реактивом Толленса (аммиачный раствор нитрата серебра):



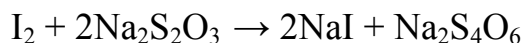
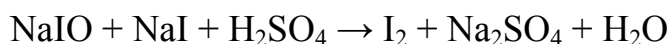
Чистота. Специфической примесью в формалине является кислота муравьиная, предельное содержание которой (не более 0,2% по ФС) определяют алкалиметрией.

Количественное определение. Содержание формальдегида в формалине и других препаратах определяют одним из следующих методов:

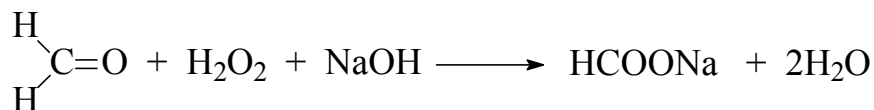
1. Йодометрически, используя реакцию окисления йодом в щелочной среде, где йод образует гипойодит, являющийся сильным окислителем:



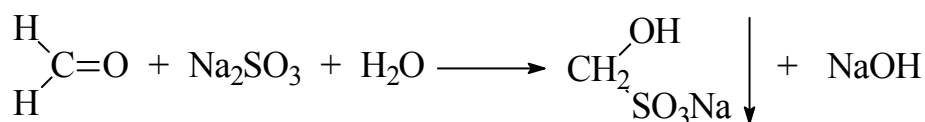
Затем добавляют избыток серной кислоты, превращающей непрореагировавший гипойодит в йод, который оттитровывают натрия тиосульфатом.



2. Окисление пероксидом водорода в щелочной среде. Добавляя точно отмеренное количество 1,0 М раствора гидроксида натрия, избыток его, оставшийся после нейтрализации образовавшейся муравьиной кислоты, оттитровывают 1,0 М раствором хлороводородной кислоты:



3. Сульфитным методом. Альдегиды и метилкетоны реагируют с концентрированным раствором сульфита натрия, образуя бисульфитное производное и эквивалентное количество натрия гидроксида, который оттитровывают хлороводородной кислотой:



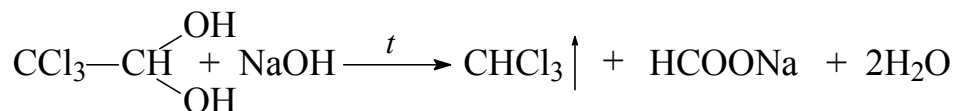
Раствор формальдегида хранят в хорошо закрытых склянках при температуре не ниже +9°C, чтобы избежать полимеризации с образованием нерастворимого в воде белого параформа.

Раствор формальдегида применяют наружно как антисептическое средство в виде 0,5–1%-ных растворов для дезинфекции рук, кожи, инструментов.

Анализ хлоралгидрата. Хлоралгидрат является устойчивой гидратной формой трихлоруксусного альдегида, благодаря наличию в молекуле атомов галогена. Дегидратировать хлоралгидрат можно только при действии концентрированной H_2SO_4 .

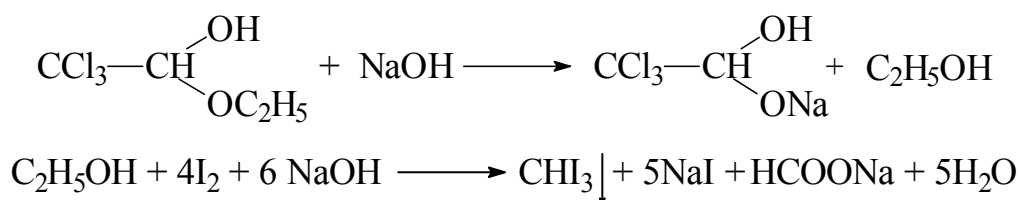
Подлинность хлоралгидрата определяют:

- 1) как и формальдегида, реакцией «серебряного зеркала»;
- 2) реакцией образования хлороформа при нагревании со щелочью:



Хлороформ обнаруживается по запаху.

Чистота. Примесью в хлоралгидрате может быть промежуточный продукт его синтеза – хлоралькоголят (полуацеталь), который обнаруживается йодоформной реакцией:

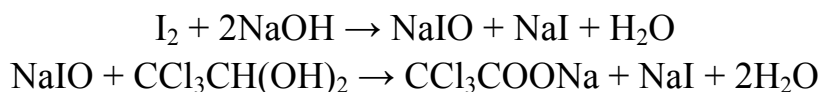


Появление йодоформа подтверждается характерным запахом и осадком желтого цвета.

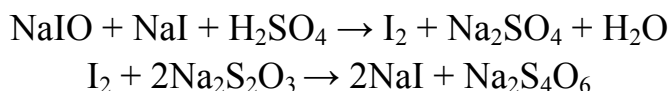
Количественное определение хлоралгидрата выполняют двумя методами:

1) обратным титрованием остатка щелочи при нагревании навески хлоралгидрата с определенным объемом 1 М раствора NaOH (химизм см. «Определение подлинности») стандартным раствором кислоты хлороводородной (индикатор – фенолфталеин);

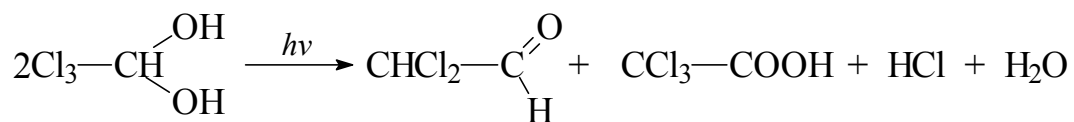
2) йодометрически в щелочной среде:



Затем в реакционную среду добавляют избыток серной кислоты и выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором тиосульфата натрия:



Хлоралгидрат хранят по списку Б в сухом, прохладном месте, в хорошо закупоренной таре, в темноте, так как на свету он разлагается с образованием дихлорацетальдегида и трихлоруксусной кислоты:

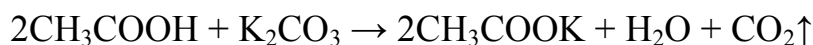


Применяют хлоралгидрат в малых дозах (0,2–0,5 г на прием) как успокаивающее средство, в больших дозах (0,5–1,0 г) – как снотворное и противосудорожное средство.

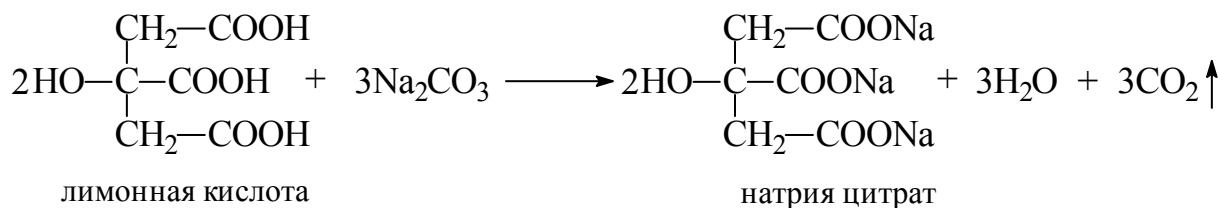
5. Карбоновые кислоты и их соли

Алифатические кислоты – уксусная, лимонная, пировиноградная, молочная – участвуют в обмене веществ организма (не чужды ему), поэтому их соли являются важными лекарственными веществами, служащими для введения в организм катионов. В медицинской практике используют такие соли кислот, как калия ацетат, кальция лактат, натрия цитрат для инъекций, кальция глюконат, натрия вальпроат.

5.1. Получение. Калия ацетат получают нейтрализацией уксусной кислоты эквивалентным количеством карбоната калия (поташа):

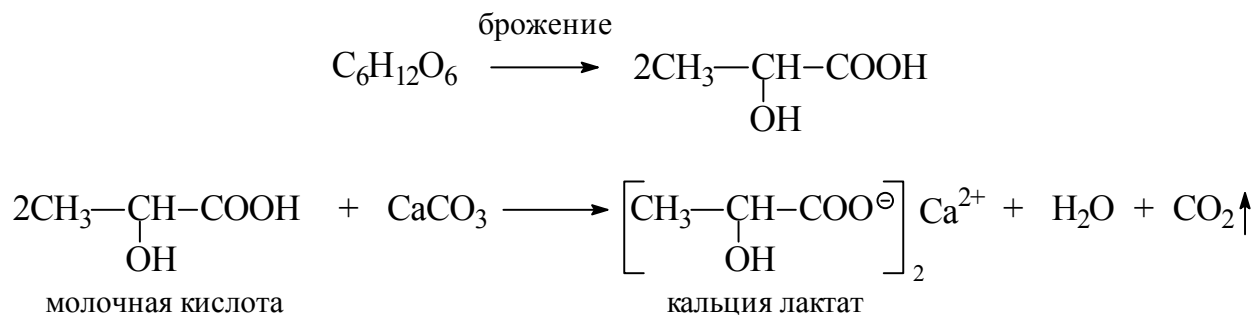


Для получения цитрата натрия лимонную кислоту нейтрализуют до слабощелочной реакции содой:

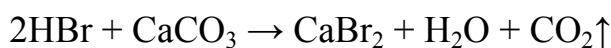
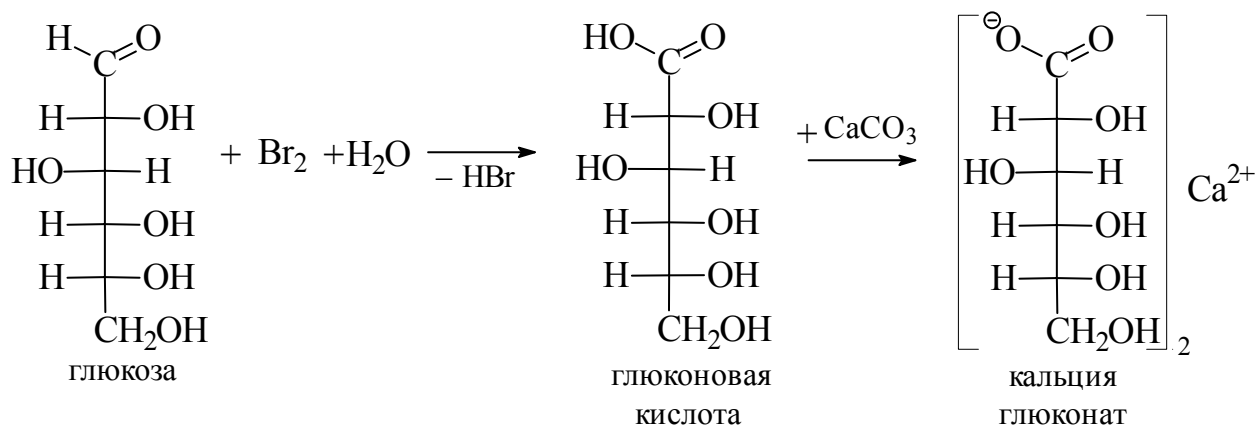


Натрия цитрат очищают от примесей перекристаллизацией из этанола.

Кальциевые соли молочной и глюконовой кислот получают из глюкозы. Молочную кислоту получают брожением глюкозы (или других сахаристых веществ) под влиянием культур молочнокислых бактерий при 35–45°C. Образующуюся молочную кислоту нейтрализуют карбонатом кальция:



Глюконат кальция получают, окисляя глюкозу электрохимически в присутствии карбоната и бромида кальция. При электролизе бромида кальция на аноде выделяется бром, который окисляет только альдегидную группу в глюкозе. Образующиеся глюконовая и бромоводородная кислоты нейтрализуются карбонатом кальция. Общая схема процесса может быть выражена в виде следующих уравнений реакций:



Образовавшийся бромид кальция вновь подвергается электролизу. В табл. 4 приведены свойства солей карбоновых кислот.

Таблица 4

Свойства солей карбоновых кислот

Лекарственное вещество	Структура и химическое название	Органолептические свойства
Калия ацетат	CH_3COOK	Белый кристаллический порошок со слабым запахом уксусной кислоты. Гигроскопичен, на воздухе расплывается. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте
Кальция лактат	$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{OH} \end{array} \right]_2 \text{Ca}^{2+} \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$	Белый аморфный порошок без запаха, на воздухе выветривается. Медленно растворяется в холодной воде, но легко в горячей
Натрия цитрат для инъекций	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{COONa} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{COONa} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{COONa} \end{array} \cdot 5,5 \text{H}_2\text{O}$	Бесцветные кристаллы или белый порошок без запаха, солоноватого вкуса, выветривается на воздухе. Растворим в 1,5 частях воды

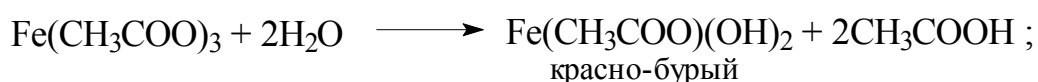
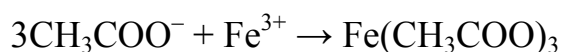
Лекарственное вещество	Структура и химическое название	Органолептические свойства
Кальция глюконат	$\left[\begin{array}{c} \ominus \text{O} - \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} \right]_2 \text{Ca}^{2+} \cdot \text{H}_2\text{O}$	Белый зернистый или кристаллический порошок без запаха. Медленно растворим в 50 частях холодной воды, растворим в 5 частях кипящей воды
Натрия вальпроат	$\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \diagdown \\ \text{CH} - \text{COONa} \\ \diagup \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	Белый или слегка окрашенный кристаллический порошок почти без запаха. Легко растворим в воде

5.2. Определение подлинности. ФС рекомендуют проводить по ИК-спектрам лекарственных веществ, которые должны полностью совпадать с прилагаемым в ФС рисунком спектра.

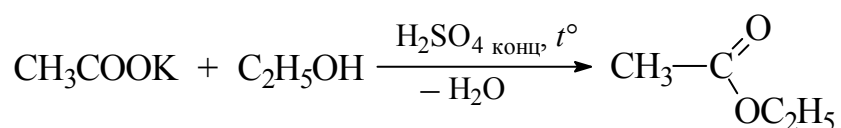
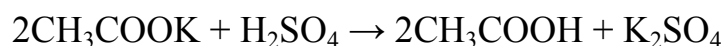
Аналитически подлинность можно установить как по аниону препарата, так и по катиону. Анионы солей карбоновых кислот обнаруживают обычно по образованию нерастворимых либо окрашенных солей.

Ацетат-ион в ацетате калия обнаруживают двумя реакциями:

1) по образованию *красно-бурой соли с железом (III) хлоридом*:

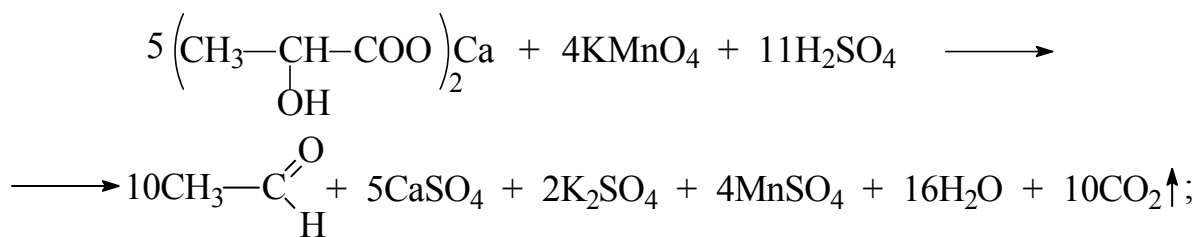


2) по *реакции образования этилацетата* (фруктовый запах) при нагревании с этанолом в кислой среде:

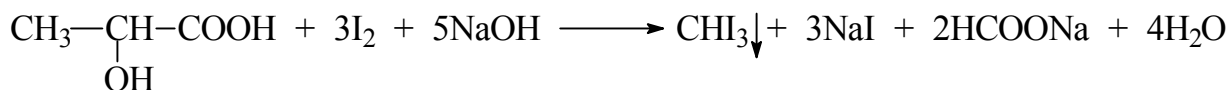


Лактат-ион можно обнаружить также двумя реакциями:

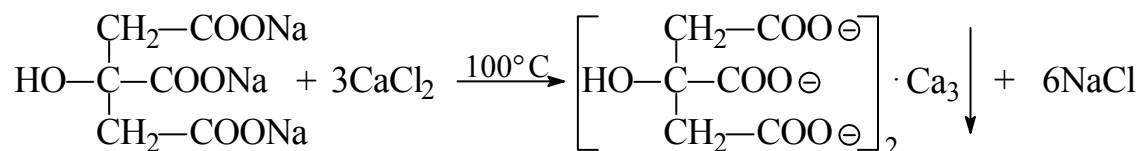
1) *окислением калия перманганатом в кислой среде с образованием уксусного альдегида* (запах прелых яблок):



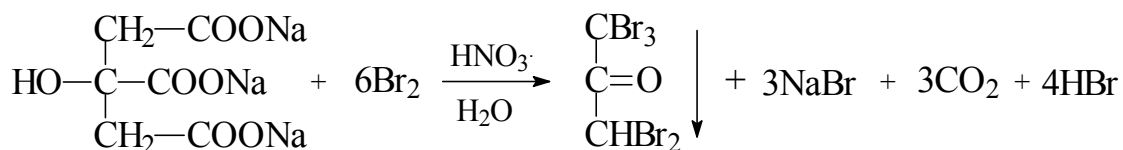
2) *йодоформной реакцией* в щелочной среде:



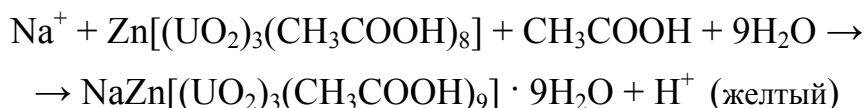
Цитрат-ион обнаруживают реакцией с хлоридом кальция по появлению белого осадка при кипячении продуктов реакции (при комнатной температуре цитрат кальция растворим в воде):



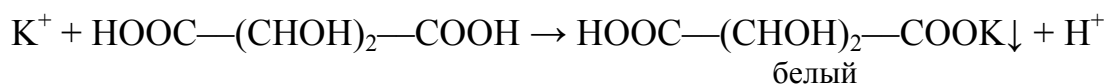
При действии на цитрат натрия бромной воды в присутствии азотной кислоты выпадает белый кристаллический осадок пентабромацетона:



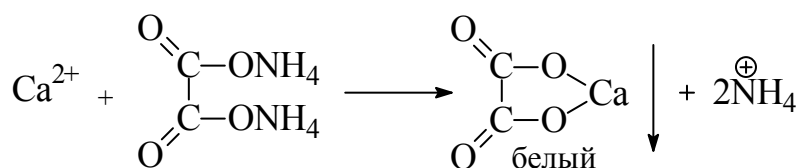
Подлинность солей карбоновых кислот можно установить и по иону металла. Так, *ион натрия* окрашивает пламя в желтый цвет и дает осадок с цинк уранилацетатом:



Ион калия обнаруживают по окрашиванию пламени в фиолетовый цвет и белому осадку с кислотой виннокаменной:

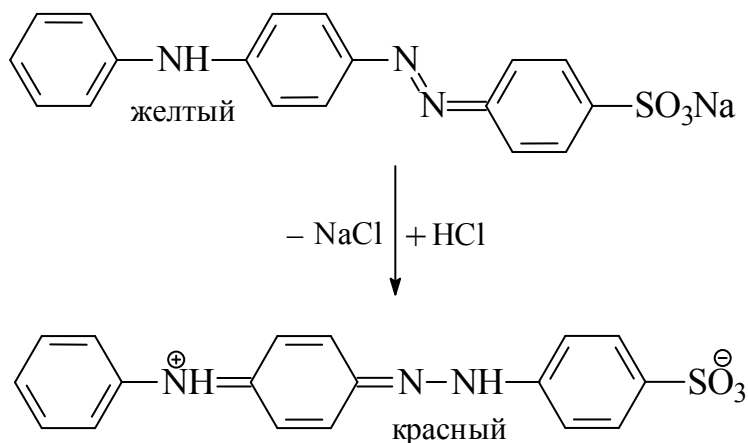
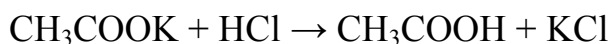


Ион кальция определяют по кирпично-красному окрашиванию пламени и по белому осадку с оксалатом аммония:

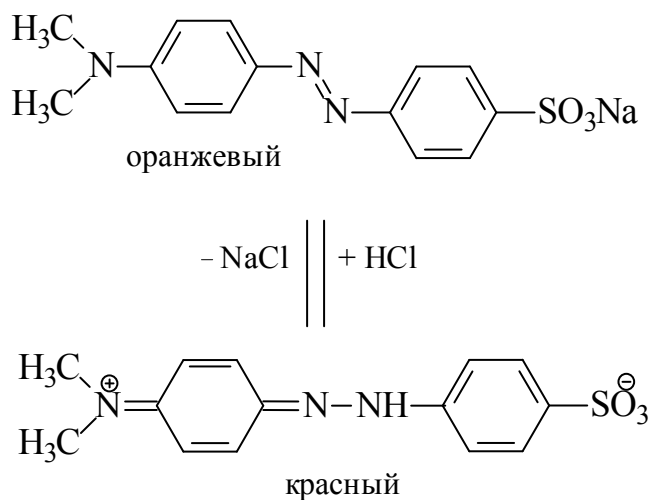
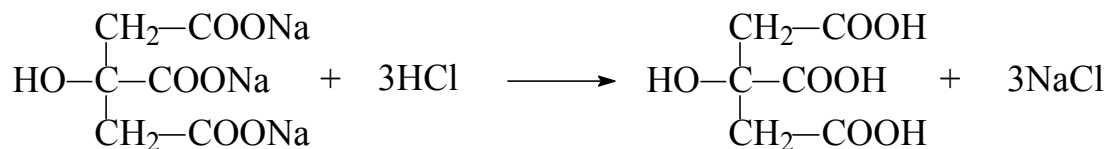


5.3. Количественное определение. Выполняют, используя титриметрические, ионообменный и гравиметрический методы.

Ацидиметрия. Метод основан на способности сильных минеральных кислот вытеснять органическую кислоту из ее соли. При определении *калия ацетата* в качестве индикатора используют *тропеолин 00*, который не изменяет окраску от выделяющейся уксусной кислоты, но изменяет – от избыточной капли кислоты хлороводородной (pH перехода 1,4–3,2):

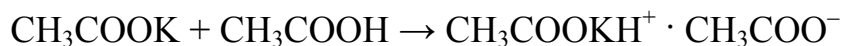


Количественное определение *натрия цитрата* проводят в присутствии эфира, который извлекает лимонную кислоту, и смешанного индикатора (метиленовый синий + метиловый оранжевый), изменяющего окраску от избыточной капли кислоты хлороводородной:

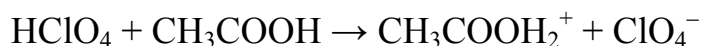


Титрованием 0,5 М водным раствором кислоты хлороводородной с метилоранжем в качестве индикатора можно определить содержание и натрия вальпроата.

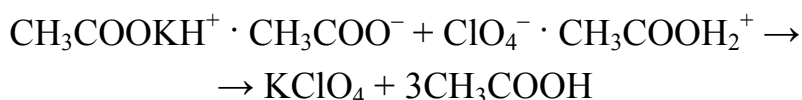
Кислотно-основное титрование в неводной среде. ФС рекомендует проводить титрование калия ацетата в неводной среде – уксусной кислоте ледяной, используя в качестве титранта 0,1 М раствор кислоты хлорной, а индикатора – кристаллический фиолетовый:



Титрант готовят растворением хлорной кислоты в кислоте уксусной, поэтому он представляет собой ионную пару:

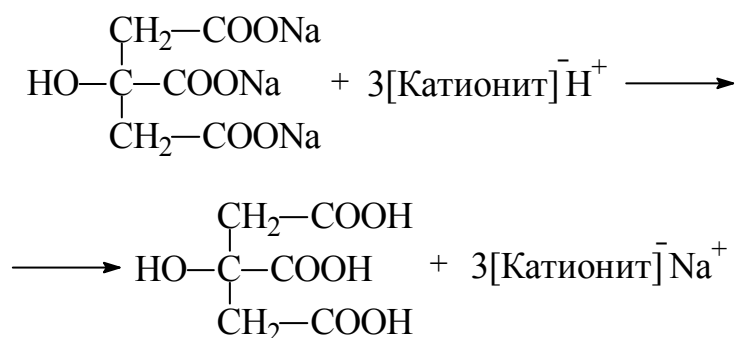


Титрование завершается образованием слабого электролита – уксусной кислоты, что обнаруживается по изменению окраски индикатора от зеленой к синей (рН перехода 0,8–2,2):

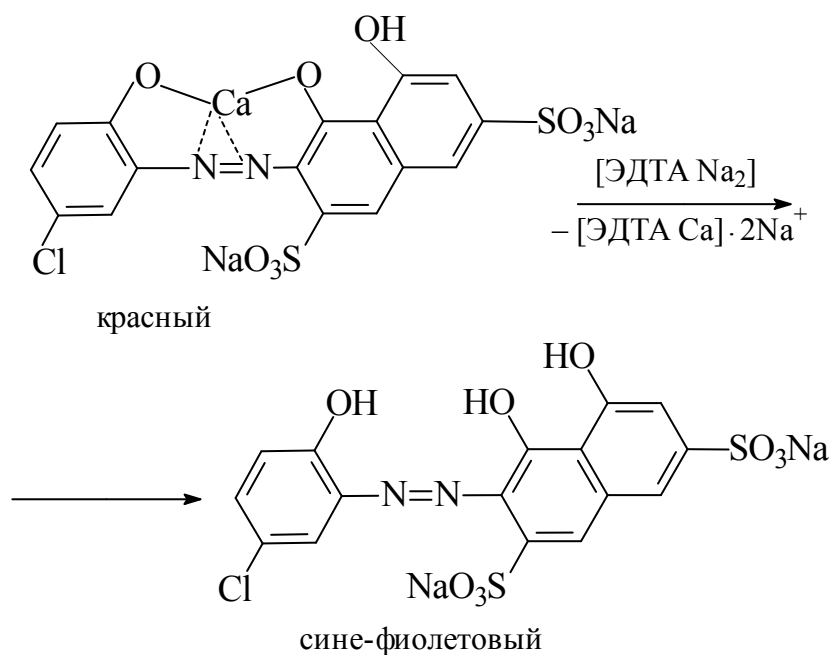


Аналогично в неводной среде определяют содержание натрия цитрата и натрия вальпроата.

Метод ионообменной хроматографии. Натрия цитрат определяют, используя ионообменную хроматографию в сочетании с алкалиметрией. Для этого раствор навески лекарственного вещества пропускают через колонку с катионитом КУ-2 в Н-форме, в результате чего в фильтрате оказывается свободная лимонная кислота. Фильтрат вместе с промывными водами титруют 0,05 М раствором щелочи:



Кальция лактат и кальция глюконат определяют по иону кальция *комплексометрически*, используя в качестве титранта 0,05 М раствор *трилона Б*, а индикатора – *хромовый темно-синий*, который в эквивалентной точке приобретает сине-фиолетовое окрашивание:

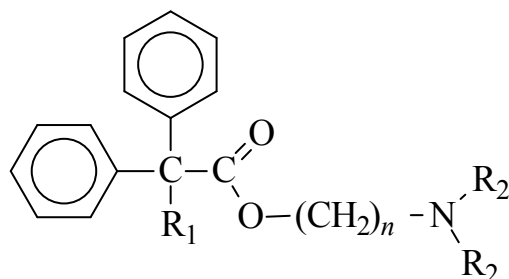


Соли карбоновых кислот хранят в сухом месте, хорошо укупоренной таре, учитывая их гигроскопичность (калия ацетат, натрия вальпроат) или выветривания из-за потери кристаллизационной воды (лактат и глюконат кальция, натрия цитрат).

Применяют в медицине для различных целей. Калия ацетат как источник ионов калия и диуретическое средство. Натрия вальпроат и вальпроевая кислота как противоэпилептическое средство широкого спектра действия. Натрия цитрат в виде 4–5%-ного раствора применяют для предупреждения свертывания крови при ее консервации. Лактат и глюконат кальция используют как источники ионов кальция и антиаллергические средства.

6. Сложные эфиры органических и минеральных кислот

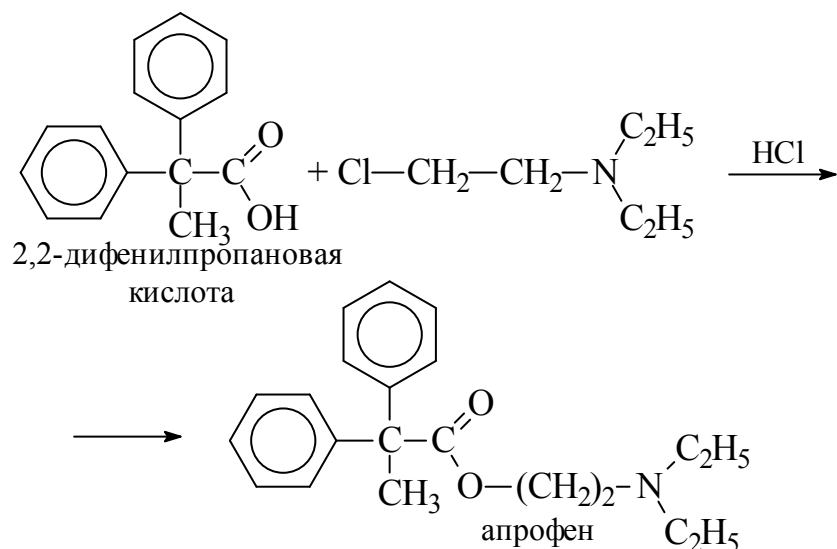
6.1. Сложные эфиры карбоновых кислот. В медицинской практике применяют сложные эфиры диарилкарбоновых кислот и диалкиламиноспиртов общей формулы



где $R_1 = -H, -CH_3, -OH$; $R_2 = -CH_3, -C_2H_5, -C_3H_7$.

В основном это эфиры фенилуксусной, дифенилуксусной и метилдифенилуксусной кислот. Широко применяют в лечебной практике *апрофен* – эфир

2,2-дифенилпропановой кислоты. Апрофен синтезируют, алкилируя кислоту β-диэтиламиноэтилхлоридом в присутствии кислоты хлороводородной, блокирующей аминогруппу:



Свойства апрофена приведены в табл. 5.

Таблица 5

Свойства апрофена

Лекарственное вещество	Структура и химическое название	Свойства
Апрофен	<p style="text-align: center;">β-диэтиламиноэтиловый эфир 2,2-дифенилпропановой кислоты, гидрохлорид</p>	Белый кристаллический порошок. T _{пл} = 161–165°C. Легко растворим в воде, этаноле, хлороформе

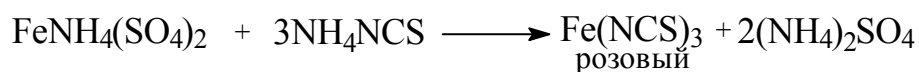
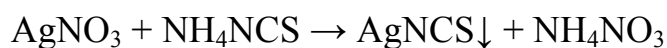
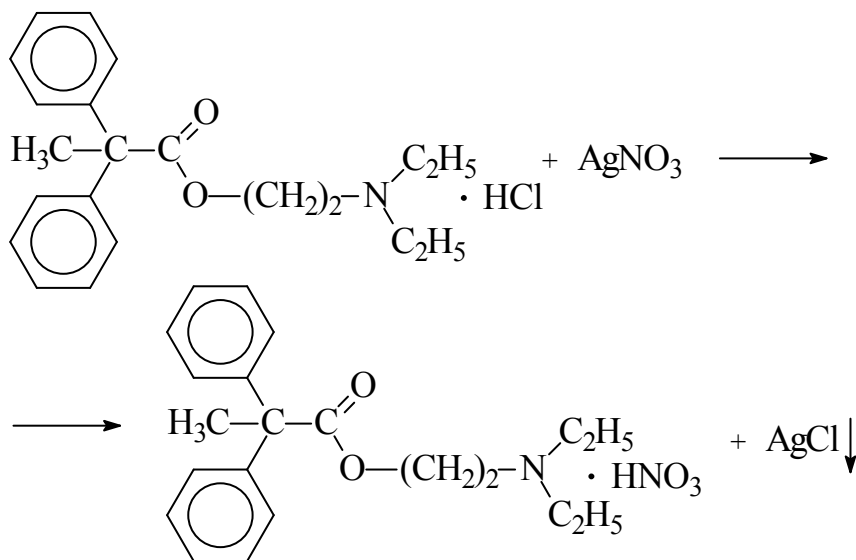
Подлинность апрофена можно установить одним из следующих методов:

- по образованию зелено-желтой окраски при действии концентрированной серной кислоты;
- по образованию красно-фиолетовых гидроксаматов железа при действии хлорида железа (III);
- по УФ-спектру поглощения, который имеет максимумы в области 220, 251–252 и 257–258 нм. Применяя дифференциальную спектрофотометрию, по полосе поглощения при 258 нм можно определить количество апрофена.

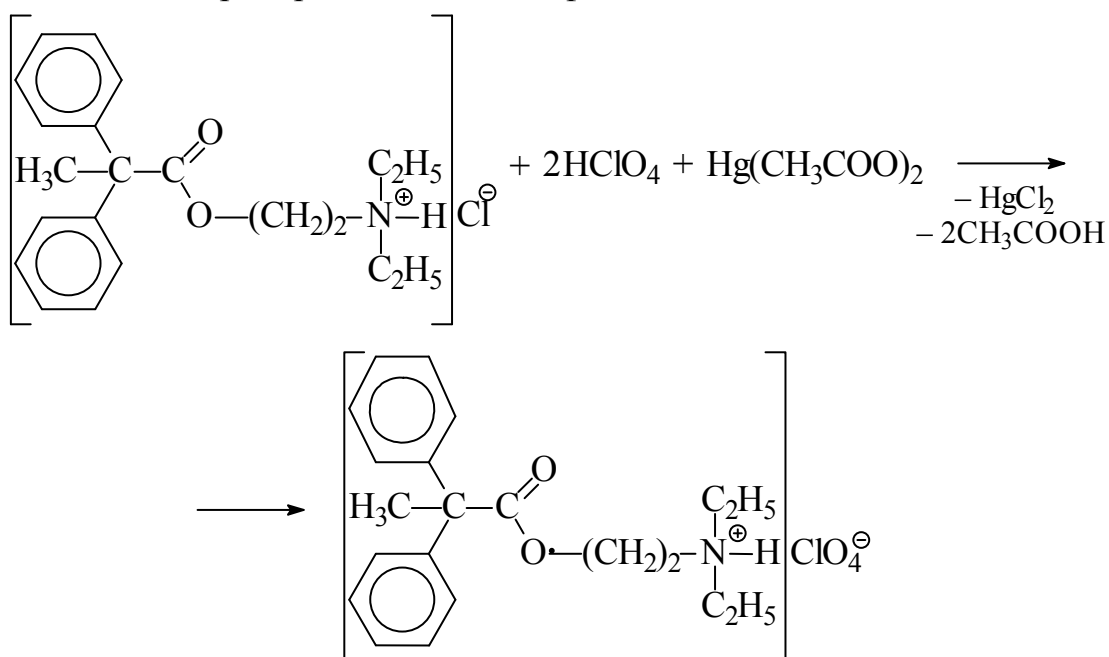
На *чистоту* от продуктов гидролиза апрофен проверяют, используя метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе с УФ-детектором при λ = 220 нм.

Количественное определение апрофена проводят:

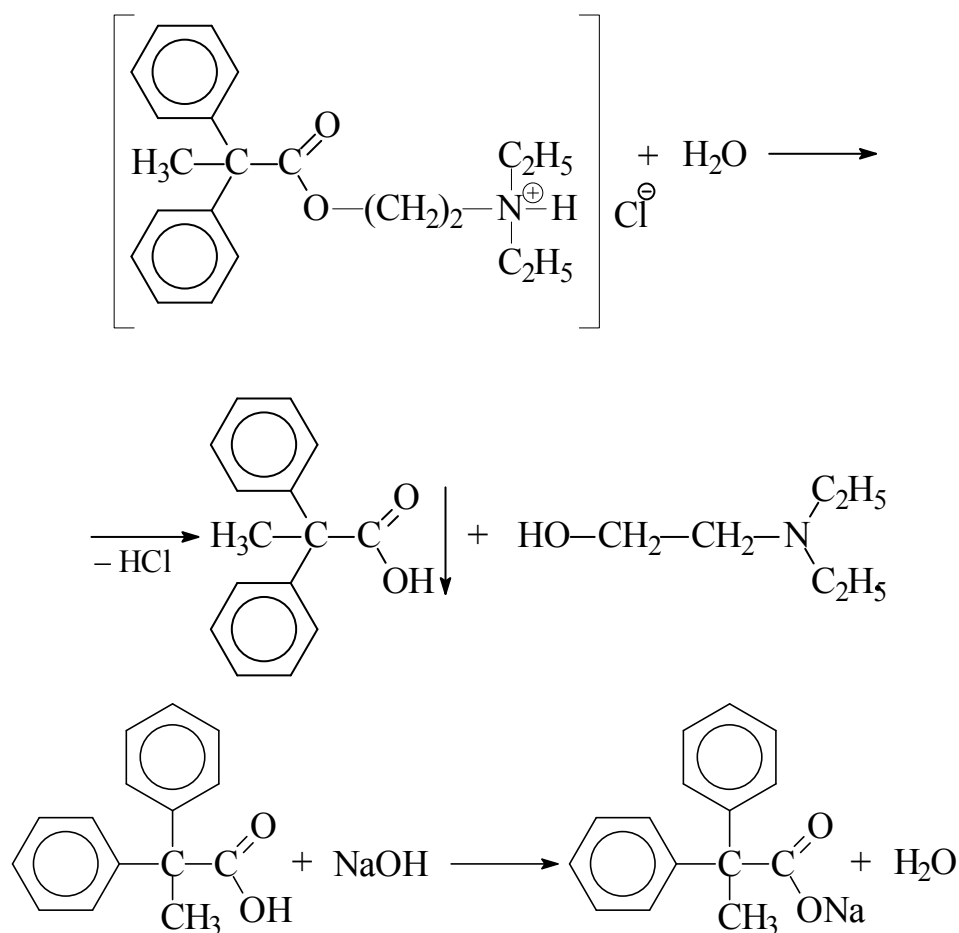
1. *Аргентометрическим* методом по иону хлора. Для этого навеску препарата обрабатывают избытком 0,1 М раствора серебра нитрата, остаток которого после реакции оттитровывают 0,1 М раствором тиоцианата аммония с индикатором железоаммонийные квасцы:



2. Методом *неводного титрования* в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида в присутствии ацетата ртути. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты, индикатор – кристаллический фиолетовый:



3. Гидролизом апрофена, извлечением эфиром выделившейся дифпропионовой кислоты и титрованием экстракта 0,1 М спиртовым раствором гидроксида натрия

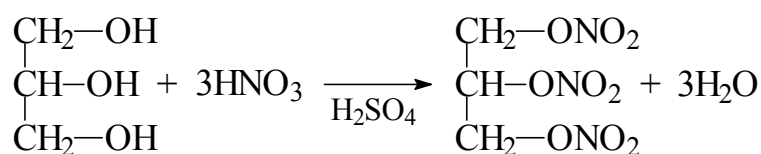


Хранят апрофен по списку Б в хорошо укупоренной таре, защищая от действия света и влаги, так как он может гидролизиться. Апрофен назначают при спазме органов брюшной полости и болезнях, вызванных спазмом кровеносных сосудов (стенокардия, эндартерииты и др.) в виде таблеток или растворов для инъекций.

6.2. Сложные эфиры азотной кислоты. К данной группе относятся препараты на основе нитроглицерина и эринита (пентаэритрита тетранитрат). Общая формула лекарственных веществ этой группы:



Получают алкилнитраты реакцией этерификации, используя азотную кислоту, спирты (глицерин и пентаэритрит) и серную кислоту в качестве катализатора и водоотнимающего средства. Синтез проводят при -15°C , пропуская тонкой струей безводный глицерин через смесь концентрированных азотной и серной кислот, взятых в соотношении 1:1:



Ввиду высокой взрывоопасности управляют процессом дистанционно, нитрование проводят в инжекторе, а отмывку от кислот – в центрифуге малыми порциями. В табл. 6 приведены свойства нитроглицерина и его препаратов.

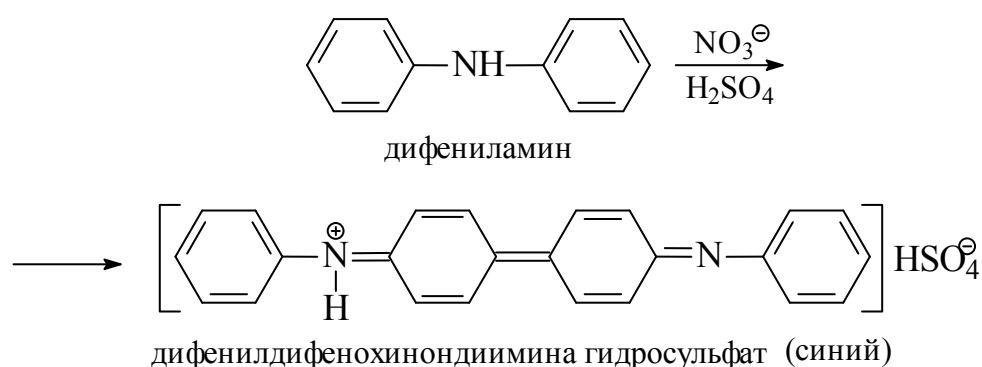
Таблица 6

Свойства нитроглицерина и эринита

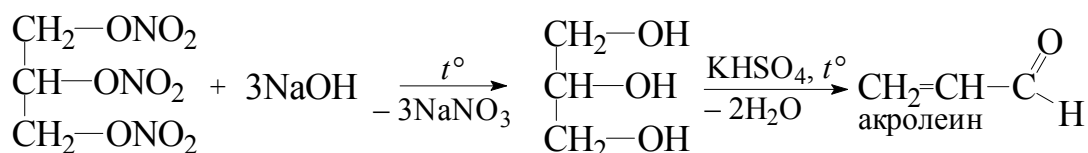
Лекарственное вещество	Структура и химическое название	Органолептические свойства
Нитроглицерин	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—ONO}_2 \\ \\ \text{CH—ONO}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{—ONO}_2 \end{array} $ <p>глицерина тринитрат</p>	Бесцветная или бледно-желтая маслообразная жидкость. Плотность не более 0,829 г/см ³
Эринит	$\text{C}(\text{CH}_2\text{ONO}_2)_4$ <p>пентаэритритита тетранитрат</p>	Бесцветные кристаллы или белый порошок. T _{пл} = 141°C

Препараты практически нерастворимы в воде, трудно растворимы в спирте и эфире, хорошо растворимы в ацетоне. Из-за высокой взрывоопасности (от удара) требуют осторожного обращения при переливании, взвешивании, хранении. Соприкосновение с кожей даже малого количества препарата вызывает сильную головную боль.

Подлинность нитроглицерина можно установить либо по нитрат-ионам, либо по остатку глицерина. При гидролизе нитроглицерина образуются нитрат-ионы, которые обнаруживают реакцией окисления этими ионами дифениламина в кислой среде:



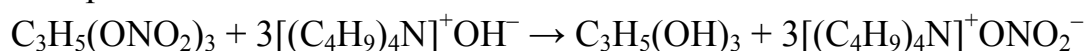
При нагревании нитроглицерина со щелочью также идет гидролиз до глицерина, который обнаруживают реакцией дегидратации с калия гидросульфатом по острому запаху выделяющегося газа – акролеина:



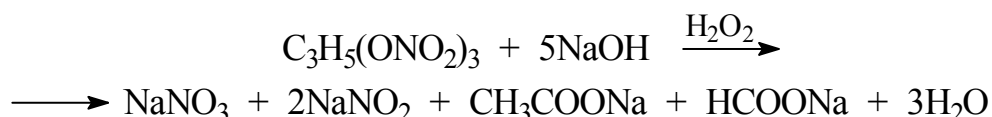
Спиртовый компонент молекулы нитроглицерина можно обнаружить и реакцией бензоилирования, действуя бензоилхлоридом. Образуется кристаллический трибензоат глицерина ($T_{\text{пл}} = 76^\circ\text{C}$).

Количественное определение нитроглицерина проводят как с помощью физико-химических, так и титриметрических методов.

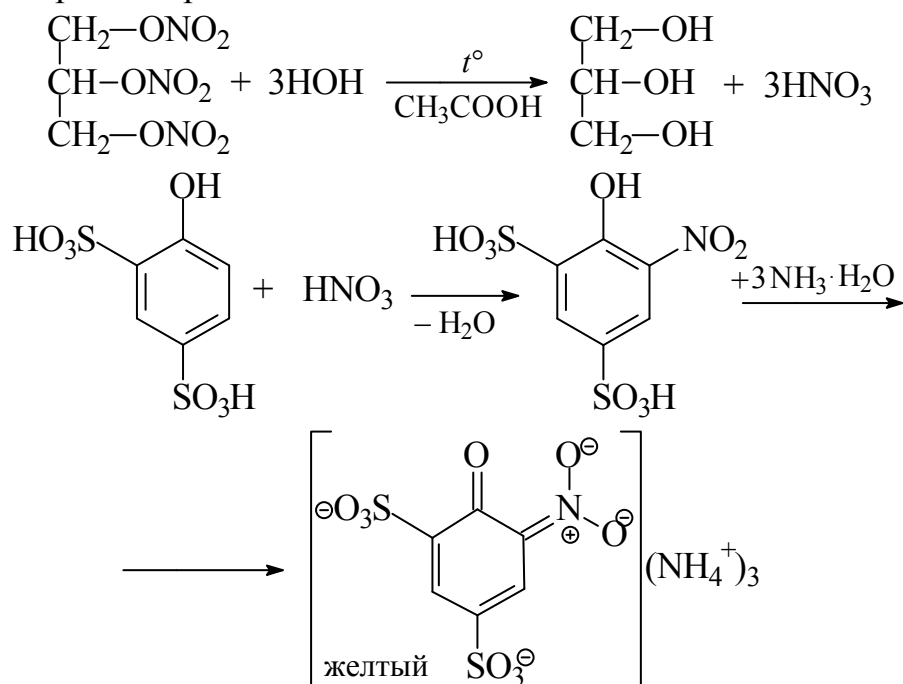
Так, Британская фармакопея рекомендует определять содержание нитроглицерина в спиртовом растворе, оттитровывая его стандартным раствором гидроксида тетрабутиламмония в пиридине. Конец титрования определяется потенциометрически:



Российская фармакопея рекомендует титровать нитроглицерин натрия гидроксидом в присутствии окислителя (пероксида водорода). В этом случае три моля щелочи идут на омыление нитроглицерина, а еще два моля – на нейтрализацию образующихся уксусной и муравьиной кислот:°

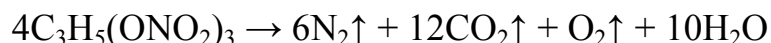


Фотометрическое определение нитроглицерина основано на реакции нитрования фенол-2,4-дисульфокислоты азотной кислотой, образующейся при гидролизе нитроглицерина:

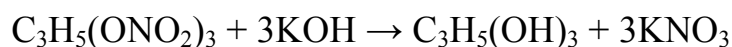


Образующаяся нитрофенолдисульфокислота слабо окрашена, поэтому интенсивность ее окраски повышают, переводя в хиноидную форму путем подщелачивания аммиаком. Оптическую плотность полученного желтого раствора измеряют при 410 нм.

Хранят нитраты глицерина и пентаэритрита по списку Б, небольшими количествами, в хорошо закупоренных склянках, в прохладном, защищенном от света месте, вдали от огня. При хранении и транспортировке этих препаратов следует соблюдать осторожность, так как при ударе или нагревании (180°C) они взрываются с выделением большого количества газов:

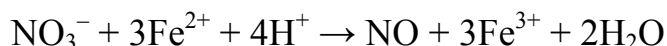


По этой же причине пролитый раствор нитроглицерина следует сразу же залить раствором гидроксида калия, чтобы омылить его:



В растворах кислот гидролиз идет медленнее, еще медленнее – в воде.

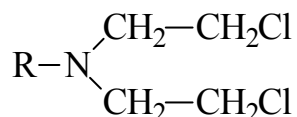
Препараты нитроглицерина и эринита оказывают на организм антиангинальное, гипотензивное и спазмолитическое действие (коронарорасширяющее), что особенно ценно при лечении ишемической болезни сердца. При этом нитроглицерин оказывает более быстрое, но короткое действие, а эринит действует медленнее, но пролонгированно. Установлено, что эфиры азотистой кислоты являются пролекарствами, образующими в организме нитрат-ионы. С помощью гемоглобина крови и железосодержащих ферментов нитрат-ионы восстанавливаются в организме до монооксида азота, который и расслабляет мышцы сосудов, снижая кровяное давление, снимая ишемические боли сердца:



Эринит выпускают в форме таблеток, а вот препараты нитроглицерина существуют в виде разнообразных лекарственных форм: спиртовые 1%-ные растворы и таблетки для приема перорально и сублингвально; диски для буккального приема; аэрозоли для ингаляции; ампулированный нитроглицерин для инъекций; мази, пластыри, диски для трансдермального использования.

7. Галогеноамины

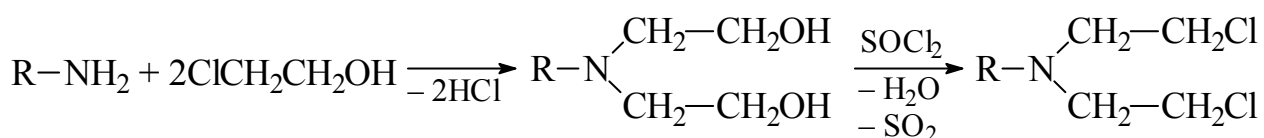
В качестве противоопухолевых лекарственных средств используют производные бис(β-хлорэтил)-амина общей формулы



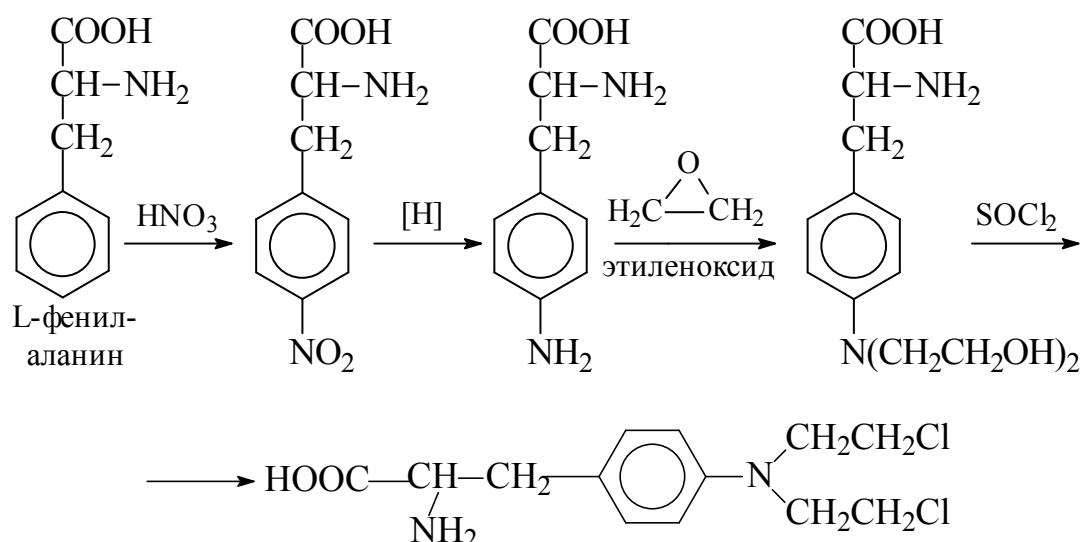
где R может быть алифатическим, ароматическим или гетероциклическим радикалом.

Фармакологические свойства всех препаратов этой группы, как показали исследования, определяются наличием в молекуле бис(β-хлорэтил)амин.

Общей схемой синтеза лекарственных средств (ЛС) группы бис(β-хлорэтил)-амина является алкилирование алифатического, ароматического или гетероциклического амина β-хлорэтанолом или этиленоксидом и последующее замещение спиртовой группы на хлор с помощью трихлороксида фосфора (POCl₃) или тионилхлорида (SOCl₂):



Субстратом для синтеза мелфолана служит L-фенилаланин, который нитруют, восстанавливают нитрогруппу, алкилируют аминогруппу и замещают гидроксил на галоген по схеме:

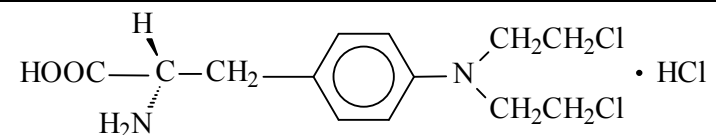


В табл. 7 приведены свойства сарколизина и мелфолана.

Таблица 7

Свойства галогенаминов

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Сарколизин	$HOOC-CH(NH_2)-CH_2-C_6H_4-N(CH_2CH_2Cl)_2 \cdot HCl$ <i>d,l</i> -α-амино-β-[<i>n</i> -бис(β-хлорэтил)-амино] фенилаланина гидрохлорид	Белый или слегка желтоватый порошок. Оптически неактивная рацемическая смесь

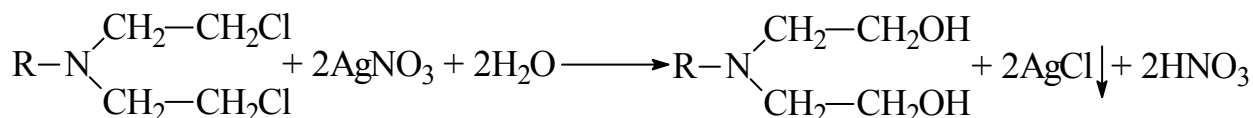
Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Мелфалан	 <i>l</i> -α-амино-β-[<i>n</i> -бис(β-хлорэтил)-амино]фенилаланин	Белый или желтоватый порошок со слабым запахом $[\alpha]_D^{20}$ –30–36° в метаноле

Мелфалан является левовращающим изомером, *сарколизин* представляет его рацемат. Будучи солью, сарколизин легко растворяется в воде при нагревании и в метаноле, умеренно растворим в этаноле. Мелфалан практически нерастворим в воде, мало растворим в спиртах. Отличают их по оптической активности.

Идентифицируют и количественно определяют эти препараты УФ-спектрофотометрией по максимумам при длине волны 200, 260 и 300 нм, записывая спектры для растворов в метаноле. ИК-спектры также позволяют установить подлинность по полосе валентных колебаний C–Cl связи при 770–760 см^{–1}.

Подлинность препаратов устанавливают по атому хлора, используя:

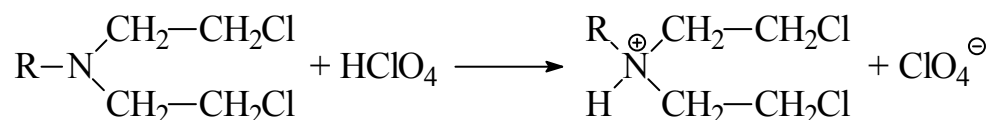
- 1) пробу Бейльштейна;
- 2) реакцию с водно-спиртовым раствором нитрата серебра:



3) наличие остатка фенилаланина в молекулах сарколизина и мелфалана можно обнаружить с помощью спиртового раствора нингидрина – появляется фиолетовое окрашивание.

Количественный анализ производных бис-(β-хлорэтил)-амина можно выполнить:

– методом неводного титрования в среде диоксана с использованием в качестве титранта 0,1 М раствора хлорной кислоты (индикатор – кристаллический фиолетовый):



– сарколизин в лекарственных формах определяют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 300 нм в растворителе – смесь метанола и кислоты хлороводородной (рН 2,3);

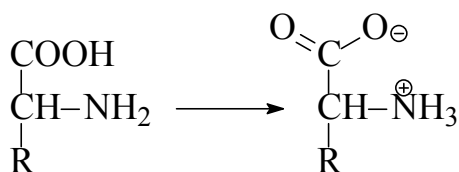
– мелфалан в таблетках количественно определяют методом ВЭЖХ по стандартному образцу в системе метанол-вода (pH 5,5).

Хранят сарколизин и мелфалан по списку А в хорошо укупоренной таре в сухом, прохладном месте, предохраняя от действия света. Препараты обладают сильным раздражающим действием, поэтому нельзя допускать их попадания на кожу и слизистую оболочку.

Применяют для лечения злокачественных новообразований различной этиологии. Назначают при множественной миеломе, карциноме яичников и молочной железы. Лекарственная форма мелфалана – таблетки внутрь, сарколизина – таблетки для перорального приема и растворы для инъекций.

8. Аминокислоты алифатического ряда

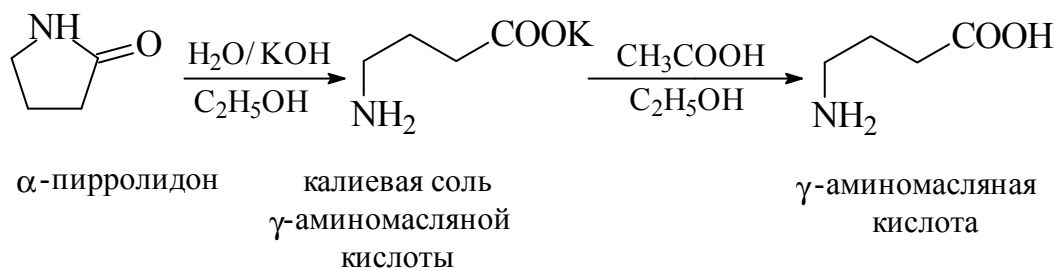
Аминокислоты относятся к классу замещенных карбоновых кислот, содержащих в молекуле одну или более аминогрупп. Их классифицируют на α -, β - и γ -аминокислоты. Наиболее широко распространены в природе α -аминокислоты, являющиеся структурными элементами белков. Из гидролизатов белков выделено более 20 α -аминокислот. Все они являются амфотерными соединениями, образуя в твердом виде и в нейтральных растворах внутренние соли в виде биполярного иона:



Благодаря амфолитности, аминокислоты растворяются в кислотах и щелочах.

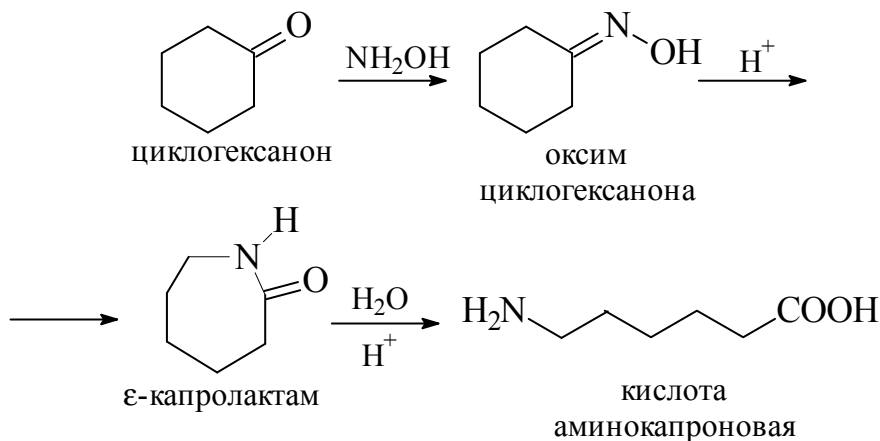
В качестве лекарственных средств наиболее часто применяют такие аминокислоты, как γ -аминомасляная (аминалон), ε -аминокапроновая, глутаминовая, цистеин, метионин, а также синтетические аналоги аминокислот: ацетилцистеин, пеницилламин, пирацетам, тетацин.

8.1. Промышленный синтез аминокислот. Гамма-аминомасляную кислоту получают щелочным гидролизом α -пирролидона и последующим осторожным подкислением образовавшейся соли до свободной γ -амино-масляной кислоты:

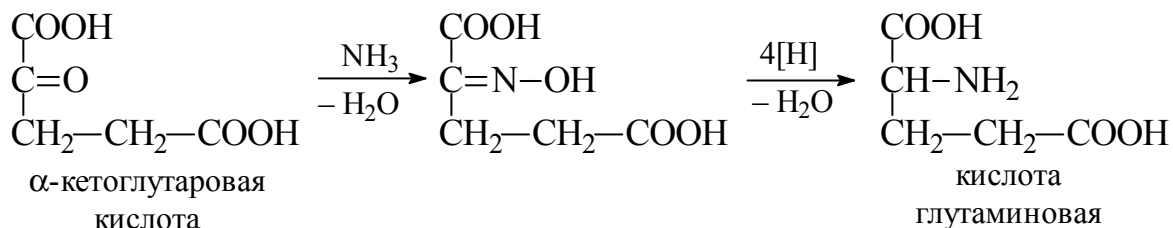


Гидролиз α -пирролидона ведут при 100–110°C в течение 2–3 ч. Затем из спиртового раствора, осторожно подкисляя уксусной кислотой при 60°C до pH 6,5–6,9, выделяют сырую кислоту. Технический продукт очищают перекристаллизацией из абсолютного этанола при температуре от 0 до +5°C.

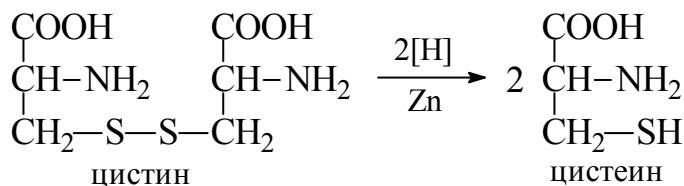
Аминокапроновую кислоту получают из циклогексанона, оксим которого подвергают бекмановской перегруппировке:



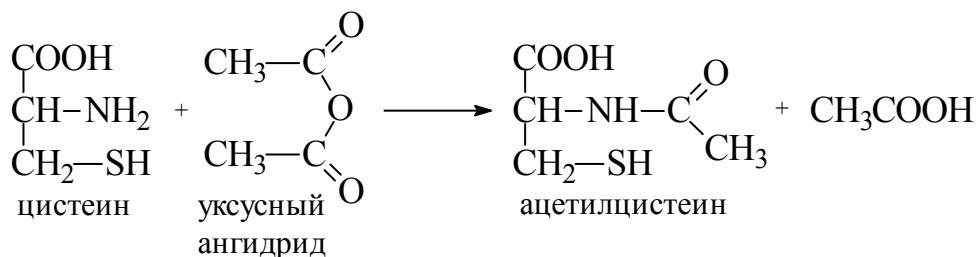
Кислоту глутаминовую и метионин выделяют методом хроматографии из гидролизатов некоторых белков, например, миозина, казеина, пшеничного глиаина. В настоящее время в промышленных количествах кислоту глутаминовую получают микробиологическим синтезом из α -кетоглутаровой кислоты:



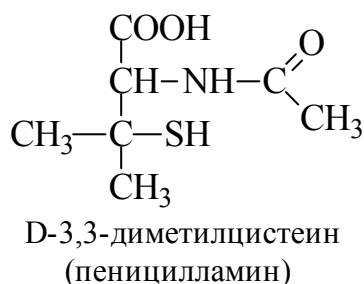
Цистеин получают, восстанавливая атомарным водородом цистин, который выделяют из рогов или шерсти:



Ацетилцистеин синтезируют, ацилируя цистеин по аминогруппе:



Пеницилламин также получают синтезом из 3,3-диметил-2-ациламино-акриловых кислот. Его растворы оптически активны, причем наиболее активна менее токсичная D-форма пеницилламина:

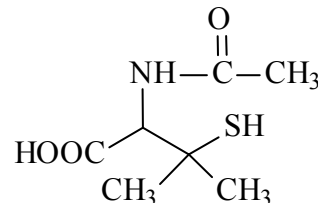
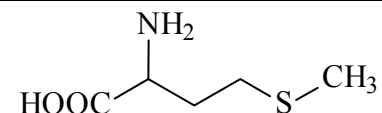


В табл. 8 приведены свойства аминокислот.

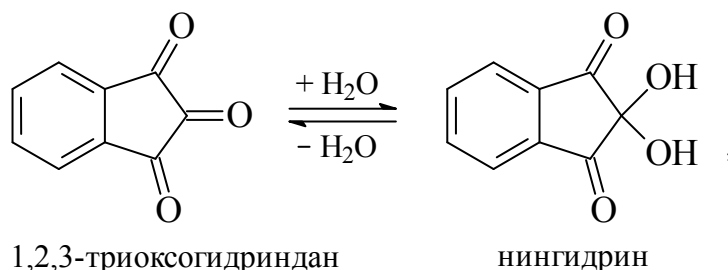
Таблица 8

Свойства аминокислот

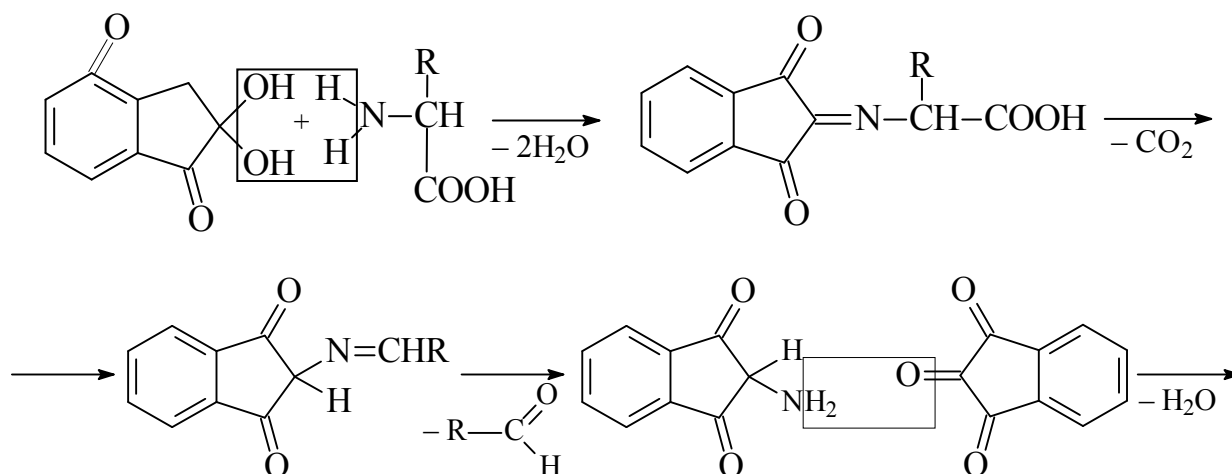
Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Кислота гамма-аминомасляная (аминалон)	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ <p style="text-align: center;">γ-аминомасляная кислота</p>	Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. $T_{\text{разл}} = 200\text{--}205^\circ\text{C}$. Легко растворим в воде, очень мало – в спирте
Кислота аминокaproновая	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ <p style="text-align: center;">6-аминогексановая кислота</p>	Бесцветные кристаллы без запаха. $T_{\text{пл}} = 200\text{--}204^\circ\text{C}$
Кислота глутаминовая	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{HOOC}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$ <p style="text-align: center;">кислота α-аминоглутаровая</p>	Белый кристаллический порошок с едва ощутимым запахом. $T_{\text{пл}}$ не ниже 190°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ от $+30,5$ до $+33,5^\circ$. Растворим в горячей воде, нерастворим в спирте и эфире
Цистеин	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{HOOC}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH} \end{array}$ <p style="text-align: center;">2-амино-3-меркаптопропановая кислота</p>	Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ от -9 до -13° (5%-ный водный раствор). Растворим в воде, разведенных серной и соляной кислотах
Ацетилцистеин	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{NH}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{HOOC}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH} \end{array}$ <p style="text-align: center;">N-ацетил-L-цистеин</p>	Белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. $T_{\text{пл}} = 106\text{--}110^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ от $+20$ до $+26^\circ$ (в растворе NaOH). Легко растворим в этаноле

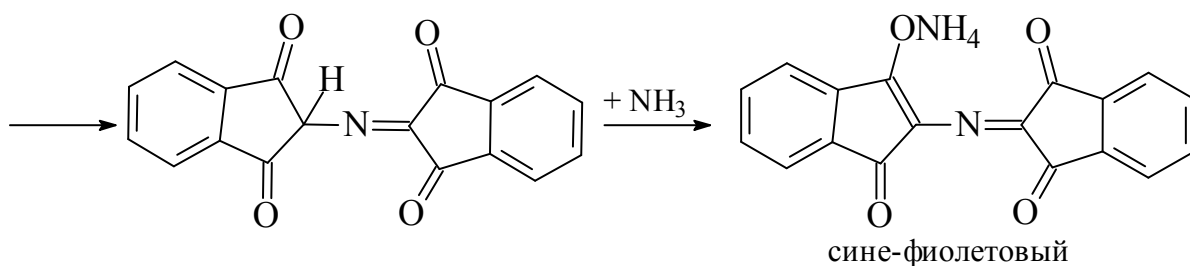
Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Пеницилламин	 D-3,3-диметилцистеин	Белый кристаллический порошок с характерным запахом. Гигроскопичен. $T_{пл} = 190-194^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20}$ от -58 до -68° (в 1 М р-ре NaOH). Легко растворим в воде
Метионин	 d,l- α -амино- γ -метилтиомасляная кислота	Белый кристаллический порошок с характерным запахом меркаптанов и сладковатым вкусом. Трудно растворим в воде, легко растворим в разведенных HCl и H ₂ SO ₄

8.2. Определение подлинности. Для испытания на подлинность *альфа-аминокислот* используют реакцию с нингидрином. Нингидрин – это стабильный гидрат 1,2,3-триоксогидриндана, реагирует с аминокислотами

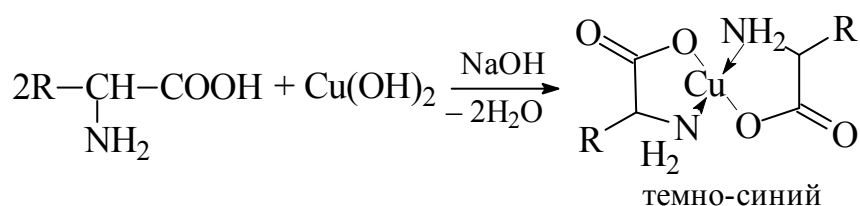


образуя аммонийную соль енольной формы дикетогидринденкетогидринами на сине-фиолетового цвета:

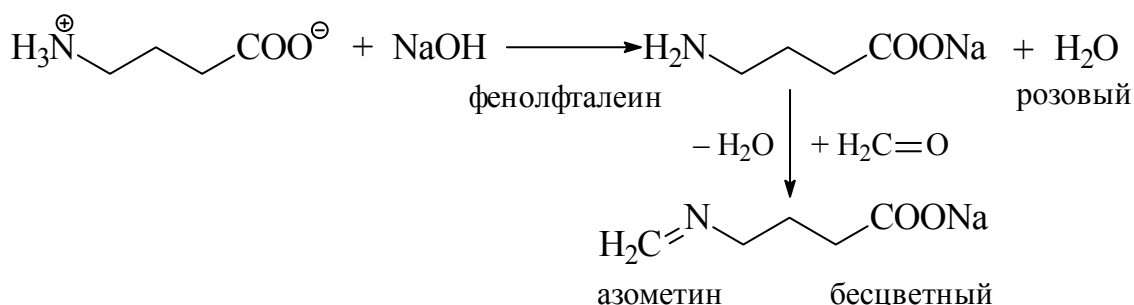




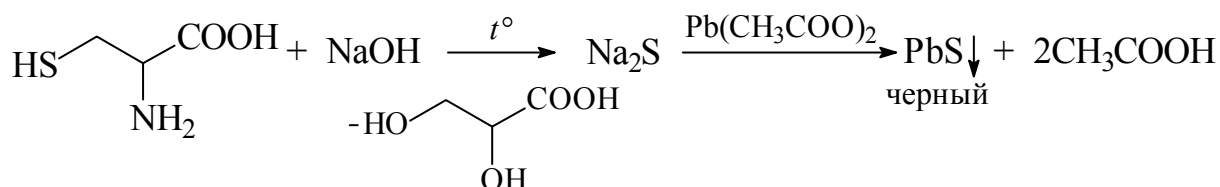
Другой общей реакцией на *альфа-аминокислоты*, позволяющей определить их подлинность, является реакция с гидроксидом меди (II), дающая хелатный комплекс темно-синего цвета:



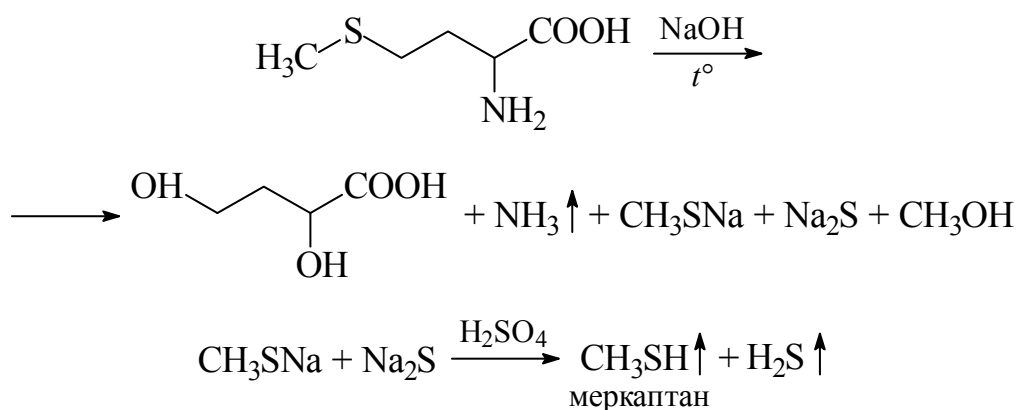
Гамма-аминомасляную кислоту можно обнаружить реакцией с формальдегидом. Для этого к аминалону добавляют раствор натрия гидроксида до розового окрашивания по фенолфталеину, а далее – раствор формальдегида. Фенолфталеин обесцвечивается, так как при обработке формальдегидом основные свойства аминогруппы исчезают:



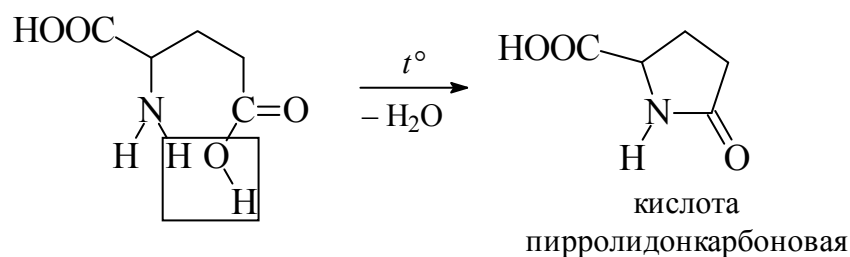
Цистеин обнаруживают, нагревая со щелочью, в результате чего образуется сульфид натрия, открываемый не только по резкому запаху, но и по почернению бумажки, смоченной ацетатом свинца:



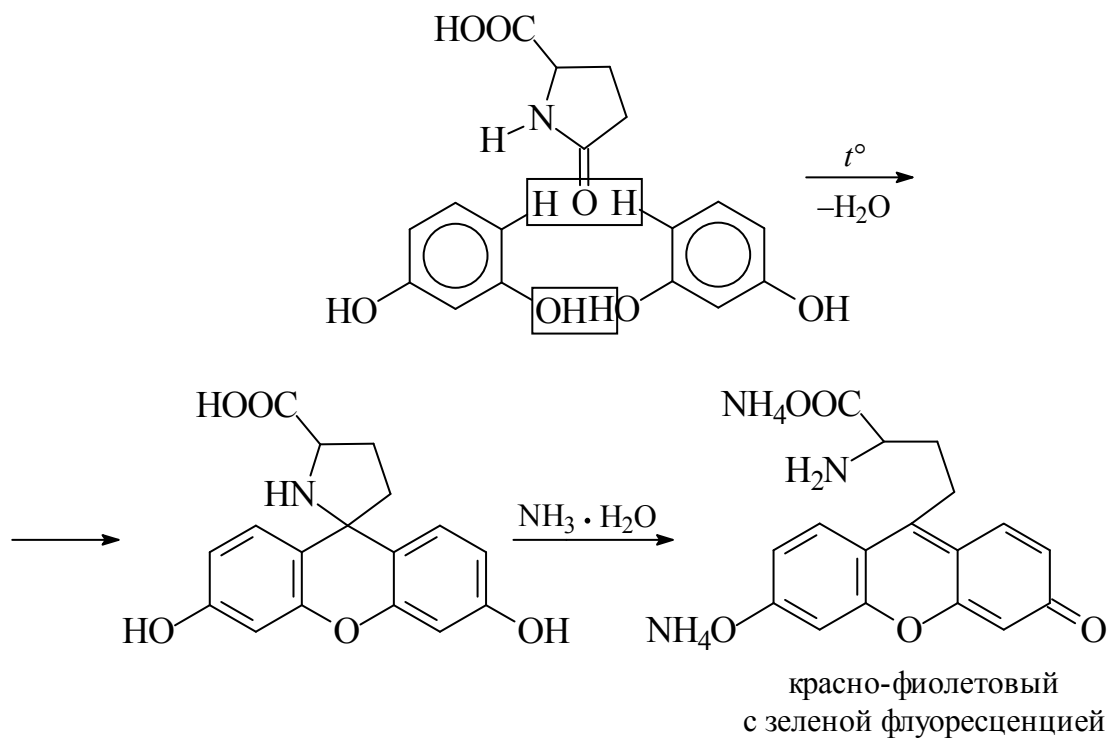
Подлинность *метионина* доказывают также реакцией со щелочью. При сплавлении метионина с 30%-ным NaOH и последующим подкислением возникает резкий запах метилмеркаптана:



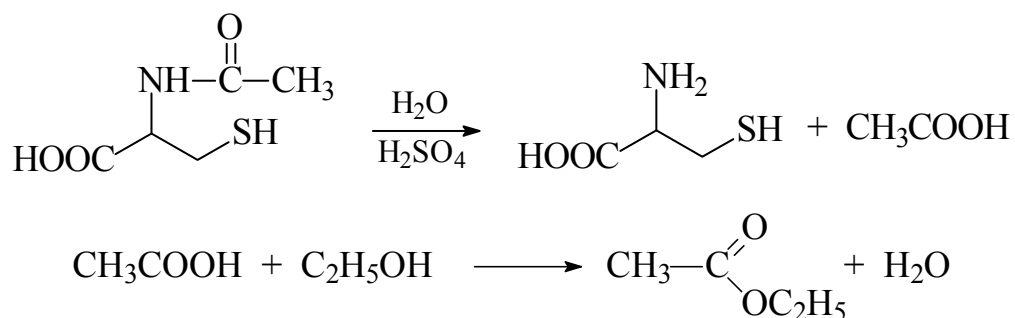
Кислоту *глутаминовую* отличают от других альфа-аминокислот реакцией дегидратации, которая идет при нагревании с образованием *пирролидонкарбоновой* кислоты:



Пирролидонкарбоновую кислоту обнаруживают реакцией конденсации с резорцином, в результате которой образуется фиолетовый продукт с зеленой флуоресценцией:



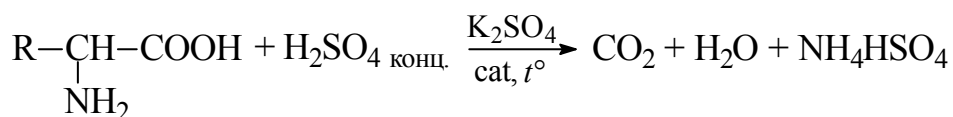
Ацетилцистеин обнаруживают по ацетильной группе, которая при гидролизе ЛВ образует уксусную кислоту, открываемую реакцией этерификации по фруктовому запаху этилацетата:



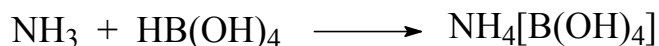
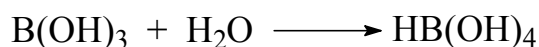
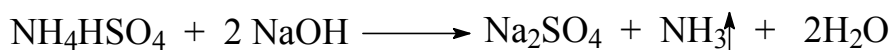
Пеницилламин можно обнаружить реакцией с нингидрином или с фосфорно-вольфрамовой кислотой ($\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3$), с которой он дает голубое окрашивание.

8.3. Количественное определение. Для количественного определения аминокислот и их синтетических аналогов используют:

1. *Метод Къельдаля*, основанный на определении азота. Определение проводится в несколько стадий. На 1-й стадии к аминокислоте добавляют концентрированную H_2SO_4 и нагревают, минерализуя до гидросульфата аммония:



На 2-й стадии в реакционную среду добавляют избыток щелочи и отгоняют с паром выделившийся аммиак в приемник с борной кислотой. Борная кислота связывает аммиак в тетрагидрокси борат аммония:

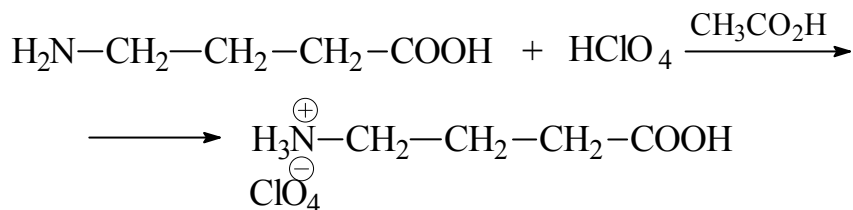


На 3-й стадии титруют полученный раствор аммония тетрабората стандартным раствором кислоты хлороводородной, сравнивая результат с контрольным опытом:

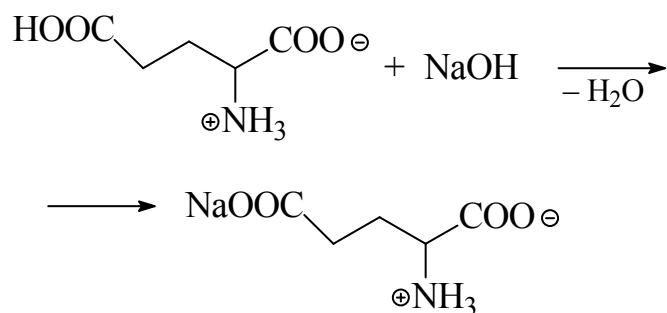


2. *Метод неводного титрования* для определения содержания кислот гамма-аминомасляной и аминапроновой. Титруют раствором хлорной кис-

лоты в среде ледяной уксусной кислоты, используя в качестве индикатора кристаллический фиолетовый:



3. *Алкалиметрический* метод для титрования глутаминовой кислоты с индикатором бромтимоловым синим (рН перехода 6,0–7,6). Титрант – 0,1 М раствор NaOH) – нейтрализует только карбоксильную группу в γ-положении:

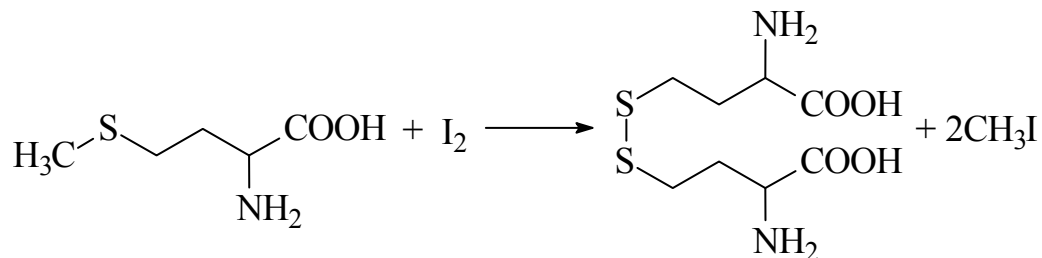


Алкалиметрию используют и в смешанных растворителях. Так, кислоту аминокaproновую титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в водно-ацетоновой среде (5:25) с индикатором тимолфталейном. Метионин определяют в водно-спиртовой среде (1:2) с тем же индикатором и титрантом.

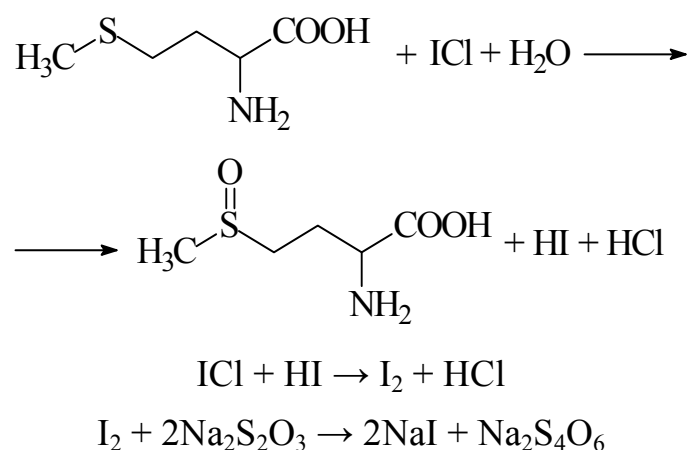
4. *Йодометрический* метод используют для анализа серосодержащих аминокислот. Цистеин и ацетилцистеин титруют сразу 0,1 М раствором йода по схеме:



Метионин для йодометрии предварительно растворяют в смеси растворов KH_2PO_4 и K_2HPO_4 в присутствии йодида калия, а затем окисляют 0,1 М раствором йода по схеме:



5. *Йодхлорметрическое титрование*, при котором метионин окисляется до сульфоксида, остаток хлорида йода восстанавливается до йода, а последний оттитровывается стандартным раствором тиосульфата натрия:



6. *Фотоколориметрическое* определение по цветным реакциям с нингидрином, с ионом Cu^{2+} .

Хранят аминокислоты по списку Б в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, прохладном месте, чтобы не допустить разложения. Особенно неустойчивы серосодержащие аминокислоты. Пеницилламин разлагается во влажной атмосфере даже в темноте, цистеин на воздухе легко окисляется, превращаясь в цистин.

Кислоту глутаминовую применяют для лечения шизофрении, эпилепсии и других психических и нервных заболеваний. Кислота гамма-аминомасляная проявляет нейротропное действие. С ее помощью лечат ослабление памяти, атеросклероз сосудов мозга, нарушение мозгового кровообращения и т. п. Кислота аминакапроновая обладает кровоостанавливающим действием, в организме окисляется до гамма-аминомасляной кислоты. Цистеин эффективен при начальных формах катаракты, ацетилцистеин оказывает муколитическое действие – разжижает мокроту и облегчает ее отделение. Метионин используют для лечения и профилактики токсических поражений печени. Пеницилламин является антидотом, способным эффективно связывать ионы тяжелых металлов (железа, меди, ртути, свинца и кальция) в водорастворимые комплексы и выводить их из организма. Используется при острых и хронических отравлениях.

9. Углеводы и их производные

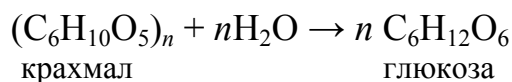
Углеводы составляют обширную группу природных веществ, выполняющих в растительных и животных организмах разнообразные функции. Углеводы образуются из диоксида углерода и воды в процессе фотосинтеза и поэтому выделяются главным образом из растений.

Название «углеводы» возникло потому, что многие представители этого класса имеют общую формулу $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_m$ и формально могут быть отнесены к «гидратам углерода».

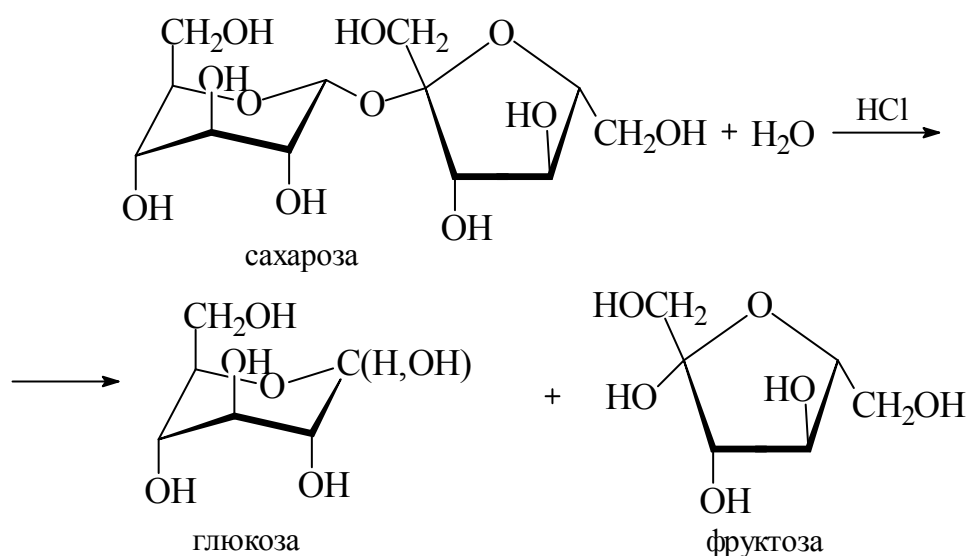
В качестве лекарственных средств используют моносахариды (глюкоза, галактоза), дисахариды (лактоза, сахароза) и полисахариды (крахмал).

Глюкоза находится в виноградном соке, плодах и других частях многих растений. Лактоза – компонент молока, сахарозу получают из сахарной свеклы и сока тростника в огромных количествах (около 90 млн. т ежегодно), крахмал является основным энергоисточником для прорастания семян и содержится в семенах и корнеплодах. Он является самым доступным углеводом.

9.1. Получение. Глюкозу получают гидролизом крахмала в кислой среде

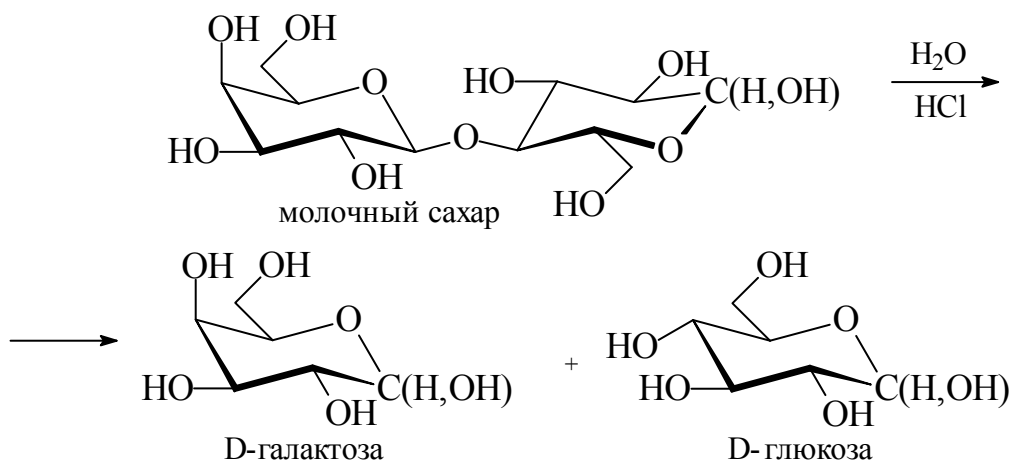


или гидролизом сахарозы в водно-спиртовом растворе хлороводорода:



Глюкоза выкристалливается, а фруктоза остается в растворе.

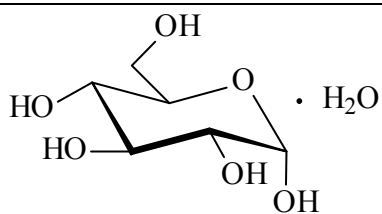
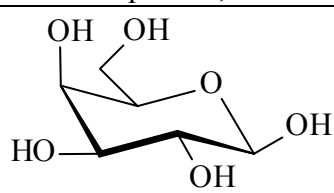
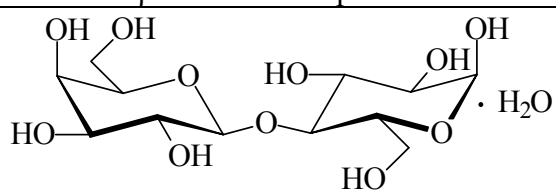
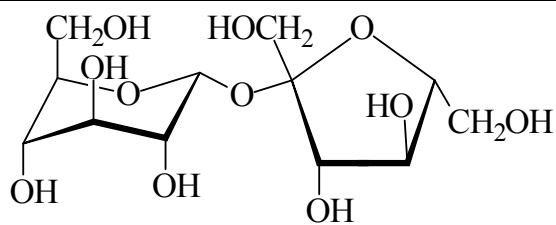
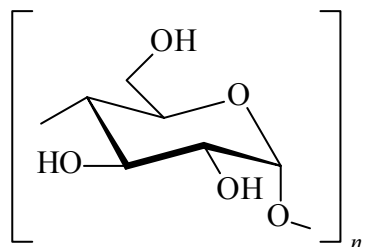
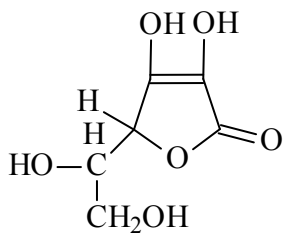
Лактозу, или молочный сахар, получают из молочной сыворотки выпариванием и последующей перекристаллизацией из воды, а D-галактозу – гидролизом лактозы:



Свойства лекарственных веществ группы углеводов приведены в табл. 9.

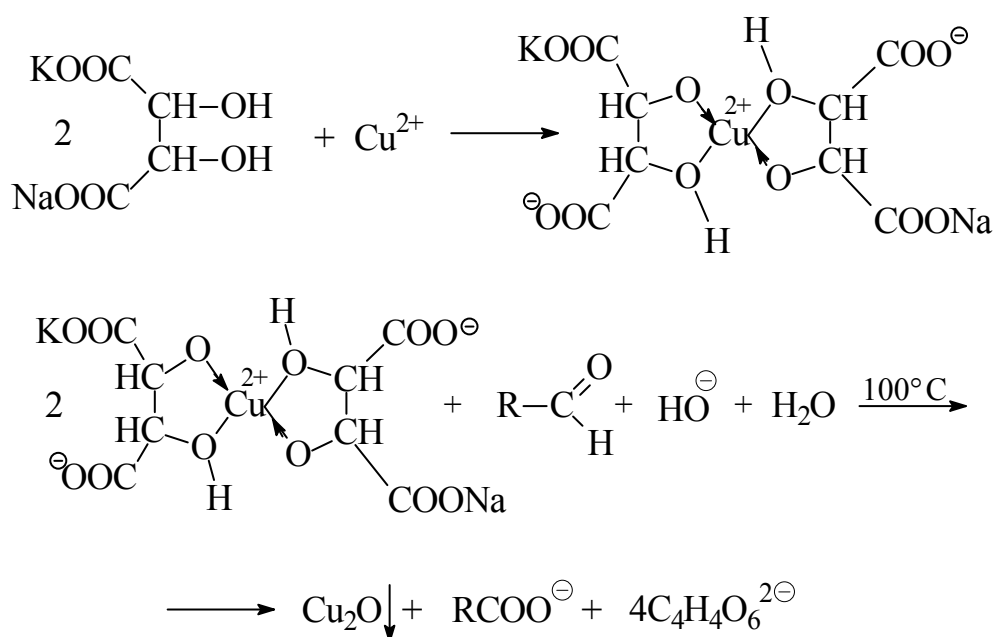
Таблица 9

Свойства углеводов

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
D-Глюкоза	 <p>α-D-глюкопираноза, моногидрат</p>	Бесцветные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса. $[\alpha]_D^{20} +52^\circ$ (10%-ный водный раствор). Легко растворим в воде, мало – в спирте, практически нерастворим в эфире
D-Галактоза	 <p>β-D-галактопираноза</p>	Порошок или гранулы от белого до почти белого цвета. $T_{пл} = 167^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20}$ от $+78$ до $+81^\circ$ (водный раствор). Легко растворим в воде, мало – в спирте, практически нерастворим в эфире
Лактоза (сахар молочный)	 <p>β-D-галактопиранозил-[1\rightarrow4]-α-D-глюкопираноза</p>	Белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо сладкого вкуса. $[\alpha]_D^{20}$ от $+52$ до $+53,5^\circ$ (5%-ный водный раствор). Легко растворим в воде, очень мало – в спирте, практически нерастворим в эфире
Сахар (сахароза)	 <p>α-D-глюкопиранозидо-β-D-фруктофуранозид</p>	Бесцветные или белые кристаллы, куски или белый кристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса. $[\alpha]_D^{20}$ от $+66,6$ до $+66,8^\circ$ (10%-ный водный раствор). Очень легко растворим в воде, почти нерастворим в спирте, эфире, хлороформе
Крахмал		Белый нежный порошок без запаха или куски, легко рассыпающиеся в порошок при растирании. В холодной воде нерастворим, в горячей – набухает с образованием клейстера
Кислота аскорбиновая (витамин С)	 <p>γ-лактон-2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты</p>	Белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса. $T_{пл} = 190\text{--}193^\circ\text{C}$ (с разл.), $[\alpha]_D^{20}$ от $+22$ до $+24^\circ$ (2%-ный водный раствор). Легко растворим в воде, мало растворим в этаноле, нерастворим в эфире, бензоле, хлороформе

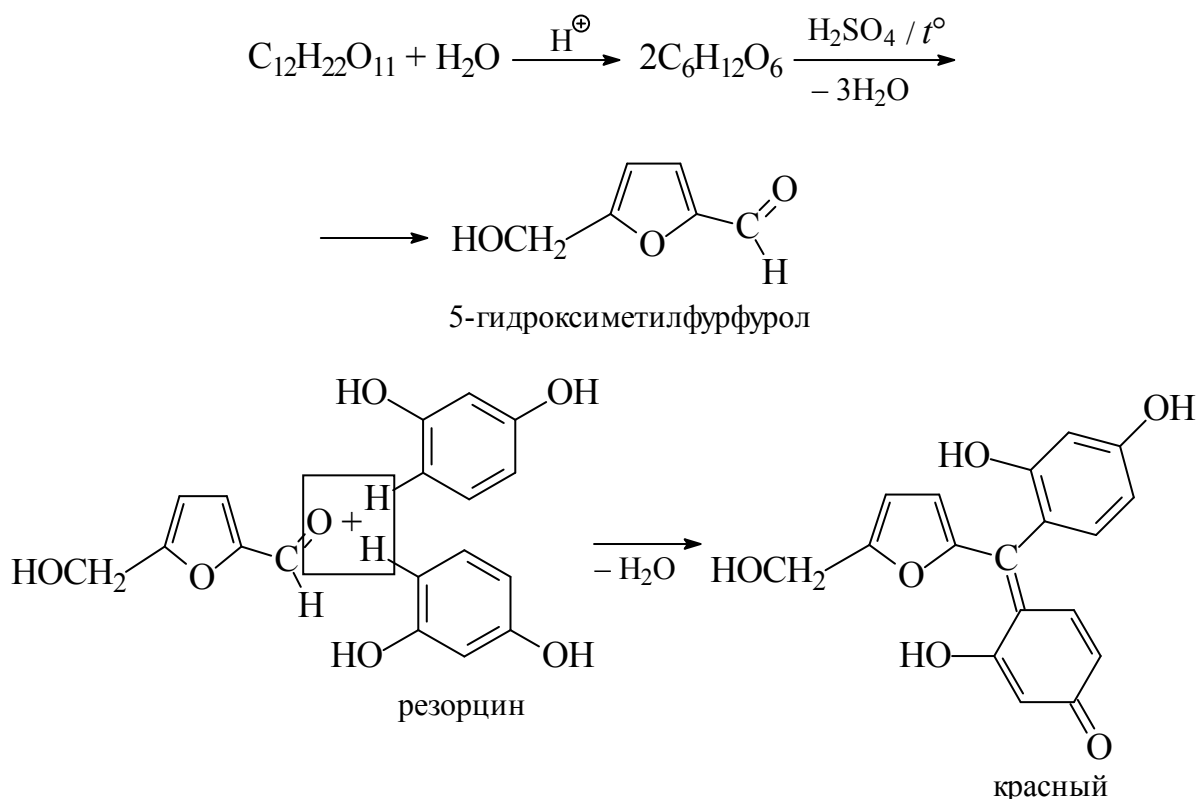
Углеводы, содержащие полуацетальную гидроксильную группу (глюкоза, D-галактоза, лактоза), проявляют восстановительные свойства. Сахароза и крахмал не способны восстанавливать металлы, так как либо оба полуацетальных гидроксила находятся в связанном состоянии (как у сахарозы), либо их содержание крайне мало, как у всех полисахаридов. Для качественного и количественного анализа используют главным образом восстановительные свойства, а также оптическую активность водных растворов сахаров.

9.2. Испытания на подлинность глюкозы, D-галактозы и лактозы проводят, окисляя их при нагревании реактивом Фелинга – смесью равных объемов раствора сульфата меди и щелочного раствора калия-натрия тартрата. При взаимодействии альдегидов с реактивом Фелинга образуется кирпично-красный осадок меди (I) оксида:



С помощью сульфата меди (II) в щелочной среде можно определить наличие в сахарах и спиртовых групп, и альдегидной. Выпадающий при взаимодействии сульфата меди с NaOH осадок гидроксида меди (II) растворяется в водном растворе сахаров, образуя фиолетово-синий комплекс уже при комнатной температуре. При стоянии этого раствора в результате окислительно-восстановительной реакции выделяется красный осадок закиси меди.

Известны и другие чувствительные и специфические реакции на моно- и дисахариды, не включенные в нормативные документы. Так, при действии концентрированной серной или хлороводородной кислот дисахариды гидролизуются до моносахаридов, а последние превращаются в фурфурол или гидроксиметилфурфурол, которые с фенолами или ароматическими аминами образуют красители:



Подлинность невосстанавливающего дисахарида сахарозы устанавливают реакцией с раствором кобальта (II) нитрата в щелочной среде по образованию комплекса фиолетового цвета. Полисахарид крахмал обнаруживается по образованию клейстера при обработке горячей водой.

Стандарт на проверку *чистоты* глюкозы, D-галактозы и лактозы включает испытания прозрачности и цветности раствора, кислотность, присутствие хлоридов, сульфатов, бария, кальция, декстрина, мышьяка. Растворы глюкозы для инъекций дополнительно проверяют на пирогенность.

9.3. Количественное определение. Государственная фармакопея не регламентирует количественное определение сахаров в твердых лекарственных формах. Однако в препаратах глюкозы для инъекций ее определяют поляриметрически, измеряя угол вращения поляризованного света. Угол вращения (α , в градусах) и удельное вращение ($[\alpha]_D^{20}$) связаны между собой уравнением $[\alpha]_D^{20} = 100 \cdot \alpha / l \cdot c$, где l – длина кюветы с раствором, дм; c – концентрация глюкозы, %. Зная удельное вращение, длину трубки и измерив угол вращения, можно вычислить массовую долю (%) глюкозы по формуле

$$c = \alpha \cdot 100 / [\alpha]_D^{20} l$$

Хранят лекарственные препараты углеводов в хорошо укупленной таре при комнатной температуре. Глюкоза в водных растворах постепенно окисляется, растворы сахарозы и лактозы при хранении гидролизуются с образованием

моносахаридов. Твердые формы сахаров гигроскопичны и должны храниться в сухом помещении.

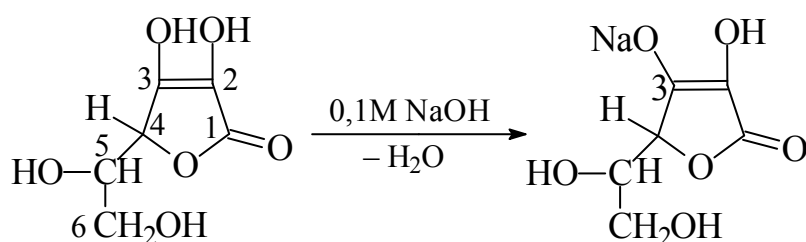
Глюкозу применяют при заболеваниях сердца, печени, шоке, коллапсе в качестве источника легкоусвояемого организмом питания. Глюкоза легко окисляется до углекислоты и воды. Выделяющуюся при этом энергию организм запасает в виде аденозинтрифосфата (АТФ), что улучшает функции различных органов. Тонкодисперсные суспензии галактозы используют для визуализации полостей при УЗИ, эхокардиографии и других методах диагностики.

Сахарозу и сахар молочный в фармацевтической практике применяют в качестве наполнителей при приготовлении таблеток и порошков. Из сахарозы готовят сиропы, которые используют как средство для улучшения вкуса. Крахмал, представляющий собой смесь полисахаридов линейного (амилоза) и разветвленного (амилопектин) строения, построенных из остатков α -D-глюкопиранозы, используют в качестве наполнителя при изготовлении таблеток.

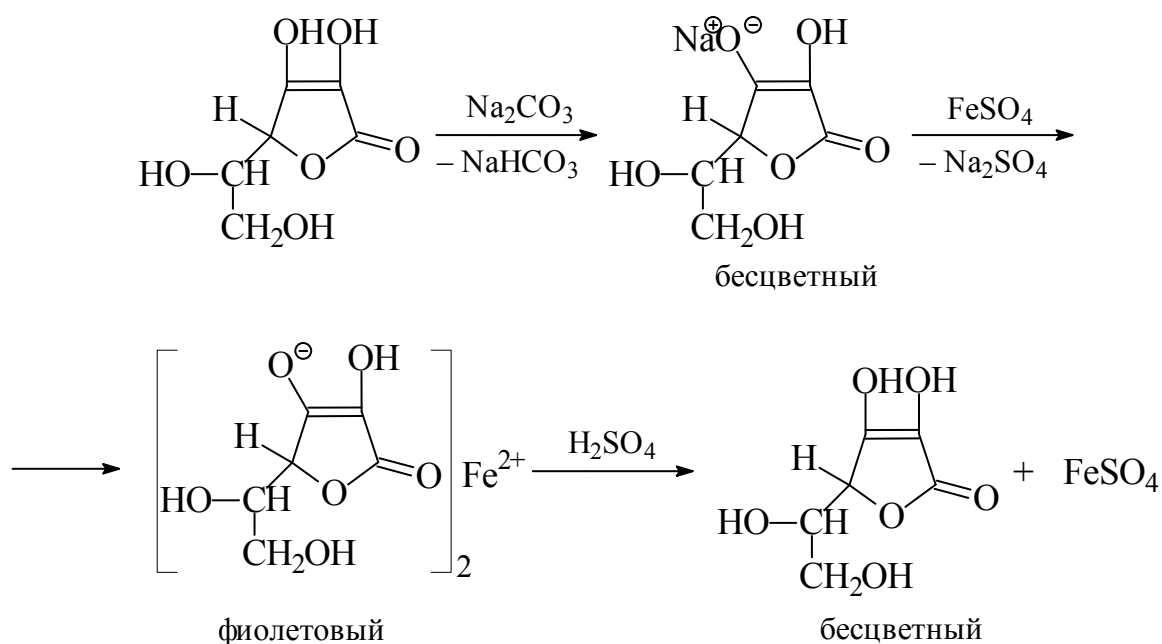
9.4. Витамин С, или кислота аскорбиновая, имеет генетическое родство с моносахаридами и получается из глюкозы. Поэтому витамин С содержится в органах многих культурных и диких растений (капуста, салат, перец, томаты, картофель, ягоды, фрукты, шиповник, иглы хвойных). Минимальная суточная потребность человека в кислоте аскорбиновой выше, чем в других витаминах, и составляет 30 мг.

Аскорбиновая кислота проявляет два ярко выраженные свойства: кислотность (ее водные растворы окрашивают лакмус в красный цвет) и восстановительную способность (витамин С – активнейший антиоксидант), которые и используют для определения подлинности и количественного анализа.

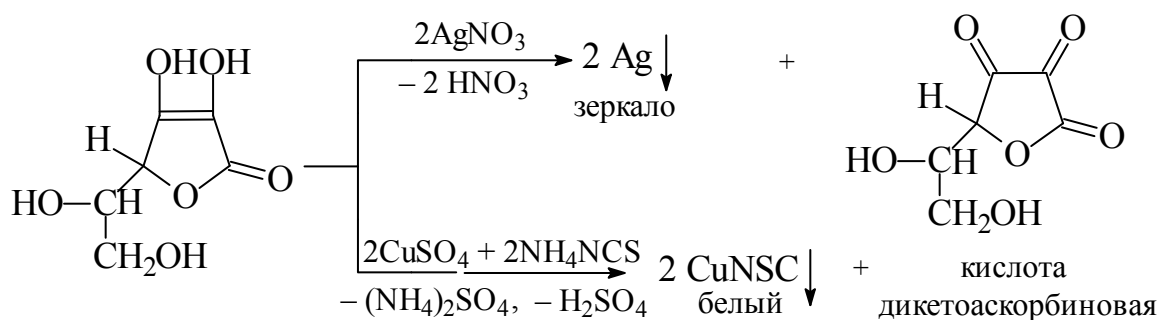
Кислотные свойства проявляют енольные гидроксилы во 2-м и 3-м положении, причем они более выражены у гидроксила при C_3 -атоме. Разбавленные растворы щелочей не приводят к разрыву лактонного цикла, образуя монозамещенные соли, что позволяет использовать кислотно-основное титрование для количественного определения аскорбиновой кислоты:



Подлинность кислоты аскорбиновой, используя ее кислотные свойства, определяют следующим образом: водный раствор кислоты нейтрализуют содой, переводя кислоту в ионизированную форму, после чего добавляют сульфат железа (II), который образует соль темно-фиолетового цвета. Окраска исчезает при подкислении серной кислотой:

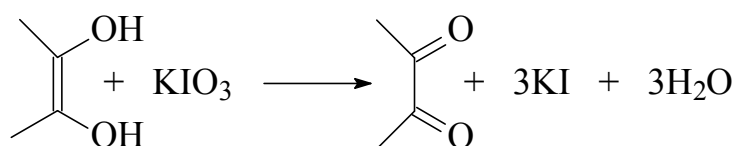


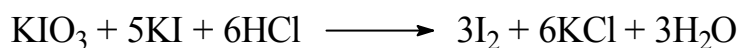
Для обнаружения аскорбиновой кислоты по ее восстановительным свойствам используют такие окислители, как серебра нитрат, калия перманганат, йод, железо (III) хлорид, реактив Фелинга, которые окисляют витамин С до кислоты дикетоаскорбиновой:



Окрашенный в синий цвет раствор 2,6-дихлорфенолиндофенола кислота аскорбиновая восстанавливает в бесцветное лейкооснование, а также обесцвечивает растворы йода и перманганата калия. Идентифицировать кислоту аскорбиновую можно и по физическим свойствам – $T_{пл}$ и $[\alpha]_D^{20}$.

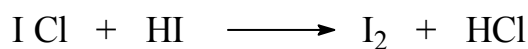
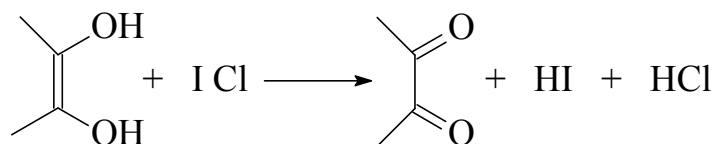
Количественное определение кислоты аскорбиновой проводят методом алкаиметрии (см. выше), йодатометрии, йодометрии и йодхлорметрии. При йодатометрии кислоту аскорбиновую в присутствии йодида калия и крахмала титруют 0,1 М раствором йодата калия:





Избыточная капля окислителя (KIO_3) выделяет йод из йодида калия, который с крахмалом образует синий комплекс.

Аналогичная химическая реакция окисления до дегидроаскорбиновой кислоты протекает при прямом йодхлорометрическом определении витамина С. В этом случае прибавления йодида калия не требуется, так как он образуется при взаимодействии кислоты аскорбиновой с титрантом:



В эквивалентной точке выделяется йод, окрашивающий крахмал в синий цвет.

Кислоту аскорбиновую хранят, предохраняя от света и кислорода воздуха. В кристаллическом состоянии и в отсутствии влаги она вполне устойчива, но в растворах быстро окисляется.

Витамин С применяют в форме таблеток или растворов для инъекций в профилактических и лечебных целях при цинге, различных кровотечениях, инфекционных заболеваниях и интоксикациях, заболеваниях печени, почек и т. д.

ЛЕКЦИИ 3, 4, 5

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА – ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

План лекций:

1. Фенолы и их производные.
2. Ароматические кислоты и их соли.
3. Производные фенолокислот.
4. Производные *пара*- и *мета*-аминофенолов.
5. Производные фенилуксусной и фенилпропановой кислот.
6. Аминокислоты ароматического ряда и их производные.
7. Производные диметилфенилацетамида.
8. Производные амида *п*-аминобензойной кислоты.
9. Производные *п*-аминосалициловой кислоты.
10. Производные *м*-аминобензойной кислоты.

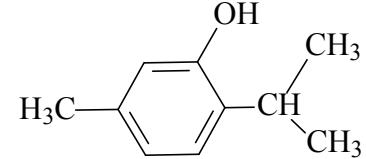
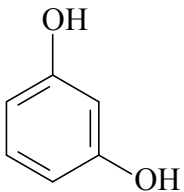
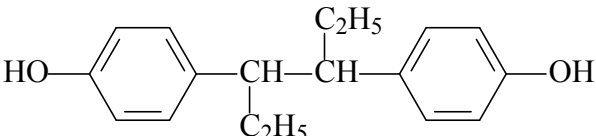
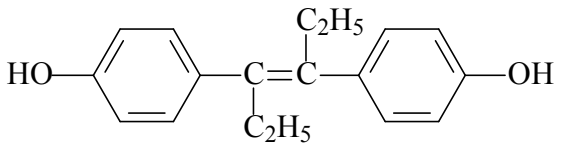
1. Фенолы и их производные

Многие фенолы обладают биологической активностью, некоторые из них используют как лекарственные средства (фенол, тимол, резорцин, синестрол, диэтилстильбэстрол и др.). Один или несколько фенольных гидроксильных групп содержатся в лекарственных веществах как природного, так и синтетического происхождения с различным фармакологическим действием – морфина гидрохлорид, рутозид, пиридоксина гидрохлорид и др. В табл. 10 приведены общие свойства лекарственных веществ группы фенолов, обладающих антисептическими и эстрогенными свойствами.

Таблица 10

Свойства лекарственных веществ группы фенолов

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Фенол чистый	<div style="text-align: center;"> фенол (гидроксибензол)</div>	Бесцветные слабо-розовые или желтоватые кристаллы со своеобразным запахом. $T_{\text{кип}} = 178-182^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{затверд}} - \text{не ниже } 39,5^{\circ}\text{C}$. Гигроскопичен. Растворим в воде. Легко растворим в этаноле, глицерине, метилхлориде

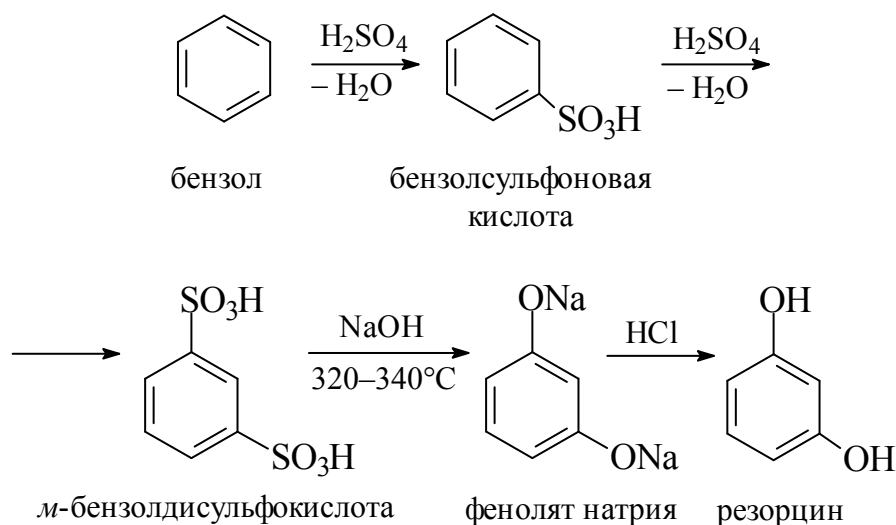
Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Тимол	 2-изопропил-5-метилфенол	Крупные бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок с характерным запахом. $T_{пл} = 49-51^{\circ}\text{C}$. Летуч с водяным паром. Очень мало растворим в воде, легко растворим в этаноле, эфире, хлороформе, кислоте уксусной ледяной
Резорцин	 1,3-дигидроксibenзол	Белый или со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Под влиянием света и воздуха постепенно окрашивается в розовый цвет. $T_{пл} = 109-112^{\circ}\text{C}$. Очень легко растворим в воде и 95%-ном этаноле, легко растворим в эфире, мало – в хлороформе
Синестрол	 мезо-3,4-ди-(<i>n</i> -оксифенил)-гексан	Белый или слегка желтоватый порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в 95%-ном этаноле, эфире, мало растворим в хлороформе
Диэтил-стильбэстрол	 транс-3,4-ди-(<i>n</i> -оксифенил)-гексен-3	Белый кристаллический порошок. Растворим в 95%-ном этаноле, эфире, мало растворим в хлороформе

1.1. Получение и свойства фенолов. Для производства лекарственных веществ фенолы получают как из природных источников, так и синтетическим путем.

Фенолы содержатся в смолах и эфирных маслах некоторых растений; так из эфирного масла чабреца, состоящего на 25–50% из фенолов, выделяют тимол. Тимол в эфирном масле чабреца находится в виде сложных эфиров, которые омыляют, нагревая со щелочью. Образовавшийся фенолят переходит в водный раствор, который отделяют от эфирного масла и подкисляют хлороводородной кислотой. Выделившийся тимол обезвоживают, кристаллизуют, освобождая от примесей других фенолов, и для окончательной очистки перекристаллизовывают из этанола.

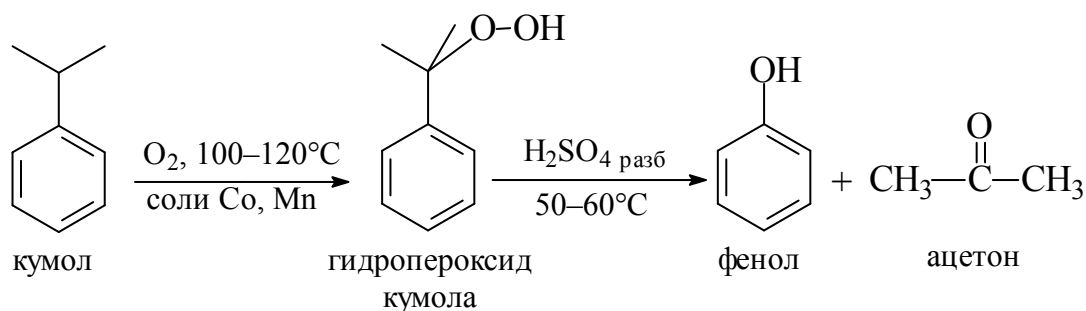
Важным источником получения фенолов является каменноугольная смола. Фракцию смолы, кипящую при 170–210°C, обрабатывают водным раствором гидроксида натрия. Фенолы при этом превращаются в соли, хорошо растворимые в воде. Водный раствор отделяют, нейтрализуют кислотой и выделившиеся фенолы перегоняют, отбирая фракцию, кипящую при 180–200°C. От примеси метилфенолов (крезолов) дистиллят очищают, обрабатывая хромовой смесью и выделяя кристаллизацией фракцию, кипящую в еще более узком интервале температур (178–182°C).

Синтетически фенол и резорцин получают реакцией сульфирования бензола и последующего сплавления бензолсульфокислот со щелочью:



Плав нейтрализуют хлороводородной кислотой с образованием фенола или резорцина.

Кумольный метод одновременного получения фенола и ацетона основан на жидкофазном окислении изопропилбензола (кумола) с образованием гидропероксида, который расщепляют действием серной кислоты:



Полученный фенол извлекают органическим растворителем и очищают перегонкой в вакууме.

Синестрол и диэтилстильбэстрол получают химической модификацией некоторых фенолов, выделяемых из природного сырья.

1.2. Испытания на подлинность. Подлинность фенолов устанавливают с помощью различных реакций, а также спектрофотометрически по поглощению в области 250–350 нм.

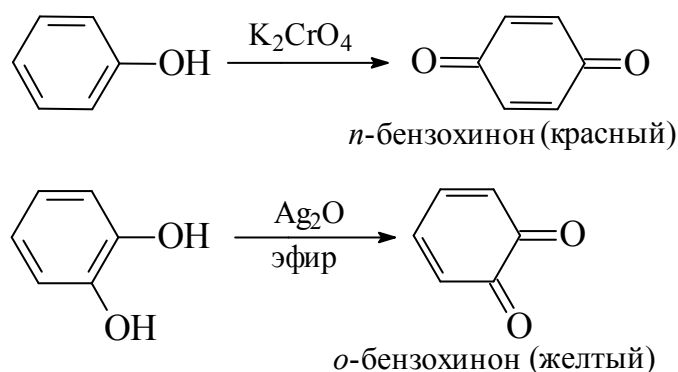
По кислотным свойствам. Фенолы проявляют значительно большую кислотность, чем спирты и вода, но менее кислы, чем угольная и карбоновые кислоты, не окрашивают лакмус в водном растворе. Характерной качественной реакцией на фенолы является реакция с железом (III) хлоридом, с которым они дают окрашенные комплексы общей формулы $[\text{Fe}(\text{OAr})_6]\text{Cl}_3$. Окраска зависит от количества гидроксильных групп, их расположения, наличия других функциональных групп (табл. 11).

Таблица 11

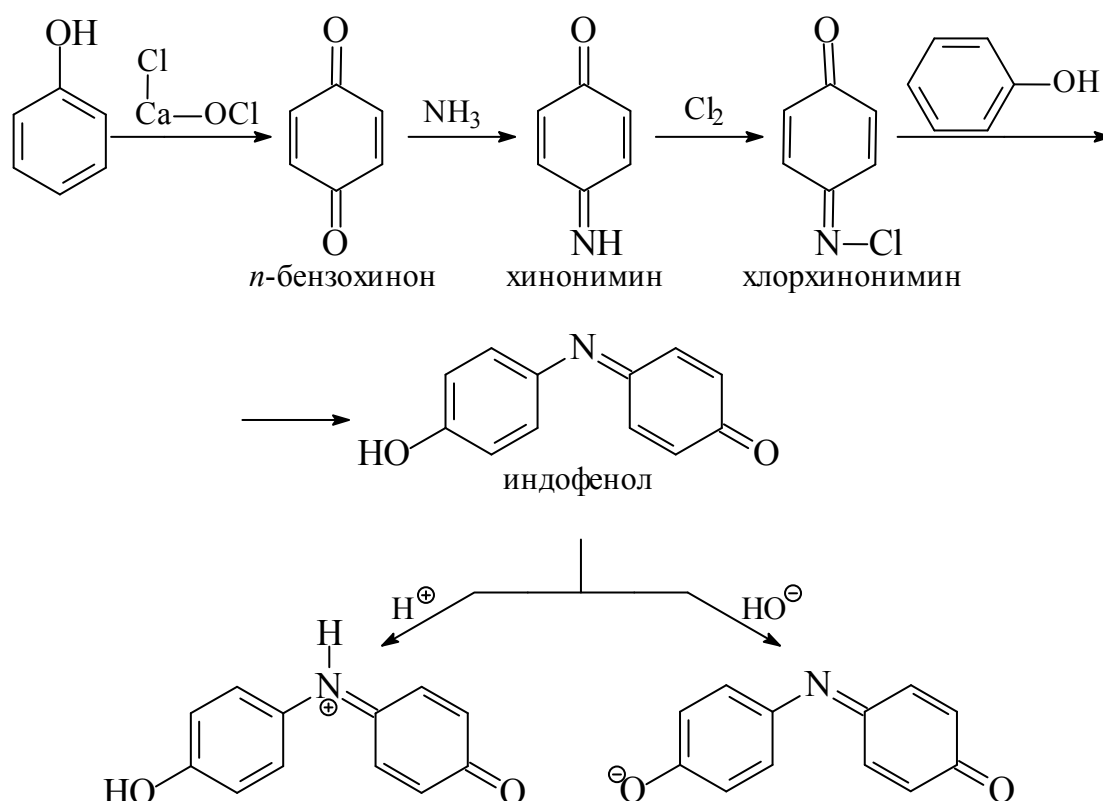
Окраска комплексов производных фенола и железа (III) хлорида

Лекарственное вещество	Окраска
Фенол	Фиолетовая
Резорцин	Сине-фиолетовая
Тимол (спиртовый раствор)	Красно-фиолетовая
Синестрол	Зеленая

По восстановительным свойствам. Фенолы легко окисляются даже кислородом воздуха, поэтому при хранении возможно появление окраски – розовой, желтой, бурой. Скорость окисления зависит от количества фенольных гидроксильных групп и pH среды: чем больше OH-групп, тем окисление идет быстрее; в щелочной среде скорость окисления фенолов выше, чем в нейтральной и кислой. При окислении фенолы образуют сложную смесь продуктов, среди которых присутствуют *o*- и *p*-бензохиноны:



На способности фенолов окисляться основана такая реакция подлинности, как индофеноловая проба. В качестве окислителя используют хлорную известь, хлорамин или бромную воду в присутствии аммиака:



Индофенол амфотерен и может образовывать соли как с кислотами, так и с основаниями. Соли имеют различную окраску (табл. 12).

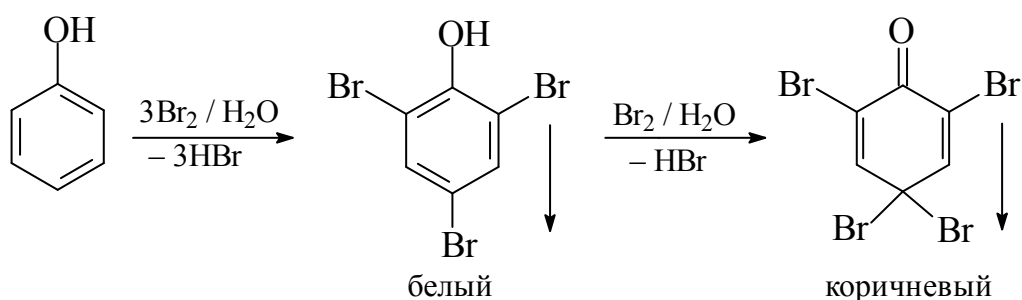
Таблица 12

Окраска индофенолов

Лекарственное вещество	В нейтральной и щелочной среде	В кислой среде
Фенол	Сине-зеленая	Красная
Тимол	Слабо-розовая	Желтая
Резорцин	Буровато-желтая	Красная

По реакциям электрофильного замещения (бромирования, нитрования, нитрозирования, азосочетания, конденсации), проявляющихся визуальными эффектами. Атомы водорода бензольного кольца легко замещаются на электрофильные реагенты, так как гидроксильная группа активирует кольцо, направляя реагент в *орто*- и *пара*-положения к себе. Так, *бромирование и йодирование*, являясь высокочувствительными реакциями, широко применяются при анализе фенолов.

При действии бромной водой на водный раствор фенола выделяется белый осадок трибромфенола, который при избытке бромной воды превращается в 2,4,4,6-тетрабромциклогекса-2,5-диенон:



Нитрозирование или нитрозореакция Либермана является разновидностью индофеноловой реакции. Образующийся при действии азотистой кислоты на фенол *n*-нитрозофенол изомеризуется в хиноноксим, который, конденсируясь с фенолом, дает окрашенные индофенолы (табл. 13).

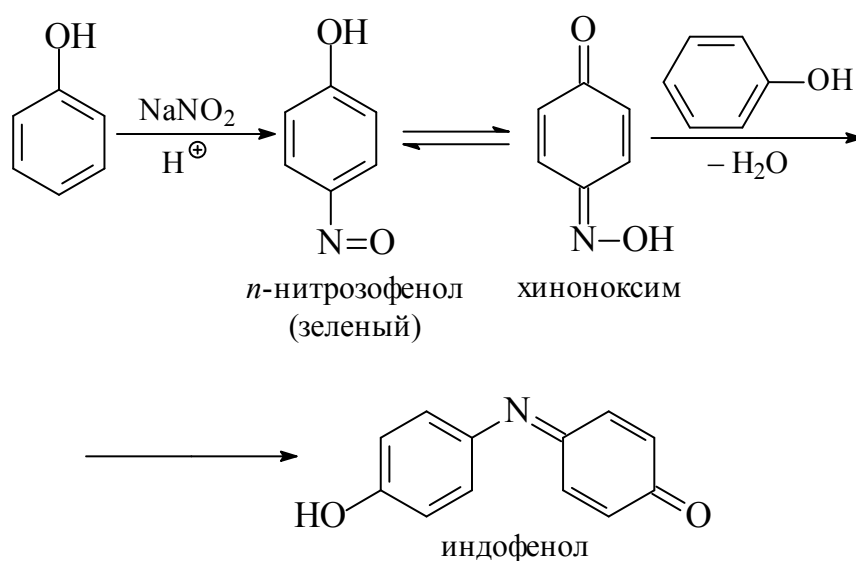
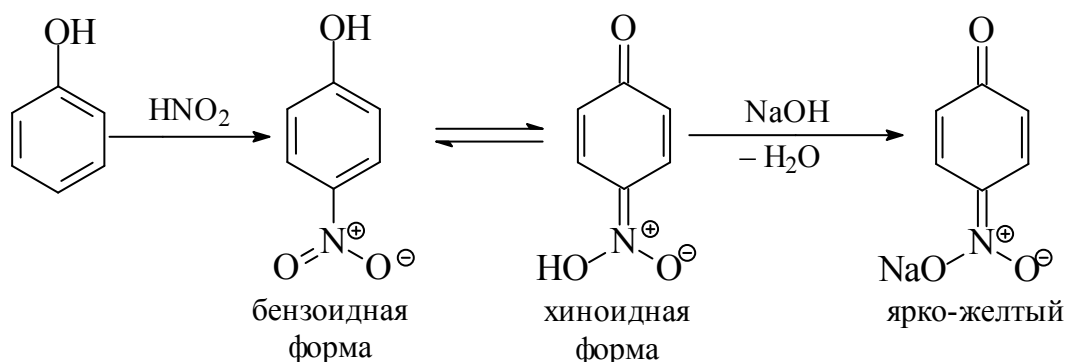


Таблица 13

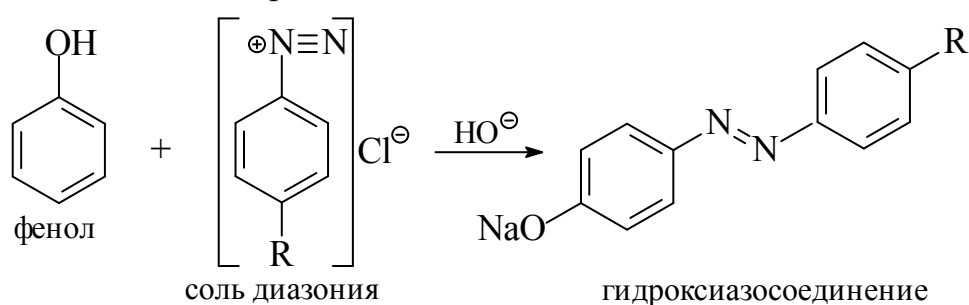
**Окраска индофенолов,
полученных при нитрозировании фенолов**

Лекарственное вещество	Без добавления щелочи	После добавления щелочи
Фенол	Темно-зеленая	Вишнево-красная
Тимол	Сине-зеленая	Фиолетовая
Резорцин	Фиолетово-черная	Фиолетовая
Синестрол	Красно-фиолетовая	Вишневая

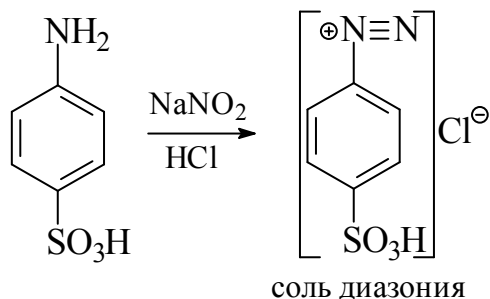
При *нитровании* фенолов разведенной азотной кислотой при комнатной температуре образуются *o*- и *n*-нитрофенолы, способные существовать в двух таутомерных формах – бензоеидной (бесцветной) и хиноеидной (желтого цвета). Добавление гидроксида натрия усиливает окраску до ярко-желтой ввиду образования хорошо диссоциирующей соли:



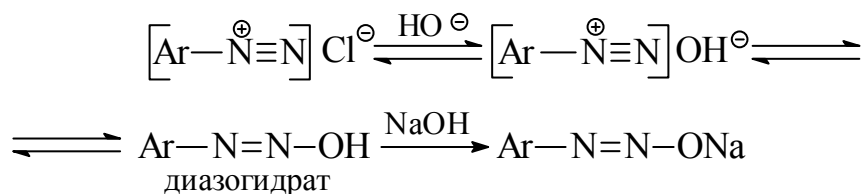
Образование азокрасителей. Фенолы легко вступают в реакцию сочетания с солями диазония в щелочной среде с образованием азокрасителей от оранжевого до вишнево-красного цвета:



Соль диазония из-за нестойкости готовят непосредственно перед проведением реакции сочетания, используя арены с первичной аминогруппой, например, сульфаниловую кислоту:

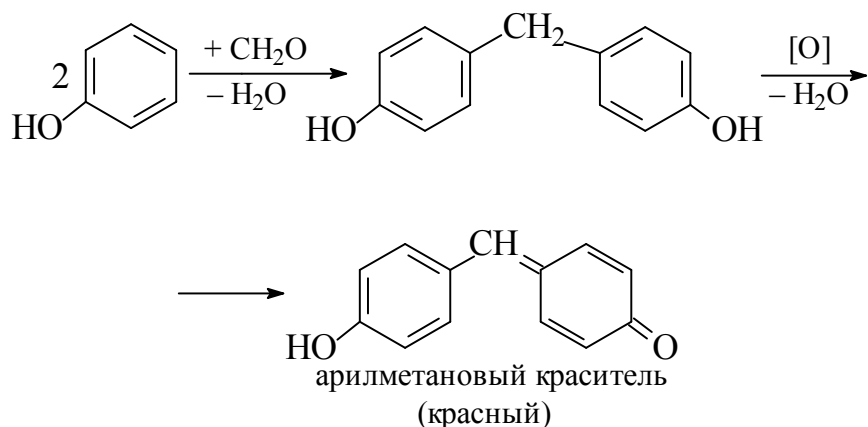


При образовании азокрасителя значение pH среды не должно превышать 9–10, так как в сильнощелочной среде соль диазония превращается в диазогидрат, неспособный к азосочетанию:

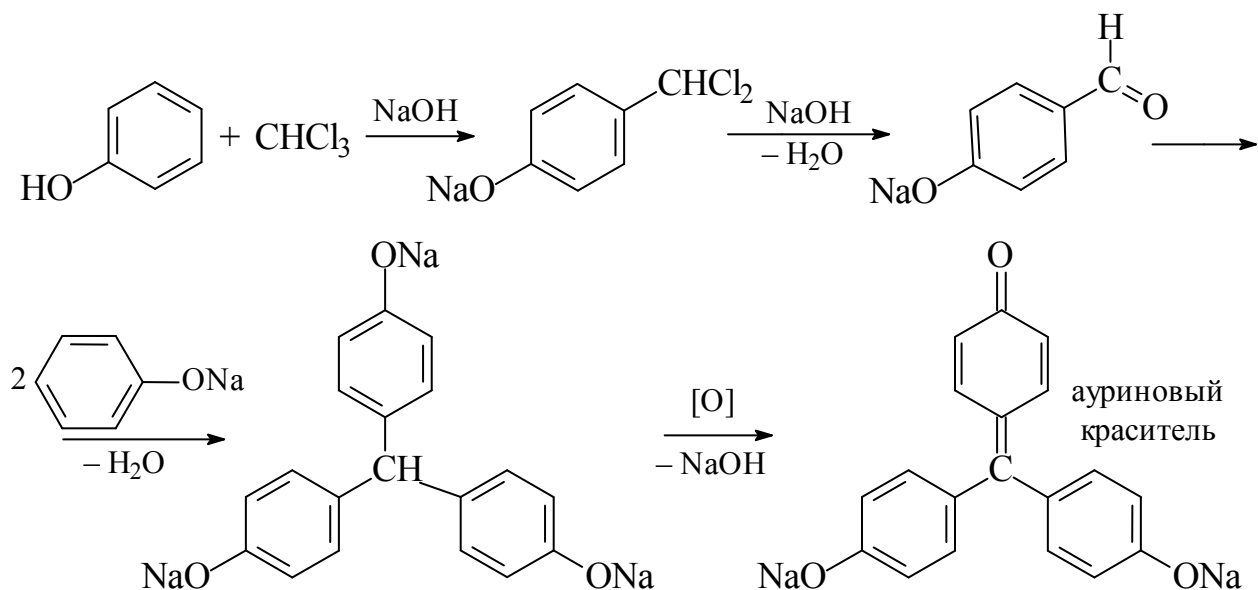


Азосочетание легче идет в *пара*-положение к фенольному гидроксилу, если оно занято – то в *орто*-положение.

Реакции конденсации и окисления широко используются для подтверждения подлинности как открытого, так и заблокированного фенольного гидроксила. При конденсации фенолов с альдегидами, кетонами и ангидридами карбоновых кислот образуются *арилметановые красители*:

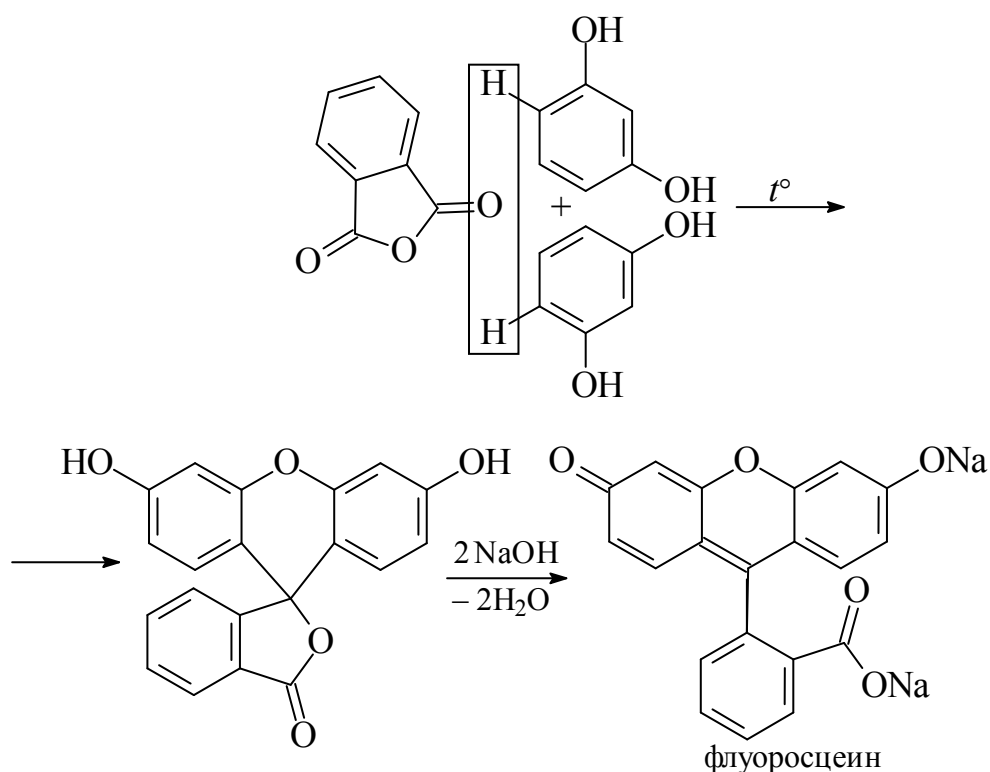


При нагревании фенолов с *хлороформом* в присутствии гидроксида натрия образуются *ауриновые красители*. Вначале фенолят натрия алкилируется хлороформом, образуя дихлорметилфенолят, который гидролизуется в альдегид, конденсирующийся с избытком фенолята в ауриновый краситель хиноидной структуры:



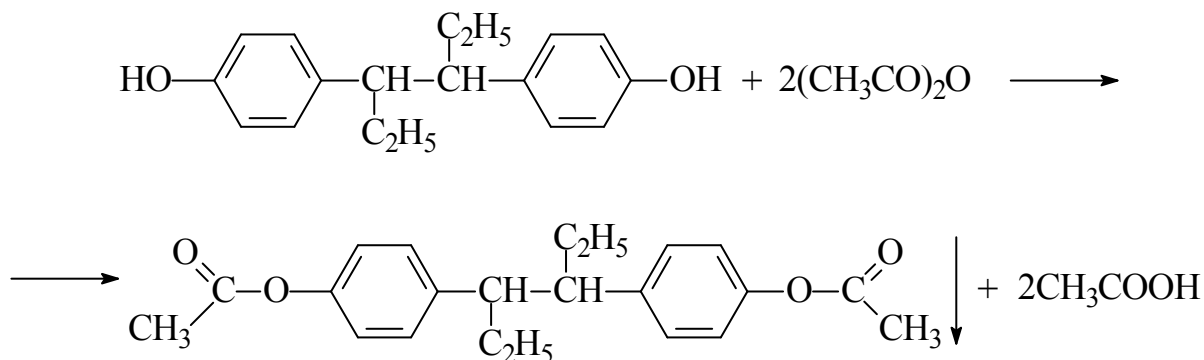
Фенол образует ауриновый краситель желтого цвета, тимол – желтого, переходящего в фиолетовый, резорцин – красно-фиолетовый.

Аналогичные продукты (трифенилметановые красители) образуются при конденсации фенолов с фталевым ангидридом. Так, при сплавлении резорцина с фталевым ангидридом образуется плав желто-красного цвета, который при растворении в растворе NaOH дает интенсивную зеленую флуоресценцию:



При взаимодействии фенола с фталевым ангидридом образуется фенолфталеин, окрашенный в щелочной среде в пурпурный цвет, а тимол образует тимолфталеин, приобретающий в тех же условиях синее окрашивание.

Подлинность *синестрола* устанавливают *реакцией ацетилирования*, определяя температуру плавления образующегося эфира (137–139°C):

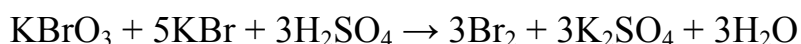


Этот же метод используется для количественного анализа производных стильбена.

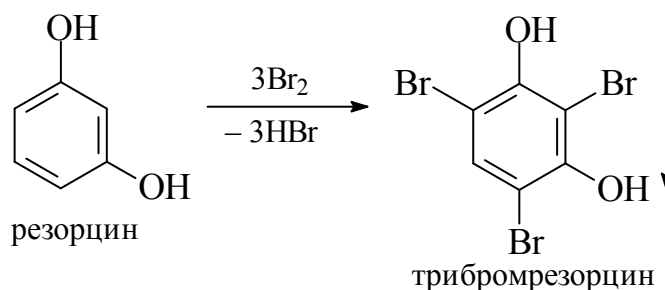
1.3. Анализ чистоты. В *резорцине* определяют примесь *фенола* и *пирокатехина*. Примесь фенола определяют по запаху, для чего смоченный водою препарат нагревают на водяной бане при 40–50°C. Примесь пирокатехина определяют по реакции с молибдатом аммония, в результате которой появляется окраска. Ее интенсивность сравнивают с эталонной в пределах допустимости.

В *тимоле* определяют примесь *фенола* по реакции с железа (III) хлоридом. В соответствии с методикой ГФ концентрация тимола из-за его малой растворимости в воде составляет 0,85%. Поэтому окраска комплекса тимола с FeCl_3 при такой концентрации не воспринимается, но при наличии примеси фенола появляется фиолетовая окраска. Примесь фенола в препарате тимола недопустима.

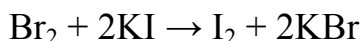
1.4. Количественное определение. Для количественного определения фенолов используется бромид-броматный метод: как прямой (для тимола), так и обратный (фенол, резорцин, синестрол). В склянку с притертой пробкой помещают навеску препарата, избыток титрованного раствора бромата калия и калия бромида и подкисляют кислотой:



Выделившийся в результате реакции бром идет на галогенирование фенола:

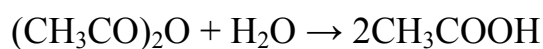


Реакция протекает в течение 10–15 мин и в темном месте. Затем к смеси добавляют раствор калия йодида и оставляют еще на 5 мин:



Избыток титрованного раствора бромата калия приводит к образованию эквивалентного количества брома. ГФ предусматривает при определении *тимола* прямое титрование йодидом калия в присутствии индикатора. Избыток брома устанавливают по обесцвечиванию метилового оранжевого. В обратном титровании выделившийся йод оттитровывают раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал). В обратном способе обязательно проводят контрольный опыт.

Количественное определение *синестрола* и *диэтилстильбестрола* также осуществляют методом *ацетилирования*. Навеску препарата помещают в колбу с избытком уксусного ангидрида и нагревают в течение 45 мин в присутствии пиридина (уравнение реакции см. выше). Затем в реакционную среду добавляют воду, которая гидролизует непрореагировавший ангидрид:



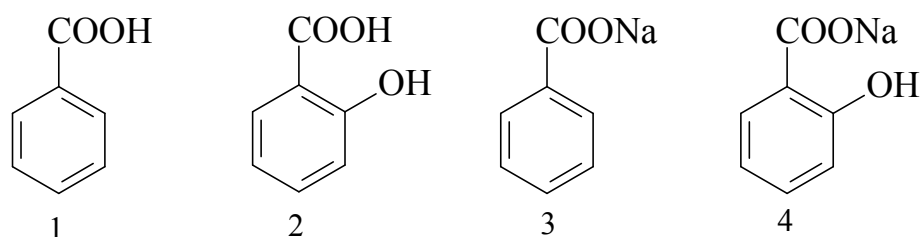
Уксусную кислоту титруют стандартным раствором натрия гидроксида.

Хранят лекарственные вещества фенолов по списку Б в хорошо закупоренной таре при температуре не выше 25°C (тимол). Предохраняют от действия света, под влиянием которого в присутствии кислорода воздуха они постепенно окисляются, приобретая розовую окраску. НД допускают изменение цвета до розового.

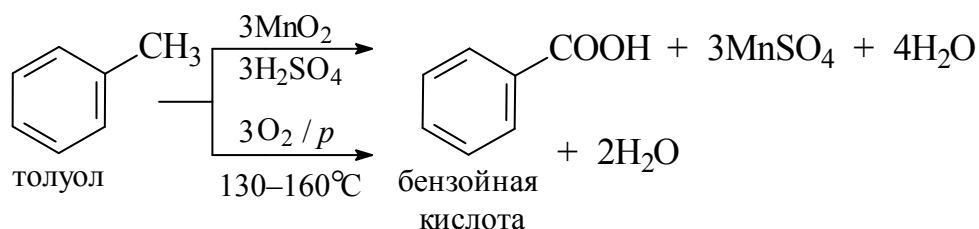
Фенол, резорцин и тимол применяют в качестве антисептических средств. Фенол – едкое вещество, вызывает ожоги кожи и слизистых оболочек. Поэтому 3–5%-ные растворы фенола применяют главным образом для дезинфекции инструментов, белья, очагов инфекций. Резорцин менее токсичен и его назначают при лечении кожных заболеваний в виде водных, спиртовых растворов и мазей. Еще меньшая токсичность тимола позволяет применять его внутрь в качестве антисептического средства при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и как противоглистное средство. Фенол и крезол используют и как консерванты некоторых жидких лекарственных форм. Синестрол и диэтилстильбестрол применяют как эстрогенные средства.

2. Ароматические кислоты и их соли

2.1. Общая характеристика. В качестве лекарственных веществ и исходных реагентов их синтеза наибольшее значение имеют кислота бензойная (1), кислота салициловая (2) и их соли – натрия бензоат (3) и натрия салицилат (4):

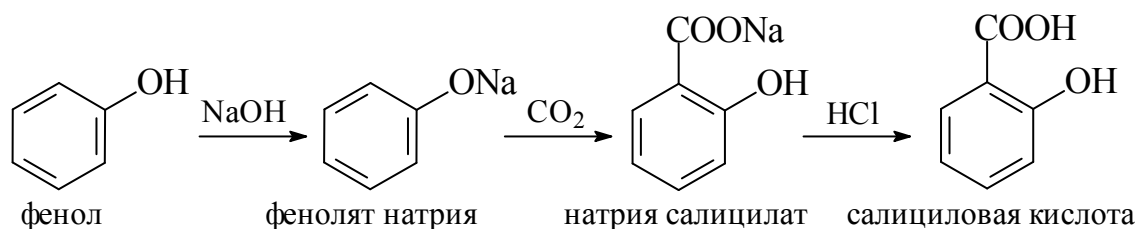


Бензойная кислота и ее эфиры входят в состав некоторых растительных смол, перуанского бальзама, гвоздичного масла, откуда ее не выделяют, а используют вместе с другими компонентами эфирных масел. Чистую бензойную кислоту получают синтезом, окисляя толуол различными окислителями (азотной или хромовой кислотами, дихроматом калия, диоксидом марганца или кислородом воздуха):

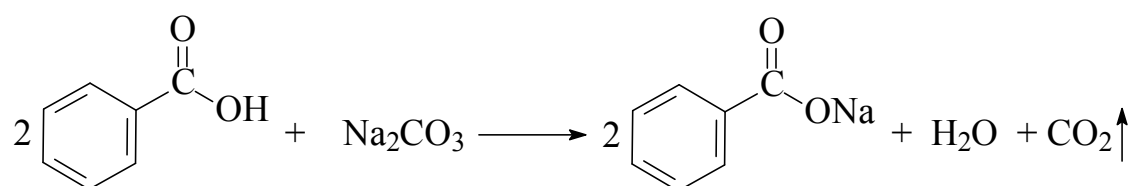


Салициловую кислоту получают из фенола по реакции Кольбе – Шмидта, при этом стадию карбоксилирования проводят, действуя на сухой фенолят

натрия диоксидом углерода при 130°C под давлением 4,5–5 атм. Образующийся салицилат натрия растворяют в воде, подкисляют хлороводородной кислотой и выделившуюся кислоту салициловую очищают перекристаллизацией:



Бензоат и салицилат натрия получают, нейтрализуя растворы кислот эквивалентным количеством карбоната или гидрокарбоната натрия и выпаривая досуха образовавшиеся соли:



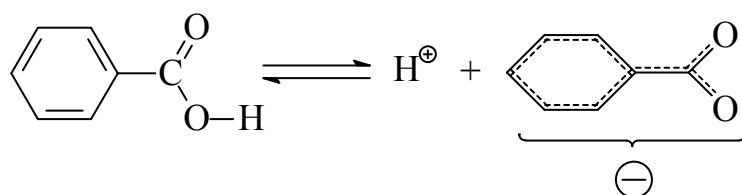
Очищают соли перекристаллизацией из спирта.

По внешнему виду кислоты и их соли – белые кристаллические порошки без запаха. Но форма кристаллов различается: у кислот игольчатая, а у их солей – чешуйчатая форма кристаллов. Бензойная и салициловая кислоты летят с водяным паром, а при нагревании – возгоняются; отличить их можно по температуре плавления: кислота бензойная плавится при 122–124°C, а кислота салициловая – при 158–161°C.

Обе кислоты мало растворимы в холодной воде, но растворимы в кипящей воде, легко растворимы в спирте, хлороформе, эфире, в жирных маслах. Их соли, наоборот, легко растворимы в воде, трудно – в спирте, практически нерастворимы в эфире.

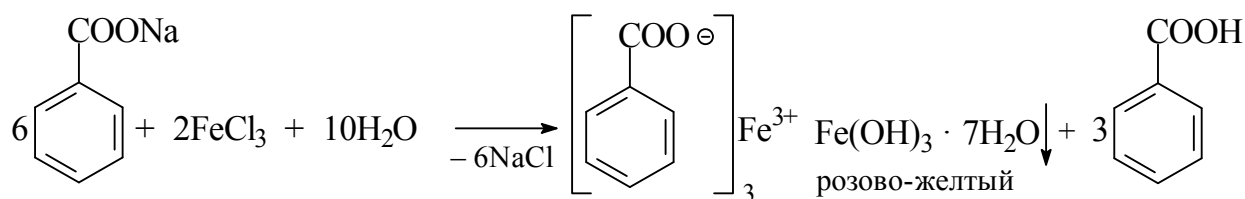
2.2. Определение подлинности. В основе методов установления подлинности кислоты бензойной, салициловой и их солей лежат такие свойства, как кислотность, способность к реакциям электрофильного замещения, конденсации и окислению.

Кислотные свойства. У ароматических кислот они более выражены, чем у кислот жирного ряда и угольной кислоты. Это объясняется стабилизацией карбоксилат-иона за счет π-электронов ароматического ядра:

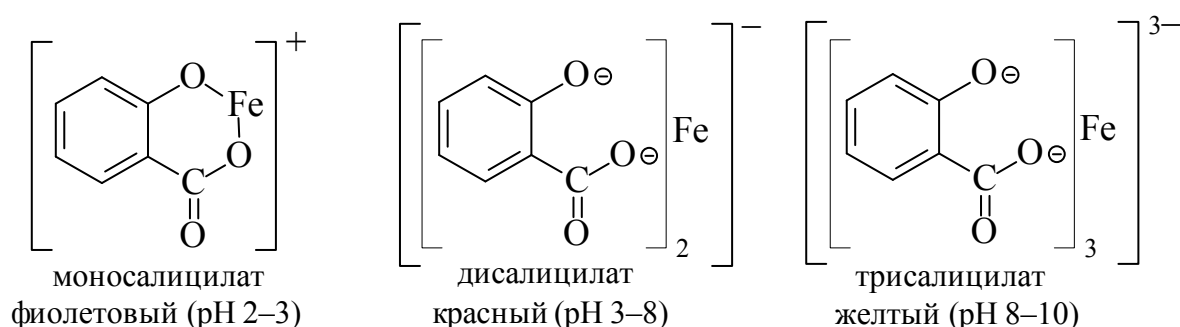


Кислоты имеют следующие величины рК: угольная – 6,12, уксусная – 4,76, бензойная – 4,18, салициловая – 3,00. Такая кислотность позволяет им образовывать соли не только при взаимодействии со щелочами, но и с гидрокарбонатами щелочных металлов (NaHCO_3).

С солями тяжелых металлов изучаемые вещества образуют окрашенные комплексы различного состава. При этом кислоты предварительно переводят в хорошо диссоциируемые соли, нейтрализуя эквивалентным количеством щелочи. Следует избегать избытка щелочи, так как она образует гидроксид тяжелого металла, который маскирует окраску комплекса. Так, кислота бензойная и ее натриевая соль дают характерную реакцию с раствором железа (III) хлорида, образуя бензоат железа розово-желтого цвета:

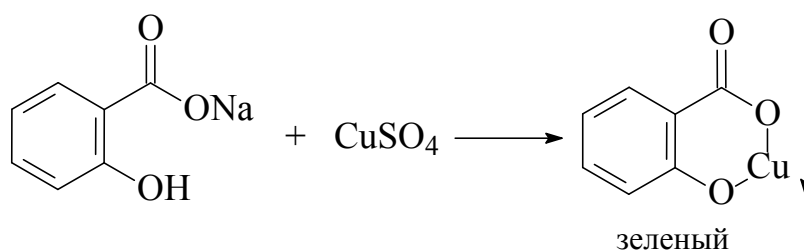


Для испытания подлинности кислоты салициловой и ее натриевой соли также используют раствор FeCl_3 . Однако состав и окраска образующихся комплексов непостоянны и зависят от соотношения лекарственного вещества и реактива, а также от рН среды:



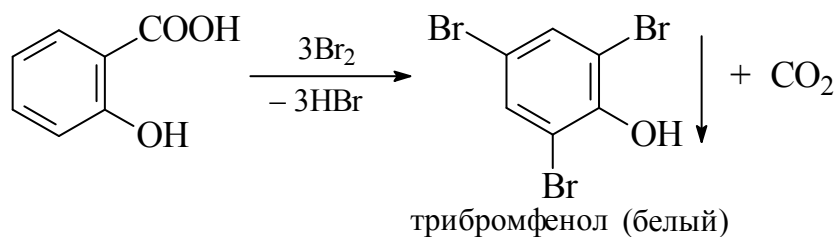
При подкислении комплексы разрушаются, окраска исчезает и выпадает белый осадок салициловой кислоты.

С раствором сульфата меди натрия салицилат образует осадок салицилата меди зеленого цвета:

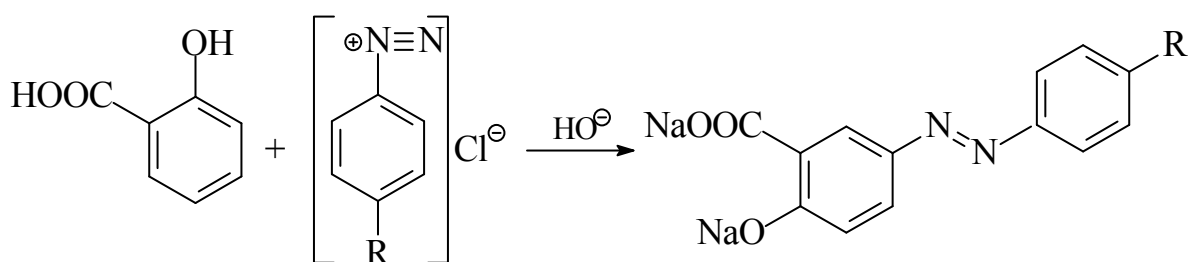


Подлинность натрия бензоата и натрия салицилата можно установить по иону натрия, окрашивающего бесцветное пламя горелки в желтый цвет, а также по температуре плавления кислот, выделяющихся после нейтрализации водных растворов натриевых солей разведенной азотной кислотой. Выпавший осадок кислоты отфильтровывают, промывают водой, сушат и идентифицируют по $T_{пл}$, которая должна быть у кислоты бензойной в пределах 120–124,5°C, а у кислоты салициловой – 156–161°C.

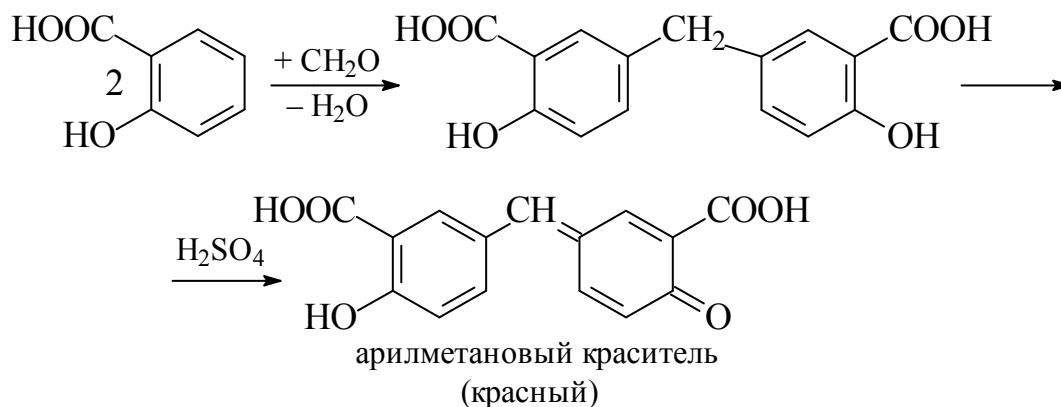
Реакции электрофильного замещения, конденсации и окисления характерны для кислоты салициловой и ее соли, благодаря наличию фенольного гидроксильного ла. При действии бромной воды образуется белый осадок трибромфенола:



С солями диазония образуют азокрасители красного (кислота салициловая) или желтого цвета (натрия салицилат):



При действии реактива Марки (смесь формальдегида и концентрированной H_2SO_4) кислота салициловая образует арилметановый краситель красного цвета:

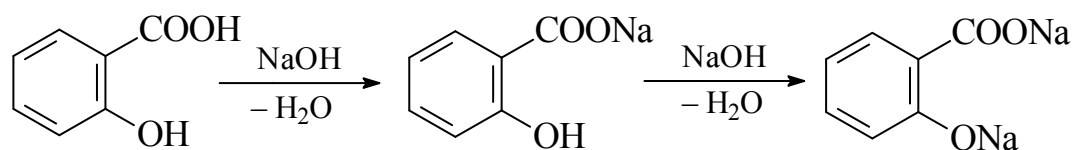


2.3. Анализ чистоты. Кислота бензойная может содержать примесь фталевой кислоты, которую выявляют, растворяя препарат в бензоле. Появ-

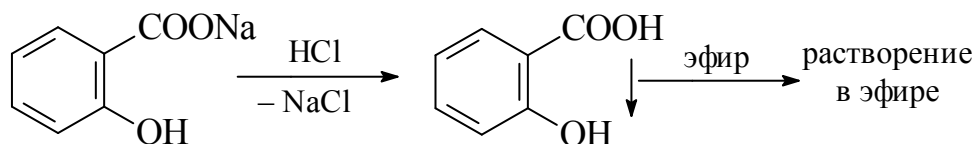
ление мути доказывает наличие нерастворимой в бензоле *фталевой кислоты*. Кислоту *салициловую* проверяют на наличие примеси *фенола* и *оксидифенила*. Примесь *фенола* обнаруживается по розовому цвету сухого остатка, полученного после испарения спирта из раствора салициловой кислоты в нем.

Допустимой примеси *оксидифенила* не должно быть больше 0,1%, поэтому ее определяют количественно. Препарат растворяют в водном растворе карбоната натрия, с которым *оксидифенил* не взаимодействует и не растворяется. Его извлекают эфиром, эфирные вытяжки упаривают, а сухой остаток взвешивают.

2.4. Количественное определение. Количественное определение *кислоты бензойной и салициловой* проводят методом *алкалиметрии* (индикатор – фенолфталеин). В качестве растворителя используют этанол, так как кислоты мало растворимы в воде. Спирт предварительно нейтрализуют по фенолфталеину, затем растворяют навеску и титруют 0,1 М раствором NaOH (не содержащим карбонатов) с тем же индикатором. Образующаяся соль слабой кислоты и сильного основания легко гидролизует, поэтому окраска индикатора может измениться до наступления точки эквивалентности. Кислота салициловая с одним эквивалентом щелочи образует соль по карбоксильной группе, а со вторым – феноксид натрия:



Количественный анализ *бензоата и салицилата натрия* проводят *ацидиметрически*. Титруют раствором хлороводородной кислоты, используя смешанный индикатор – смесь равных количеств метилового оранжевого и метиленового синего. Титрование проводят в присутствии эфира для удаления из реакционной среды образующейся кислоты, которая понижает pH водного раствора до 2,5–3, что изменяет окраску индикатора еще до наступления точки эквивалентности. Присутствующий эфир предотвращает это явление, извлекая из водного раствора выделяющуюся бензойную (салициловую) кислоту:



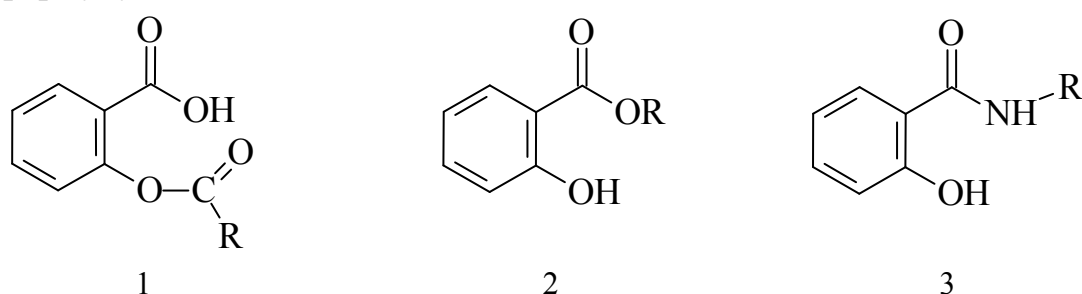
Хранят ароматические кислоты и их соли в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре, в хорошо укупоренной таре, учитывая возможность их возгонки.

Применяют кислоту бензойную и кислоту салициловую как наружное антисептическое средство в виде присыпок, мазей, паст. Натрия бензоат назначают

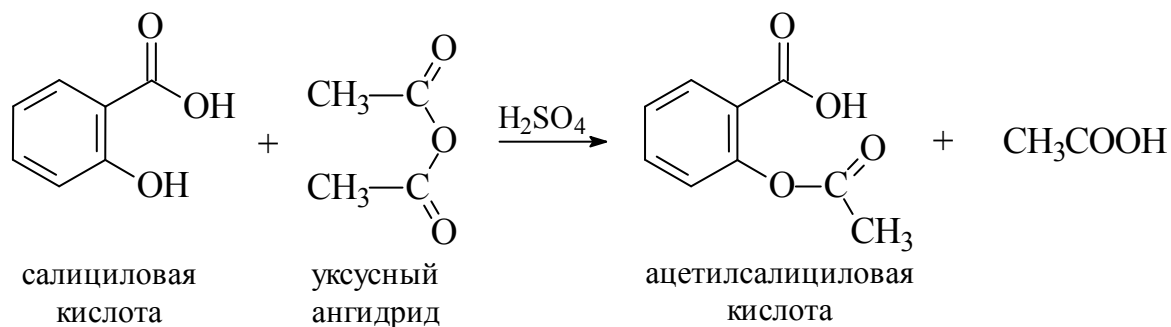
как отхаркивающее средство в виде микстур или 15%-ных растворов внутривенно. Натрия салицилат оказывает противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие. Его выпускают в виде таблеток и растворов в ампулах.

3. Производные фенолокислот

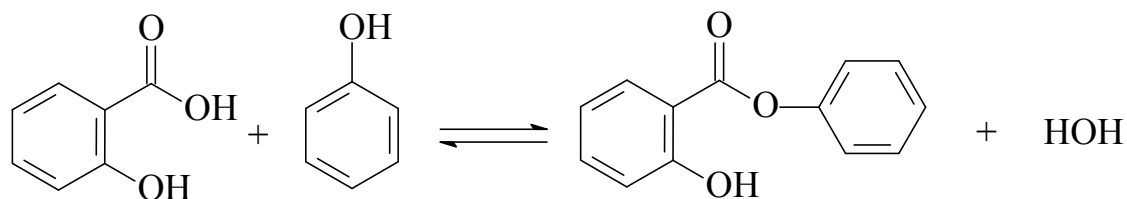
3.1. Общая характеристика. К этой группе лекарственных веществ могут быть отнесены эфиры салициловой кислоты и производные ее амида. Салициловая кислота образует сложные эфиры как с карбоновыми кислотами (по фенольному гидроксигруппе – 1), так и с фенолами или спиртами (по карбоксильной группе – 2). Производные амида салициловой кислоты имеют общую формулу 3:



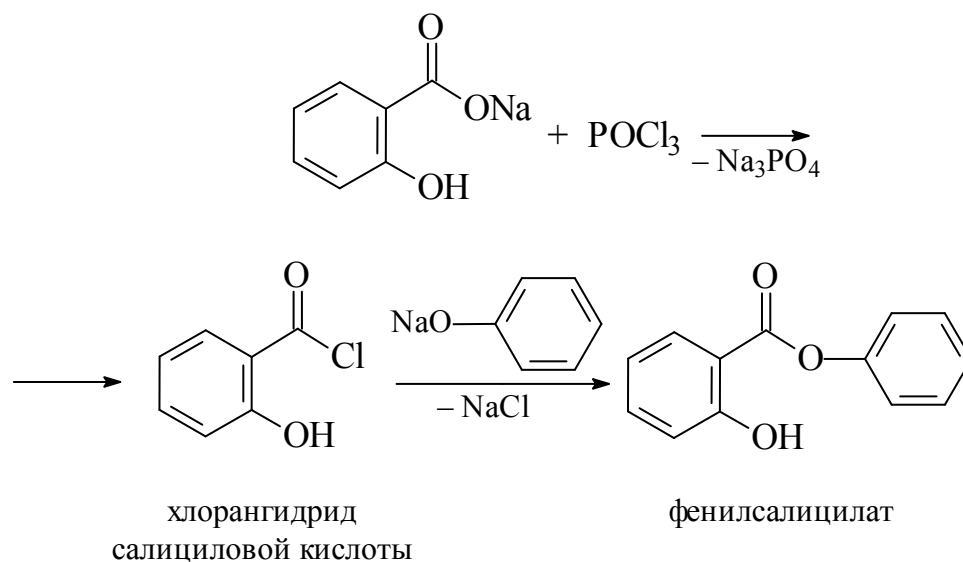
Из группы 1 наиболее важным является ацетилсалициловая кислота, являющаяся сложным эфиром уксусной и салициловой кислот. Это самое крупнотоннажное лекарственное средство, которое синтезируют реакцией ацилирования салициловой кислоты. В качестве ацилирующего средства используют уксусный ангидрид, а катализатора – концентрированную серную кислоту:



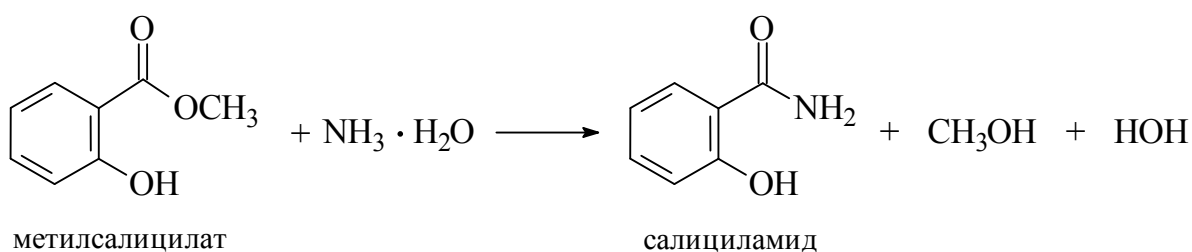
Наиболее распространенное лечебное вещество из эфиров группы 2 – это фенолсалицилат, который синтезируют также из салициловой кислоты или ее натриевой соли:



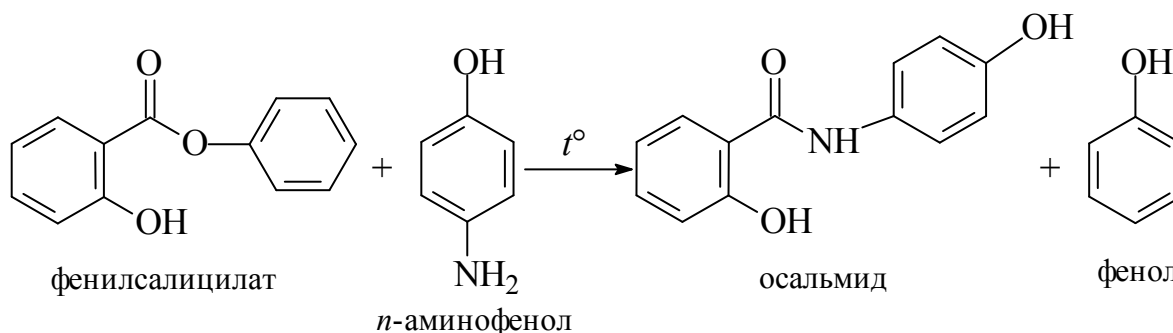
Поскольку реакция этерификации обратима, то фенолсалицилат оказывается загрязненным фенолом и салициловой кислотой. Поэтому более широкое применение получил способ ацилирования фенолята хлорангидридом салициловой кислоты:



Из группы амидов применяют салициламид и осальмид (оксафенамид), которые получают из сложных эфиров салициловой кислоты. Салициламид получают, действуя 25%-ным водным раствором аммиака на метилсалицилат по схеме:

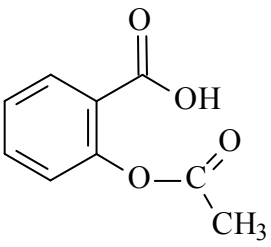
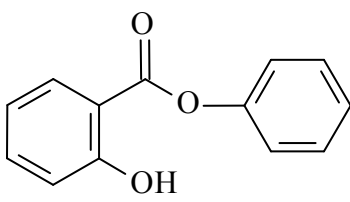
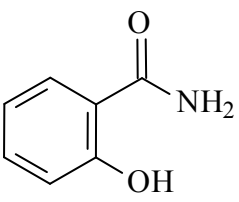
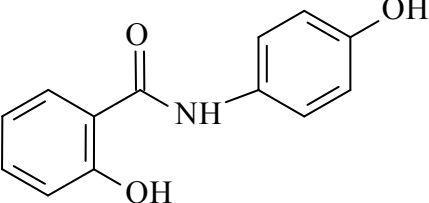


Для получения осальмида фенилсалицилат сплавляют с *n*-аминофенолом:



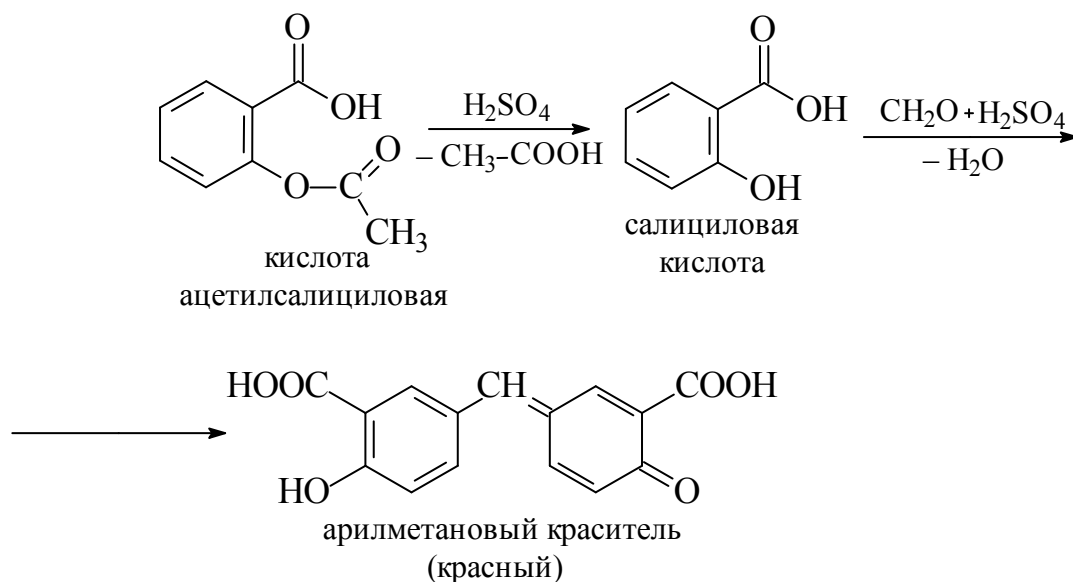
В табл. 14 приведены свойства производных салициловой кислоты.

Свойства лекарственных веществ производных салициловой кислоты

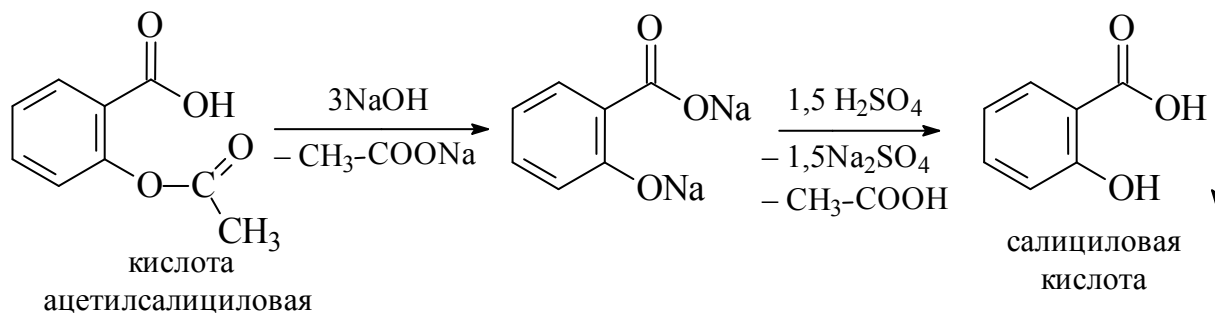
Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Кислота ацетилсалициловая	 <p>салициловый эфир уксусной кислоты</p>	Бесцветные кристаллы или белый порошок без запаха или со слабым запахом, слабокислого вкуса. $T_{пл} = 133-138^{\circ}\text{C}$. Мало растворим в воде, легко – в спирте, растворим в хлороформе, эфире, водных растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов
Фенилсалицилат	 <p>фениловый эфир салициловой кислоты</p>	Белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом. $T_{пл} = 42-43^{\circ}\text{C}$. Нерастворим в воде, растворим в спирте, в растворах едких щелочей, легко – в хлороформе, очень легко – в эфире
Салициламид	 <p>2-гидроксибензамид</p>	Белый кристаллический порошок без запаха. $T_{пл} = 140-142^{\circ}\text{C}$. При нагревании возгоняется. Очень мало растворим в воде, растворим в спирте, мало растворим в хлороформе
Осальмид (оксафенамид)	 <p>2-гидрокси-N-(4-гидроксифенил)бензамид</p>	Белый или белый с лиловато-серым оттенком порошок без запаха. $T_{пл} = 175-178^{\circ}\text{C}$. Нерастворим в воде, легко растворим в этаноле и растворах щелочей, трудно растворим в эфире

3.2. Определение подлинности. *Фенилсалицилат* и *кислота ацетилсалициловая* образуют соли со щелочами, но *кислота ацетилсалициловая* в отличие от *фенилсалицилата* взаимодействует также с гидрокарбонатом натрия, так как имеет свободную карбоксильную группу, но не образует комплекс с железом (III) хлоридом. *Фенилсалицилат* плохо растворим в воде, поэтому его растворяют в водно-спиртовом растворе, а затем действуют раствором FeCl_3 . Образуется комплекс фиолетового цвета.

Подлинность *кислоты ацетилсалициловой* доказывают реакцией гидролиза в кислой или щелочной среде. При гидролизе в кислой среде (используется концентрированная H_2SO_4) ощущается запах уксусной кислоты. Если затем добавить раствор формальдегида, который с серной кислотой образует реактив Марки, то появляется розовое окрашивание – арилметановый краситель (цветная реакция на салициловую кислоту):

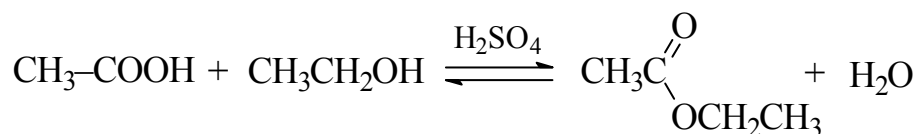


При гидролизе в щелочной среде образуются водорастворимые соли, которые подкислением разведенной серной кислотой превращают в кислоты, при этом выпадает белый кристаллический осадок салициловой кислоты:



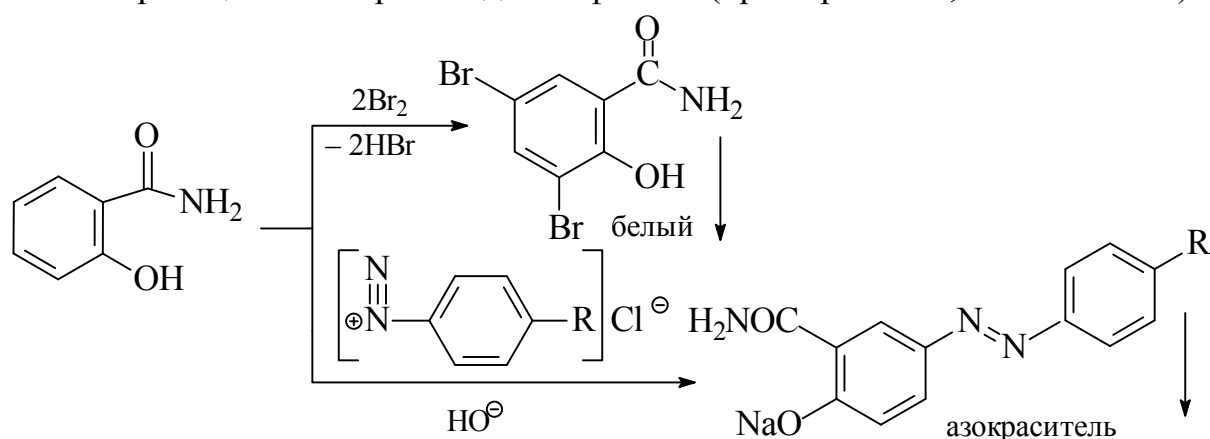
Осадок салициловой кислоты отфильтровывают, растворяют в спирте и идентифицируют по образованию фиолетового комплекса с FeCl_3 .

Для обнаружения *уксусной кислоты* к фильтрату добавляют этанол, концентрированную серную кислоту и нагревают. Образующийся этилацетат имеет характерный запах:

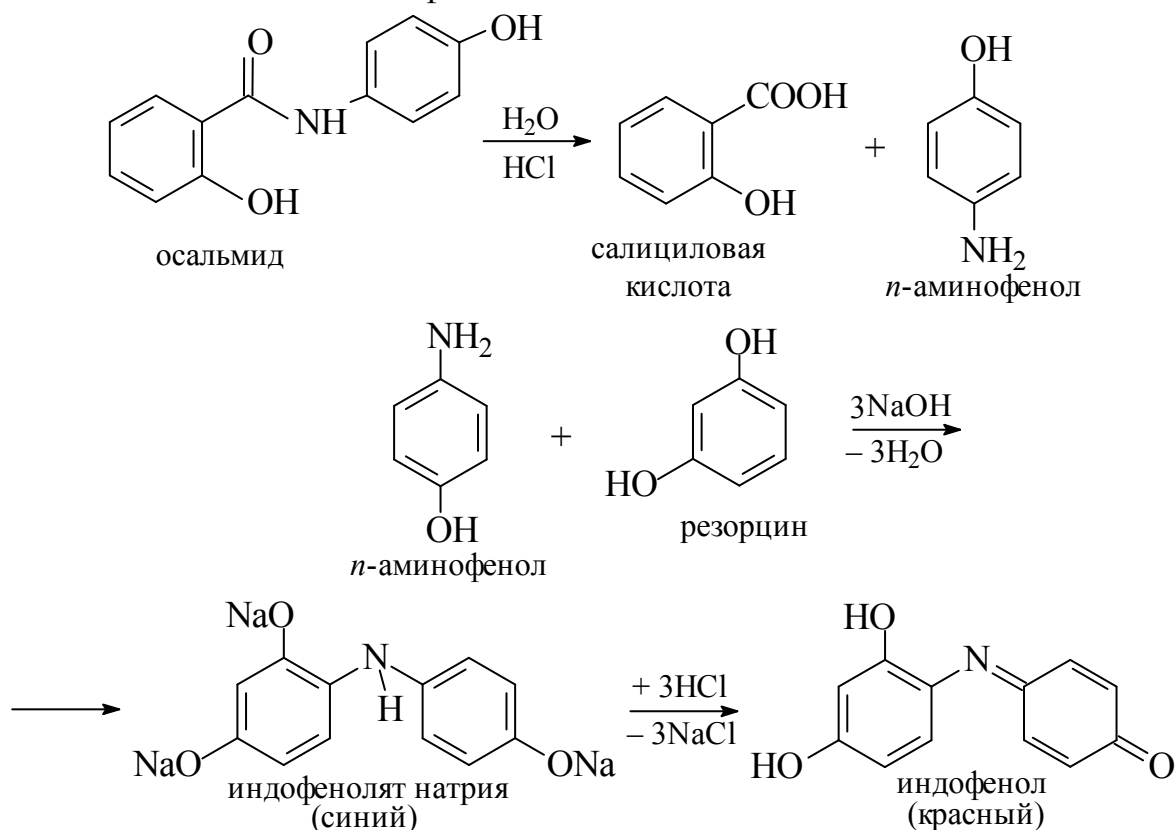


Подлинность *салициламида* и *осальмида* устанавливают по ИК-спектрам, которые имеют характерные для амидной группы полосы поглощения в области $3600\text{--}700\text{ см}^{-1}$, а также по УФ-спектрам, имеющим по два максимума поглощения, расположенных у *салициламида* в области 235 и 300 нм, а у *осальмида* – в области 310 и 335 нм. Используя УФ-спектры, можно также количественно определить содержание амидов в лекарственных препаратах.

Химические методы идентификации *амида салициловой кислоты* основаны на его реакциях как производного фенола (бромирование, азосочетание):



Для испытания подлинности *осальмида* используют реакцию гидролиза в кислой среде с последующей идентификацией по цветной реакции с резорцином выделившегося *n*-аминофенола:

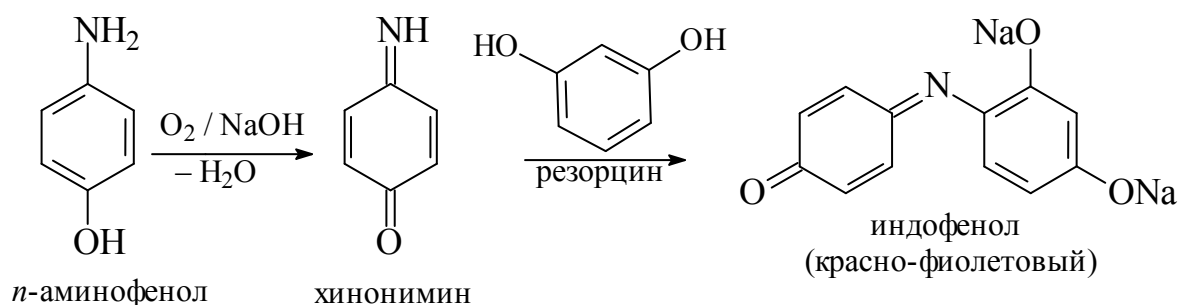


Сначала в щелочной среде *n*-аминофенол образует с резорцином *индофенолят натрия* синего цвета, который при подкислении окисляется кислородом воздуха до красного *индофенола*.

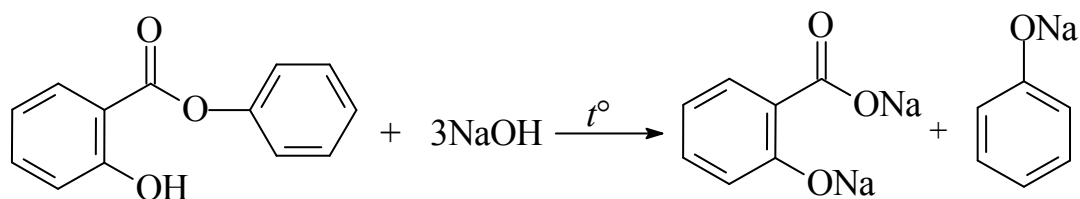
3.3. Анализ чистоты. В *фенилсалицилате* не должно быть примеси *фенола* и *кислоты салициловой* или ее соли. Для их обнаружения препарат встряхивают с водой, примеси растворяются и при добавлении FeCl_3 раствор окрашивается в фиолетовый цвет.

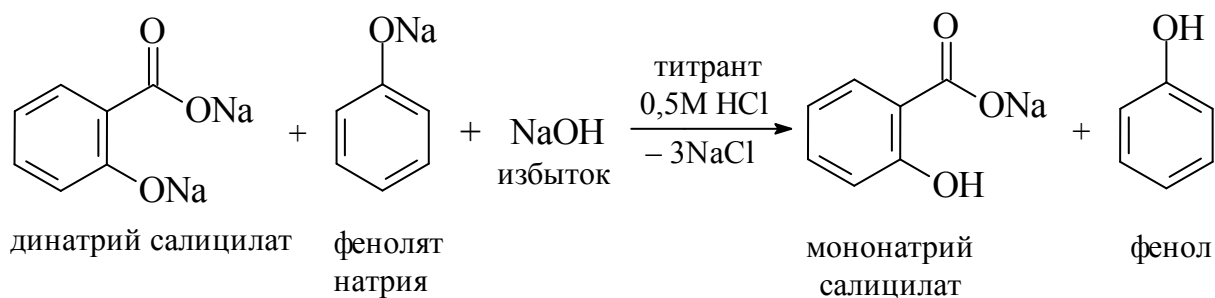
В *кислоте ацетилсалициловой* регламентируется содержание *кислоты салициловой*. Препарат растворяют в спирте (для предотвращения гидролиза сложноэфирной группы), добавляют железо-аммонийные квасцы и измеряют оптическую плотность при длине волны 520 нм. Содержание примеси не должно превышать 0,05%.

В *осальмиде* не допускается примеси *n*-аминофенола, который обнаруживают по фиолетовой окраске *индофенола*. Перед испытанием примесь отделяют от препарата, который также образует *индофенол*. В отличие от осальмида примесь растворяется в воде, в щелочной среде окисляется кислородом воздуха и при добавлении резорцина образует *индофенол*:

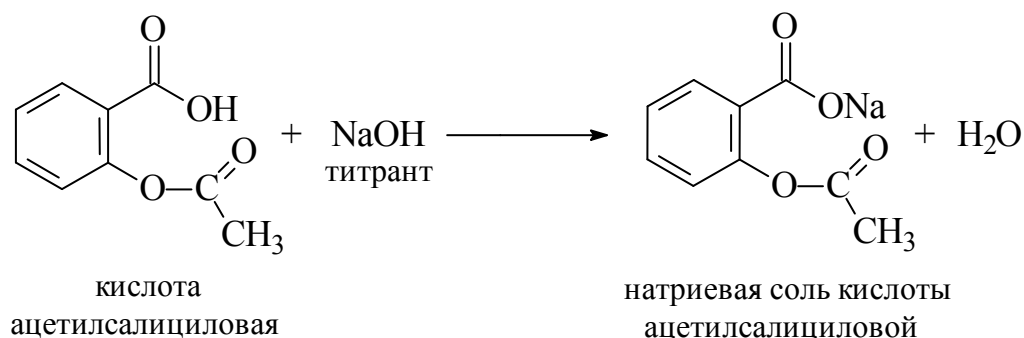


3.4. Количественное определение. Общим методом количественного анализа *кислоты ацетилсалициловой* и *фенилсалицилата* является *обратный способ метода нейтрализации*. Для этого навеску препарата нагревают на кипящей водяной бане в течение 1,5 ч с избытком 0,5 М раствора гидроксида натрия (чистого от карбонатов). Эфиры гидролизуются, образуя соли салициловой, уксусной кислот и фенола, которые оттитровывают кислотой хлороводородной с индикатором бромкрезоловым пурпурным. Изменение окраски индикатора происходит при переходе динатриевой соли салицилата в мононатриевую соль (рН – нейтральная):



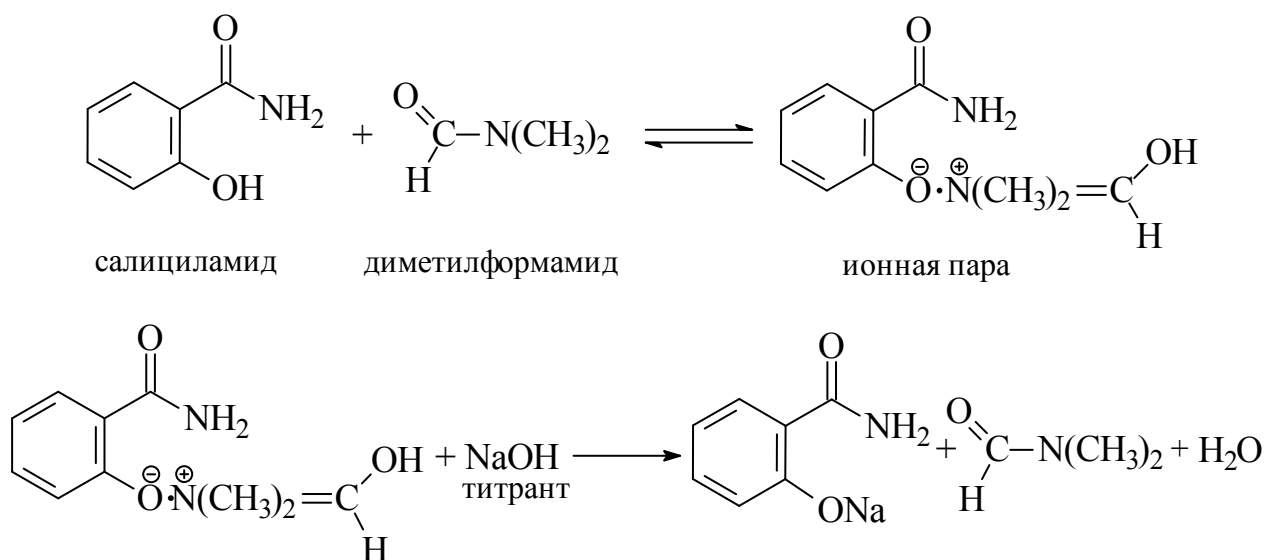


Для кислоты ацетилсалициловой ФС рекомендован метод прямого титрования, основанный на нейтрализации без предварительного гидролиза:



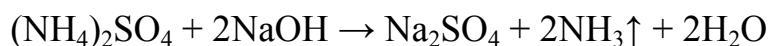
Чтобы избежать гидролиза, препарат кислоты ацетилсалициловой растворяют в спирте, охлаждают до 8–10°C и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор – фенолфталеин).

Содержание салициламида определяют кислотно-основным титрованием в диметилформамиде с индикатором ализариновым желтым. В среде диметилформамида салициламид проявляет кислые свойства, образуя ионную пару с протонированным ДМФА, которая оттитровывается 0,1 М раствором гидроксида натрия в смеси метанола и бензола:



Точку эквивалентности определяют по изменению цвета индикатора али-заринового желтого Р до ярко-лилового.

Для количественного определения *осальмида* используют метод *Кьольда-ля*. Препарат сжигают в течение 3 ч с концентрированной серной кислотой, при этом азот препарата переходит в сульфат аммония. Из сульфата аммония аммиак вытесняют щелочью, отгоняют и улавливают раствором борной кислоты. Аммонийную соль борной кислоты оттитровывают кислотой хлороводородной с индикатором метиловым оранжевым:



Эфиры и амиды салициловой кислоты хранят в сухом месте, в хорошо закупоренной таре, учитывая их способность к гидролизу (эфиры) и возгонке (салициламид).

Действие *кислоты ацетилсалициловой* аналогично таковому натрия салицилата, но поскольку фенольный гидроксил заблокирован, то раздражающий эффект меньше. Ее применяют внутрь в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего средства. В малых дозах кислота ацетилсалициловая оказывает также антитромбическое действие (кроворазжижающее), так как угнетает агрегацию тромбоцитов.

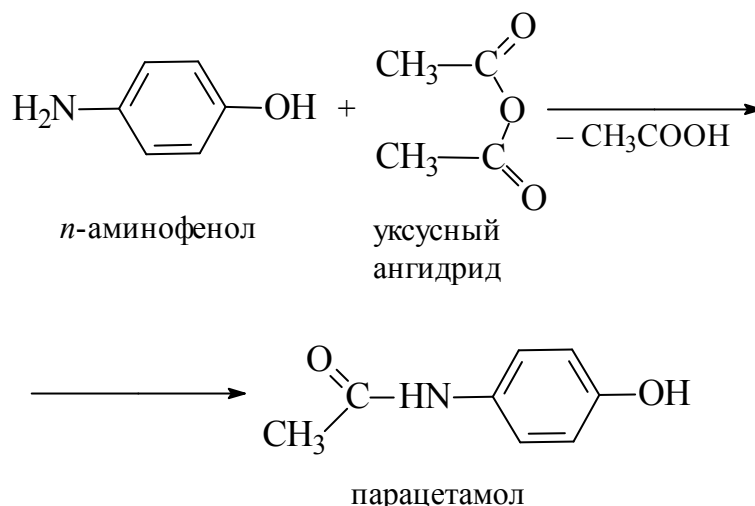
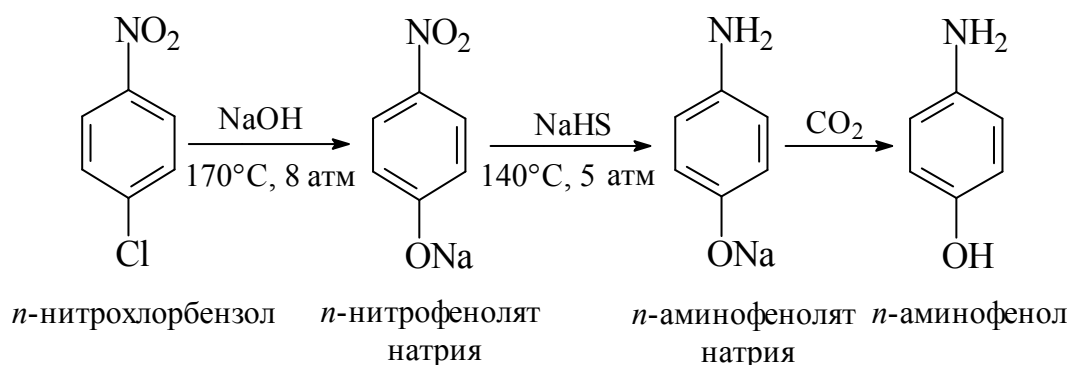
Фенилсалицилат, обладая антисептическими свойствами, применяется внутрь при заболеваниях кишечника и мочевых путей.

Салициламид назначают внутрь, подобно кислоте ацетилсалициловой, как противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее средство. *Осальмид* применяют как желчегонное средство.

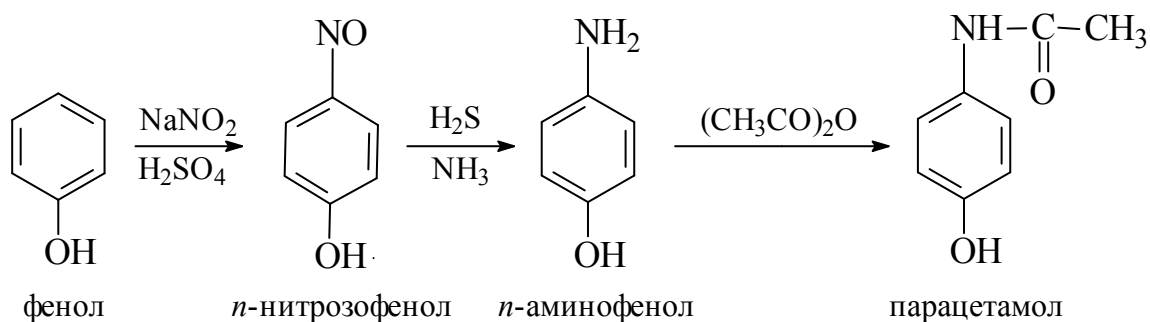
4. Производные *пара*- и *мета*-аминофенолов

4.1. Производные *п*-аминофенола. Много лет в качестве жаропонижающего средства использовался антифебрин, химическое название которого – ацетанилид. Установлено, что в организме ацетанилид гидролизуется с образованием анилина, окисляющегося до аминофенола, который и проявляет лечебный эффект. На основе изучения фармакологического действия *п*-аминофенола были синтезированы фенацетин и парацетамол. Фенацетин оказался более токсичным и в 1995 г. был снят с производства в странах СНГ. В настоящее время в мире применяют только парацетамол, имеющий более 100 различных синонимов (панадол, эффералган, ацетаминофен и др.).

Парацетамол получают, ацилируя *п*-аминофенол, который, в свою очередь, синтезируют из *п*-нитрохлорбензола:



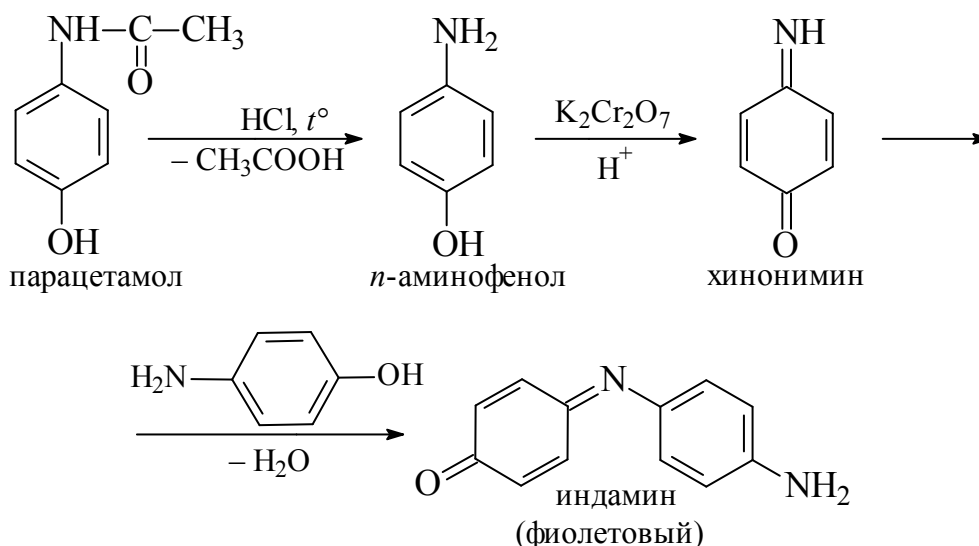
Известен также способ синтеза *парацетамола* из *фенола*:



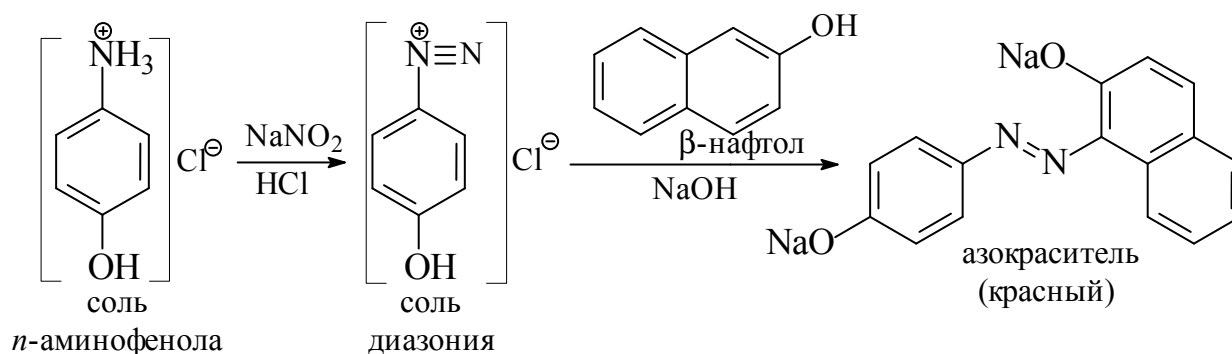
Парацетамол (*n*-ацетаминифенол) – это белый или белый с розовато- или кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. $T_{\text{пл}} = 168\text{--}172^\circ\text{C}$. Трудно растворим в воде, легко – в этаноле, растворим в ацетоне и растворах едких щелочей, нерастворим в эфире.

Подлинность парацетамола, как фенола, можно подтвердить реакцией с железом (III) хлоридом, с которым он образует соль сине-фиолетового цвета.

Более специфическое испытание основано на последовательности трех реакций: гидролиза, окисления и конденсации, которые заканчиваются образованием индамина фиолетового цвета:



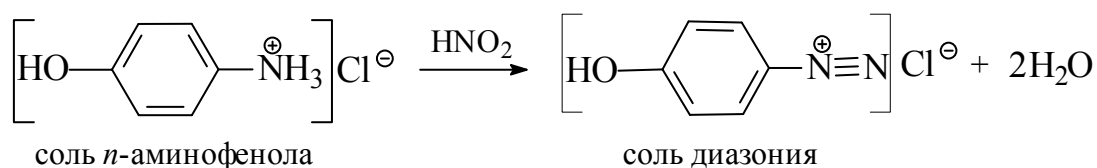
Образующийся при гидролизе препарата *n*-аминофенол можно обнаружить и по реакции получения азокрасителя. Для этого после кипячения парацетамола с кислотой к раствору образовавшейся соли ароматического амина добавляют нитрит натрия и далее щелочной раствор β -нафтола. Наблюдается образование азокрасителя красного цвета:



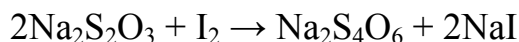
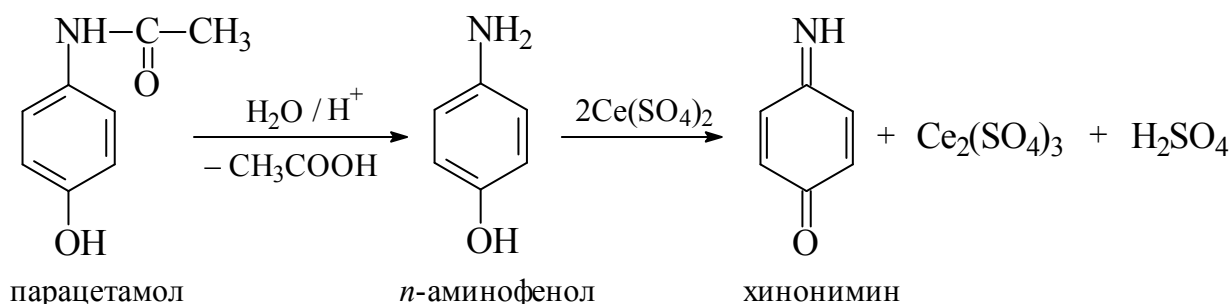
Чистоту парацетамола проверяют на содержание допустимых примесей *n*-аминофенола (не более 0,01% в препарате) и *n*-хлорацетанилида (не более 0,001%). Для идентификации *n*-аминофенола препарат растворяют в метаноле, добавляют раствор натрия нитропруссид и карбоната натрия, перемешивают и через 30 мин сравнивают окраску с таковой раствора сравнения.

Примесь *n*-хлорацетанилида определяют методом тонкослойной хроматографии в смеси растворителей хлороформ-ацетон-толуол (65:25:10). Оценку пятен на хроматограммах выполняют в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Количественное определение парацетамола проводят с помощью метода нитритометрии. Сначала препарат подвергают гидролизу, после чего используют нитритометрию для определения первичной ароматической аминогруппы. Об окончании реакции диазотирования судят по появлению свободной азотистой кислоты, которая регистрируется с помощью йодкрахмальной бумаги. Последовательность реакций можно описать схемой:

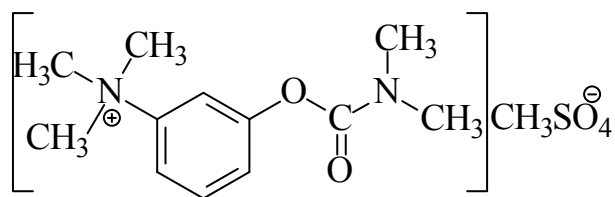


Британская фармакопея рекомендует для определения содержания парацетамола использовать цериметрический метод, основанный на кислотном гидролизе препарата, окислении *n*-аминофенола избытком сульфата церия, связывании его остатка 10%-ным раствором калия йодида и титровании выделившегося йода 0,1 М раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал):

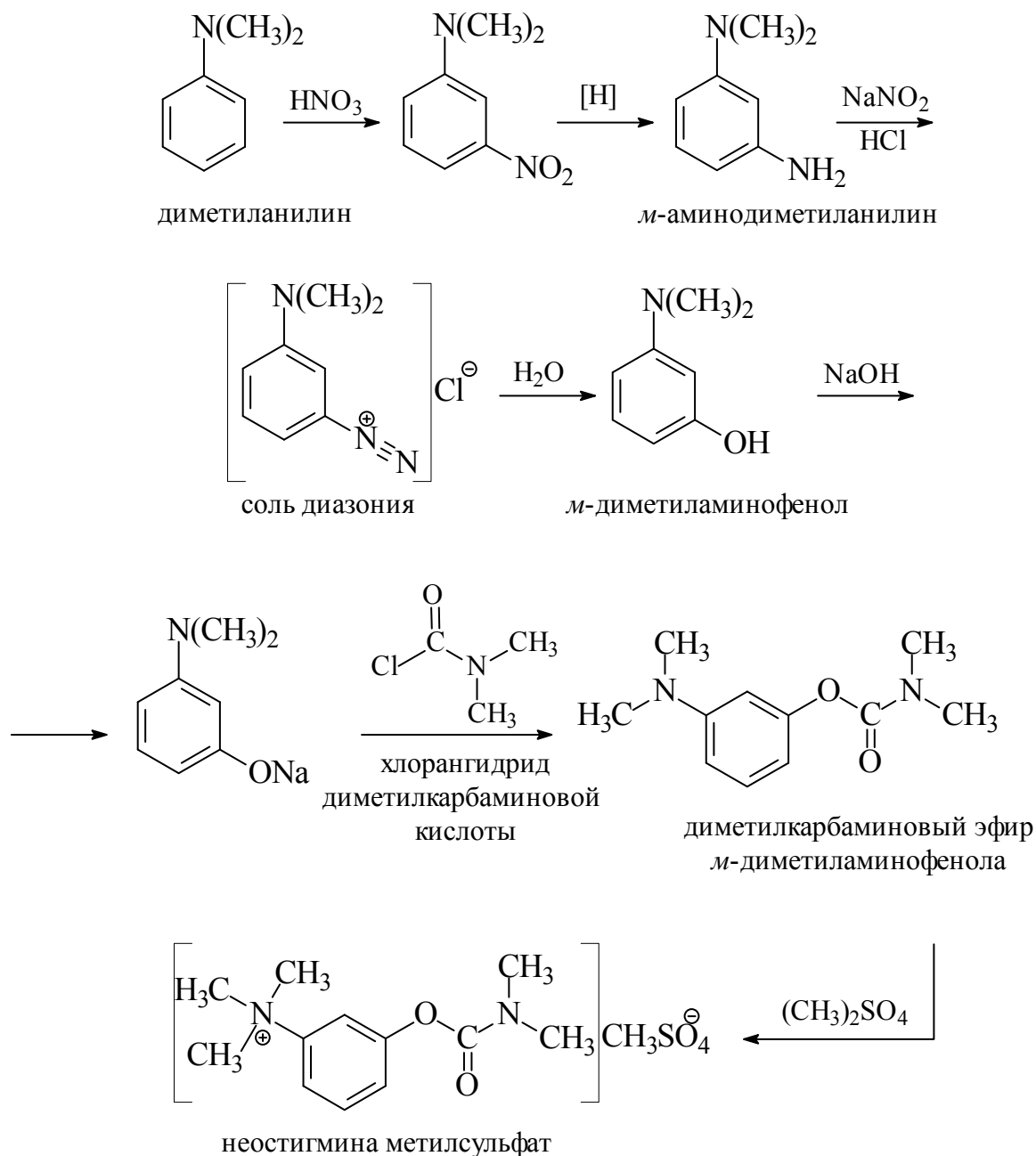


Применяют в виде таблеток как жаропонижающее и болеутоляющее средство.

4.2. Производные мета-аминофенола. Наиболее широко применяющимся лекарственным средством этой группы является *неостигмина метилсульфат* (прозерин):



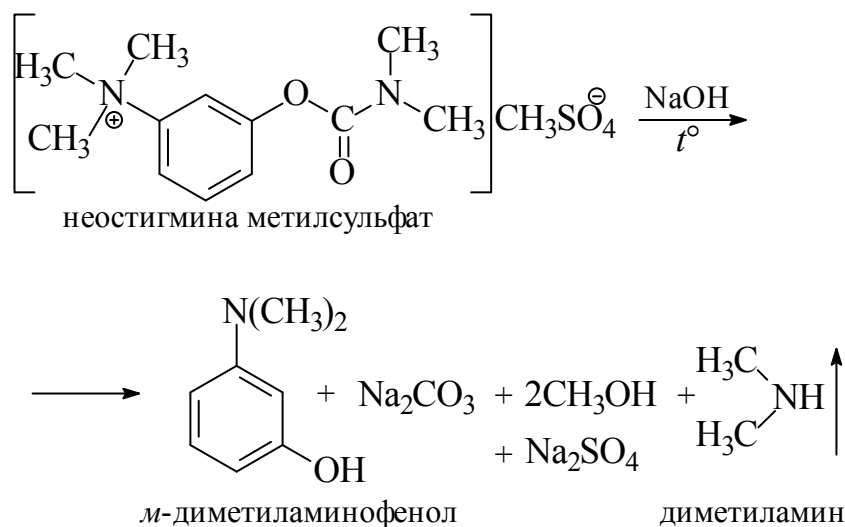
Получают неостигмина метилсульфат синтезом из N,N-диметиланилина по схеме:



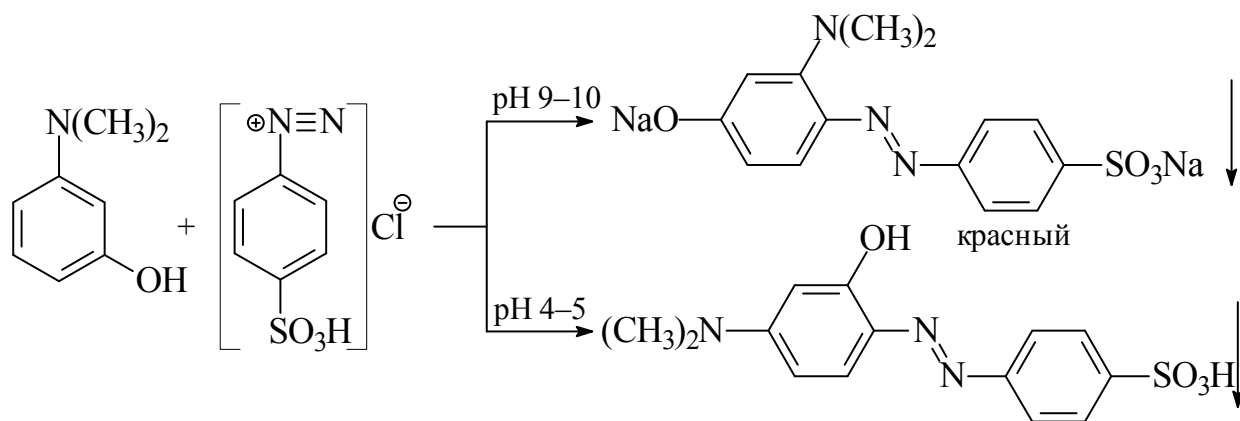
Неостигмина метилсульфат – это белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Гигроскопичен, на свету приобретает розовый оттенок.

$T_{пл} = 144-149^{\circ}\text{C}$. Он очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность этого препарата можно установить по наличию диметилкарбамоильной группы и серы в ионе метилсульфата после щелочного гидролиза 30%-ным раствором NaOH на кипящей водяной бане:



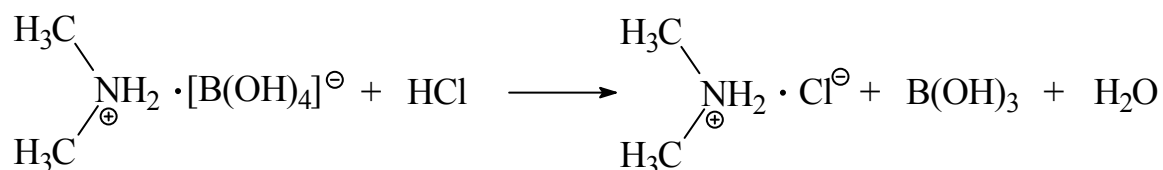
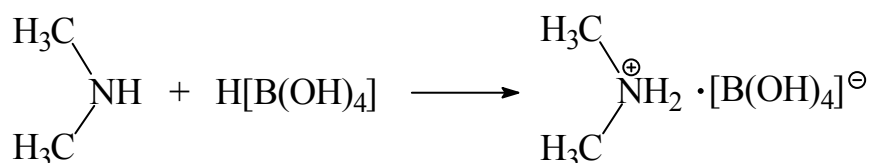
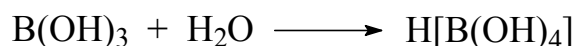
Диметиламин обнаруживают по характерному запаху и посинению влажной лакмусовой бумаги. Сульфат-ион открывают с раствором хлорида бария. м-Диметиламинофенол можно обнаружить реакцией азосочетания с диазотированной сульфаниловой кислотой:



Водные растворы неостигмина нестабильны, поэтому проверка его *чистоты* предусматривает установление наличия светопоглощающих примесей, которые обнаруживаются по оптической плотности 0,5%-ного раствора неостигмина метилсульфата при 294 нм. Оптическая плотность не должна превышать 0,15.

Количественное определение основано на оценке выхода диметиламина при щелочном гидролизе неостигмина метилсульфата. Для этого гидролиз

30%-ным раствором NaOH проводят в колбе Кьельдаля с одновременной отгонкой образующегося диметиламина в приемник, содержащий раствор борной кислоты. Образующийся тетрагидроборат диметиламина титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор – метиловый красный):

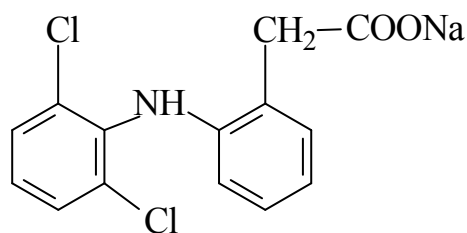


Неостигмина метилсульфат хранят по списку А в сухом, темном месте, учитывая его гигроскопичность и способность окисляться на воздухе.

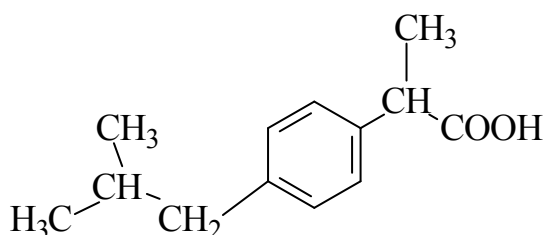
Применяют в качестве антихолинэстеразного и антимиастенического средства, антагониста курареподобных лекарственных веществ. В глазной практике и миастении применяют в виде растворов.

5. Производные фенилуксусной и фенилпропановой кислот

К числу нестероидных противовоспалительных средств относятся замещенные алифатических кислот – уксусной и пропионовой. Наиболее известные – *диклофенак* (1) – замещенное фенилуксусной кислоты и *ибупрофен* (2) – замещенное фенилпропановой кислоты:

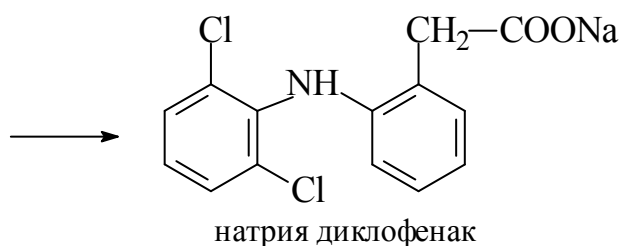
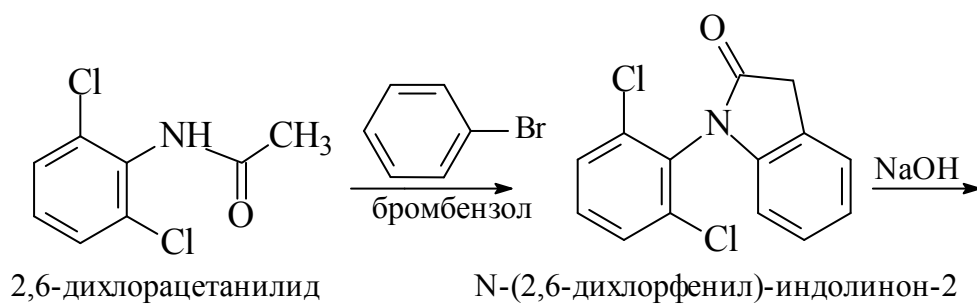


1

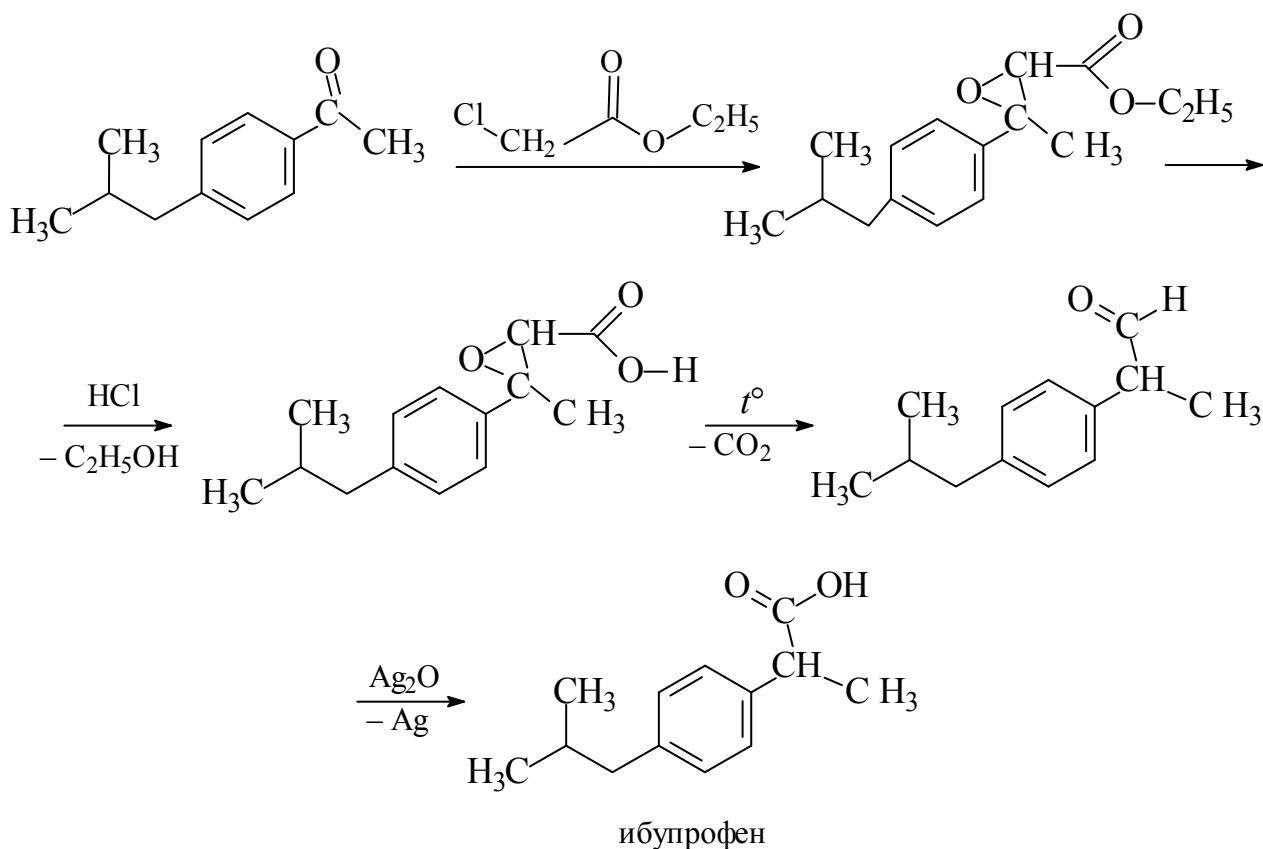


2

Оба эти вещества получают синтезом. Натриевую соль *диклофенака* синтезируют из *2,6-дихлорацетанилида* и *бромбензола*. Образующееся гетероциклическое соединение подвергают гидролизу:



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

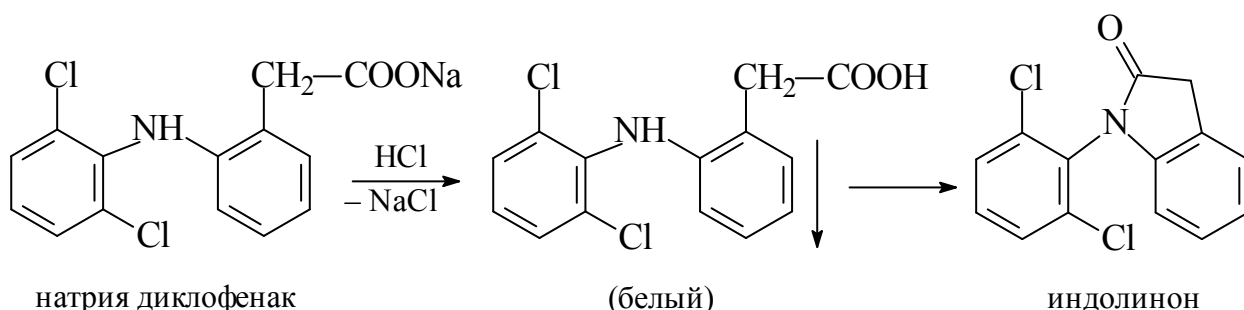


Натрия диклофенак (*ортофен*) представляет собой белый кристаллический порошок с кремовым оттенком без запаха. Мало растворим в воде, легко – в этаноле и метаноле, нерастворим в хлороформе.

Ибупрофен – белый или почти белый кристаллический порошок с характерным запахом. $T_{пл} = 75-77,5^{\circ}\text{C}$. Легко растворим в органических растворителях (этанол, эфир, хлороформ), нерастворим в воде.

Для определения подлинности этих препаратов используют реакции солеобразования и комплексообразования. Так, при добавлении к нейтральному раствору натрия диклофенака по 2 капли растворов солей тяжелых металлов выпадают окрашенные осадки: с AgNO_3 – белого цвета, с FeCl_3 – желто-коричневый, с CuSO_4 – светло-зеленый. При действии концентрированной серной кислоты кристаллы натрия диклофенака приобретают малиновое окрашивание.

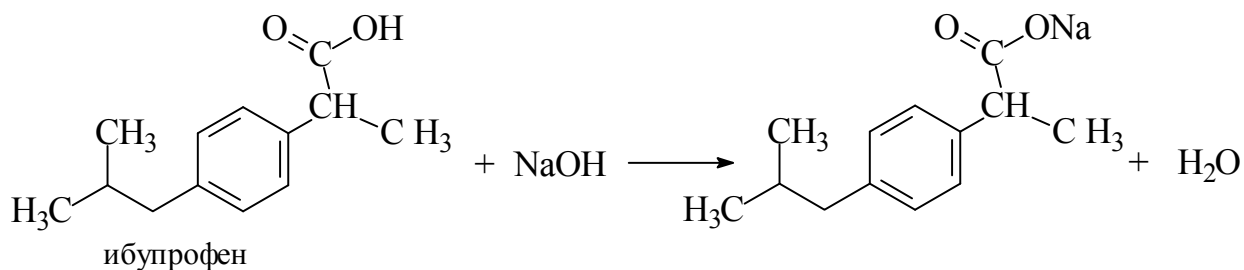
При подкислении водного раствора натрия диклофенака хлороводородной кислотой выпадает белый осадок 2-[2,6-(дихлорфенил)-амино]-фенилуксусной кислоты, которая частично превращается в индолинон:



Подлинность ибупрофена подтверждают по ИК- и УФ-спектрам, хроматографическими методами (ВЭЖХ, ГЖХ, ТСХ на силикагеле).

Испытание на чистоту натрия диклофенака и ибупрофена от примесей промежуточных продуктов синтеза также проводят, используя спектральные и хроматографические методы.

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



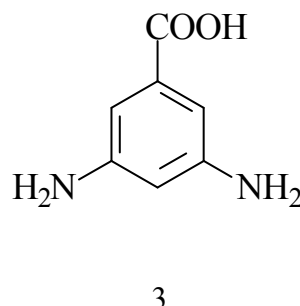
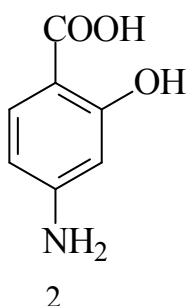
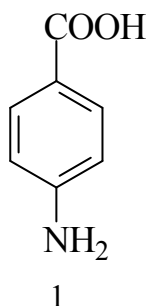
Натрия диклофенак определяют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, используя в качестве титранта 0,1 М раствор хлорной кислоты, а индикатора – кристаллический фиолетовый.

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

Ибупрофен и натрия диклофенак обладают противовоспалительной, анальгезирующей, жаропонижающей активностью. Их применяют в виде таблеток, гелей, мазей и растворов при ревматоидном и других видах артритов, артрозах, а также при болевом синдроме (невралгии, миалгии).

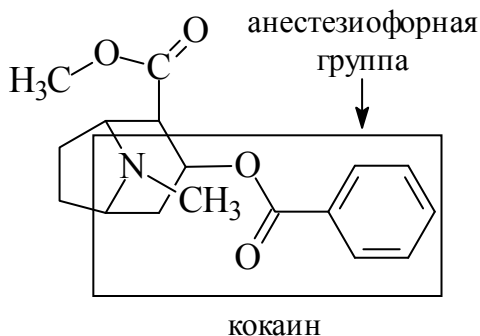
6. Аминокислоты ароматического ряда и их производные

В медицинской практике применяют лекарственные вещества, являющиеся производными *n*-аминобензойной кислоты (1), в том числе ее сложные эфиры, амиды и диметилфенилацетамиды, производные *n*-аминосалициловой кислоты (2), производные 3,5-диаминобензойной кислоты (3):

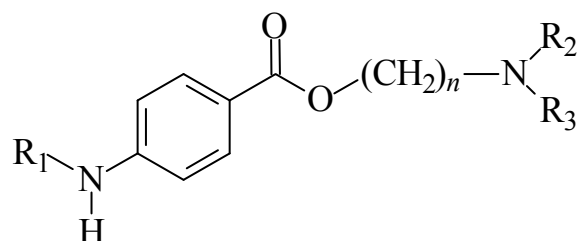


Лекарственные вещества этой группы получают синтезом из толуола, нитро- и аминопроизводных бензола, из бензамида, салициловой кислоты и других ароматических кислот. При этом используют реакции гидрирования нитрогруппы до аминогруппы, окисление метильного радикала до карбоксильной группы, преобразование ее до сложных эфиров, амидов, введение в молекулу различных радикалов.

6.1. Сложные эфиры *n*-аминобензойной кислоты. Их применяют в качестве местноанестезирующих средств. Предпосылкой создания синтетических обезболивающих веществ стало открытие структуры анестезиоформной группы, обуславливающей местный эффект анестезии, в природном алкалоиде *кокаине*:



К сожалению, кокаин обладает не только местноанестезирующим эффектом, но и вызывает пристрастие (кокаинизм), поэтому было синтезировано и исследовано несколько тысяч соединений различных классов, содержащих анестезиоформную группу. Местноанестезирующие вещества влияют на процесс генерации возбуждения и способность блокировать прохождение импульса по нервным волокнам. Наиболее активное действие, но без эффекта привыкания, проявили производные *n*-аминобензойной кислоты общей формулы:



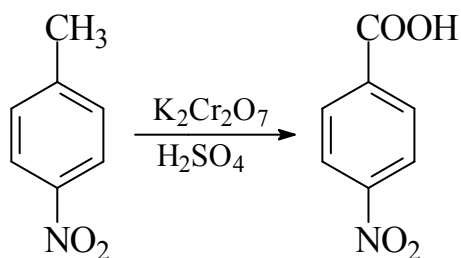
К ним относятся *бензокаин, прокаина гидрохлорид, тетракаина гидрохлорид* (табл. 15).

Таблица 15

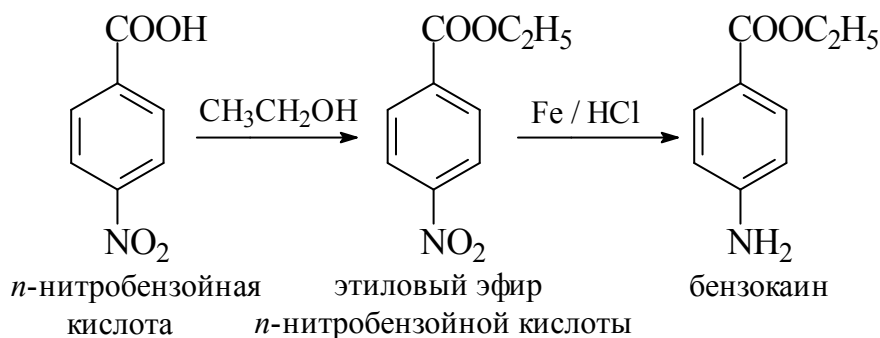
Свойства производных *n*-аминобензойной кислоты

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Бензокаин (анестезин)	<p>этил-4-аминобензоат</p>	Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Вызывает на языке чувство онемения. $T_{\text{пл}} = 89\text{--}92^\circ\text{C}$. Очень мало растворим в воде, легко – в спирте, хлороформе, эфире, трудно растворим в маслах и разведенной HCl
Прокаина гидрохлорид (новокаин)	<p>β-диэтиламиноэтилового эфира <i>n</i>-аминобензойной кислоты гидрохлорид</p>	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Вызывает на языке чувство онемения. $T_{\text{пл}} = 154\text{--}158^\circ\text{C}$. Очень легко растворим в воде, легко – в спирте, мало растворим в хлороформе
Тетракаина гидрохлорид (дикаин)	<p>β-диметиламиноэтилового эфира <i>n</i>-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид</p>	Белый кристаллический порошок без запаха. $T_{\text{пл}} = 147\text{--}150^\circ\text{C}$. Легко растворим в воде, этаноле, мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире

Эти лекарственные препараты синтезируют из *p*-нитробензойной кислоты, которую получают из *p*-нитротолуола, или ее хлорангидрида:

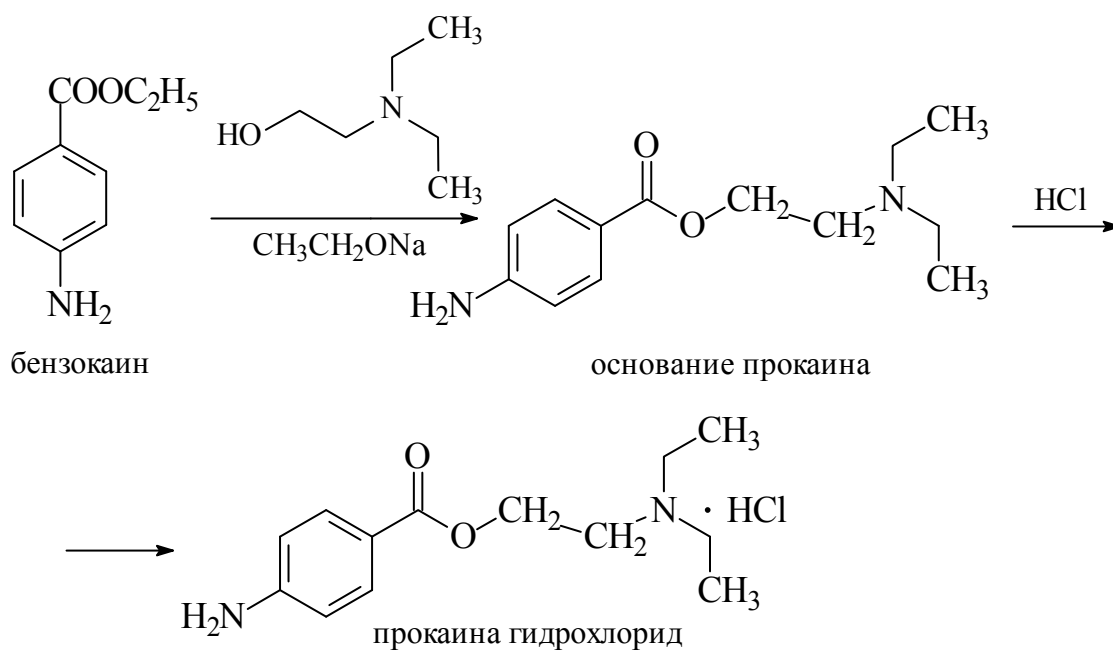


Бензокаин получают путем ацилирования этанола *p*-нитробензойной кислотой с последующим гидрированием нитрогруппы полученного эфира:



Восстановление можно осуществить и методом каталитического гидрирования на платине при 85°C.

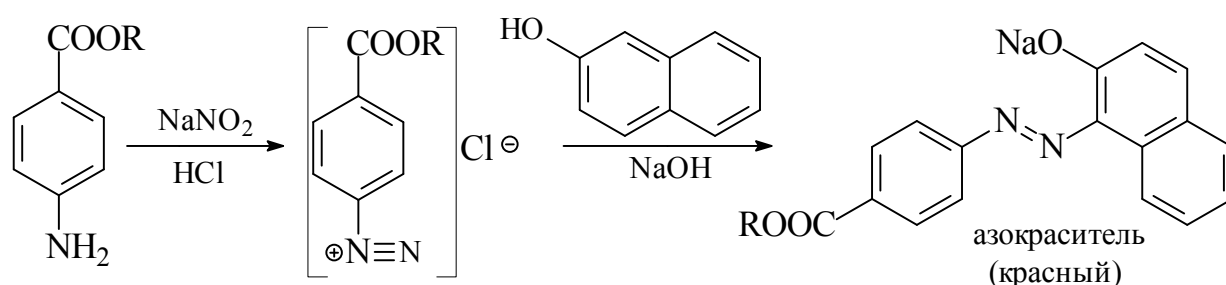
Прокаина гидрохлорид получают методом переэтерификации бензокаина β-диметиламиноэтанолом в присутствии алкоголята натрия и последующего подкисления:



Синтез *тетракаина* выполняется по аналогичной схеме из *n*-аминобензоата натрия после алкилирования первичной аминогруппы *бутилбромидом* и этерификации *диметиламиноэтанолом*.

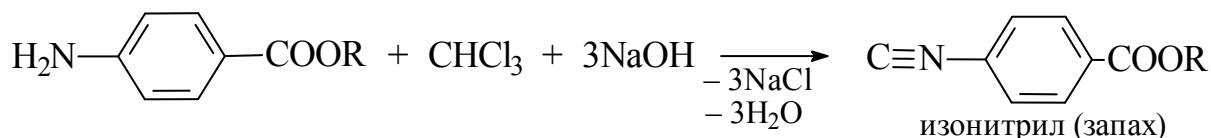
Бензокаин легко отличить от прокаина и тетракаина по растворимости: первый легко растворим в эфире и хлороформе, а солевые формы прокаина и тетракаина практически нерастворимы в этих растворителях.

Подлинность по ФС устанавливают по идентичности снятых и прилагаемых в статье ИК- и УФ-спектров. Кроме спектральных методов НД предлагают для идентификации различные реакции. Одна из них основана на образовании азокрасителя при наличии в бензольном кольце первичной аминогруппы. Бензокаин и прокаина гидрохлорид после диазотирования и добавления β -нафтола образуют азокраситель красного цвета:

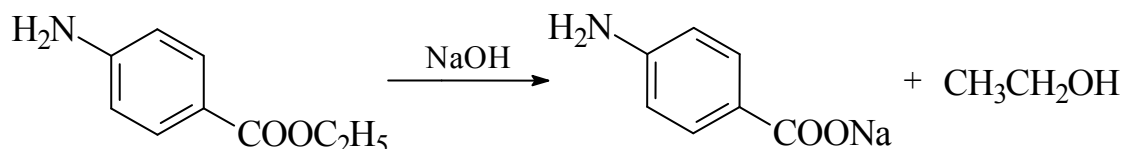


Тетракаин этой реакции не дает, так как содержит вторичную аминогруппу.

Будучи первичными аминами анестезин и новокаин дают изонитрильную пробу – при действии хлороформа и спиртового раствора гидроксида натрия образуют изонитрилы, имеющие тошнотворный запах:

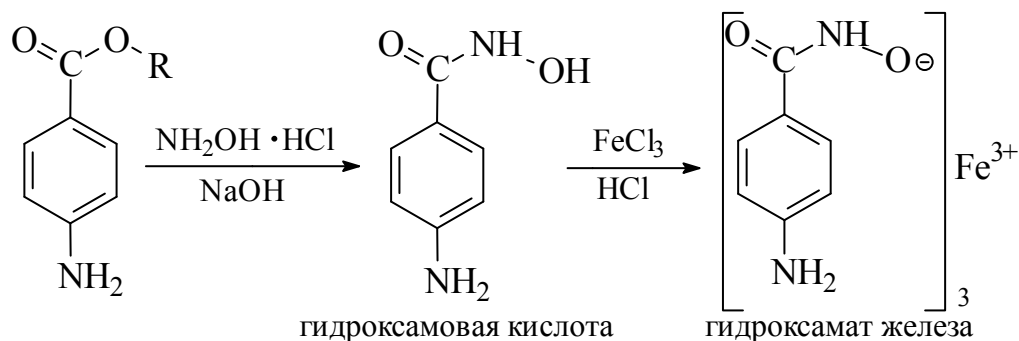


Анестезин, новокаин и дикаин – эфиры аминокислоты, легко гидролизуются в кислой и щелочной среде. Образующиеся после гидролиза вещества открывают соответствующими реакциями. Например, этиловый спирт, образующийся при гидролизе анестезина, йодоформной реакцией:



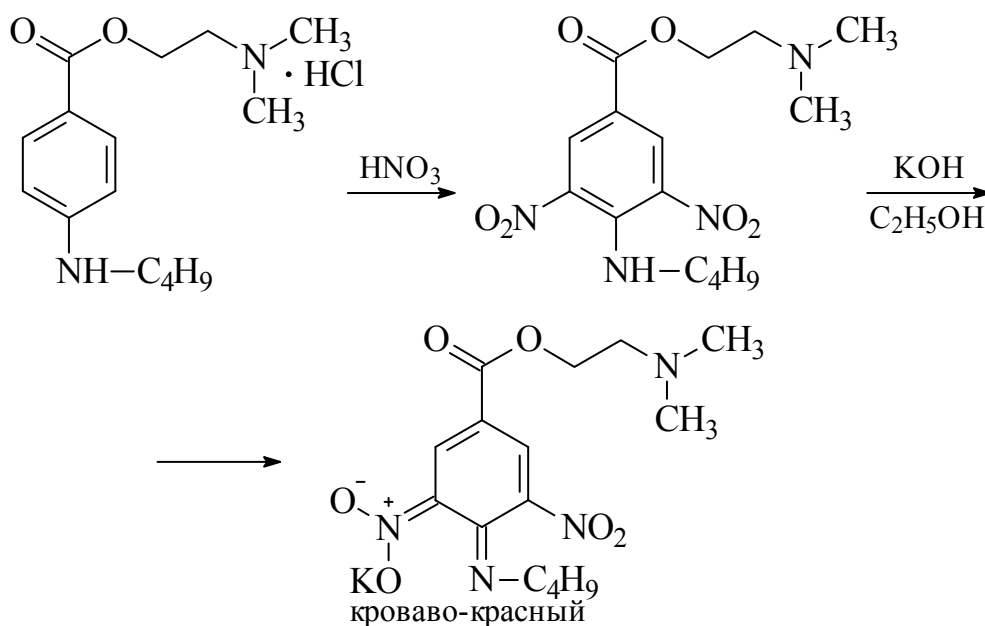
Эфиры *n*-аминобензойной кислоты обнаруживаются гидроксамовой пробой. Для этого на анестезин или новокаин действуют солянокислым гидрок-

силамином в щелочной среде, после чего подкисляют кислотой хлороводородной и добавляют раствор железа (III) хлорида. Образуются гидроксаматы железа (III) красно-бурого (у бензокаина) и вишневого (у прокаина) цвета.



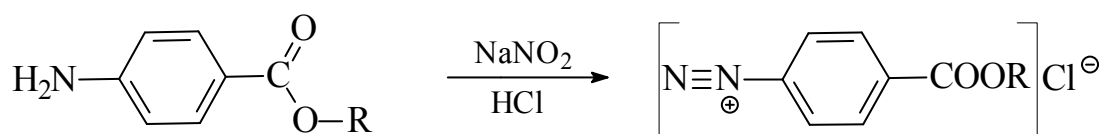
Гидроксамовая реакция очень чувствительна к pH среды, поэтому, выполняя ее, следует строго соблюдать требования методики.

Дикаин можно отличить от новокаина и анестезина по продуктам его щелочного гидролиза. При их подкислении выпадает белый осадок *n*-бутил-аминобензойной кислоты, который растворяется в избытке хлороводородной кислоты. В отличие от бензокаина и прокаина тетракаина гидрохлорид образует ортохиноидное соединение кроваво-красного цвета, который возникает после нейтрализации продуктов нитрования дикаина азотной кислотой:

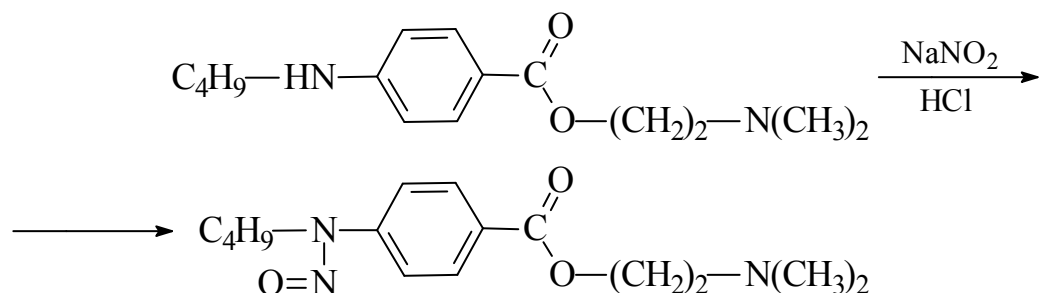


Испытания на чистоту рассматриваемых препаратов сводится к обнаружению примесей исходной *n*-аминобензойной кислоты и промежуточных продуктов синтеза. Испытания выполняют методом ТСХ на пластинках, покрытых силикагелем F₂₅₄ или силуфолом марки УФ-254. После хроматографирования пластинки сушат и детектируют в УФ-свете при 254 нм. Испытывают также на микробиологическую чистоту.

Для количественного определения анестезина, новокаина и дикаина рекомендуется нитритометрический метод. Бензокаин и прокаин при действии азотистой кислоты образуют соли диазония:

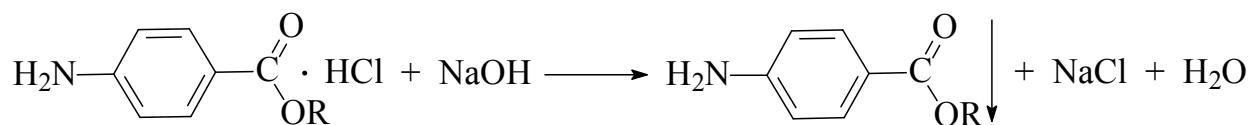


а тетракаин образует N-нитрозосоединение:



Титрование нитритом натрия проводят медленно, так как образование соли диазония идет во времени. В реакционную среду для стабилизации соли диазония добавляют калия бромид, температура – ниже комнатной. В качестве внутреннего индикатора используют тропеолин 00, внешнего – йодкрахмальную бумагу. В точке эквивалентности на йодкрахмальной бумаге выделяется йод, который образует с крахмалом синий комплекс.

Гидрохлориды прокаина и тетракаина можно количественно определить по связанной хлороводородной кислоте методом алкаиметрии. Титрование ведут в присутствии хлороформа, который извлекает выделяющееся основание, переводя его из водной фазы в органическую фазу:



Применяют также бромид-броматометрический и йодхлорометрический методы, основанные на образовании дибром- и дийодпроизводных, а также спектрофотометрические методы по оптической плотности в максимумах поглощения.

Анестезин и новокаин хранят по списку Б, а дикаин – по списку А, в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света. На свету постепенно происходит гидролиз ЛС.

Применяют сложные эфиры *n*-аминобензойной кислоты для местного обезболивания кожи и слизистых оболочек в виде 5–10%-ных мазей, присыпок, растворов, суппозиториев. Бензокаин назначают внутрь в виде таблеток и порошков. Новокаин широко применяется для спинномозговой и инфильтра-

ционной анестезии в виде 0,5%-ных водных растворов. Дикаин значительно активнее новокаина, но и на порядок токсичнее его, поэтому он и отнесен к списку А. Дикаин назначают главным образом для поверхностной анестезии в глазной и оториноларингологической практике в виде 2%-ных растворов, а также для перидуральной анестезии в виде 0,3%-ных растворов.

6.2. Производные диметилфенилацетамида. Кроме эфиров *n*-аминобензойной кислоты местноанестезирующую активность проявляют и производные *диметилфенилацетамида*. Среди них гидрохлориды *тримекаина* ($R_1=CH_3$; $R_2=CH_2N(C_2H_5)_2$), *лидокаина* [$R_1=H$; $R_2=CH_2N(C_2H_5)_2$], *бупивакаина* ($R_1=H$; $R_2=1\text{-бутил-2-пиперидинил}$) (см. табл. 16).

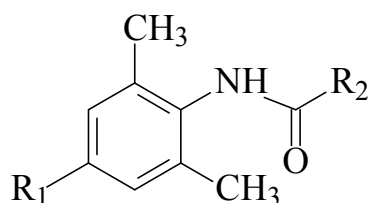
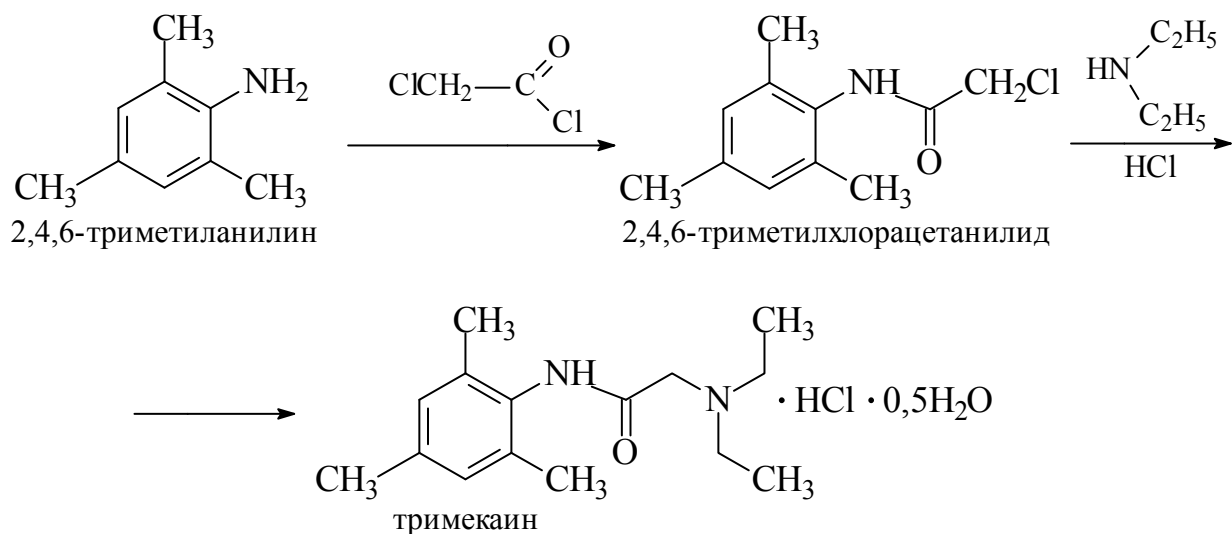


Таблица 16

Свойства производных диметилфенилацетамида

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Тримекаина гидрохлорид	<p>2-(диэтиламино)-N-2',4',6'-триметилфенилацетамида гидрохлорида гемигидрат</p>	Белый или со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. $T_{пл} = 139\text{--}142^\circ\text{C}$. Очень легко растворим в воде, легко – в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире
Лидокаина гидрохлорид	<p>2-диэтиламино-2',6'-ацетоксилидида гидрохлорида моногидрат</p>	Белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха. $T_{пл} = 74\text{--}79^\circ\text{C}$. Очень легко растворим в воде, легко – в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире
Бупивакаина гидрохлорид	<p>1-бутил-N-2',6'-диметилфенил-2-пиперидинкарбоксамида гидрохлорида моногидрат</p>	Белый кристаллический порошок со специфическим запахом. $T_{пл} = 248^\circ\text{C}$ (с разложением). Легко растворим в воде и этаноле, мало растворим в хлороформе и ацетоне

Имея много общего в химической структуре, эти вещества получают по схеме, аналогичной синтезу тримекаина:

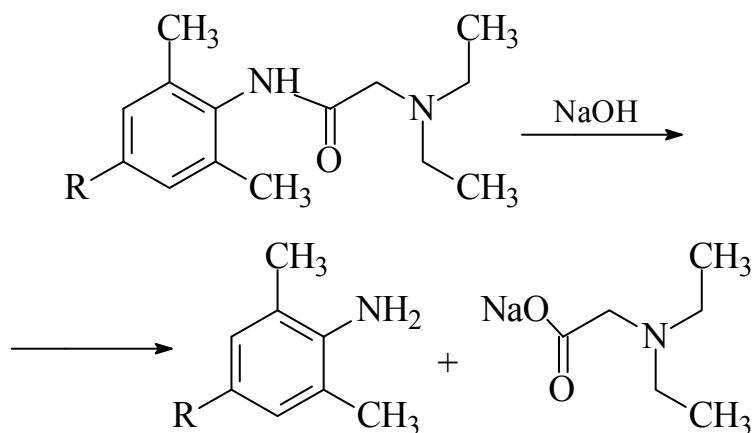


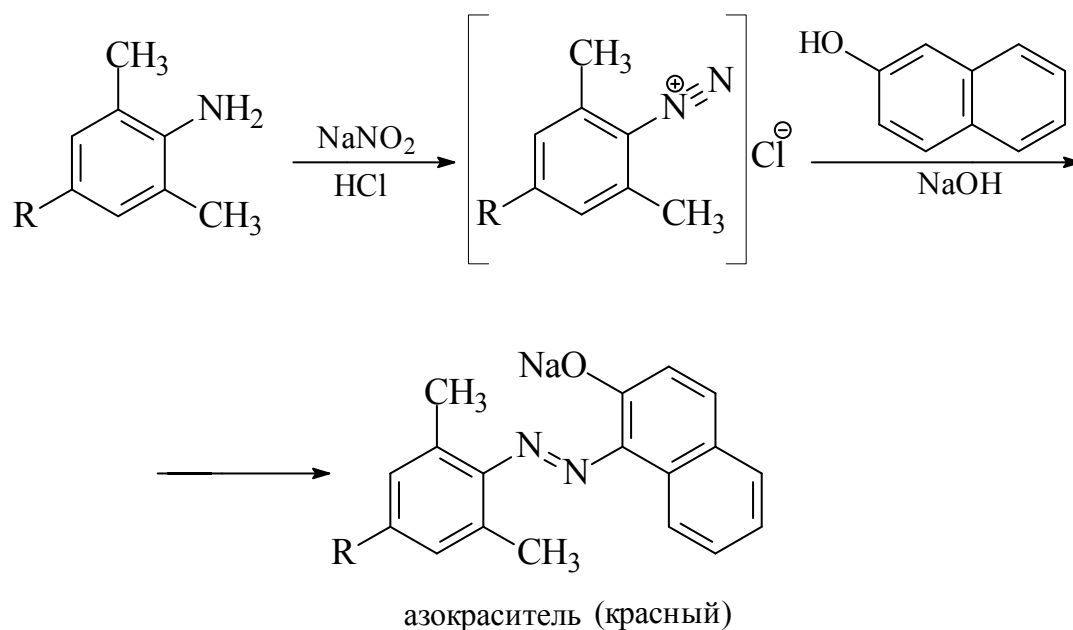
Установить подлинность лидокаина, тримекаина и бупивакаина можно по их ИК- и УФ-спектрам, которые прилагаются к их ФС.

Подлинность тримекаина гидрохлорида можно установить по цветным реакциям. Так, с раствором ацетата меди он дает зеленое окрашивание; при нагревании с реактивом Марки – красное; с концентрированной серной кислотой и пергидролем – кроваво-красное окрашивание.

Лидокаина гидрохлорид переводят, действуя щелочью, в аминокформу, растворяют в этаноле и испытывают на подлинность с помощью цветной реакции с раствором хлорида кобальта. Образуется синевато-зеленый осадок. Соль лидокаина и пикриновой кислоты плавится при 230°C.

Подлинность тримекаина и лидокаина гидрохлоридов можно установить по продуктам их щелочного гидролиза – 2,4,6-триметиланилину и 2,6-диметиланилину, которые будучи первичными ароматическими аминами способны диазотироваться и далее сочетаться, образуя азокрасители:





Испытание на *подлинность и количественное определение бупивакаина гидрохлорида* выполняют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Все три препарата являются гидрохлоридами, ионизируются в воде и поэтому дают положительную реакцию на хлорид-ион.

Обнаружение примесей при испытаниях на чистоту проводят методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 или методом ГЖХ.

Количественное определение тримекаина и лидокаина гидрохлоридов выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1 : 20). Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты с индикатором кристаллическим фиолетовым (при титровании лидокаина индикатор – Судан III). Химизм рассмотрен на примере эфедрина гидрохлорида. Кроме неводного титрования применимо также кислото-основное титрование в водной среде по связанной хлороводородной кислоте и аргентометрия по хлорид-иону.

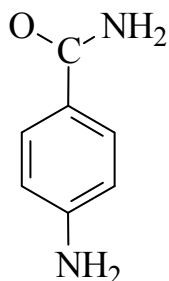
Бупивакаина гидрохлорид, кроме метода ВЭЖХ, количественно определяют методом неводного титрования в среде уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути с индикатором кристаллический фиолетовый.

Все три препарата хранят по списку Б в сухом месте, плотно закрытой таре, предохраняющей от действия света, при комнатной температуре. Они разрушаются даже без доступа света во влажной атмосфере и при повышенной температуре.

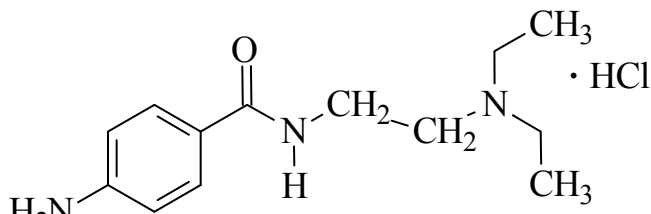
Применяют тримекаина и лидокаина гидрохлориды как вещества для местной анестезии при инфильтратах и проводниковой анестезии в виде растворов. Бупивакаина гидрохлорид – также местноанестезирующее ЛС длительного действия, применяют в виде растворов для инъекций.

7. Производные амида *p*-аминобензойной кислоты

Структурно весьма похожи на производные *p*-аминобензойной кислоты производные ее амида (1), многие из которых также проявляют биологическую активность. Рассмотрим два из них: *прокаина гидрохлорид* (2) и *метоклопрамида гидрохлорид* (3):

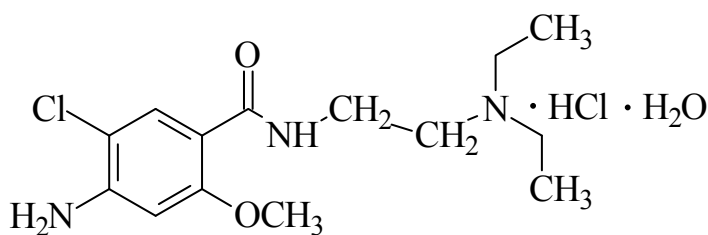


1



2

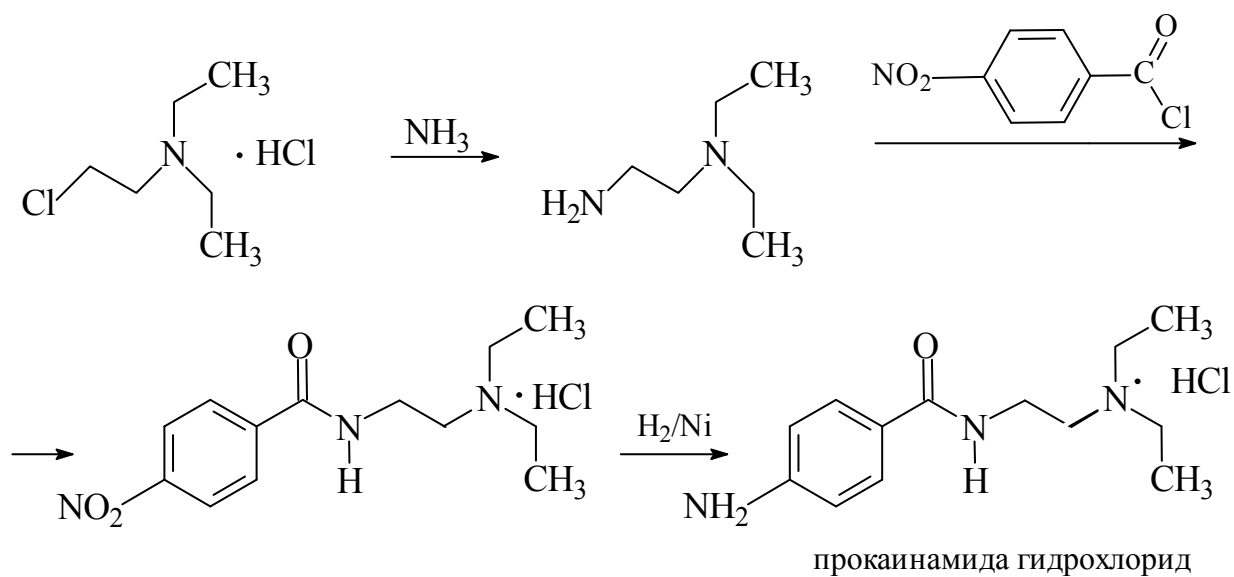
прокаинамида гидрохлорид



3

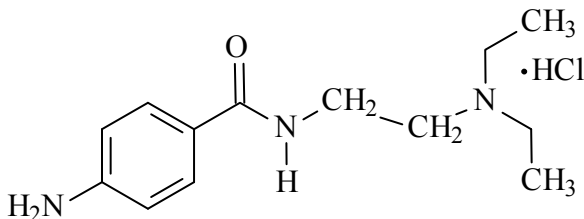
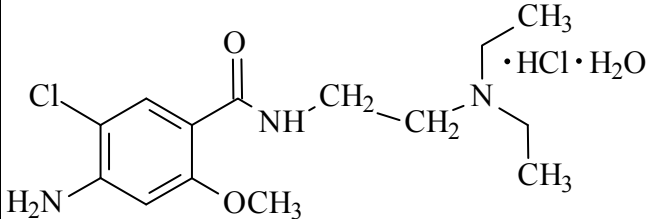
метоклопрамида гидрохлорид

Прокаинамида гидрохлорид синтезируют по схеме:

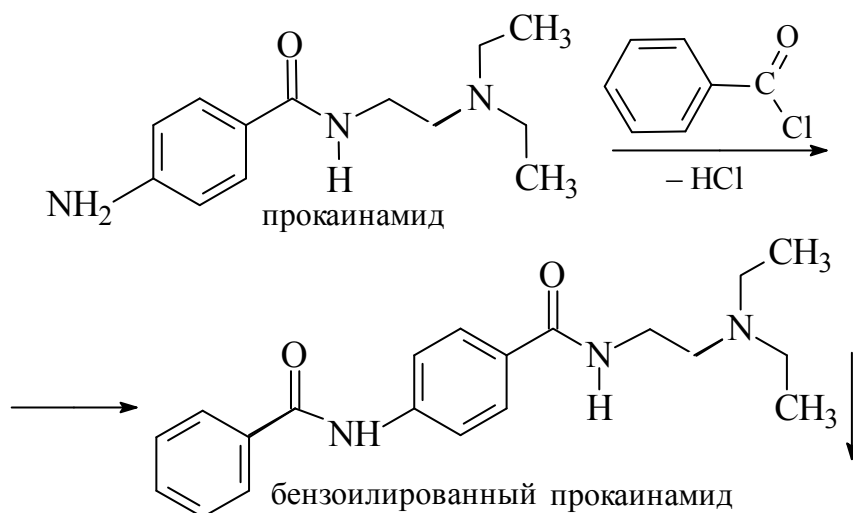


прокаинамида гидрохлорид

Свойства производных амида *n*-аминобензойной кислоты

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Прокаинамида гидрохлорид	 <p>β-диэтиламиноэтиламида <i>n</i>-аминобензойной кислоты гидрохлорид</p>	Белый или белый со слегка кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. $T_{пл} = 165-169^{\circ}\text{C}$. Очень легко растворим в воде, легко – в этаноле, мало растворим в хлороформе, нерастворим в эфире
Метоклопромида гидрохлорид	 <p>4-амино-N-[2-(диэтиламино)этил]-2-метокси-5-хлорбензамида гидрохлорида моногидрат</p>	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Очень легко растворим в воде, легко – в этаноле, умеренно – в хлороформе, нерастворим в эфире

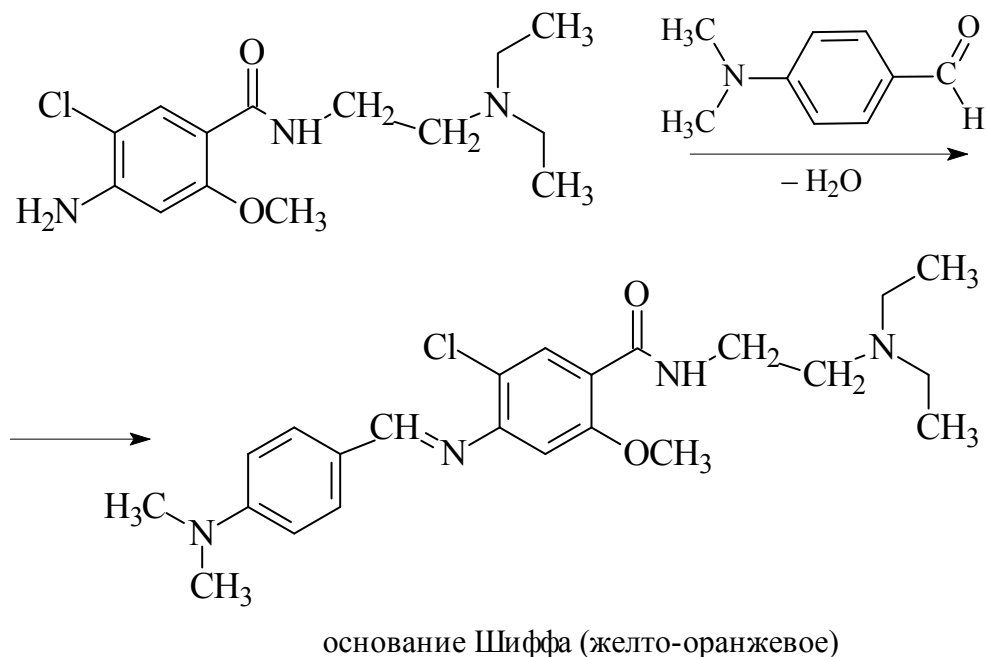
Подлинность этих ЛВ можно установить по их ИК- и УФ-спектрам, которые имеют характерные полосы поглощения, а также химическими реакциями, с помощью которых анализируют производные *n*-аминобензойной кислоты: диазотирование по первичной ароматической аминогруппе и образование азокрасителя, образование дибром- и диiodпроизводных, изонитрилов, продуктов конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом. Как гидрохлориды, они дают положительные реакции на хлорид-ион и выделяют осадки органических оснований при нагревании с гидроксидом натрия. Основание может быть бензоилировано действием бензоилхлорида, что дает кристаллический продукт с $T_{пл} = 185^{\circ}\text{C}$:



По МФ *подлинность прокаинамида гидрохлорида* подтверждают цветной реакцией с *гексацианоферратом (II) калия*, при нагревании с которым в присутствии HCl образуется светло-зеленый осадок.

Прокаинамида гидрохлорид отличают от прокаина реакцией с ванадатов аммония. Прокаин не реагирует с NH_4VO_3 , в то время как прокаинамида гидрохлорид в концентрированной серной кислоте дает с ванадатов вишнево-красное окрашивание.

Метоклопрамида гидрохлорид с п-диметиламинобензальдегидом образует шиффово основание желто-оранжевого цвета:



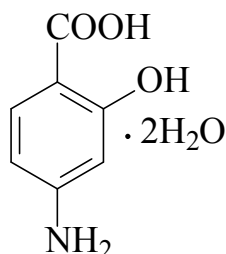
Количественное определение обоих лекарственных веществ выполняют алкалиметрическим методом в водной среде, оттитровывая связанную хлороводородную кислоту, или аргентометрическим методом по хлорид-иону. В лекарственных формах прокаина гидрохлорид количественно определяют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 278 нм, используя воду в качестве растворителя.

Хранят оба лекарственных вещества по списку Б в герметичной таре, в сухом, темном месте, чтобы не допустить гидролиза.

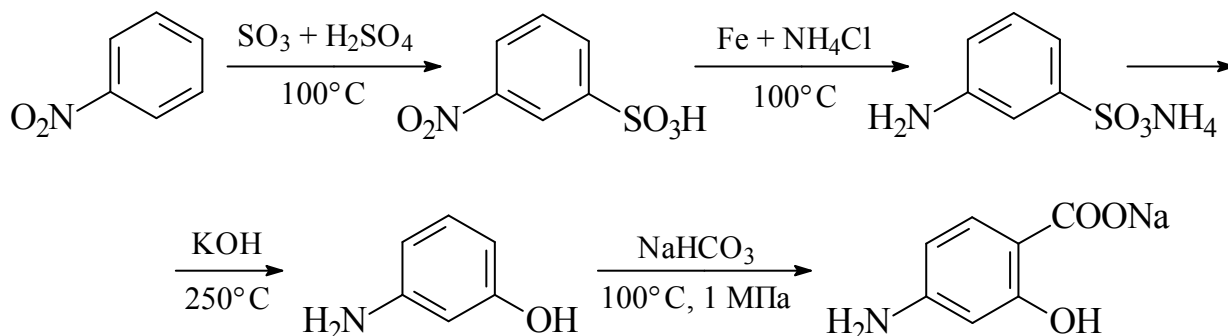
Несмотря на близкое химическое строение, по фармакологическому действию прокаинамида и метоклопрамида гидрохлориды различаются между собой. Метоклопрамида гидрохлорид успокаивает икоту и рвоту, вызванными различными причинами (наркоз, беременность и др.). Применяют его в виде таблеток или растворов для инъекций. Прокаина гидрохлорид относится к антиаритмическим лекарственным средствам. Назначают его при расстройстве сердечного ритма в виде таблеток или растворов для инъекций.

8. Производные *p*-аминосалициловой кислоты

В 40-е годы 20-го столетия установили, что *p*-аминосалициловая кислота и ее производные обладают бактерицидной активностью в отношении микобактерий туберкулеза. В медицине широко применяют натрия *para*-аминосалицилат (ПАСК-Na):



Получают ПАСК-Na синтезом из нитробензола, используя реакции сульфирования, восстановления, сплавления со щелочью и карбоксилирование по Кольбе – Шмидту:

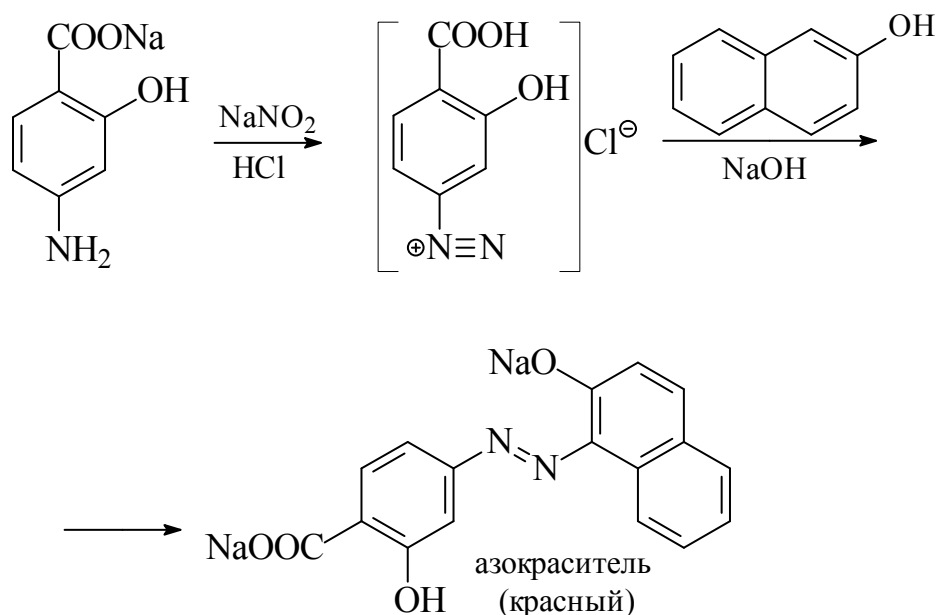


Натриевую соль ПАСК-Na очищают переосаждением из воды и выделяют в виде дигидрата. Натрия *para*-аминосалицилат – белый или белый со слегка желтоватым или розоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. $T_{пл} = 122^\circ\text{C}$. Мало растворим в холодной воде, но хорошо – в горячей. Умеренно растворим в этаноле и практически нерастворим в эфире.

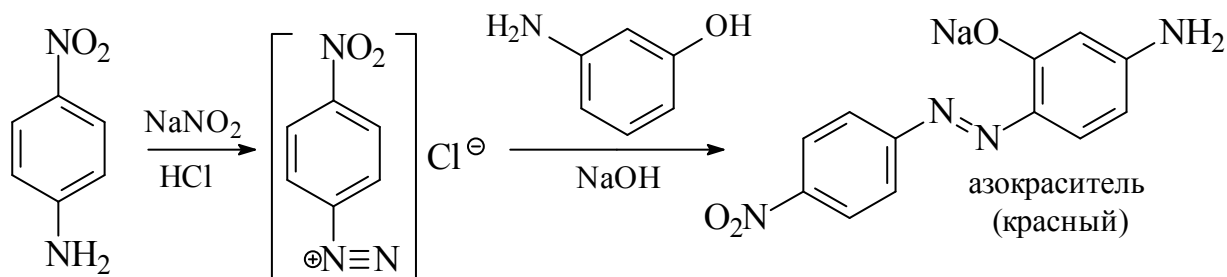
Подлинность ПАСК-Na можно установить по УФ-спектру, который в водном растворе имеет два максимума поглощения при 265 и 299 нм, а также качественными реакциями на обнаружение фенольного гидроксила и ароматической аминогруппы.

При действии бромной воды или бромид-броматной смеси из раствора выделяются белый или желтоватый осадки. С хлороформом и щелочью образуются ауриновые красители желтого цвета. С раствором хлорида железа (III) в кислой среде образуются соли фиолетового цвета, которые остаются в растворенном состоянии не менее 3 ч. Если же в течение этого времени появляется осадок, то это свидетельствует о присутствии примеси фармакологически неактивного *meta*-аминосалицилата натрия.

Натрия *para*-аминосалицилат, имея в молекуле первичную ароматическую аминогруппу, образует с β -нафтолом азокраситель красного цвета:



При испытании *на чистоту* натрия *para*-аминосалицилата устанавливают наличие примеси *m*-аминофенола – промежуточного продукта синтеза. Для этого *m*-аминофенол экстрагируют диэтиловым эфиром и определяют его допустимое количество с помощью реакции азосочетания с диазотированным *p*-нитроанилином:



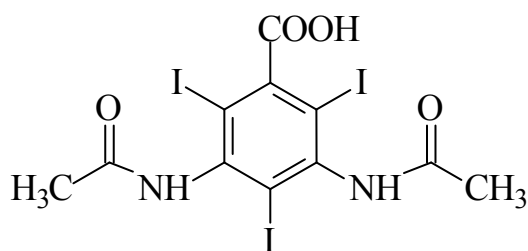
Для *количественного определения* натрия *para*-аминосалицилата ФС рекомендует *нитритометрию* с внешним индикатором (йодкрахмальная бумага) или *броматометрический* (йодхлорометрический) методы, рассмотренные при определении производных *p*-аминобензойной кислоты. Для этого ЛВ известен и спектрофотометрический метод анализа в водном растворе при длине волны 265 нм.

Хранят натрия *para*-аминосалицилат в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте, чтобы не допустить образования примесей при разложении.

Выпускают в виде таблеток, которые назначают по 2–3 г для лечения различных форм туберкулеза.

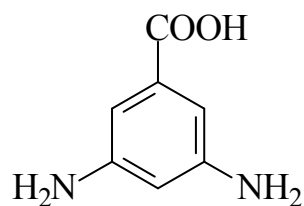
9. Производные *m*-аминобензойной кислоты

В медицинской практике используют кислоту амидотризоевую (1) – производное *m*-аминобензойной кислоты (2):



кислота амидотризоевая
(3,5-диацетиламино-2,4,6-трийод-
бензойная кислота)

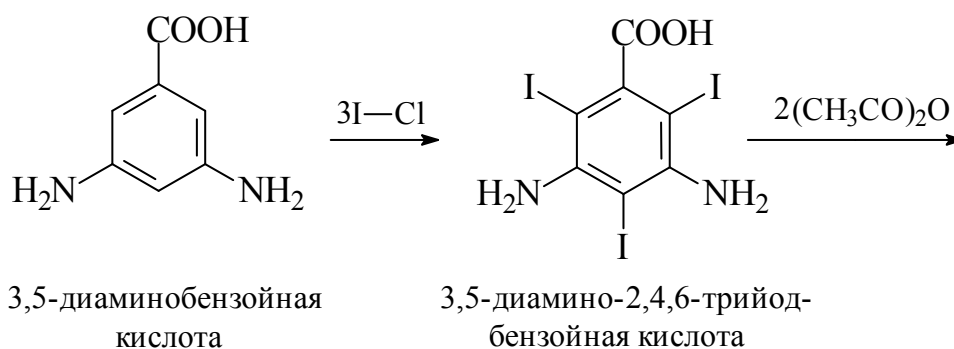
1



3,5-диаминобензойная
(*m*-аминобензойная)
кислота

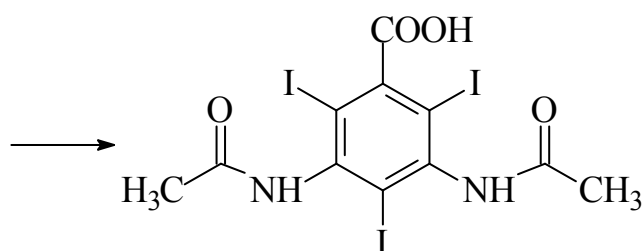
2

Кислоту *амидотризоевую* получают из 3,5-диаминобензойной кислоты по схеме, включающей *йодирование и ацилирование* аминогрупп:



3,5-диаминобензойная
кислота

3,5-диамино-2,4,6-трийод-
бензойная кислота



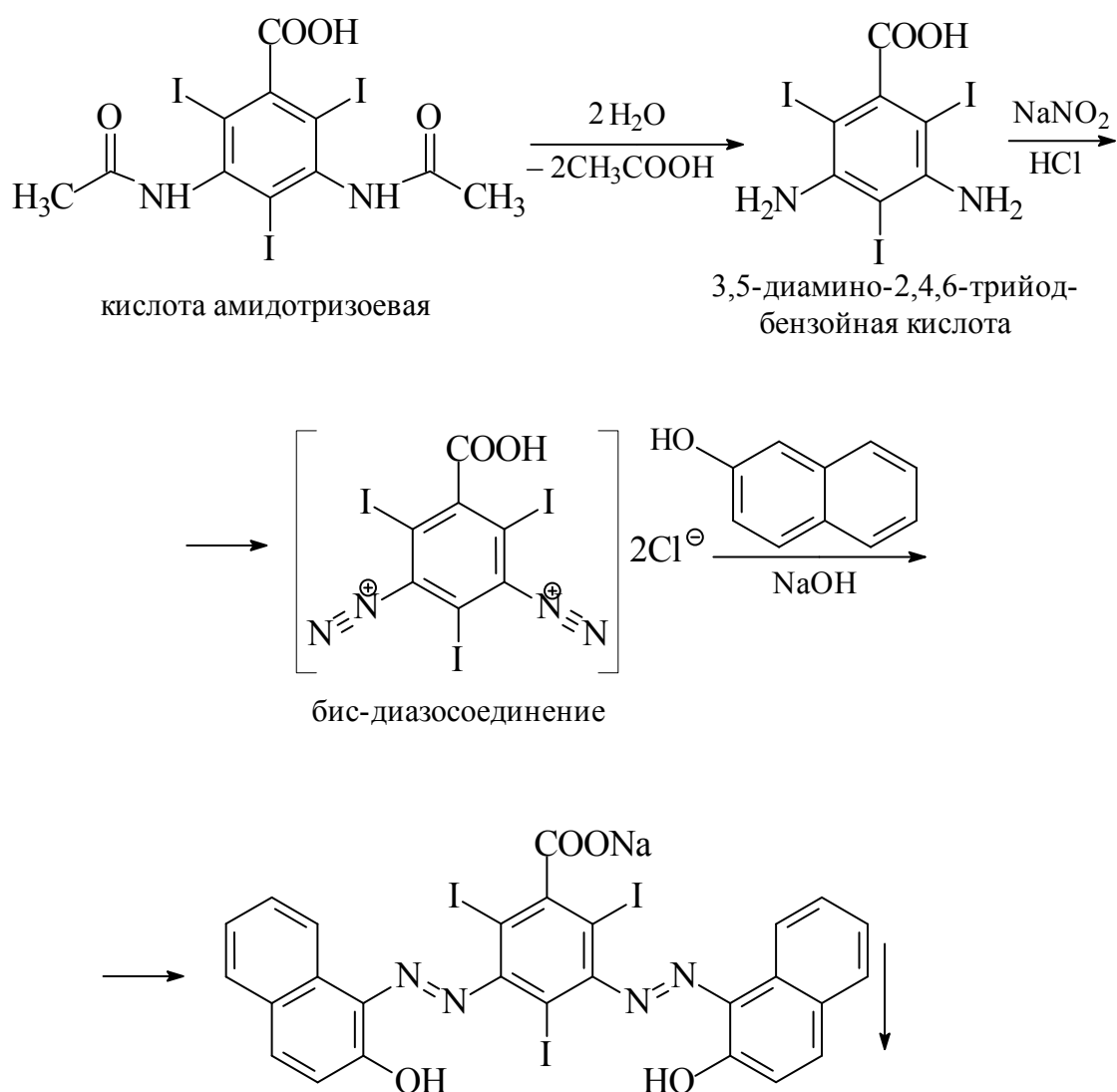
кислота амидотризоевая
(3,5-диацетиламино-2,4,6-трийод-
бензойная кислота)

На основе *кислоты амидотризоевой* готовят два лекарственных препарата: *триомбрин* и *триомбраз*. Триомбрин – белый кристаллический порошок без запаха. Плавится при 260°C с разложением. Легко растворим в растворах едких щелочей, мало – в этаноле, очень мало – в воде, практически нерастворим в хлороформе и эфире.

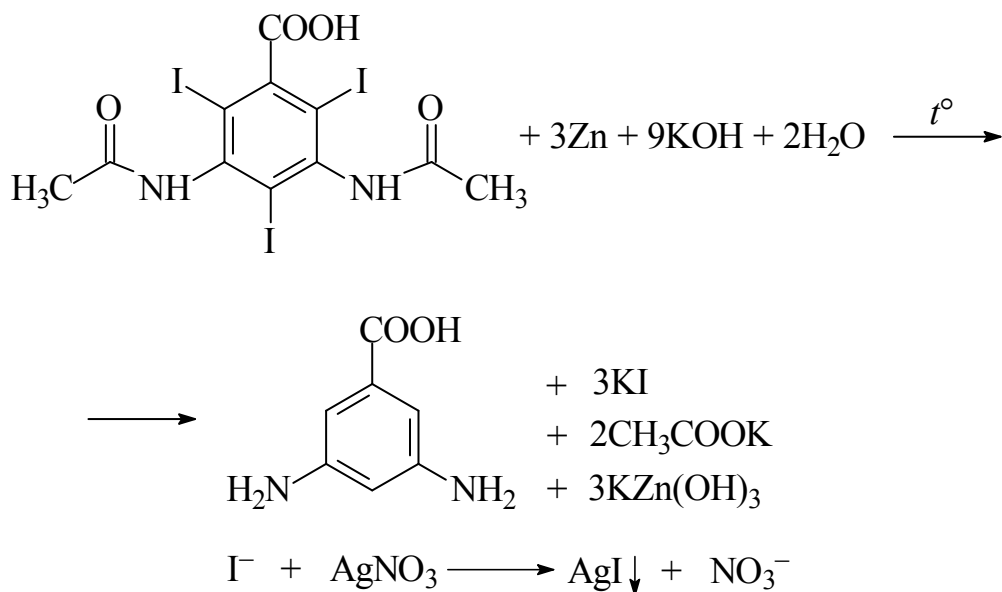
Триомбраст – это 60%-ный или 76%-ный водный раствор смеси натриевой и метилглюкаминовой солей амидотризоевой кислоты и динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты. Триомбраст представляет собой прозрачную, бесцветную или слегка желтоватую жидкость с pH 6,5–7,7.

Подлинность кислоты амидотризоевой подтверждают по ИК-спектру и по УФ-спектру в 0,1 М растворе NaOH (максимум при длине волны 238 нм).

По МФ подлинность кислоты амидотризоевой устанавливают по красно-фиолетовому осадку, образующемуся при азосочетании бис-дiazосоединения с β-нафтолом. Перед диазотированием кислоту гидролизуют для снятия ацильных групп:



Для обнаружения йода кислоту амидотризоевую кипятят в колбе с обратным холодильником в растворе NaOH и в присутствии цинковой пыли. Образовавшийся йодид-анион обнаруживают реакцией с нитратом серебра по выпадающему желтому творожистому осадку:



Кислота амидотризоевая может содержать *примеси неорганических йодидов и йода*. Испытание на чистоту основано на извлечении этих веществ толуолом, слой которого должен оставаться бесцветным. И даже после добавления 2%-ного раствора нитрита натрия слой толуола не должен окрашиваться в розовый цвет. В триомбране допускается не более 0,02% йодидов в пересчете на кислоту амидотризоевую.

Допустимой примесью являются соединения с открытой (не ацилированной) аминогруппой. Их обнаруживают реакцией диазотирования и образования *азокрасителя с α-нафтолом*. В триомбрине допускается не более 0,015%, а триомбране – не более 0,05% в пересчете на кислоту амидотризоевую.

Количественное определение кислоты амидотризоевой основано либо на оценке ее *кислотных свойств в метаноле*, либо на определении *содержания йода*. Содержание йода в препаратах определяют после разрушения органической части молекулы кислоты амидотризоевой раствором NaOH в присутствии цинковой пыли до образования эквивалентного количества йодид-ионов (см. химизм выше), которые оттитровывают раствором нитрата серебра (индикатор эозинат натрия).

В триомбрине содержание кислоты амидотризоевой можно определить прямым титрованием ее метанольного раствора 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор смешанный – метиленовый синий + метиловый оранжевый) или спектрофотометрически по оптической плотности при длине волны 237 нм в 0,1 М растворе едкого натра.

Хранят препараты кислоты амидотризоевой по списку Б в герметичной таре, защищенной от действия света, чтобы не вызвать разложения с выделением йода.

Применяют в качестве рентгеноконтрастного средства. Триомбраст вводят внутривенно или в полость от 20 до 80 мл при рентгенологическом исследовании сосудов, сердца, почек, мочевыводящих путей.

ЛЕКЦИИ 6, 7

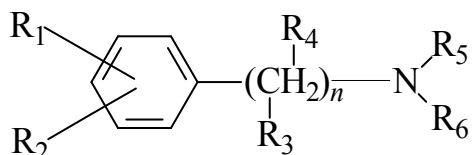
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА АРИЛАЛКИЛАМИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

План лекций:

1. Алкалоиды, производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов.
2. Производные арилгидроксипропаноламинов.
3. Аминодибромфенилалкиламины.
4. Йодированные производные ариалифатических аминокислот.
5. Амидированные производные бензолсульфокислот.
6. Сульфаниламидные лекарственные вещества.

1. Алкалоиды, производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламинов

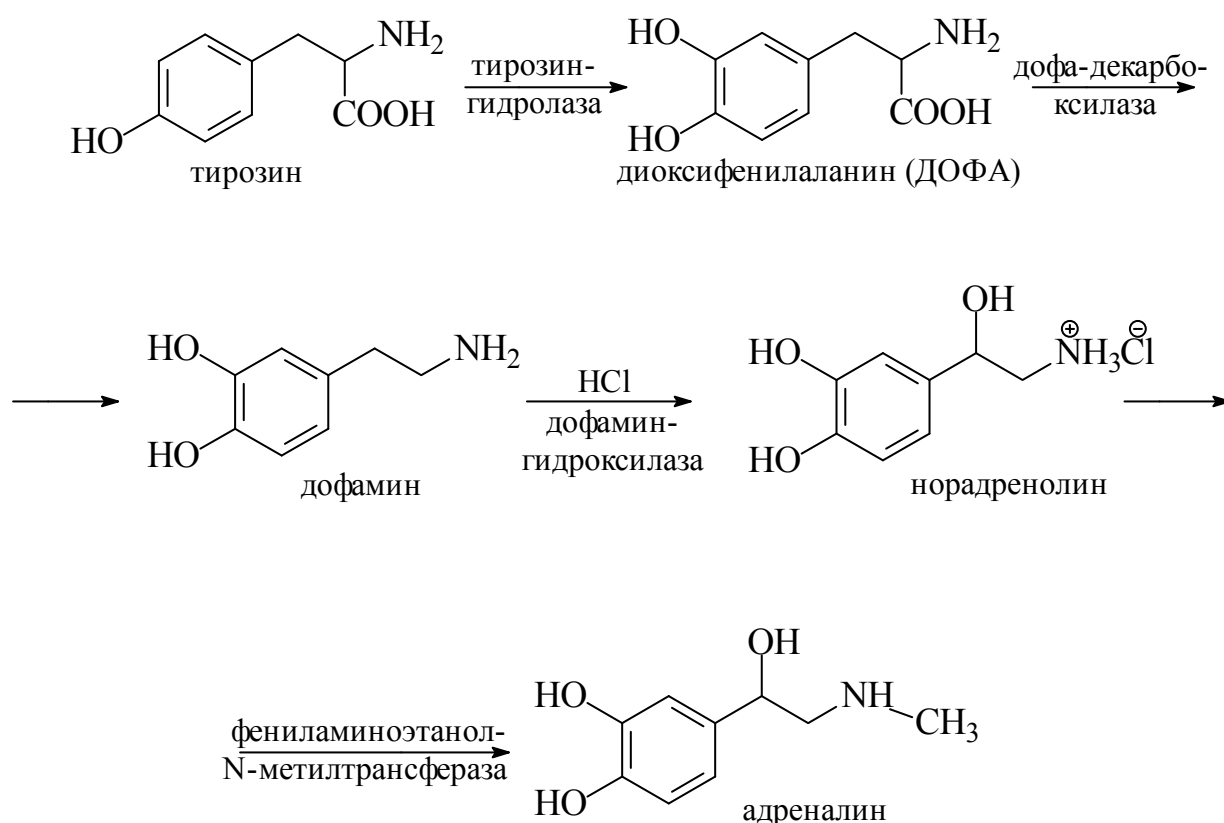
1.1. Общая характеристика алкилариламинов. К производным алкилариламинов относится большая группа лекарственных веществ как природного (алкалоиды, гормоны, антибиотики), так и синтетического происхождения, имеющих общую формулу:



Препараты алкилариламинов оказывают разнообразное фармакологическое действие и делятся на:

- адреномиметические (адреналин, норадреналин, эфедрин);
- β -адреноблокаторы (анаприлин, тимолол, атенолол);
- антибиотики (левомецетин и его производные);
- дофаминергические (дофамин);
- противопаркинсонические (леводопа, карбидопа);
- антигипертензивные (метилдопа);
- гормоны (трийодтиронин, адреналин);
- психомоторные стимуляторы (амфетамин и его производные).

Открытие и создание лекарственных средств на основе производных фенилалкиламинов началось с адреналина, который в 1895 г. был обнаружен в экстрактах надпочечников, а через несколько лет получен синтезом. В организме адреналин образуется из α -аминокислот под действием ферментов:

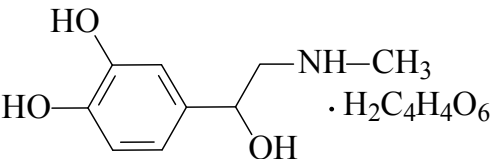
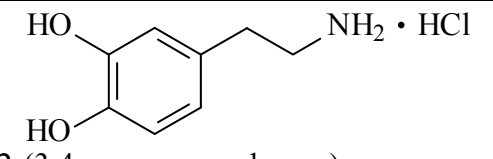
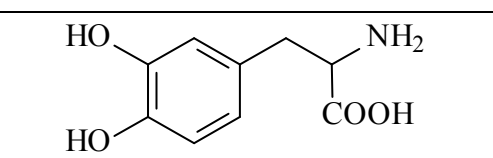
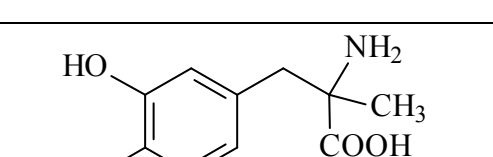
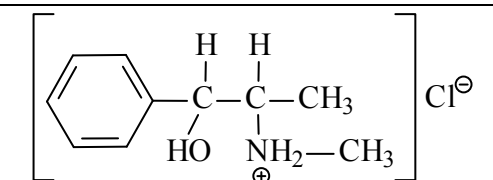
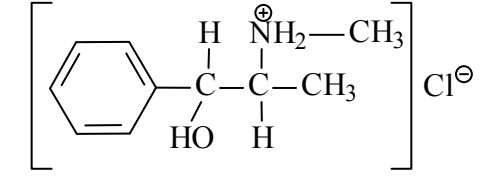


Не только адреналин, но и его предшественники (прекурсоры) – норадреналин, дофамин – являются нейромедиаторами и называются катехоламины, так как являются производными пирокатехина (катехола). Рецепторы катехоламинов есть во всех тканях организма человека. При посредстве нейромедиаторов организм регулирует такие физиологические функции, как частоту и силу сердечных сокращений, расширение или сужение кровеносных сосудов; они стимулируют расщепление углеводов, липидов, белковый обмен. Раскрытие химической структуры катехоламинов и выяснение их роли в организме способствовало синтезу большого числа аналогов, обладающих близкими или измененными физиологическими свойствами (табл. 18).

Таблица 18

Свойства лекарственных веществ группы арилалкиламинов

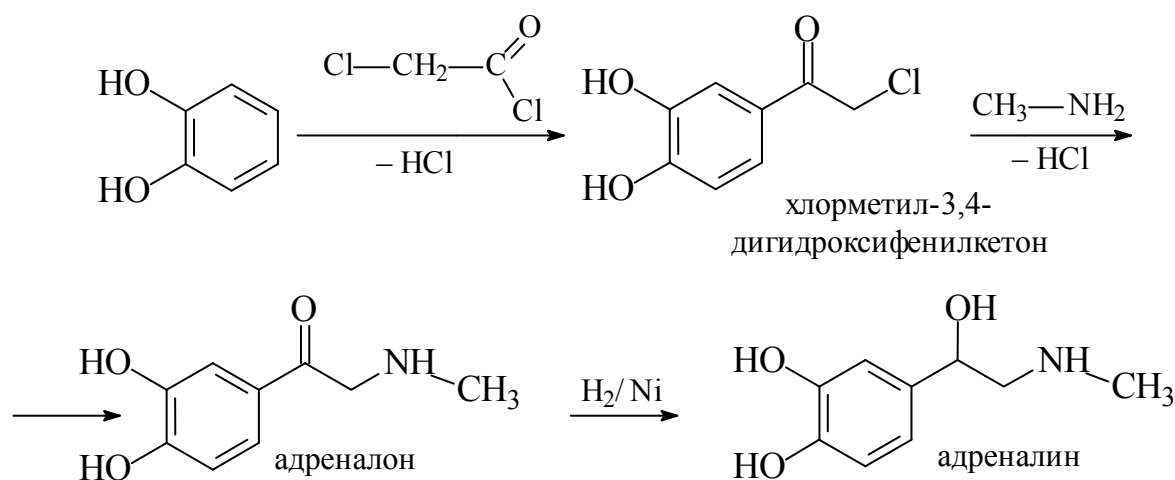
Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Норадреналина гидротартрат (норэпинефрина битарtrat)	<chem>Nc1ccc(O)c(O)c1C(O)C(C(=O)O)C(C(=O)O)O</chem> $\cdot \text{H}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$ L-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-аминоэтанола гидротартрат	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. $T_{\text{пл}} = 100-106^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ от -10 до -12° (2%-ный водный раствор). Легко растворим в воде, мало – в спирте, нерастворим в эфире и хлороформе

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Адреналина гидро- тарtrat (эпинефрин битартрат)	 <p>L-1-(3,4-дигидроксифенил)- 2-метиламиноэтанола гидротартрат</p>	Белый или белый с сероватым оттенком кристаллический порошок без запаха. $T_{пл} = 147-152^{\circ}\text{C}$ (с разложением). Легко растворим в воде, мало – в спирте
Дофамина гидрохлорид	 <p>2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламина гидрохлорид</p>	Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха. $T_{пл} = 245-250^{\circ}\text{C}$ (с разложением). Мало растворим в воде и спирте, нерастворим в эфире и хлороформе
Леводопа	 <p>L-3-(3,4-дигидроксифенил)-2- аминопропановая кислота</p>	Белый или почти белый порошок без запаха. $[\alpha]_D^{20}$ от -160 до -167° (2%-ный раствор в соляной кислоте). Растворим в воде (1:300), мало растворим в спирте, нерастворим в эфире и хлороформе
Метилдофа	 <p>L-3-(3,4-дигидроксифенил)-2-метил- 2-аминопропановая кислота</p>	Белый или желтовато-белый мелкий порошок или кусочки, без запаха. $[\alpha]_D^{20}$ от -25 до -28° (в растворе хлорида алюминия с концентрацией 44 мг/мл). Мало растворим в воде и спирте, нерастворим в эфире и хлороформе
Эфедрин	 <p><i>l</i>-эритро-2-метиламино-1- фенилпропан-1-ола гидрохлорид</p>	Белый кристаллический порошок без запаха. $T_{пл} = 216-221^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20}$ от -33 до -36° (5%-ный водный раствор). Легко растворим в воде, растворим в спирте
Дэфедрин	 <p>D-трео-2-метиламино- 1-фенилпропан-1-ола гидрохлорид</p>	Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. $T_{пл} = 183-186^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20}$ от $+61$ до $+63^{\circ}$ (5%-ный водный раствор). Легко растворим в воде, растворим в спирте

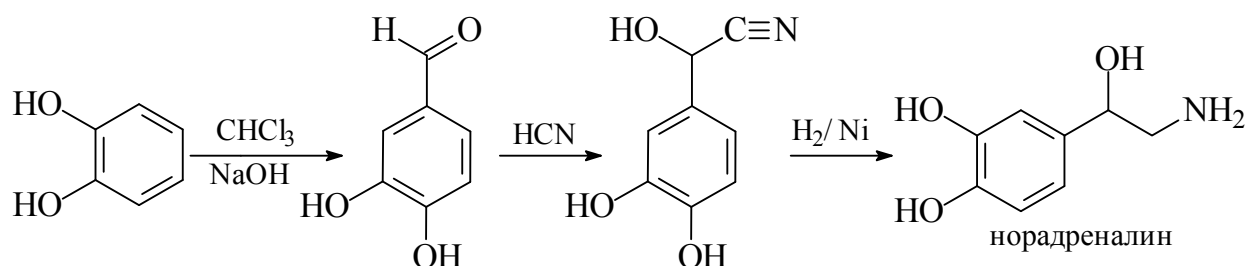
1.2. Катехоламины. Природными источниками катехоламинов служат надпочечники крупного рогатого скота и свиней. Надпочечники состоят из двух слоев: коркового и мозгового. Мозговой слой вырабатывает гормон адреналин, а корковый – около 40 различных гормонов, называемых кортикостероидами. Гормоны из надпочечников извлекают экстракцией 80%-ным этанолом. Денатурированные белки экстракта отфильтровывают, спирт отгоняют, а оставшийся водный раствор обезжиривают петролевым эфиром и подкисляют. Кислый водный раствор экстрагируют дихлорэтаном, в который переходят кортикостероиды; адреналина гидрохлорид остается в водном растворе. Сопутствующие ему вещества удаляют, действуя раствором ацетата свинца. Окончательно адреналин очищают от примесей, последовательно превращая его в адреналин-основание (с помощью раствора аммиака), а затем в адреналин гидротартрат (действием винной кислоты).

Впервые адреналин был выделен русским ученым Н. О. Цибульским в 1895 г., в 1903 г. установлена его химическая структура, подтвержденная в 1904 г. синтезом. Позже выделили норадреналин и дофамин.

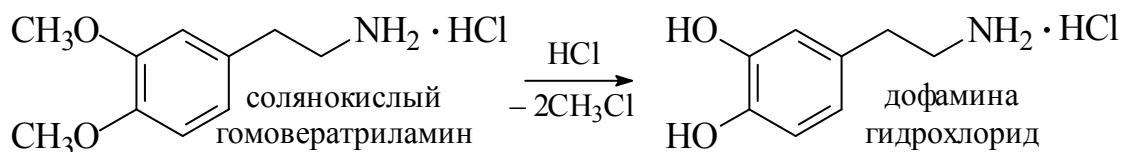
Известны различные способы их синтеза. Прекурсором для синтеза *эпинефрина* может служить *пирокатехин*, который последовательно ацилируют хлорангидридом хлоруксусной кислоты, аминируют метиламином и восстанавливают:



Норэпинефрин также синтезируют из пирокатехина путем последовательного формилирования, цианирования, гидрирования:



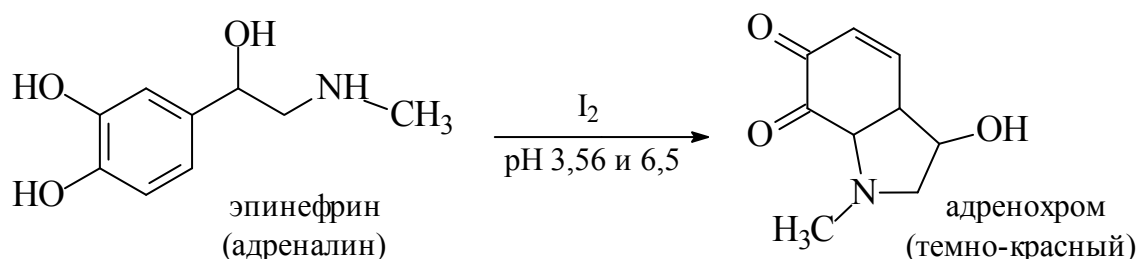
Дофамин получают обработкой солянокислого гомовератриламина хлороводородной кислотой при 100–115°C:



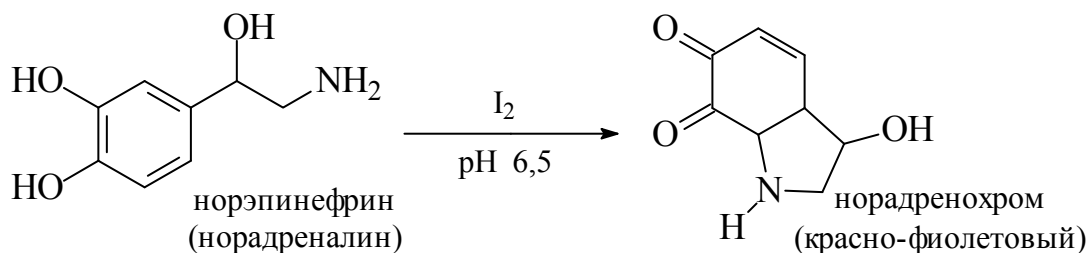
Подлинность катехоламинов может быть подтверждена как ИК-, так и УФ-спектрами, а также качественными реакциями на фенолы (с хлорным железом, азосочетания), на амины (с нингидрином, с 4-аминоантипирином), реакциями окисления (йодатом калия, йодом, реактивом Фелинга).

Для испытания подлинности ФС рекомендует общую цветную реакцию с раствором хлорида железа (III). Дофамин, эpineфрин, норэpineфрина битартрат образуют с этим реактивом изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее от капли раствора аммиака в вишнево-красное, так как изменение pH среды вызывает изменение состава окрашенного комплекса.

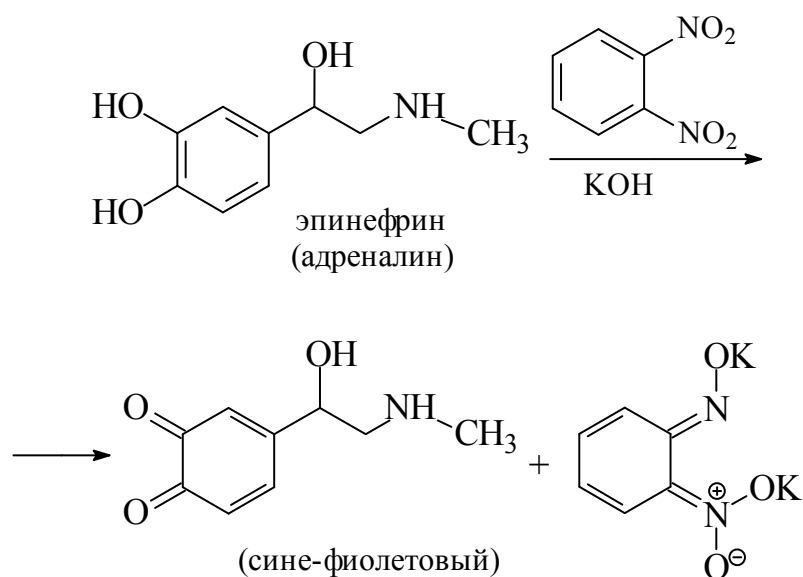
Реакцией окисления йодом можно отличить эpineфрин и норэpineфрин. Последний окисляется 0,1 М раствором йода и в кислой среде (pH 3,56), и в нейтральной (pH 6,5), образуя темно-красный адренохром:



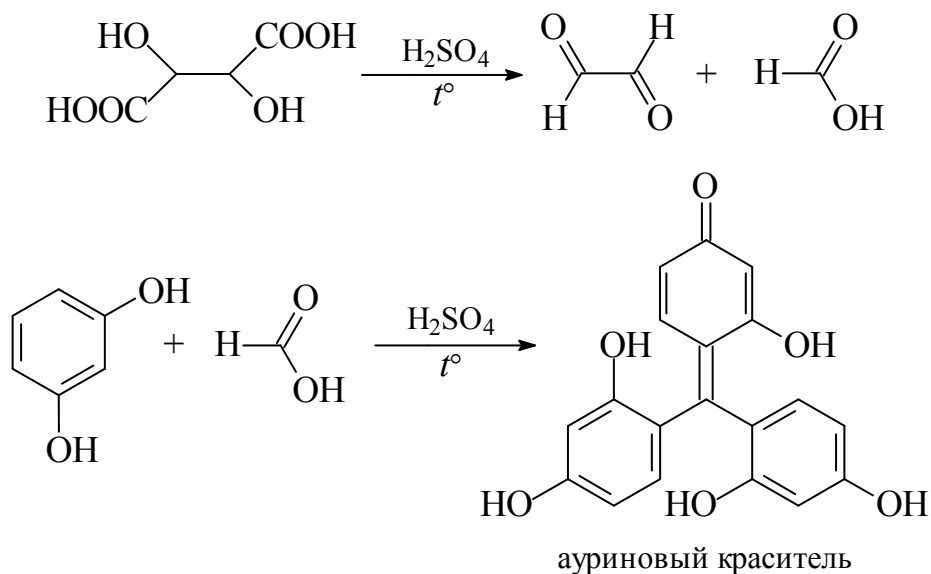
Окраска, появившаяся при pH 3,56, сохраняется и после добавления 0,1 М раствора тиосульфата натрия (pH 6,5). Норэpineфрин образует красно-фиолетовый норадренохром только в нейтральной среде (pH 6,5):



Эpineфрин и норэpineфрин восстанавливают серебро из аммиачного раствора, дают положительную реакцию с реактивом Фелинга, окисляясь при этом до орто-хинонов. К этому же типу относится и цветная реакция с 1,2-динитробензолом в щелочной среде, в результате которой образуются окрашенные в сине-фиолетовый цвет соединения о-хиноидной структуры:



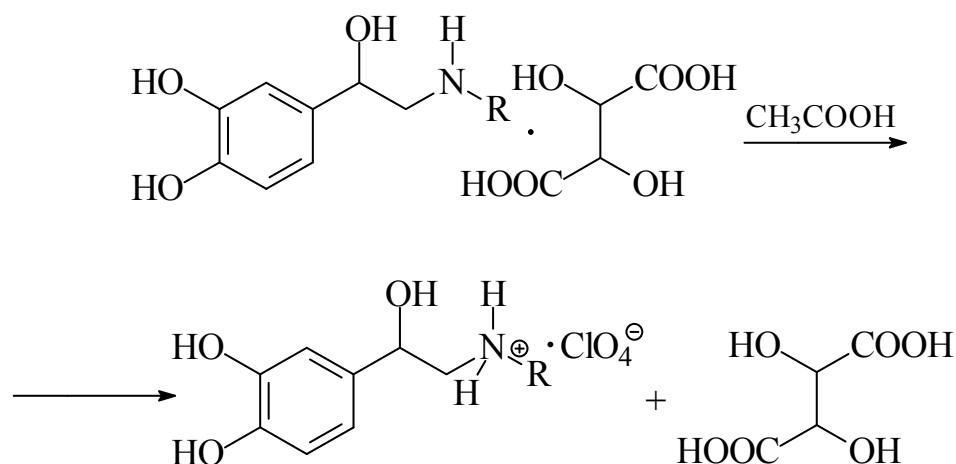
Дофамин гидрохлорид можно обнаружить по хлорид-иону, а эпинефрина и норэпинефрина битартраты – по остатку винной кислоты. Для этого катехоламины нагревают с концентрированной серной кислотой в присутствии резорцина. При этом винная кислота разлагается на глиоксаль и муравьиную кислоту, которая конденсируется с резорцином, образуя ауриновый краситель:



Чистоту дофамина проверяют на примесь гомовератриламина, содержание которого не должно превышать 0,8%. Испытание проводят методом ТСХ на пластинках с порошковой целлюлозой.

В эпинефрине и норэпинефрине определяют допустимое количество промежуточного продукта синтеза – адренолона и норадренолона. Содержание кетона устанавливают спектрофотометрически по оптической плотности растворов в 0,01 М хлороводородной кислоте при 310 нм.

Количественное определение эpineфрина и норэpineфрина битартратов по ФС выполняют методом неводного титрования в среде уксусной кислоты, титруя 0,1 М раствором хлорной кислоты в присутствии индикатора – метилового фиолетового или кристаллического фиолетового:



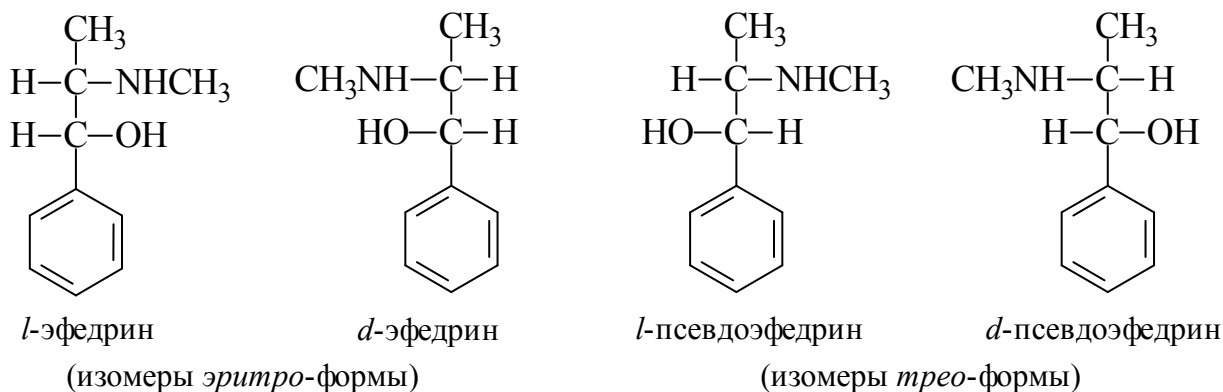
В этих же условиях, но с добавлением ацетата ртути, выполняют количественный анализ дофамина. В качестве растворителя используют смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида в соотношении 3:15 по объему, а индикатора – кристаллический фиолетовый.

Лекарственные вещества катехоламинов хранят по списку Б в защищенном от света месте, герметически укупоренные, так как они легко окисляются под действием кислорода воздуха на свету.

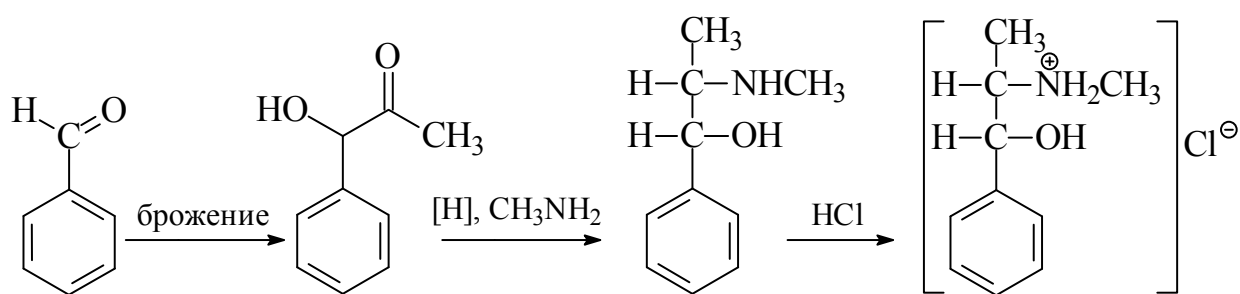
Все три препарата применяют как адреномиметические (сосудосуживающие) средства. Применяют в шоковом состоянии при острой сердечно-сосудистой недостаточности. Наиболее эффективны при внутривенном капельном введении. Выпускают 0,5- и 4%-ные растворы в ампулах по 5 мл. Битартраты эpineфрина и норэpineфрина применяют при коллапсе, остром снижении артериального давления в результате травм, отравлений, при кровопотерях. В офтальмологии и оториноларингологии применяют более разбавленные растворы (0,1%) эpineфрина битартрата.

1.3. Алкалоиды, производные фенилалкиламинов. К этой группе относится алкалоид эфедрин и его диастереоизомер – псевдоэфедрин, которые содержатся в различных видах растения эфедры (0,5–2%). Из сырья эфедрины извлекают горячей водой, превращают в оксалаты, которые перекристаллизуют из этанола для очистки эфедрина от псевдоэфедрина (оксалат последнего лучше растворим в воде).

Эфедрин имеет два хиральных центра и существует в виде четырех стереоизомеров: рацемическая смесь двух *эритро*-форм называется эфедрин, а рацемат *трео*-форм – псевдоэфедрин:



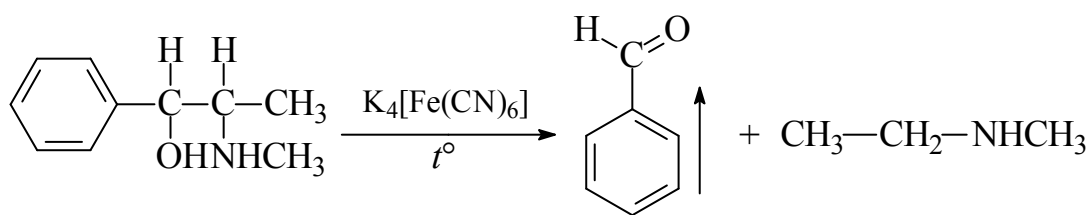
Лечебные свойства проявляют левовращающий эритро-изомер (*l*-эфедрин) и правовращающий трео-изомер, т. е. *d*-изомер псевдоэфедрина, называемый дэфедрином. Получают эритро-изомер биосинтезом, сбраживая сахарную патоку дрожжами в присутствии бензальдегида. Процесс брожения контролируют по изменению оптического вращения реакционной массы. Затем левовращающий фенилацетилкарбинол подвергают восстановительному метиламинированию и полученное основание *l*-эфедрина переводят в гидрохлорид:



Гидрохлориды эфедрина и дэфедрина различаются по физическим свойствам ($T_{\text{пл}}$, n_D^{20}). В отличие от солей других алкалоидов основная форма эфедрина растворима в воде, поэтому при действии щелочей на раствор его соли осадок не выпадает. Оба лекарственных вещества можно идентифицировать по их УФ-спектрам, которые для 0,05%-ного водного раствора имеют три максимума при 251, 257 и 263 нм.

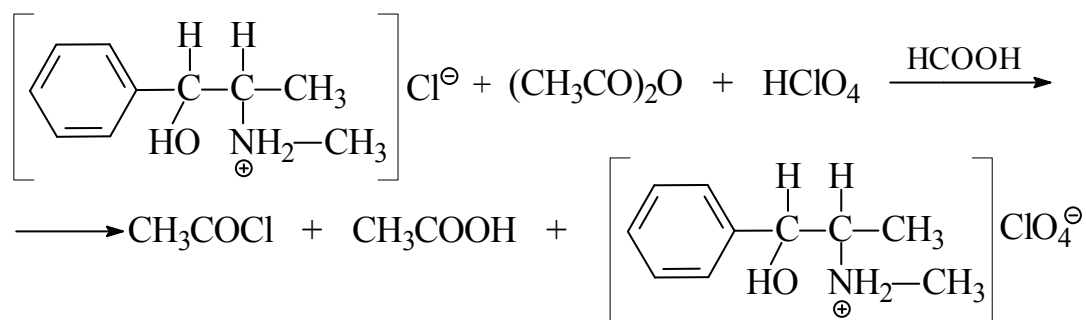
Отличить эфедрин от дэфедрина можно и реакцией с раствором сульфата меди в щелочной среде. После взбалтывания реакционной смеси с эфиром водный слой сохраняет синий цвет, а эфирный окрашивается в фиолетово-красный цвет (у эфедрина) или розовый (у дэфедрина).

Обнаружить основание эфедрина можно реакцией окисления, например гексацианоферратом (III) калия, по образованию бензальдегида, имеющего запах горького миндаля:



Подобно аминокислотам, аминоспиртам и аминофенолам эфедрин реагирует с нингидрином в щелочной среде, образуя комплекс темно-фиолетового цвета. Но в отличие от аминофенолов не дает окрашенных продуктов при окислении.

Количественно эфедрина гидрохлорид определяют методом неводного титрования хлорной кислотой, используя в качестве растворителя смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Такое сочетание растворителей подавляет диссоциацию хлороводородной кислоты, что позволяет титровать без участия ацетата ртути (II). Индикатором служит кристаллический фиолетовый:

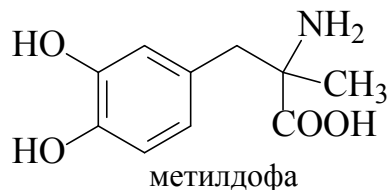
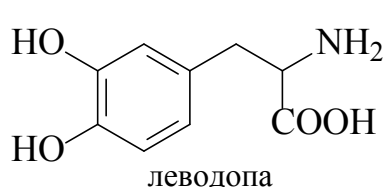


Гидрохлориды эфедрина и дэфедрина можно количественно оттитровать щелочью (по связанной хлороводородной кислоте) или нитратом серебра (по хлорид-иону) в водном растворе.

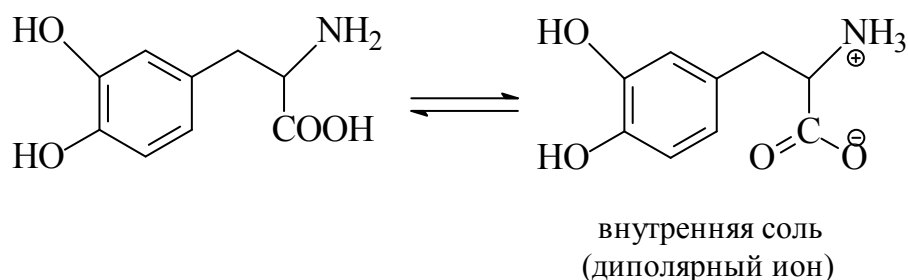
Хранят лекарственные препараты, содержащие эфедрин, по списку Б, предохраняя от действия света и влаги.

Являясь адреномиметиками, эфедрин и дэфедрин проявляют сосудосуживающее и бронхорасширяющее действие. Назначают внутрь и парентерально для сужения сосудов при травмах, потерях крови, при бронхиальной астме, аллергических заболеваниях.

1.4. Производные оксифенилалифатических аминокислот. По химическому строению эта группа лекарственных веществ весьма сходна с эпинефрином и норэпинефрином. В медицинской практике широко используют два препарата этой группы: леводопу и метилдофу:

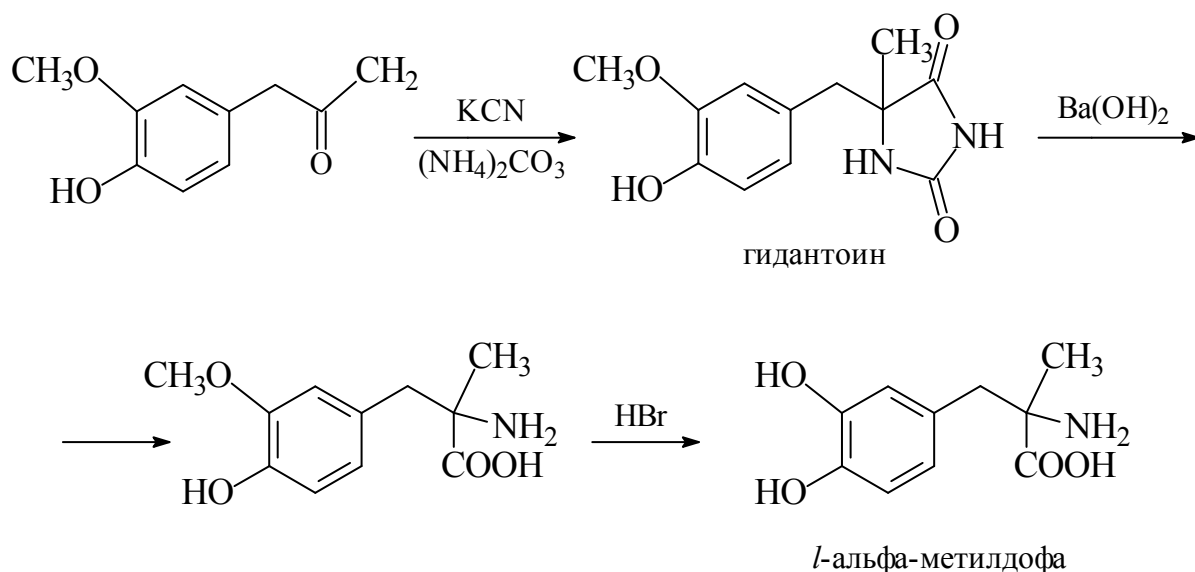


По внешнему виду оба препарата являются белыми кристаллическими веществами мало растворимыми в воде и спирте, из-за способности образовывать прочные внутренние соли:



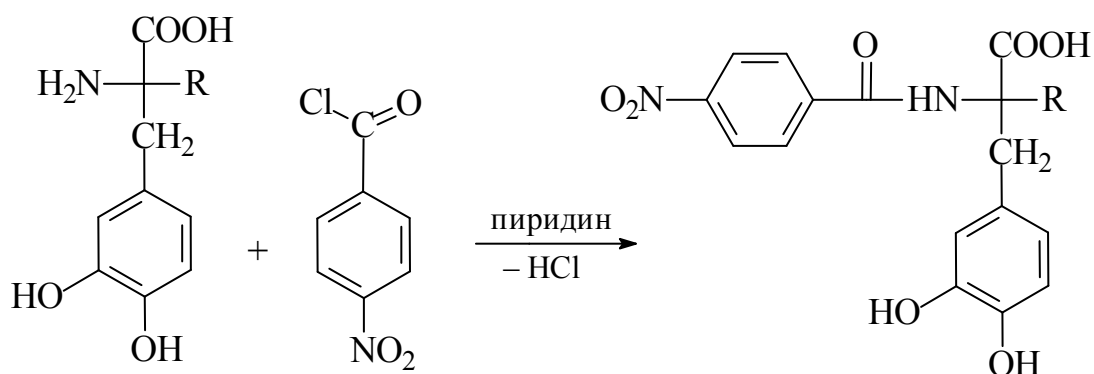
Леводопа образуется в организме из тирозина и является предшественником дофамина. Лекарственное вещество леводопу получают микробиологическим синтезом из L-тирозина или L-фенилаланина, которые подвергают ферментативному гидроксילированию.

Метилдофу синтезируют из (3-метокси-4-гидроксифенил)-пропанона через гидантоин с последующим разделением оптических изомеров и гидролизом:



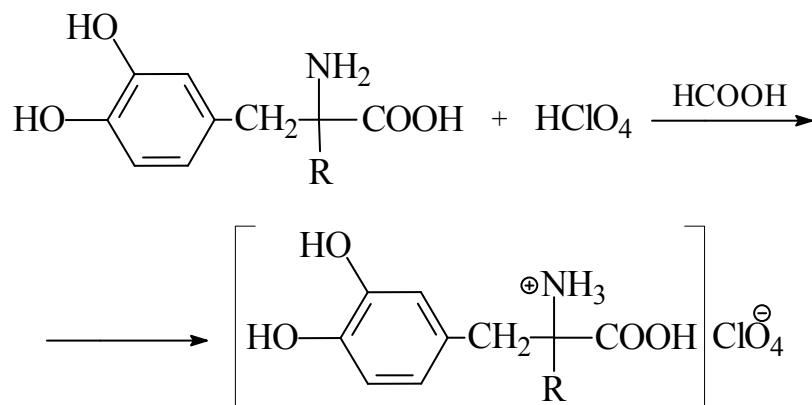
Будучи α -аминокислотами, леводопа и метилдофа проявляют оптическую активность, являясь левовращающими изомерами. По величине удельного вращения их можно отличить друг от друга. Как α -аминокислоты они дают биуретовую и нингидриновую реакции. Являясь производными пирокатехина, они вступают во все реакции, характерные для фенолов: с железа (III) хлоридом, индофенольная проба и др.

Подлинность леводопы и метилдофы устанавливают по их ИК- и УФ-спектрам, а также по реакции бензоилирования с 4-нитробензоилхлоридом:



При взаимодействии 4-нитробензоилхлорида с леводопой появляется фиолетовое окрашивание, а с метилдофой – оранжевое.

Количественное определение леводопы и метилдофы проводят методом кислотно-основного титрования в среде безводных протогенных растворителей (диоксан, муравьиная и ледяная уксусная кислоты). В качестве титранта используют хлорную кислоту, а индикатора – кристаллический фиолетовый:

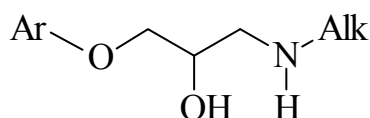


Хранят леводопу и метилдофу по списку Б в плотноуккупоренной таре, в темном месте, вдали от прямого света.

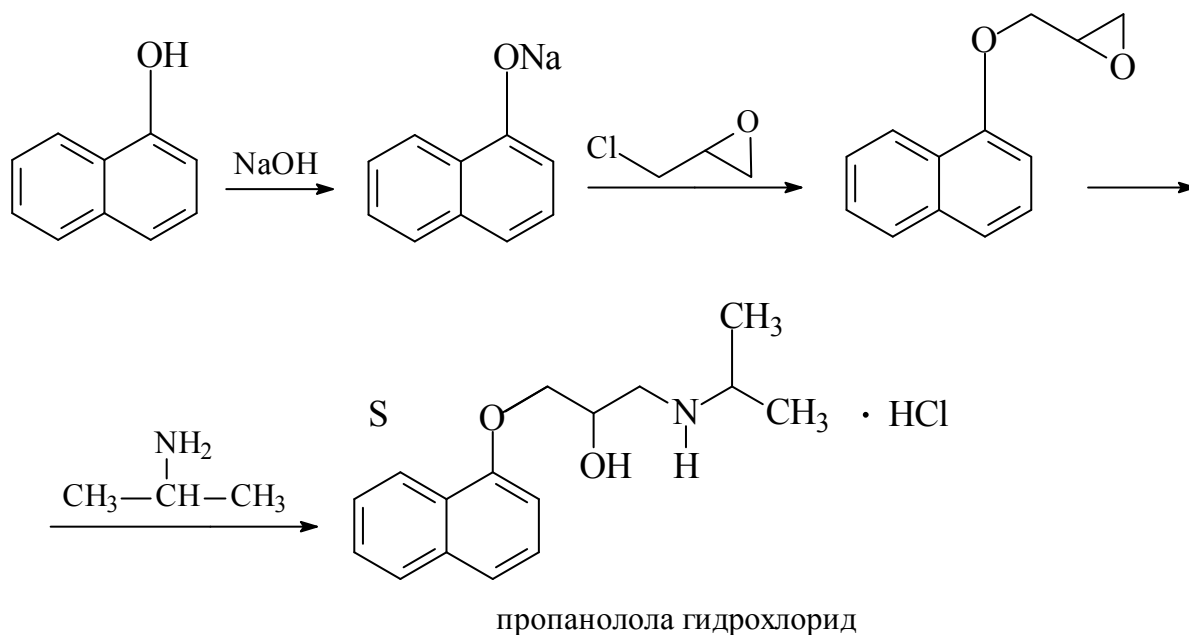
Леводопу применяют при болезни Паркинсона в виде таблеток до 3–5 г в сутки. Метилдофу назначают в качестве гипотензивного средства также в виде таблеток до 2 г в сутки.

2. Производные арилгидроксипропаноламинов

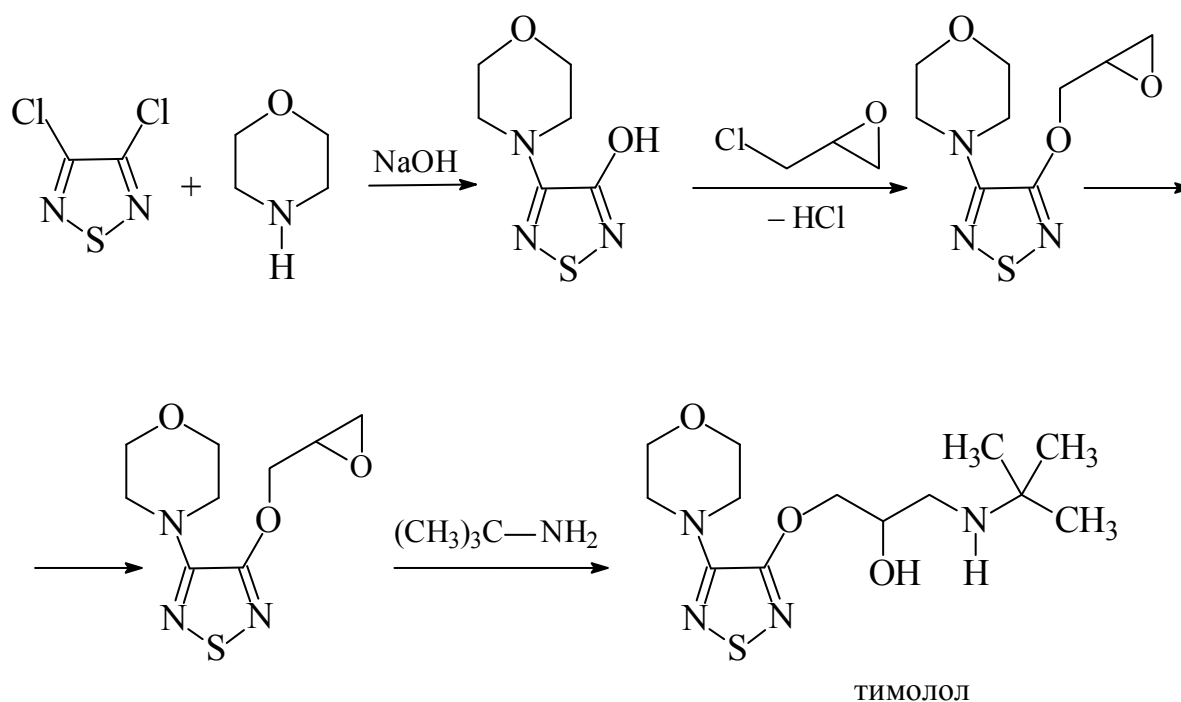
2.1. Общая характеристика. Лекарственные вещества этой группы относятся к числу β -адреноблокаторов. Они содержат в молекуле гидроксиаминопропанольную группу, связанную эфирной связью с ароматическим или гетероциклическим радикалом. Атом азота аминпропанола алкилирован алифатическим радикалом – метилом, изопропилом, изобутилом:



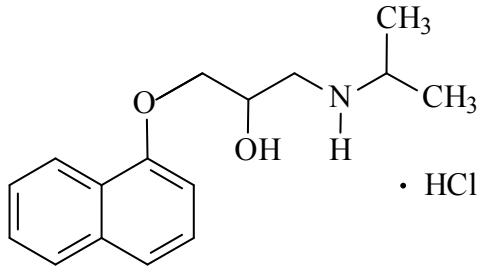
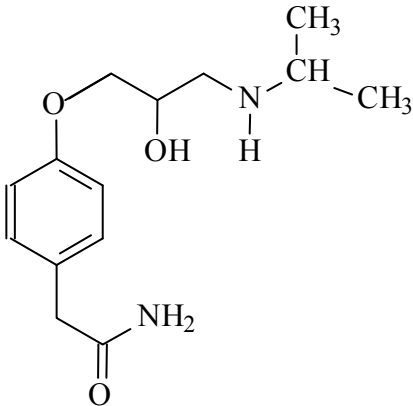
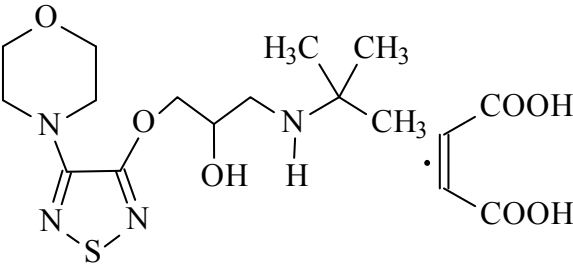
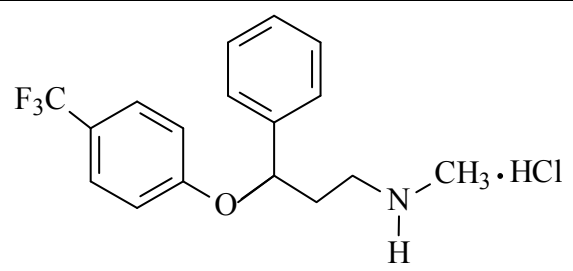
В медицинской практике (см. табл. 19) широко применяют пропанолала гидрохлорид (анаприлин), атенолол (тенормин), тимолола малеат, флуоксетина гидрохлорид (прозак). Все эти препараты получают синтезом. Анаприлин синтезируют из 1-гидроксинафталина и 2-хлорметилоксирана:



Ведущее место в офтальмологии 90-х занял тимоптик (средство, понижающее внутриглазное давление) – тимолол, получаемый синтезом из 3,4-дихлортиадиазола и морфолина:



Свойства производных гидроксипропаноламинов

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Пропранолола гидрохлорид (анаприлин)	 <p>(±)-1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлорид</p>	Белый кристаллический порошок без запаха. $T_{пл} = 161-164^{\circ}\text{C}$. Растворим в воде и спирте
Атенолол (тенормин)	 <p>4-(2-гидрокси-3-изопропиламинопропокси)фенил-ацетамид</p>	Белый или белый с желтым (или кремовым) оттенком кристаллический порошок без запаха. $T_{пл} = 152-155^{\circ}\text{C}$. Гидрофилен. Растворим в воде, легко – в разбавленных кислотах, мало растворим в хлороформе
Тимолола малеат	 <p>(-)-1-(трет.бутиламино)-3-(4-морфолино)-1,2,5-тиадиазолил-3-гидрокси)-2-пропанола малеат</p>	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. $[\alpha]_D^{20}$ от $-11,7$ до $-12,5^{\circ}$ (5%-ный раствор в 1 М растворе хлороводородной кислоты). Растворим в воде, метаноле, этаноле
Флуоксетина гидрохлорид (прозак)	 <p>(±)-N-метил-3-фенил-3-(4-трифторметил)феноксипропиламина гидрохлорид</p>	Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде

2.2. Анализ производных гидроксипропаноламинов. Подлинность этих лекарственных препаратов устанавливают по физическим свойствам ($T_{пл}$, удельное вращение), а также по ИК- и УФ-спектрам. Из химических методов ФС рекомендует реакции на хлорид-ионы (растворы пропранолола и флуоксетина гидрохлоридов), на малеиновую кислоту (тимолола малеат).

Малеиновую кислоту обнаруживают после подщелачивания тимолола и извлечения основания эфиром. После этого водную фазу кипятят с бромной водой. К образовавшейся мезодибромантарной кислоте добавляют резорцин и подкисляют концентрированной серной кислотой. После нагревания на кипящей водяной бане в течение 15 мин возникает синевато-черное окрашивание.

Количественное определение анаприлина и атенолола по ФС выполняют методом неводного кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением уксусного ангидрида. В качестве титранта используют 0,1 М раствор хлорной кислоты, а индикатора – кристаллический фиолетовый.

Тимомолола малеат определяют, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту и титруя 0,1 М хлорной кислотой с индикатором 1-нафтолбензеином или потенциометрически.

Флуоксетина гидрохлорид в лекарственных средствах определяют спектрофотометрическим методом при длине волны 227 нм в метаноле. Все препараты, в том числе в различных лекарственных формах, можно определить количественно методом ВЭЖХ.

Производные гидроксипропаноламинов следует хранить в сухом, темном месте, защищая от влаги и кислорода воздуха по списку Б.

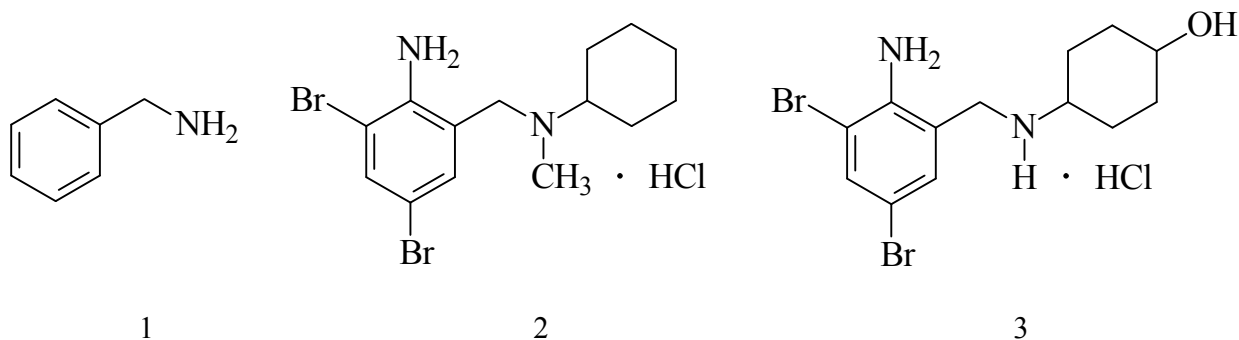
Анаприлин и атенолол относятся к числу избирательных кардиоселективных β -адреноблокаторов пролонгированного действия. Используются как антиангинальные, гипотензивные и антиаритмические средства в форме таблеток и растворов для инъекций. Анаприлин применяют для лечения стенокардии, нарушения сердечного ритма и некоторых форм гипертонии.

Тимолол – неселективный β -адреноблокатор и противоглаукомное средство. Применяют в виде глазных капель для лечения глаукомы.

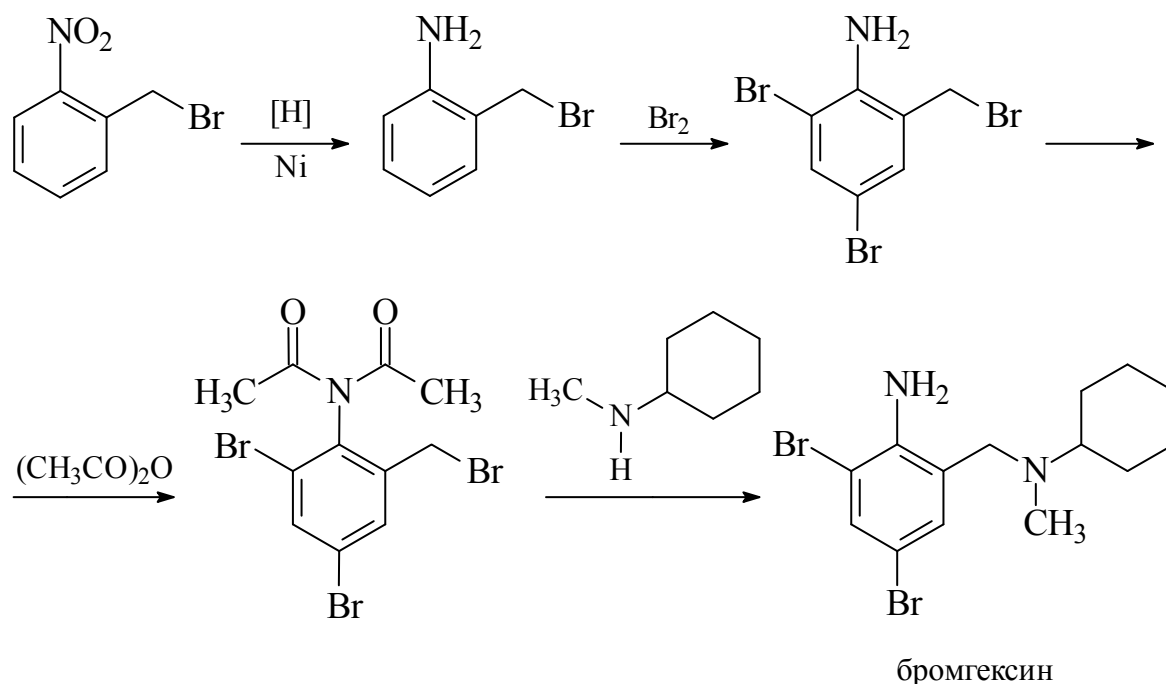
Фторсодержащий флуоксетина гидрохлорид относится к числу антидепрессантов. Его применяют при различных видах депрессий в виде капсул или таблеток.

3. Аминодибромфенилалкиламины

К этой группе относятся лекарственные вещества – производные фенилалкиламина (1): бромгексина гидрохлорид (2) и амброксола гидрохлорид (3):



Оба лекарственных средства синтезируют из о-нитробензилбромида по схеме:

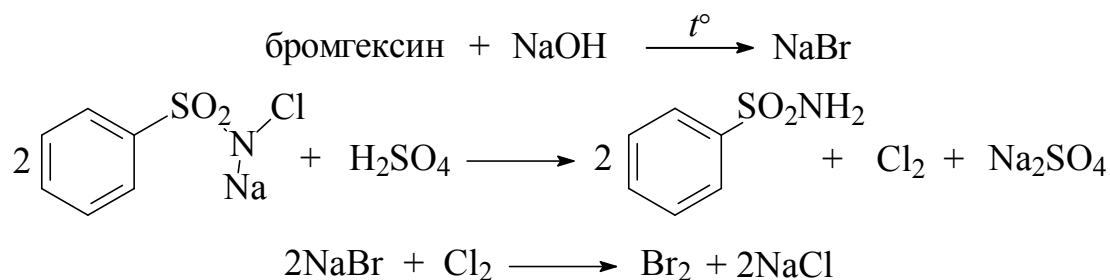


Амброксол отличается от бромгексина отсутствием метильной группы при атоме азота боковой цепи и наличием гидроксильной группы в *пара*-положении циклогексильного кольца. Оба представляют собой белые кристаллические вещества без запаха, легко растворимые в воде, этаноле, хлороформе и практически нерастворимые в эфире и ацетоне.

Подлинность аминодибромфенилалкиламинов устанавливают по УФ-спектрам поглощения, которые имеют по два максимума: при 240 и 315 нм (бромгексина гидрохлорид в этаноле) и при 245 и 307 нм (амброксола гидрохлорид в 0,1 М растворе HCl).

Химические методы установления подлинности бромгексина и амброксола основаны на обнаружении брома, первичной или третичной аминогруппы. Наличие атома брома устанавливают, разрушая до бромид-иона органическую часть молекулы кипячением в 30%-ном растворе NaOH. После охлаждения

раствор подкисляют разведенной серной кислотой, добавляют 5%-ный раствор хлорамина в CCl_4 и наблюдают окрашивание слоя тетрахлорметана в оранжево-желтый цвет:



Первичная ароматическая аминогруппа обнаруживается по положительной реакции образования азокрасителя при диазотировании и последующем азосочетании с β -нафтолом.

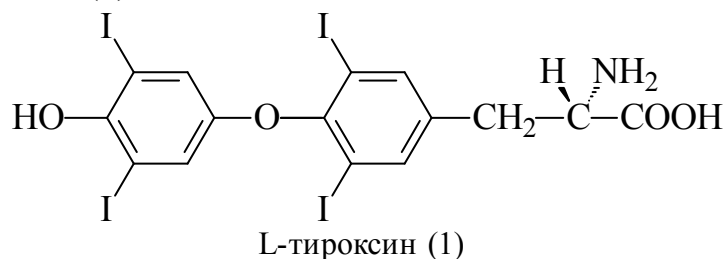
В отличие от амброксола бромгексин с раствором нитрата аммония образует продукт, окрашенный в розовый цвет. Для оценки чистоты препаратов используют метод ТСХ, сравнивая хроматограммы на пластинках Сорбфил испытуемого и стандартного образцов.

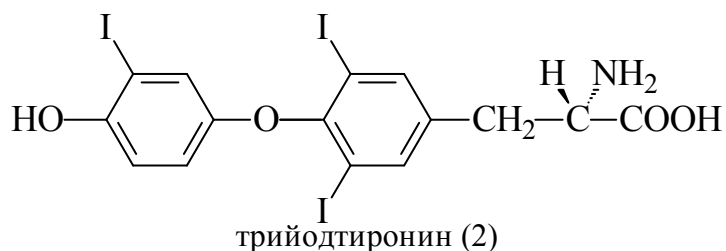
Количественное определение бромгексина гидрохлорида согласно ФС выполняют методом неводного титрования в среде муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (в соотношении 2:40). Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты с индикатором кристаллический фиолетовый. Количественное определение амброксола гидрохлорида выполняют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 245 нм (растворитель 0,1 М раствор HCl).

Хранят гидрохлориды амброксола и бромгексина по списку Б, в сухом, защищенном от света месте. Оба препарата проявляют муколитические свойства и стимулируют образование сурфактанта, облегчающего выделение мокроты. Оказывают отхаркивающее и противокашлевое действие. Применяют в виде таблеток, сиропов, микстур, растворов для инъекций.

4. Йодированные производные арилалифатических аминокислот

4.1. Тиреоидин. К данной группе лекарственных веществ относятся препараты гормонов щитовидной железы. В первой четверти XX столетия из щитовидных желез скота были выделены и изучены два гормона: тироксин (1) и 3,5,3'-трийодтиронин (2)





Оба вещества синтезируются в щитовидной железе путем конденсации двух молекул дийодтирозина. Гормоны содержат в молекуле асимметрический С-атом и поэтому существуют в виде D- и L-изомеров и рацематов. Природные гормоны относятся к L-ряду и в несколько раз активнее, чем те же соединения D-ряда и рацематы.

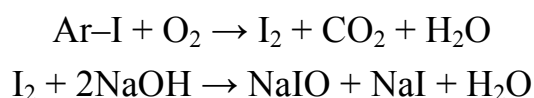
В медицинской практике применяют лекарственный препарат – *тиреоидин*, представляющий собой измельченную в порошок обезжиренную и высушенную щитовидную железу крупного рогатого скота. Тиреоидин – это желтовато-серый порошок со слабым запахом, характерным для высушенных животных тканей. Он включает оба йодсодержащих гормона и нерастворим в воде и органических растворителях.

Подлинность тиреоидина устанавливают по наличию белка и органически связанного йода. Белок обнаруживают по образованию желтого окрашивания после кипячения тиреоидина в растворе гидроксида натрия. После подкисления разведенной серной кислотой раствор обесцвечивается и выпадает коллоидный осадок.

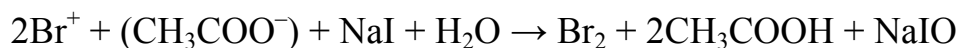
Органически связанный йод обнаруживают, предварительно разрушив тиреоидин путем прокаливании со смесью нитрата калия и карбоната натрия. Образовавшиеся йодиды натрия и калия извлекают водой и обнаруживают реакцией окисления (хлорной водой или раствором хлорамина) в кислой среде. Образовавшийся йод экстрагируют хлороформом, слой которого окрашивается в красно-фиолетовый цвет.

Однако при прокаливании легко возгоняющийся йод в значительной мере теряется, поэтому более надежным методом является сжигание тиреоидина в колбе с кислородом. В качестве поглощающей жидкости при этом используют 0,5%-ный раствор крахмала, содержащий 0,2% сульфаминовой кислоты. После сжигания образца, содержимое колбы охлаждают и встряхивают, поглощающий слой окрашивается в синий цвет (комплекс крахмала с йодом).

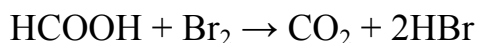
Согласно ФС *количественное* определение тиреоидина выполняют этим же методом, т. е. сжиганием навески препарата в колбе с кислородом. Йод, связанный с органической частью молекулы, при этом окисляется кислородом до молекулярного йода, который поглощают раствором гидроксида натрия:



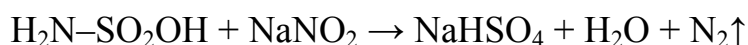
Далее образовавшиеся йодиды доокисляют до йодатов, вводя в колбу раствор ацетата брома до желтого окрашивания:



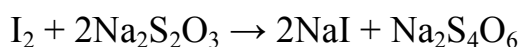
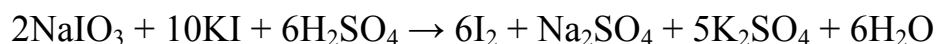
Для связывания избытка брома добавляют концентрированную муравьиную кислоту до полного обесцвечивания раствора:



Оставшиеся следы брома отсасывают водоструйным насосом. При сгорании тиреоидина образуются также оксиды азота, которые, растворяясь в растворе гидроксида натрия, превращаются в нитрит-ионы. Для их удаления в реакционную смесь добавляют сульфаминовую кислоту:



Удалив все окислители, кроме йодатов, эквивалентных содержанию связанного йода в навеске тиреоидина, в колбу добавляют 1,0 г йодида калия, который, взаимодействуя с йодатами, выделяет эквивалентное количество йода. Йод оттитровывают 0,005 М раствором тиосульфата натрия, индикатор – 1%-ный раствор крахмала:

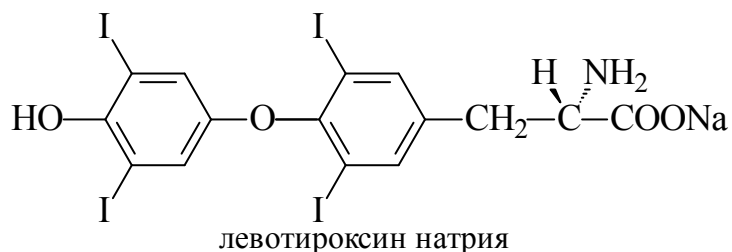


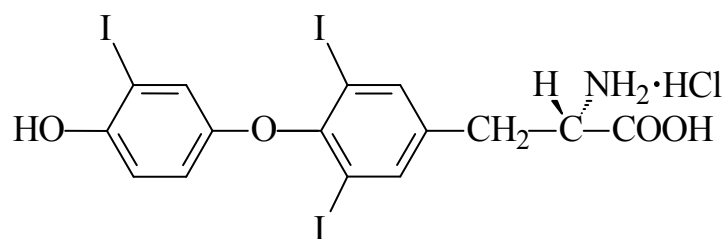
Параллельно проводят опыт без сжигания. Тиреоидин должен содержать 0,17–0,23% органически связанного йода.

Тиреоидин хранят по списку Б в сухом, прохладном, темном месте, не допуская разложения с образованием йодидов.

Тиреоидин – антигипотиреоидное средство. Применяют при снижении функции щитовидной железы, которое приводит к таким заболеваниям, как микседема, гипотериоз, кретинизм, ожирение, зоб и т. д.

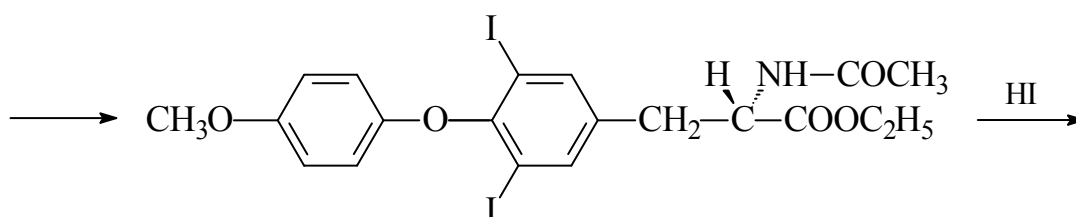
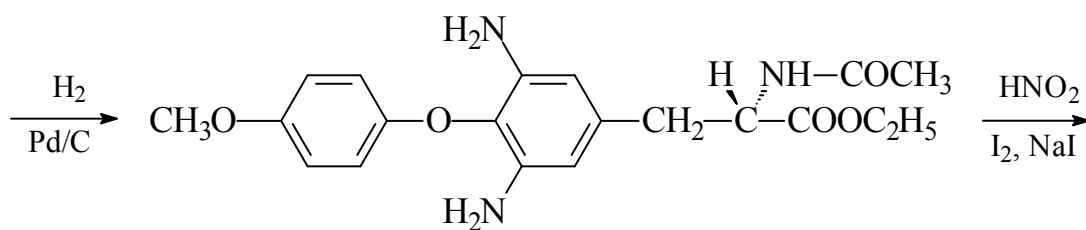
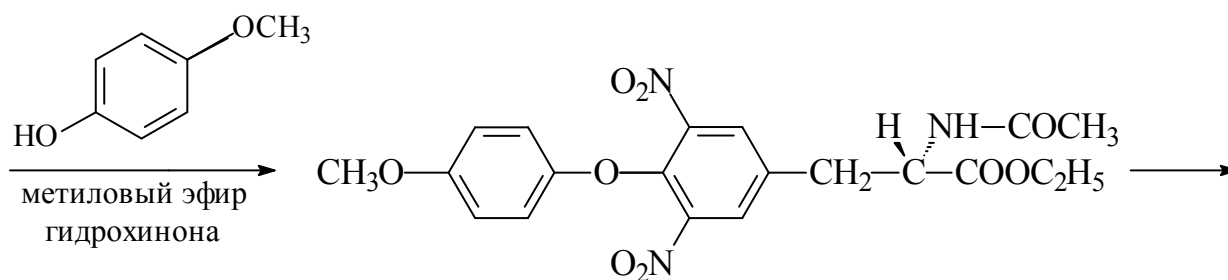
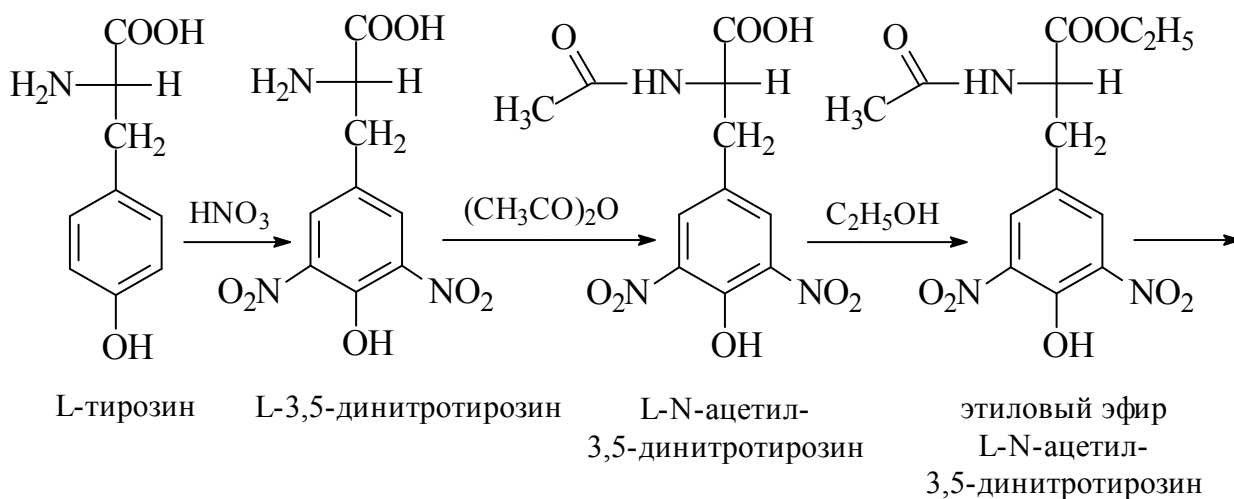
4.2. Синтетические йодпроизводные аминокислот. Кроме тиреоидина, получаемого из животного сырья, в медицинской практике применяют синтетические аналоги гормонов щитовидной железы: натрия левотироксин и лиотиронина гидрохлорид:

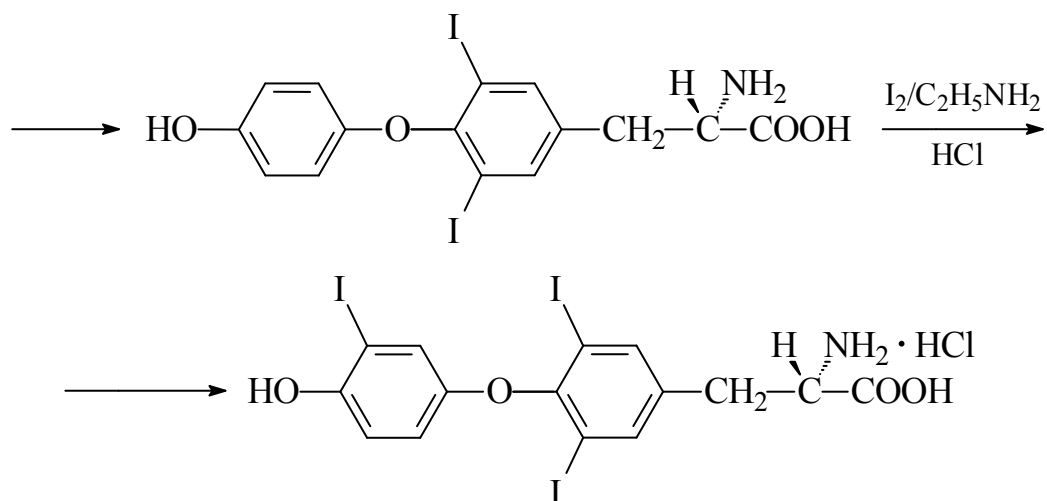




лиотиронина гидрохлорид

Лиотиронина гидрохлорид синтезируют из L-тирозина по схеме:

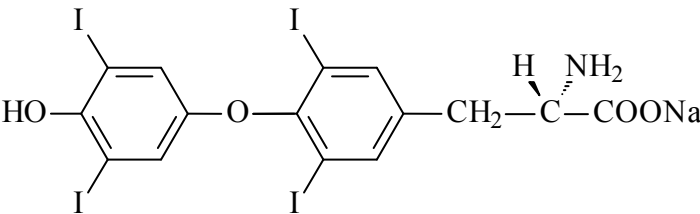
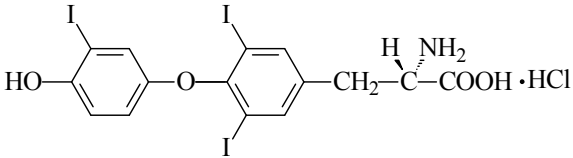




В табл. 20 приведены свойства синтетических аналогов гормонов щитовидной железы.

Таблица 20

Свойства синтетических аналогов йодпроизводных аминокислот

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Левотироксин натрия (тироксин-натрий)	 <p>L-2-амино-3-[3,5-дийод-4-(3',5'-дийод-4'-гидроксифенокси) фенил] пропионовой кислоты натриевая соль</p>	Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. $[\alpha]_D^{20}$ от +16 до +20° (5%-ный раствор в смеси этанола и хлороводородной кислоты). Очень мало растворим в воде, мало – в этаноле, практически нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне. Растворим в растворах щелочей
Лиотиронина гидрохлорид (трийодтиронина гидрохлорид)	 <p>L-2-амино-3-[(4-гидрокси-3-йод-фенокси)-3',5'-дийодфенил] пропионовой кислоты гидрохлорид</p>	Бесцветный или желтоватый кристаллический порошок. $T_{пл} = 202-203^\circ\text{C}$ (с разложен.). $[\alpha]_D^{20} +21,5^\circ$ (5%-ный раствор в смеси этанола и HCl). Практически нерастворим в воде, эфире, хлороформе, ацетоне. Растворим в этаноле

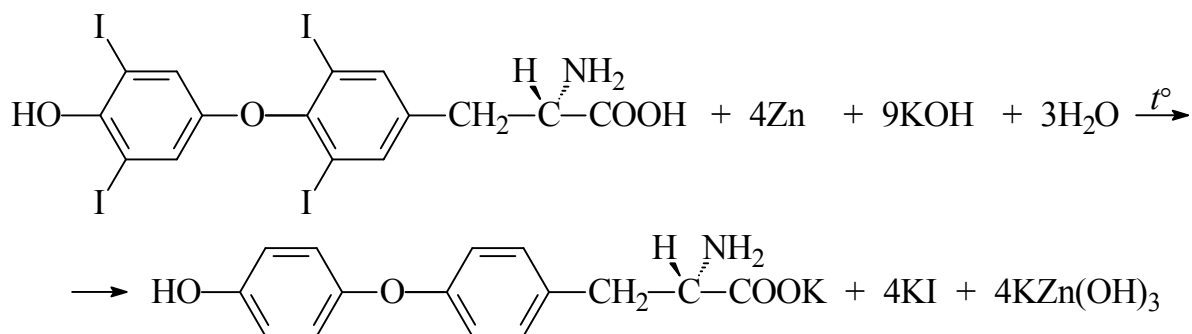
Подлинность обоих лекарственных веществ в таблетках устанавливают методом ВЭЖХ, сравнивая времена удерживания основных пиков испытуемого и стандартного растворов. Они должны совпадать с точностью $\pm 2\%$.

Наличие органически связанного йода обнаруживают по образованию паров йода при прокаливании или после добавления нескольких капель концентрированной серной кислоты.

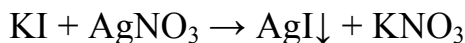
Проверку на *чистоту* проводят методом ТСХ, обнаруживая примесь лиотиронина в левотироксине натрия. Примесь растворимых галогенидов устанавливают, сравнивая интенсивность опалесценции раствора 10 мл испытуемого вещества с раствором 0,1 мл 0,02 моль/л хлороводородной кислоты и 0,15 мл нитрата серебра в 10 мл воды. Остатки аминокислот в производных тирозина и тиронина обнаруживают, нагревая с раствором нингидрина – в случае наличия аминокислот раствор приобретает интенсивную фиолетовую окраску.

Количественное определение левотироксина натрия выполняют методом сжигания в колбе с кислородом, используя в качестве поглощающей жидкости водный раствор гидроксида натрия. Далее образовавшийся йод определяют йодометрическим методом как и в случае анализа тиреоидина (см. п. 4.1).

Синтетические йодпроизводные гормонов количественно определяют также методом дегалогенирования при нагревании с цинковой пылью в щелочной среде:



Затем выполняют аргентометрическое титрование образовавшегося йодид-иона с индикатором эозинатом натрия:



Количественное определение обоих препаратов выполняют также методом ВЭЖХ, по площади пиков в испытуемом и стандартном образцах.

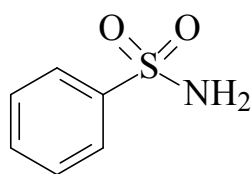
Хранят йодированные производные аминокислот по списку Б, в прохладном, темном месте в герметичной таре, предохраняя от действия света, под влиянием которого кристаллы розовеют.

Лиотиронина гидрохлорид по физиологическому действию на организм аналогичен тиреоидину, но быстрее и полнее всасывается, оказывая в тысячи раз более сильный эффект (доза 0,1 г тиреоидина соответствует дозе в 0,02–0,04 мг

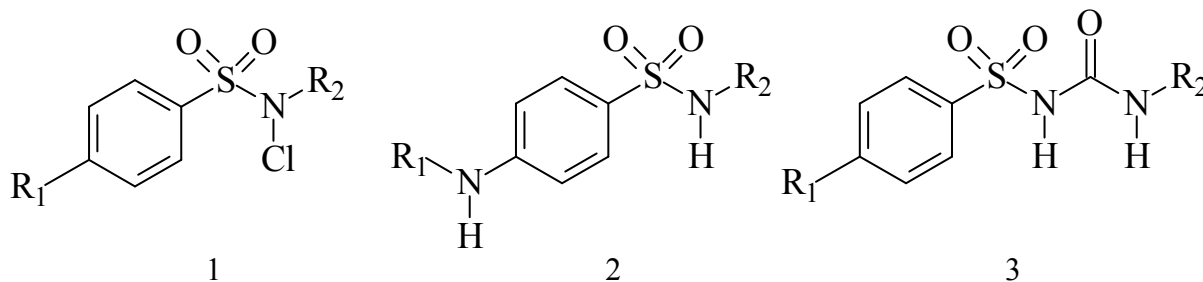
лиотиронина гидрохлорида). Левотироксин натрия в малых дозах проявляет тиреоидное действие и анаболический эффект; в средних – стимулирует рост и развитие организма, повышает активность сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Назначают при гипертиреозе, тиреоидите, кретинизме в форме таблеток.

5. Амидированные производные бензолсульфокислот

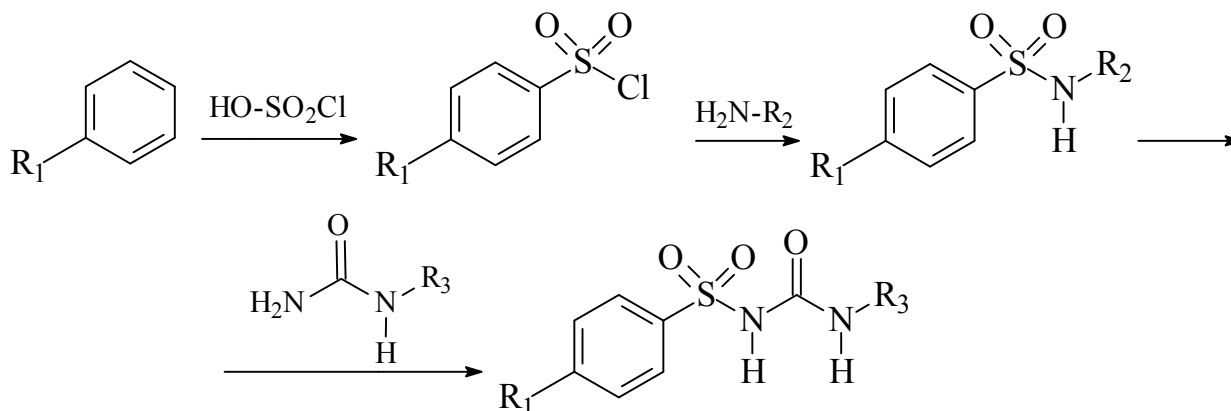
5.1. Общая характеристика. К производным бензолсульфониламидов относится большая группа лекарственных веществ, обладающих различной фармакологической активностью: антисептической, антибактериальной, гипогликемической, диуретической. В основе их химической структуры лежит бензолсульфониламид:



По химическому строению их подразделяют на хлорпроизводные амида бензолсульфокислоты (1), производные амида сульфаниловой кислоты (2), производные алкилуреидов сульфокислот (3):

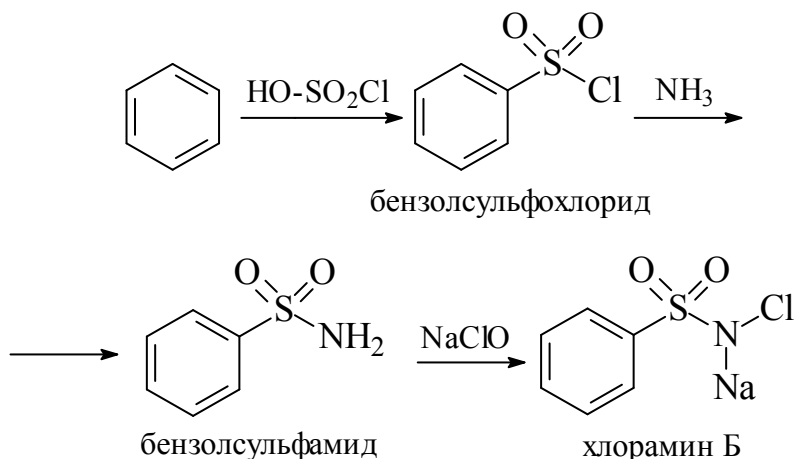


Для синтеза этих групп веществ используют общий принцип, основанный на сульфировании ароматических углеводородов хлорангидридом серной кислоты и последующим амидированием аминами или мочевиной:

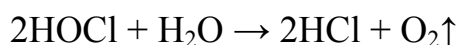
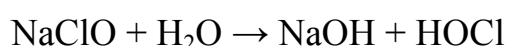
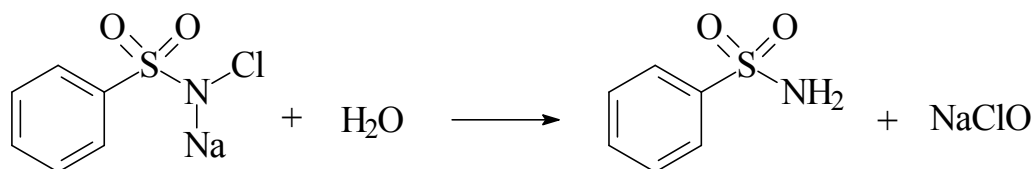


5.2. Хлоропроизводные амида бензолсульфокислоты. К этой группе относятся моно- и дихлорзамещенные амидов сульфокислот: хлорамин Б и дихлорамин Б (буква Б обозначает, что для их получения используют бензол). Они способны легко отщеплять атомы хлора, который проявляет окислительные свойства. За рубежом также получают хлорамины из толуола (хлорамин Т).

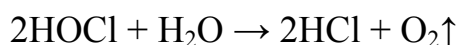
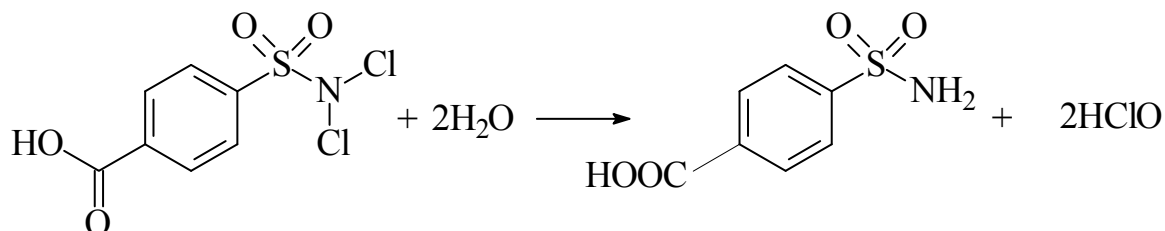
В медицине применяют хлорамин Б, как более устойчивый при хранении, и галазон (пантоцид), являющийся производным дихлорамина (табл. 21). Для их синтеза используют общий принцип, основанный на получении амида бензолсульфокислоты, который далее хлорируют гипохлоритом натрия:



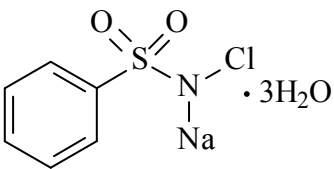
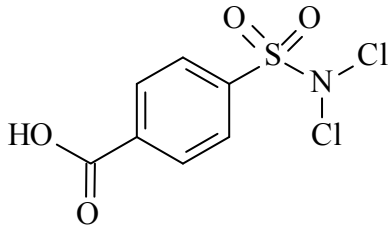
Химические свойства хлорамина Б и галазона обусловлены наличием активного хлора в молекуле. При растворении в воде хлорамин Б гидролизуется с образованием гипохлорита натрия, последний при гидролизе дает хлорноватистую кислоту, подвергающуюся кислородному распаду:



Аналогично гидролизуется и галазон в присутствии воды:



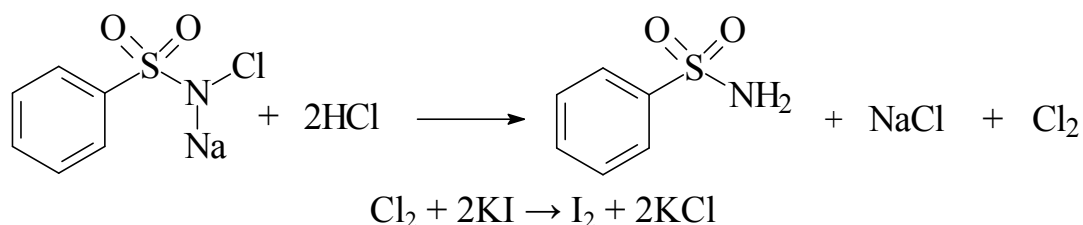
Свойства хлоропроизводных амида бензолсульфокислоты

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Хлорамин Б	 <i>N</i> -хлорбензолсульфамид-натрий тригидрат	Белые или желтоватые кристаллы со слабым запахом хлора. Растворим в воде, легче – в горячей. Растворим в спирте, очень мало – в хлороформе, эфире
Галазон (пантоцид)	 <i>N,N</i> -дихлор- <i>n</i> - карбоксибензолсульфамид	Белый порошок со слабым запахом хлора. Очень мало растворим в воде и разведенных кислотах, легко растворим в растворах щелочей и карбонатов

Благодаря образованию хлорноватистой кислоты, водные растворы хлораминов обладают окислительными свойствами, которые придают им антисептическое действие и лежат в основе испытаний на подлинность и количественное определение.

Подлинность хлорамина Б и галазона можно установить, используя индикаторы, йодометрически или пробой на сульфаты. Водные растворы хлорамина и галазона изменяют окраску индикаторов, а затем постепенно обесцвечивают их: хлорамин окрашивает лакмус в синий цвет, так как образует щелочь при гидролизе; галазон – в красный цвет. Последующее обесцвечивание индикаторов обусловлено окислительными свойствами растворов этих лекарственных веществ.

Наличие активного хлора в препаратах устанавливают по реакции с йодидом калия в присутствии хлороформа, слой которого окрашивается в фиолетовый цвет:

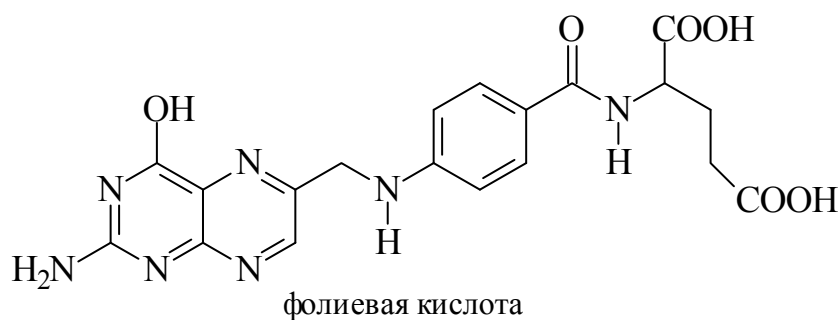


Эта же реакция лежит в основе их *количественного* определения йодометрическим методом. Для этого выделившийся йод титруют тиосульфатом натрия (индикатор – крахмал):

Сульфаниламиды отличаются между собой радикалами R_1 и R_2 . Большинство из нескольких десятков применяемых сульфаниламидов являются первичными ароматическими аминами ($R_1=H$). Водород в амидной группе может быть замещен радикалами (R_2) алифатической или гетероциклической структуры. Наиболее эффективные сульфаниламидные лекарственные вещества представлены в табл. 22.

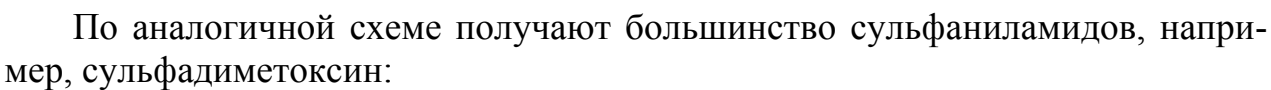
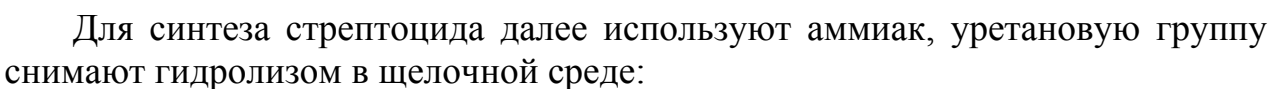
Впервые уникальные лечебные свойства производных амида сульфаниловой кислоты – подавление развития гемолитического стрептококка – были замечены в 1935 г. венгерским ученым Домагом, но систематически исследованы советскими химиками О. Ю. Магидсон, М. В. Рубцовым и И. Я. Постовским. Синтезировано более 80 соединений этого ряда и установлена связь между структурой и противомикробным действием. Уже через полгода после публикации Домага в СССР был разработан промышленный способ производства стрептоцида, а в последующие годы налажено получение и других сульфаниламидов.

Изучен механизм антибактериального действия сульфаниламидов, который заключается в следующем. Микроорганизмы в своем развитии синтезируют фолиевую кислоту, которая контролирует биосинтез аминокислот и азотистых оснований для ДНК и РНК. В химической структуре фолиевой кислоты содержится фрагмент *n*-аминобензойной кислоты. Но в присутствии сульфаниламидов фермент, ответственный за биосинтез фолиевой кислоты, ошибается и вместо *n*-аминобензойной кислоты использует ее имитатор – сульфаниламидный фрагмент:



В результате микроорганизм вместо фолиевой синтезирует псевдофолиевую кислоту, которая блокирует синтез нуклеиновых кислот и клеточных бел-

Сульфаниламид и его производные получают из хлорбензола, форманилида, дифенилмочевины, фенилуретанов. Наиболее рациональным и экономичным является синтез сульфаниламидов из *N*-карбометоксисульфанилхлорида, который в свою очередь получают действием избытка хлорсульфоновой кислоты на *N*-фенилметилуретан:



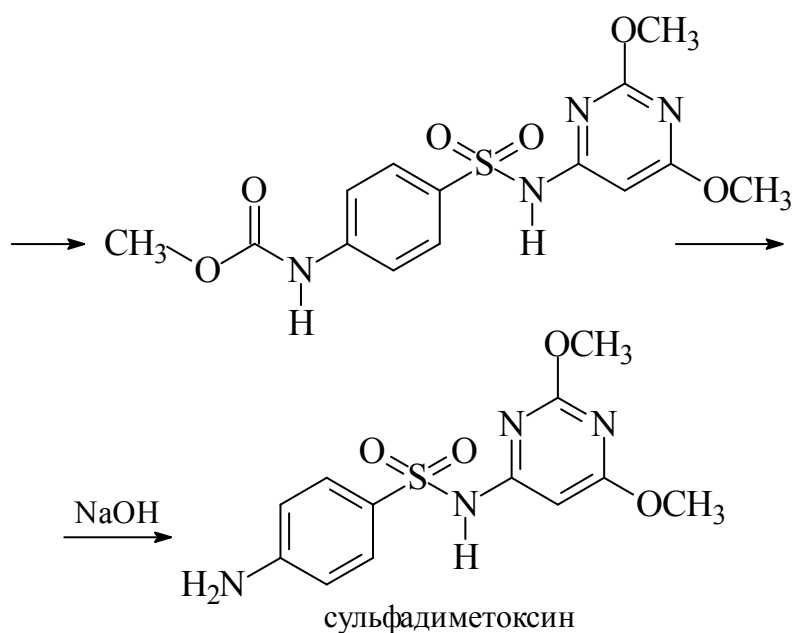
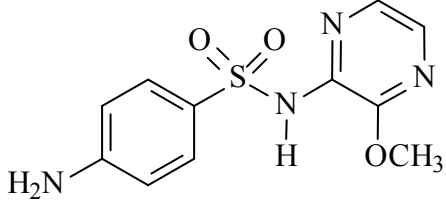
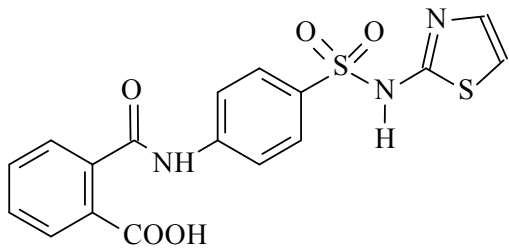


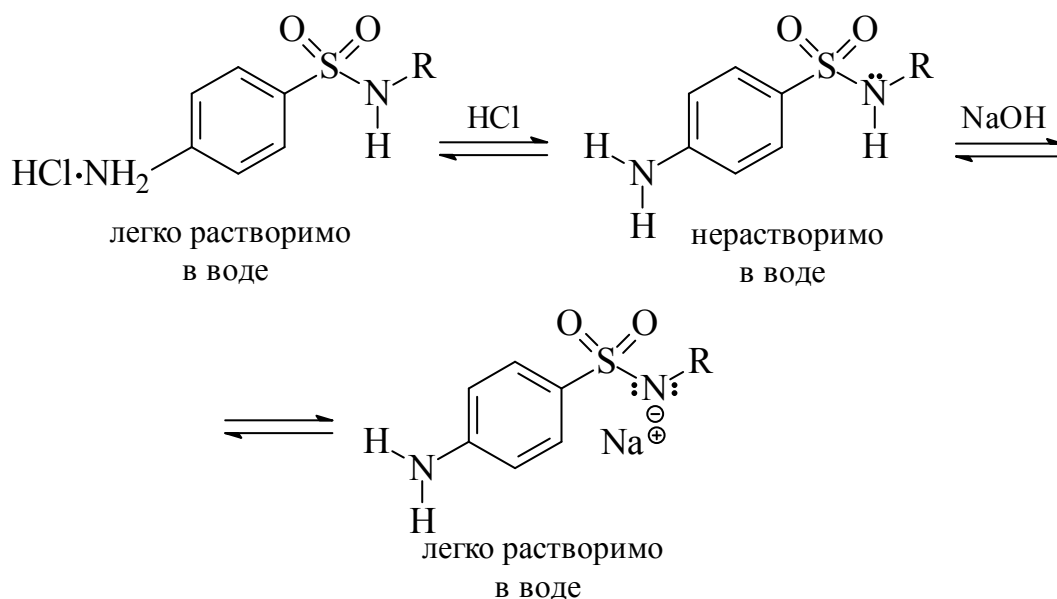
Таблица 22

Свойства сульфаниламидов

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Сульфаниламид (стрептоцид)	<p><i>n</i>-аминобензолсульфамид</p>	Белый кристаллический порошок без запаха. $T_{пл} = 164\text{--}167^\circ\text{C}$. Мало растворим в воде, легко – в кипящей. Растворим в разведенной соляной кислоте, растворах щелочей и ацетоне
Сульфацетамид натрия (сульфацил-натрий)	<p><i>n</i>-аминобензолсульфониацетамид-натрий моногидрат</p>	Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте
Сульфадиметоксин	<p>6-(<i>n</i>-аминобензолсульфамидо)-2,4-диметоксипиримидин</p>	Белый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха. $T_{пл} = 198\text{--}204^\circ\text{C}$. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в разбавленных растворах кислот и щелочей

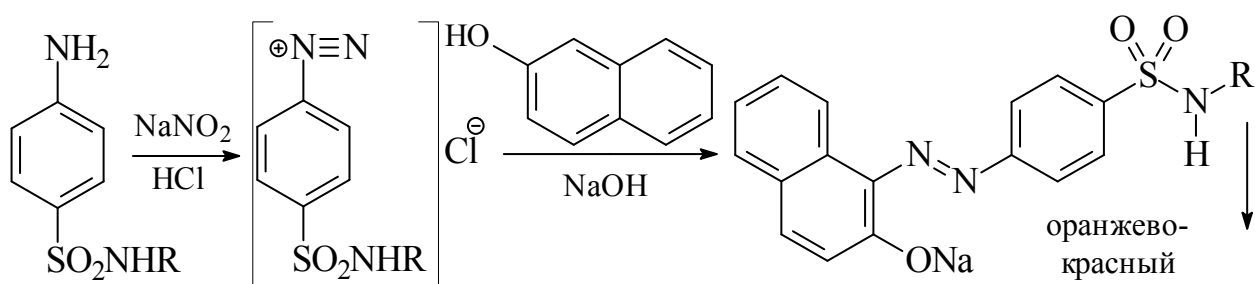
Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Сульфален	 2-(<i>n</i> -аминобензолсульфамидо)-3-метоксипиразин	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. $T_{пл} = 174-177^{\circ}\text{C}$. Практически нерастворим в воде, легко – в разбавленных растворах кислот и щелочей
Фталилсульфа-тиазол (фталазол)	 2-(<i>n</i> -фталиламинобензолсульфамидо)-тиазол	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в спирте. Легко растворим в водном растворе гидроксида натрия

Растворимость сульфаниламидов в растворах кислот и щелочей обусловлена их амфотерными свойствами. Первичная ароматическая аминогруппа проявляет основные свойства и обеспечивает растворимость в кислотах. Кислотные свойства у сульфаниламидов выражены сильнее, чем основные. Они обусловлены наличием в молекуле группы $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, содержащей подвижный атом водорода. Вследствие этого сульфаниламиды образуют со щелочами растворимые в воде соли:



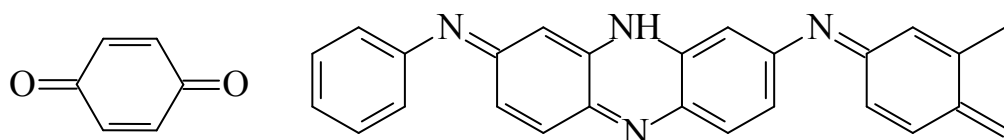
6.2. Испытания на подлинность. Для испытания подлинности используют общие и частные реакции, обусловленные наличием тех или иных функциональных групп в молекуле.

Диазотирование и азосочетание. Это общая реакция на все сульфаниламиды, содержащие первичную ароматическую аминогруппу. Если аминогруппа ацилирована (как, например, у фталазола), то ЛВ предварительно кипятят с разведенной хлороводородной кислотой. Образование соли диазония происходит в кислой среде. Последующее сочетание хлорида диазония с β -нафтолом проводят в слабощелочной среде, что приводит к образованию азокрасителя от оранжево-красного (pH 10) до вишнево-красного (pH 7) цвета:

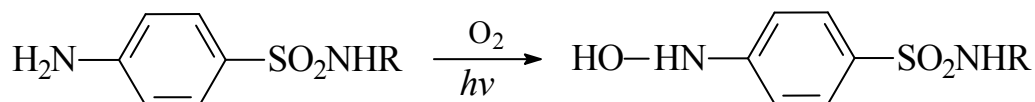


Окисление. Сульфаниламиды легко окисляются даже кислородом воздуха, что приводит к изменению их внешнего вида при хранении. Более легко их окисление проходит в водных растворах (пожелтение глазных капель сульфацил-натрия). Поэтому растворы сульфаниламидов стабилизируют антиоксидантами – сульфитом (метабисульфитом) натрия.

При окислении веществ с первичной ароматической аминогруппой образуются структуры, содержащие системы сопряженных связей:



Доказано, что основным продуктом окисления стрептоцида и норсульфазола кислородом воздуха на свету является гидроксикаминопроизводное:



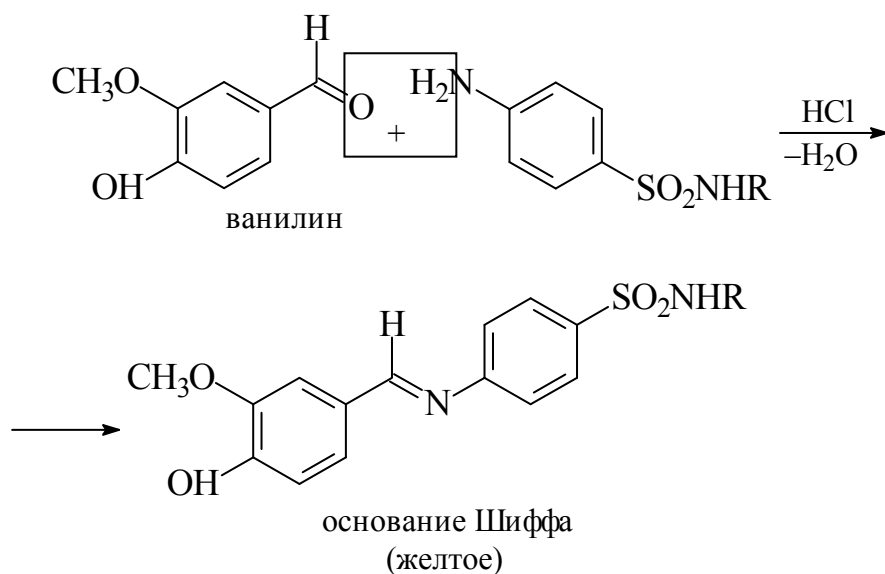
Реакции окисления катализируют соли тяжелых металлов, поэтому при анализе на чистоту сульфаниламидов требуется определять примесь меди, кобальта и т. д.

Все сульфаниламиды взаимодействуют с окислителями – хлорамином, калия дихроматом и калия броматом, водорода пероксидом и др., но не все дают окрашенные продукты. Так, в реакции с водорода пероксидом в присут-

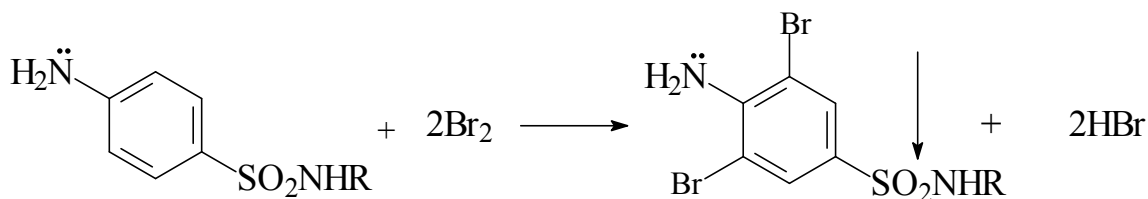
ствии железа (III) хлорида только стрептоцид дает пурпурное окрашивание, что позволяет обнаруживать его в различных лекарственных формах.

Реакции конденсации, лигниновая проба. Как и производные *n*-аминобензойной кислоты, сульфаниламиды образуют в щелочной среде продукты конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом (желтого цвета), а в кислой среде конденсируются с альдегидами, образуя окрашенные основания Шиффа: с *n*-*N,N*-диметиламинобензальдегидом желтое или оранжевое окрашивание, с ванилином – желтое, с формальдегидом – розовое, с фурфуролом – малиново-красное окрашивание.

Лигниновая проба является разновидностью реакции образования шиффовых оснований и широко используется для экспресс-анализа. Реакция выполняется на древесине или газетной бумаге, на которую наносится сульфаниламид и капля разведенной хлороводородной кислоты. Через минуту появляется оранжево-желтое окрашивание. Химическая сущность этой пробы в том, что под действием кислоты из лигнина – древесного биополимера – образуются производные бензальдегида (ванилин, сиреневый альдегид, *n*-гидроксibenзальдегид), которые с сульфаниламидами дают окрашенные шиффовы основания:



Реакции галогенирования. Идут легко, благодаря электронодонорным свойствам аминогруппы, повышающей электронную плотность в *o*- и *n*-положениях к себе:



Реакции галогенирования используют как для качественного анализа (образование осадков дибром- или диiodпроизводных), так и для количественного определения сульфаниламидов (броматометрии, йодометрии, йодхлорометрии).

Реакции с тяжелыми металлами. Ионы тяжелых металлов (меди, железа, кобальта, серебра), замещая подвижный Н-атом сульфамидной группы, образуют внутрикомплексные соединения. Нерастворимые комплексы меди (II) и кобальта (II) имеют различную окраску. Поэтому реакцию с тяжелыми металлами можно использовать для отличия сульфаниламидов друг от друга. Так, ФС рекомендует для испытания на подлинность сульфадиметоксина использовать раствор кобальта дихлорида, с которым препарат дает розовый с лиловым оттенком аморфный осадок. Стрептоцид в этих условиях образует голубовато-синий осадок.

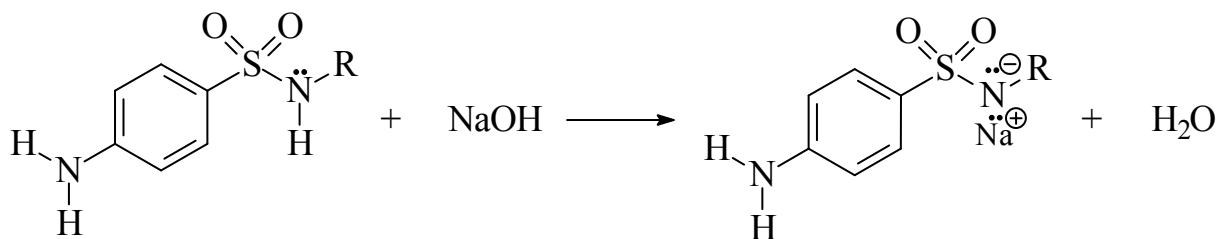
6.3. Испытания на чистоту. В сульфаниламидах определяют отсутствие недопустимых или предельное содержание допустимых органических примесей, сульфатов, хлоридов и тяжелых металлов, контролируют pH, прозрачность и цветность растворов.

Посторонние органические примеси определяют методом ТСХ на пластинках Силуфол или Армсорб УФ-254. После хроматографирования в условиях, приведенных в ФС, должно просматриваться только одно пятно, соответствующее стандартному образцу свидетеля.

6.4. Количественное определение. Для количественного определения сульфаниламидов применяют нитритометрию, алкалиметрию, броматометрию, йодхлорометрию и реакцию окисления. Кроме химических, известны спектральные методы (УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопические), потенциометрический и полярографический методы.

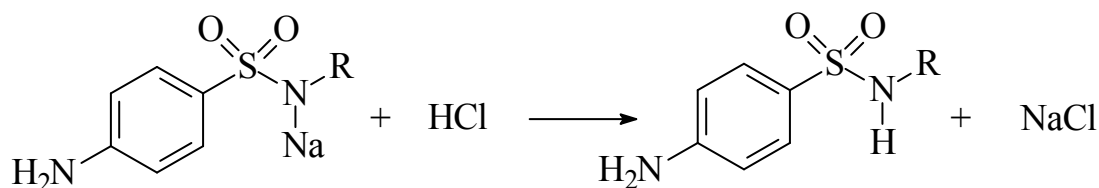
Нитритометрия. Этот метод рекомендован нормативной документацией (НД) для количественного определения сульфаниламидов, содержащих первичную ароматическую аминогруппу (стрептоцид, сульфацетамид натрия, сульфадиметоксин). Препараты титруют 0,1 М раствором нитрита натрия в кислой среде при 0–10°C с образованием солей диазония. Точку эквивалентности можно определить одним из трех способов: с помощью внутреннего индикатора (тропеолин 00, нейтральный красный, смесь тропеолина 00 с метиленовым синим), внешнего индикатора (йодкрахмальной бумажки) или потенциометрически.

Нейтрализация. Метод основан на способности сульфаниламидов образовывать соли со щелочами:

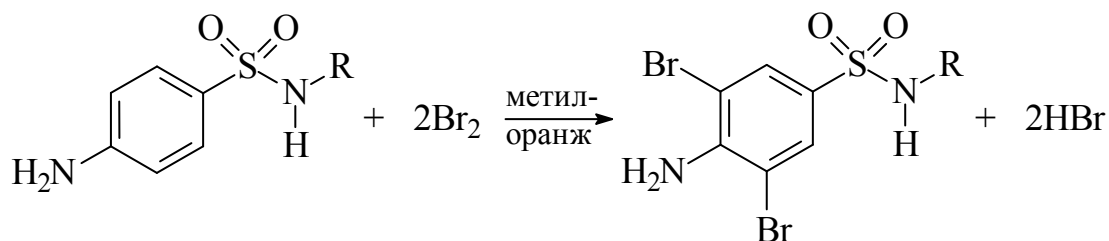
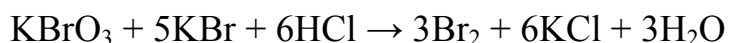


Метод дает заниженные результаты, так как образующаяся соль легко подвергается гидролизу. Чтобы минимизировать влияние обратной реакции, следует правильно подобрать растворитель. Сульфаниламиды с константой диссоциации 10^{-7} – 10^{-8} титруют в водно-ацетоновом растворе или в этаноле (индикатор тимолфталейн), а менее кислые (константа диссоциации $\leq 10^{-9}$) титруют только в неводных растворителях. Так, фталилсульфатазол, имеющий слабую кислотность по сульфамидной группе, растворяют в ДМФА и титруют раствором щелочи в смеси метанола и бензола (индикатор тимоловый синий).

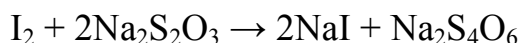
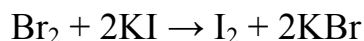
Натриевые соли сульфаниламидов можно титровать кислотой в спирто-ацетоновой среде. Индикатор – метиловый оранжевый:



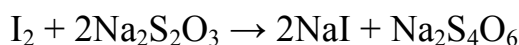
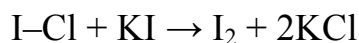
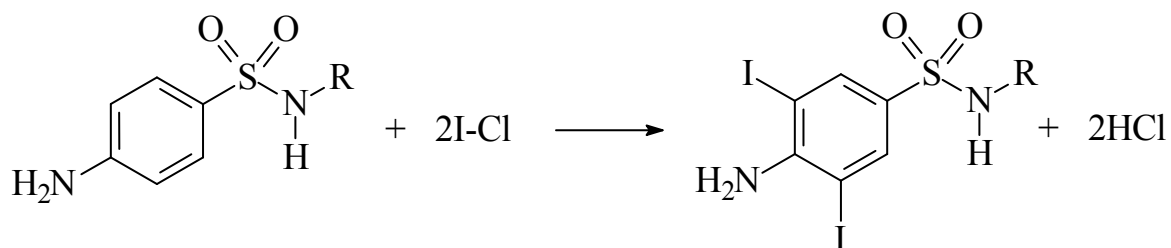
Броматометрия. Метод основан на реакции бромирования сульфаниламидов. Навеску препарата растворяют в водном растворе кислоты и титруют раствором бромата калия в присутствии бромида калия. Точку эквивалентности устанавливают: при прямом титровании по обесцвечиванию (бромом) индикатора метилового оранжевого, а при обратном титровании – йодометрически:



При обратном титровании избыток брома окисляет йодид-ион до йода, который оттитровывают тиосульфатом в присутствии крахмала:



Йодхлорометрия. Как и броматометрия, метод основан на реакции галогенирования, но проводится только как обратное титрование. К водному раствору сульфаниламида добавляют избыток титрованного раствора йодмоноклорида и его остаток устанавливают йодометрически:



Окисление и определение по сульфат-иону. Препарат сульфаниламида минерализуют при осторожном нагревании с 30%-ным пероксидом водорода и хлоридом железа (III). В результате сульфамидная группа окисляется до сульфат-иона, содержание которого можно определить либо гравиметрически, либо титриметрически, используя в обоих случаях раствор хлорида бария.

Для многих сульфаниламидов разработаны физико-химические методы количественного определения: фотоэлектроколориметрические, УФ- и ИК-спектрофотометрические, спектроскопия ПМР, а также потенциометрическое титрование, полярография и ВЭЖХ.

6.5. Хранение и применение. Все сульфаниламидные препараты хранят по списку Б в стеклянных банках с притертыми пробками. При хранении под действием света, влаги и кислорода воздуха происходит разложение и гидролиз с образованием сульфаниловой кислоты и других веществ, которые затем окисляются. Продуктами окисления являются окрашенные азосоединения, поэтому некоторые сульфаниламиды на свету темнеют, а их растворы – желтеют.

Препараты, находящиеся в гидратной форме (сульфацетамид натрия), на воздухе постепенно теряют воду, что может привести к изменению их физических свойств.

Сульфаниламидные препараты обладают антибактериальными свойствами, поэтому их применяют для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых кишечной палочкой, стрептококками, стафилококками, пневмококками, менингококками, гонококками и т. д.

Каждый сульфаниламидный препарат вводится в строго дозированных количествах и с определенной периодичностью. По скорости выведения из организма сульфаниламидные лекарственные средства делят на препараты *короткого действия* (стрептоцид), *длительного* (сульфадиметоксин) и *сверхдлительного действия* (сульфален). Лекарственные формы: порошки, таблетки, растворы, мази.

ЛЕКЦИЯ 8

АЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

План лекции:

1. Терпеноиды.
2. Статины.

1. Терпеноиды

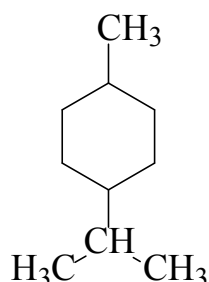
1.1. Общая характеристика. К группе терпеноидов относятся углеводороды, состава $(C_5H_8)_n$, называемые терпенами, и их производные – терпеноиды – спирты, альдегиды, кетоны, кислоты, сложные эфиры и т. д. В зависимости от величины n их классифицируют на монотерпеноиды ($C_{10}H_{16}$, $n = 2$), сесквитерпеноиды ($C_{15}H_{24}$, $n = 3$), дитерпеноиды ($C_{20}H_{32}$, $n = 4$), тритерпеноиды ($C_{30}H_{48}$, $n = 6$), тетратерпеноиды ($C_{40}H_{64}$, $n = 8$), политерпены. Лекарственные вещества класса терпенов классифицируют также по количеству циклов на моноциклические и бициклические терпеноиды.

Терпеноиды широко распространены в природе, встречаясь в эфирных маслах растений и обуславливая их запах, а также в древесине, коре, древесной зелени и живице хвойных деревьев (так называемые, экстрактивные вещества). Ископаемые и природные смолы – копал, янтарь, стиракс, мирра, ладан и другие – также содержат терпеноиды.

В промышленных масштабах терпеноиды получают в виде многокомпонентных смесей, называемых эфирными маслами. В зависимости от вида растительного сырья для получения эфирных масел используют один из следующих методов: перегонка с водяным паром, анфлераж, мацерация, экстракция, отжим, сухая перегонка растений. Полученное эфирное масло обезвоживают и сушат безводным сульфатом натрия. Для получения индивидуальных терпеноидов сухое масло фракционируют перегонкой при пониженной температуре и давлении. Поскольку температуры кипения компонентов эфирных масел близки, перегонку следует вести на высокоэффективных ректификационных колоннах.

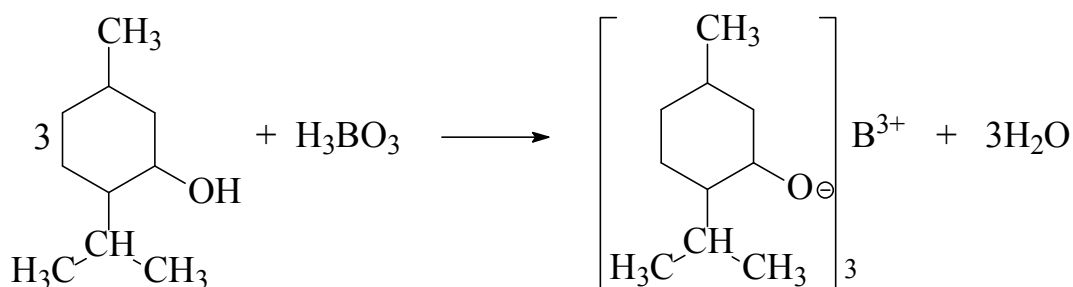
В изучение эфирных масел хвойных (скипидаров) и строения отдельных терпенов большой вклад внесли русские и советские химики: Менделеев Д. И., Бутлеров А. М., Вагнер Е. Е., Зайцев А. М., Флавицкий Ф. М., Зелинский Н. Д., Наметкин С. С., Фаворский А. Е., Тищенко В. Е., Арбузов А. Е. и др. В результате в стране была создана лесохимическая промышленность, усовершенствована техника сбора живицы, налажено производство скипидара и канифоли, разработаны способы синтеза камфоры из скипидара.

1.2. Моноциклические терпеноиды. Из числа монотерпенов в качестве лекарственных веществ применяют три терпеноида – ментол, валидол и терпингидрат, которые являются производными ментана (1-метил-4-изопропил-циклогексан):



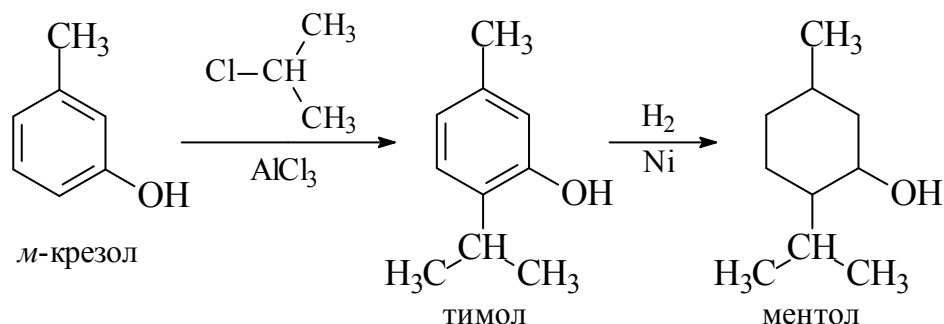
Ментол получают из эфирного масла различных видов мяты и синтетическим путем. Для переработки эфирного масла с высоким содержанием ментола (до 80%) используют способ вымораживания. Для этого эфирное масло подвергают фракционной перегонке, выделяя ментол-содержащую фракцию ($T_{\text{кип}} = 208\text{--}212^\circ\text{C}$) и охлаждая эту фракцию до -20°C . Выделившиеся кристаллы ментола отжимают и перекристаллизовывают.

Для эфирных масел с более низким содержанием ментола (50–60%) используют боратный способ. Мятное масло нагревают с борной кислотой, в результате чего образуется ментиловый эфир борной кислоты, кипящий при более высокой температуре, чем остальные компоненты мятного масла:

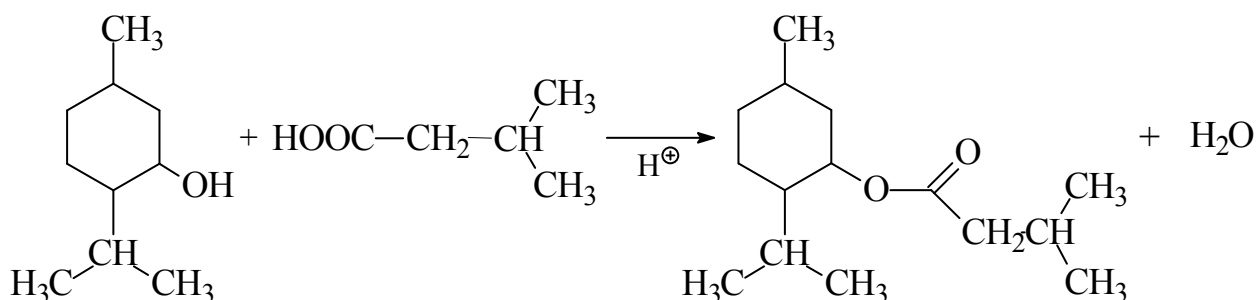


Затем эфир омыляют и получают ментол. Процесс омыления совмещают с отделением ментола путем перегонки с водяным паром.

Синтезируют ментол из *m*-крезола реакцией алкилирования с последующим гидрированием:



Валидол представляет собой 25%-ный раствор ментола в ментиловом эфире изовалерьяновой кислоты (см. табл. 23). Эфир синтезируют реакцией этерификации:



Терпингидрат получают из соснового скипидара, основным компонентом которого является α -пинен. Фракционной перегонкой из скипидара выделяют фракцию, обогащенную α -пином (Т_{кип} = 155–161°C). Пинен подвергают гидратации водным раствором серной кислоты (25–30%), на холоде в течение 10–14 дней. Затем смесь нейтрализуют содой, отделяют терпингидрат и очищают его перекристаллизацией:

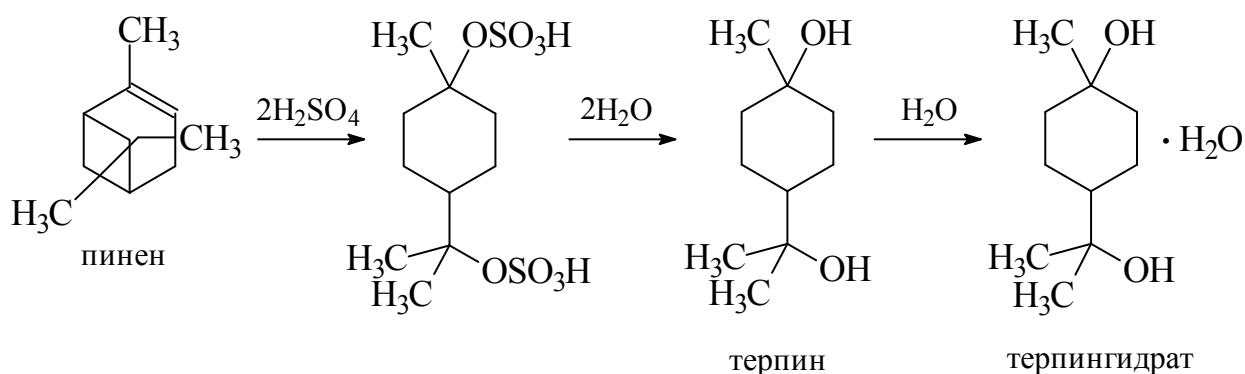
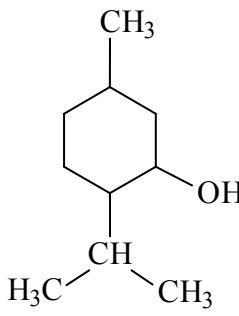
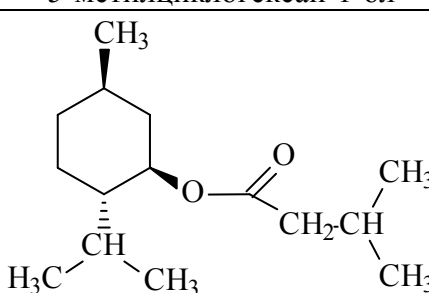
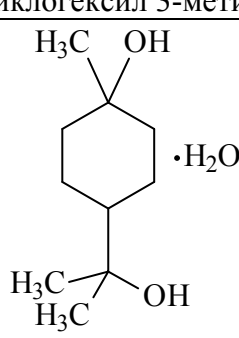


Таблица 23

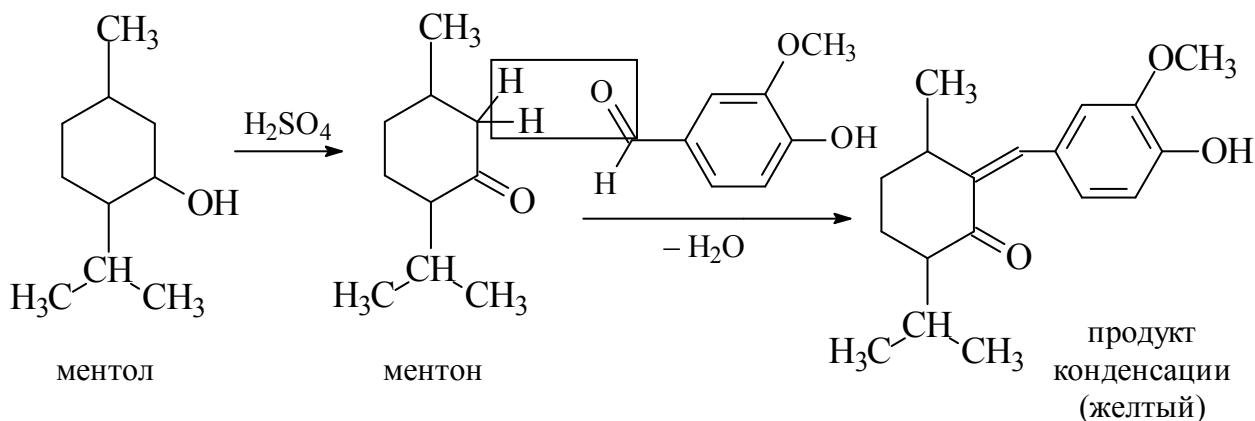
Свойства моноциклических терпеноидов

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Ментол	<p><i>l</i>-2-изопропил-5-метилциклогексан-1-ол</p>	Бесцветные кристаллы с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом. Т _{пл} = 41–44°C. $[\alpha]_D^{20}$ от –49 до –51° (10%-ный раствор в этаноле). Очень мало растворим в воде, легко – в этаноле, очень легко растворим в эфире, жирах

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Ментол рацемический	 <p><i>d,l</i>-2-изопропил-5-метилциклогексан-1-ол</p>	Бесцветные кристаллы или твердая кристаллическая масса с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом. $T_{пл} = 28-32^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20}$ от $-0,5$ до $+0,5^{\circ}$ (10%-ный раствор в этаноле). Очень мало растворим в воде, легко – в этаноле, очень легко растворим в эфире
Валидол	 <p>(1<i>R</i>,2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2-изопропил-5-метилциклогексил 3-метилбуаноат</p>	Прозрачная маслянистая бесцветная или слегка окрашенная жидкость с запахом ментола. d_4^{20} 0,894–0,907. n_D^{20} от 1,4490 до 1,4515. Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в этаноле
Терпингидрат	 <p><i>n</i>-ментан-1,8-диол</p>	Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. $T_{пл} = 115-117^{\circ}\text{C}$. Мало растворим в воде, растворим в этаноле, нерастворим в эфире

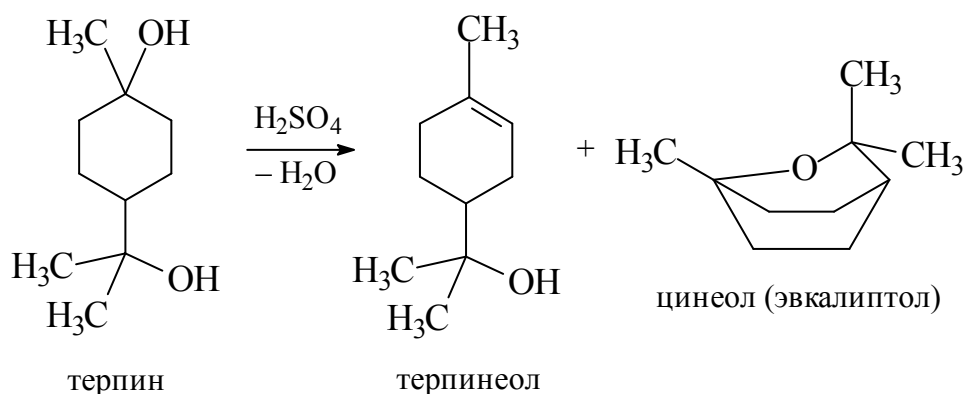
В медицинской практике применяют *l*-ментол (левовращающий изомер) и ментол рацемический, содержащий сумму стереоизомеров ментола, причем рацемата *d,l*-ментола не менее 70%.

Подлинность ментола рацемического подтверждают по ИК-спектру, а *l*-ментола и валидола – цветной реакцией с концентрированной серной кислотой в присутствии ванилина. Реакция основана на окислении ментола до кетона и взаимодействии активированной метиленовой группы ментона с ароматическим альдегидом:



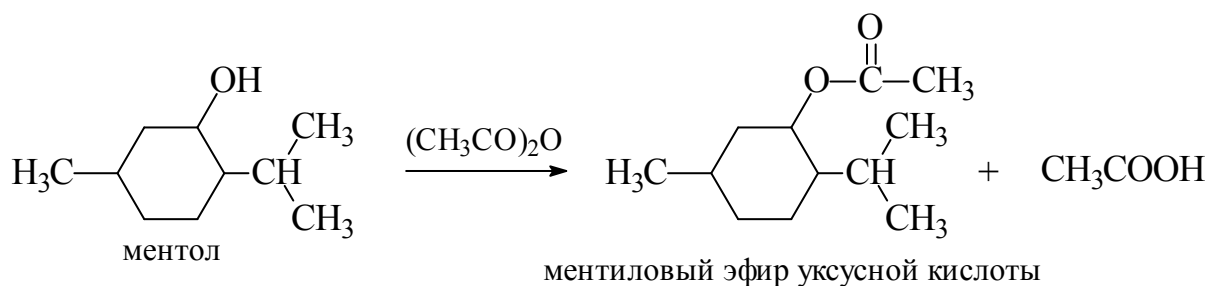
Образующееся желтое окрашивание при добавлении воды переходит в малиново-красное (хиноидная форма ванилинового фрагмента). Аналогичная реакция ментола с фурфуролом в присутствии концентрированной H_2SO_4 дает продукт фиолетового цвета.

Подлинность терпингидрата устанавливают реакцией с концентрированной серной кислотой. Сначала образуется мутный раствор, приобретающий характерный запах эвкалипта, который обусловлен α -терпинеолом, цинеолом и другими продуктами дегидратации:



При анализе на чистоту синтетического ментола определяют примеси *тимола* реакцией с нитрующей смесью и наличие *легкоокисляемых веществ* по реакции с перманганатом калия. Также после нагревания до 105°C определяют содержание допустимой примеси – *нелетучего остатка*, которое не должно превышать 0,05%. В валидоле после упаривания на водяной бане до суха нелетучий остаток не должен превышать 0,1%.

Количественный анализ ментола ФС рекомендуют выполнять либо химическим методом, либо методом ГЖХ. Химический метод основан на реакции ацилирования ментола уксусным ангидридом. Ацетилирование осуществляют в среде пиридина при нагревании с обратным холодильником. Избыток ангидрида разлагают водой до уксусной кислоты, которую титруют 0,5 М раствором гидроксида натрия с индикатором фенолфталеином:



Параллельно проводят контрольный опыт. Этим методом определяется сумма всех стереоизомеров, которая должна быть не менее 99% от навески лекарственного вещества.

Метод ГЖХ используют для анализа ментола рацемического. Газожидкостная хроматография позволяет определить содержание не только *d,l*-ментола, но и примесей изо-*d,l*-ментола и нео-*d,l*-ментола. Допускается не более 30 мас. % этих примесей.

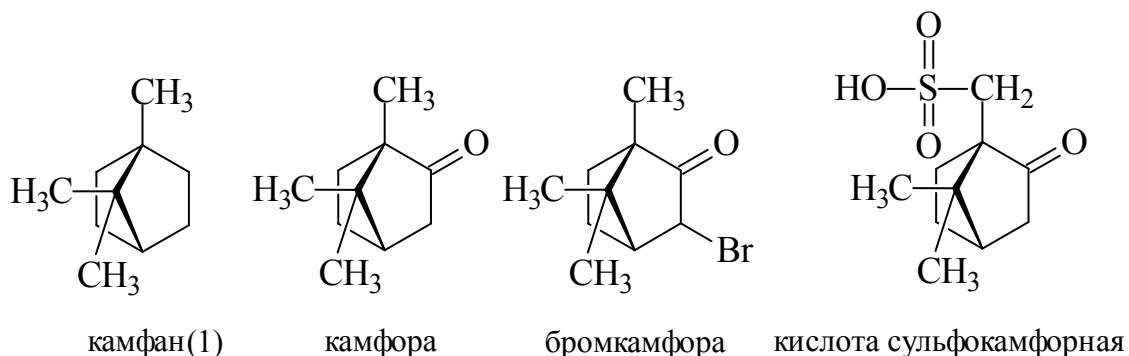
Количественное определение валидола проводят по содержанию ментолового эфира изовалерьяновой кислоты. Препарат омыляют 1 М спиртовым раствором гидроксида калия, кипятя с обратным холодильником в течение 5 ч. Избыток щелочи оттитровывают 0,5 М раствором кислоты хлороводородной (индикатор – фенолфталеин).

Для определения терпингидрата в таблетках рекомендуется гравиметрический метод: терпингидрат извлекают этанолом, экстракт упаривают на водяной бане, высушивают до постоянной массы в эксикаторе и взвешивают.

Лекарственные препараты моноциклических терпенов хранят в герметично закрытых склянках, в прохладном помещении, так как ментол и валидол летучи даже при комнатной температуре, а терпингидрат в сухом теплом воздухе медленно выветривается, теряя кристаллизационную воду. Ментол при хранении следует защищать от действия света и влаги, температура не должна превышать +15°C.

Ментол в форме спиртовых и масляных растворов применяют наружно как успокаивающее, болеутоляющее и слабое антисептическое средство при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Внутрь ментол применяют при стенокардии как спазмолитическое средство (1–2 капли на сахаре под язык). Но чаще для этой же цели применяют валидол: 4–5 капель на сахар или в виде капсул, таблеток под язык. Терпингидрат применяют внутрь в форме таблеток как отхаркивающее средство при бронхитах.

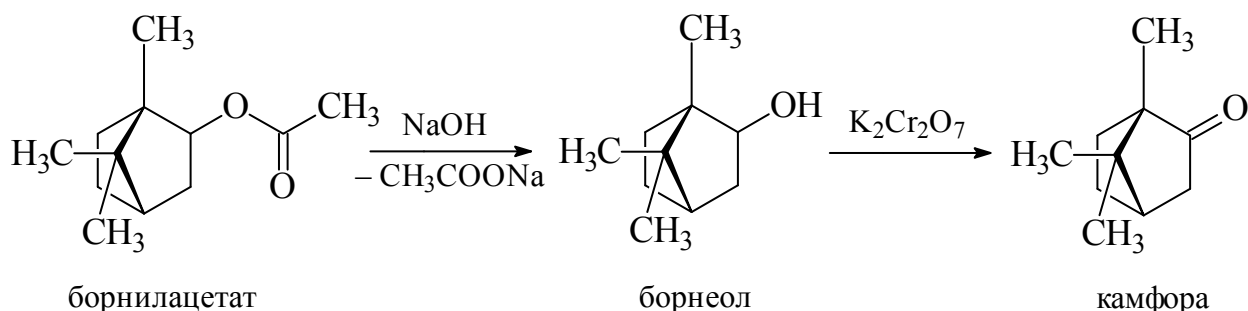
1.3. Бициклические терпеноиды. В качестве лекарственных средств используют природный бициклический терпеноид – камфору, являющуюся кетопроизводным углеводорода камфана (1), и ее производные: бромкамфору и кислоту сульфокамфорную (табл. 24).



Молекула камфоры хиральна, благодаря наличию двух асимметрических С-атомов, поэтому различают три камфоры: *d*-камфору (правовращающую), *l*-камфору (левовращающую) и рацемическую камфору.

В природе в смоле и древесине камфорного лавра, произрастающего в Японии, на Тайване и острове Борнео, встречается *d*-камфора. Из камфорного дерева ее извлекают, обрабатывая измельченную древесину водяным паром, а очищают возгонкой. Однако природных источников не хватает для удовлетворения потребности в камфоре. Поэтому разработаны способы синтеза камфоры из более доступного сырья.

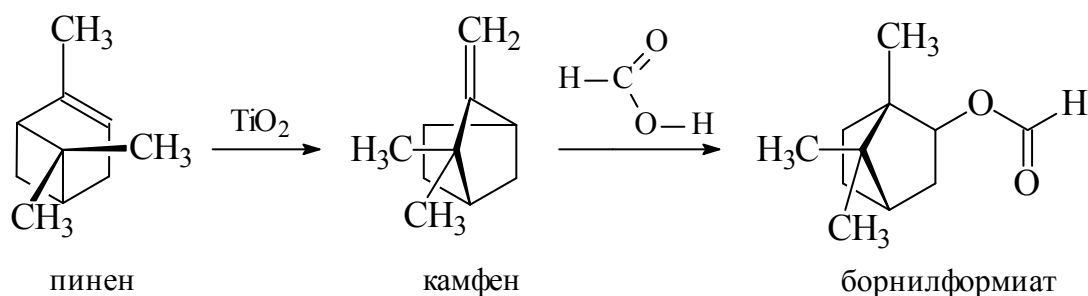
По способу П. Г. Голубева ее получают из пихтового масла, извлекаемого из пихтовых лапок перегонкой с паром. Пихтовое масло содержит 30–40% борнилацетата, а также камфен, пинен и другие терпены. Масло подвергают фракционной перегонке и при температуре выше 180°C отбирают фракцию, содержащую борнилацетат. Эту фракцию омыляют, обрабатывая гидроксидом натрия, и окисляют борнеол до камфоры:



Из пихтового масла получается полусинтетическая *l*-камфора, которая обладает таким же терапевтическим эффектом, как и японская *d*-камфора.

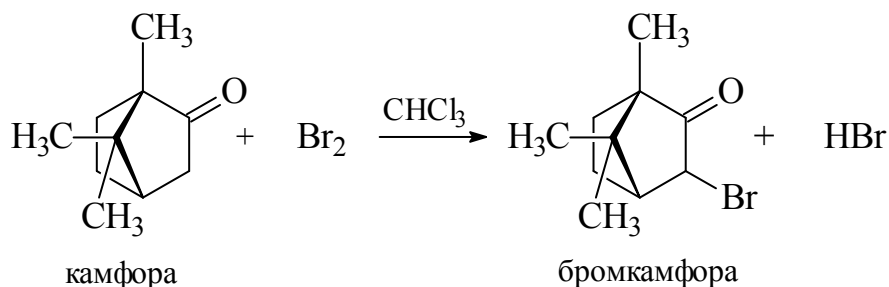
Позже В. Е. Тищенко разработал способ получения синтетической *d,l*-камфоры из доступного соснового скипидара. Фракционной перегонкой из скипидара выделяют пиненовую фракцию (60–70% от массы скипидара),

изомеризуют α -пинен в камфен, нагревая над окисью титана, а из камфена, действуя муравьиной кислотой, получают борнилформиат:



Борнилформиат превращают в рацемическую форму камфоры способом, идентичным предложенному Голубевым.

Бромкамфору получают, бромлируя *d*-камфору в среде хлороформа или хлоралгидрата. После чего растворитель отгоняют, а бромкамфору очищают перекристаллизацией:

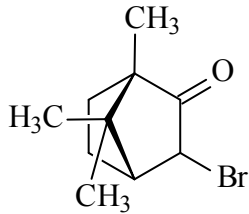
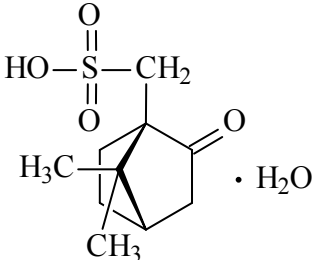


По такой же схеме получают бромкамфору из *l*-камфоры и рацемической камфоры. По физическим свойствам камфора, бромкамфора и кислота сульфокамфорная отличаются друг от друга (табл. 24), что используется при установлении их подлинности.

Таблица 24

Свойства бициклических терпеноидов

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Камфора	<p style="text-align: center;">1,7,7- триметилбицикло[2,2,1]- гептан-2-он</p>	Белые кристаллические куски, или бесцветный кристаллический порошок, или прессованные плитки с кристаллическим строением, легко режущиеся ножом и слипающиеся в комки. Имеет сильный характерный запах и пряный, горьковатый, охлаждающий вкус. Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, жирных маслах

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Бромкамфора	 <p><i>d,l</i>-3-бром-1,7,7-триметилбисцикло[2,2,1]-гептан-2-он</p>	Бесцветные кристаллы или порошок камфорного запаха и вкуса. $T_{пл} = 48–53^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20}$ от -1 до $+1^{\circ}$ (10%-ный раствор в этаноле). Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, жирных маслах
Кислота сульфокамфорная	 <p>1,7,7-триметилбисцикло[2,2,1]-гептан-2-он-сульфоновая-10-кислота, моногидрат</p>	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. $T_{разл} = 194–198^{\circ}\text{C}$ (для левовращающей) и $196–202^{\circ}\text{C}$ (для рацемической). $[\alpha]_D^{20}$ от -20 до -24° (для левовращающей) и от -1 до $+1^{\circ}$ – для рацемической (5%-ный раствор в воде). Очень легко растворим в воде и спирте, мало растворим в эфире

Природная (*d*-камфора), полусинтетическая (*l*-камфора) и синтетическая (рацемическая) камфора отличаются друг от друга некоторыми константами (см. табл. 25), которые служат для подтверждения подлинности камфоры.

Таблица 25

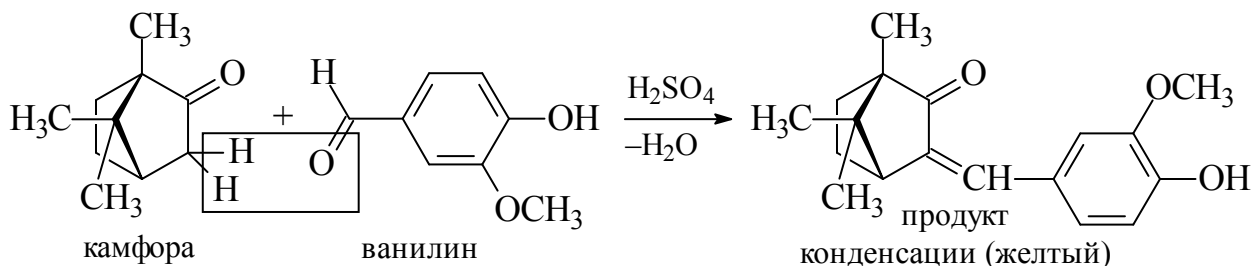
Физические константы камфоры

Лекарственное вещество	$T_{затв}, ^{\circ}\text{C}$	$T_{кип}$ (возгонки), $^{\circ}\text{C}$	$[\alpha]_D^{20}$ (10%-ный раствор в этаноле)	$T_{пл}$ 2,4-динитрофенил-гидразона, $^{\circ}\text{C}$
<i>d</i> -камфора	178,2–178,6	207,4–209,1	$+44,3^{\circ}$	–
<i>l</i> -камфора	174–179	207,4–209,1	от -39 до -44°	174–176
<i>d,l</i> -камфора	171–177	207,4–209,1	от -1 до $+1^{\circ}$	164–167

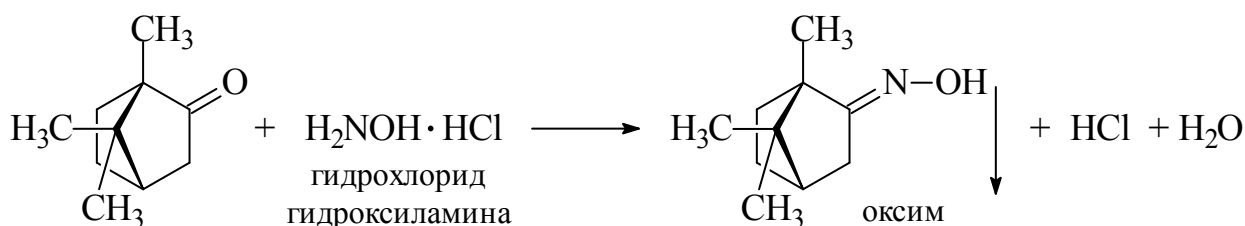
Испытания на подлинность и количественное определение камфоры, бромкамфоры и кислоты сульфокамфорной основаны на реакциях, протекающих за счет кетогруппы этих соединений. Будучи кетонами, они образуют оксимы, фенилгидразоны, семикарбазоны. Производные имеют либо специфическую окраску (оксимы), либо четкие температуры плавления и легко

идентифицируемые УФ-спектры. Например, 2,4-динитрофенилгидразоны плавятся в узком интервале температур, что позволяет отличить рацемическую камфору от ее чистого стереоизомера.

Подлинность камфоры ГФ рекомендует подтверждать по физическим характеристикам, а также реакцией с ванилином в среде концентрированной серной кислоты, в результате которой происходит конденсация и образуется окрашенный продукт:

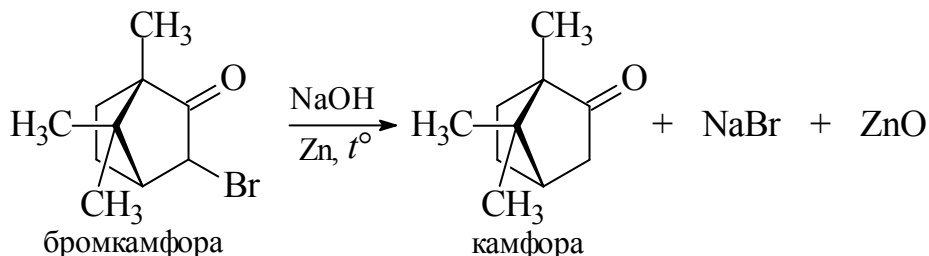


Количественный анализ камфоры может быть выполнен оксимным методом, основанным на взаимодействии камфоры по кето-группе с *гидрохлоридом гидроксиламина*:

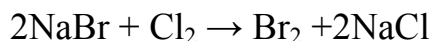
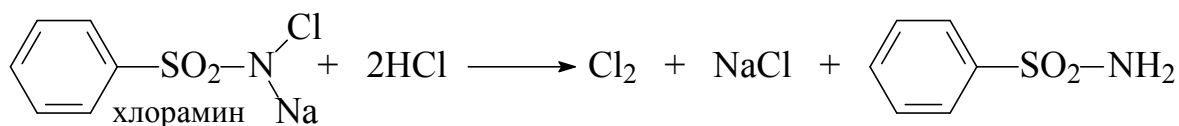


Нерастворимый продукт реакции (оксим) можно определить гравиметрическим методом или оттитровать выделившееся эквивалентное количество кислоты хлороводородной стандартным раствором натрия гидроксида. ФС также рекомендует испытание на подлинность и количественное определение камфоры проводить *методом ГЖХ*.

Испытание подлинности *бромкамфоры* основано на доказательстве наличия ковалентно-связанного галогена в молекуле. Для этого бромкамфору нагревают в присутствии цинковой пыли и гидроксида натрия в течение 1–2 мин:

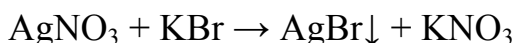


После минерализации остаток растворяют в воде, фильтруют и в фильтрате обнаруживают бромид-ион по реакции с хлорамином в присутствии хлороводородной кислоты и хлороформа:



Слой хлороформа окрашивается бромом в желто-бурый цвет.

Для *количественного определения* навеску бромкамфоры кипятят в присутствии 30%-ного гидроксида калия и цинковой пыли в течение 30 мин и методом обратного аргентометрического титрования определяют количество бромида калия. В качестве индикатора используют смесь железоаммониевых квасцов с тиоцианатом аммония. На 1-й стадии титрования серебро нитрат взаимодействует с бромидом калия:

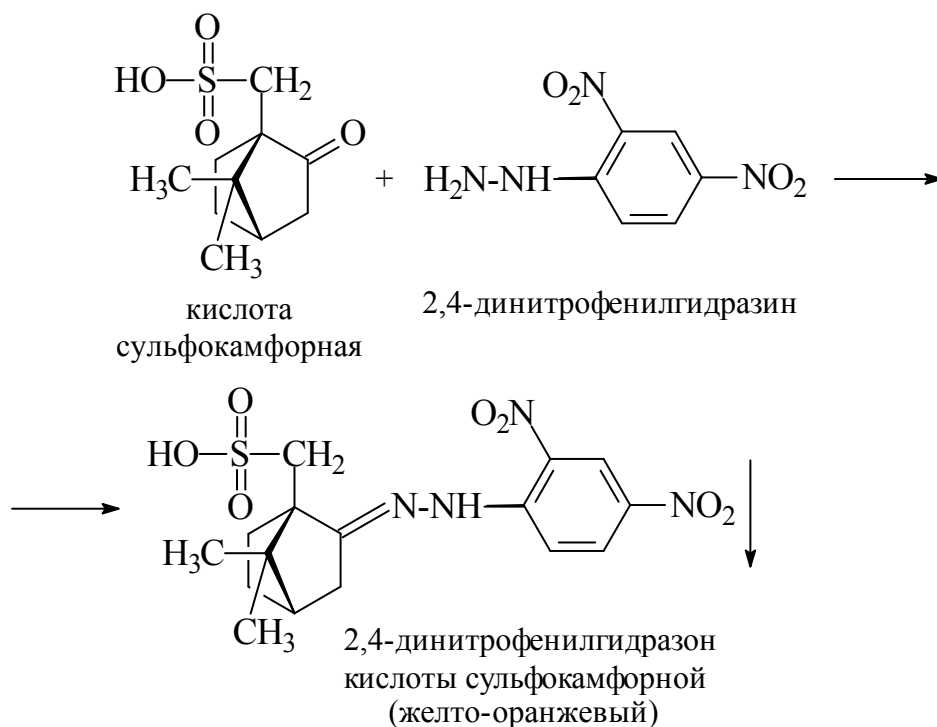


Затем титрант реагирует с железа (III) тиоцианатом, обесцвечивая последний:

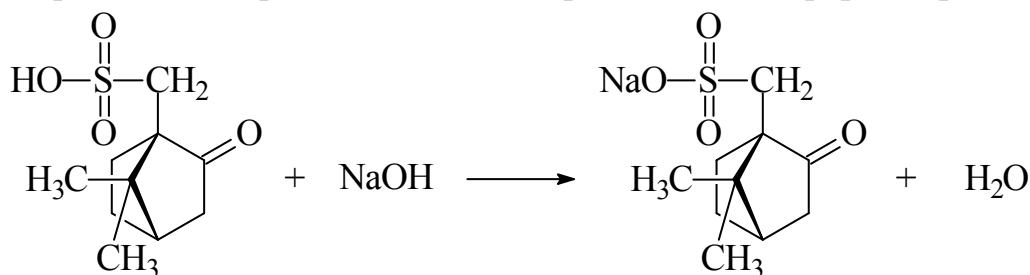


Поэтому из общего объема раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование, вычитают объем добавленного ранее раствора аммония тиоцианата.

Подлинность *кислоты сульфокамфорной* подтверждают по наличию в ее молекуле сульфо- и кето-групп. Присутствие органически связанной сульфогруппы обнаруживают по реакции сульфат-иона с бария хлоридом. Сульфат-ион образуется в результате минерализации препарата путем сплавления с карбонатом и нитратом натрия. Наличие в структуре кето-группы доказывают по реакции образования 2,4-динитрофенилгидразона:



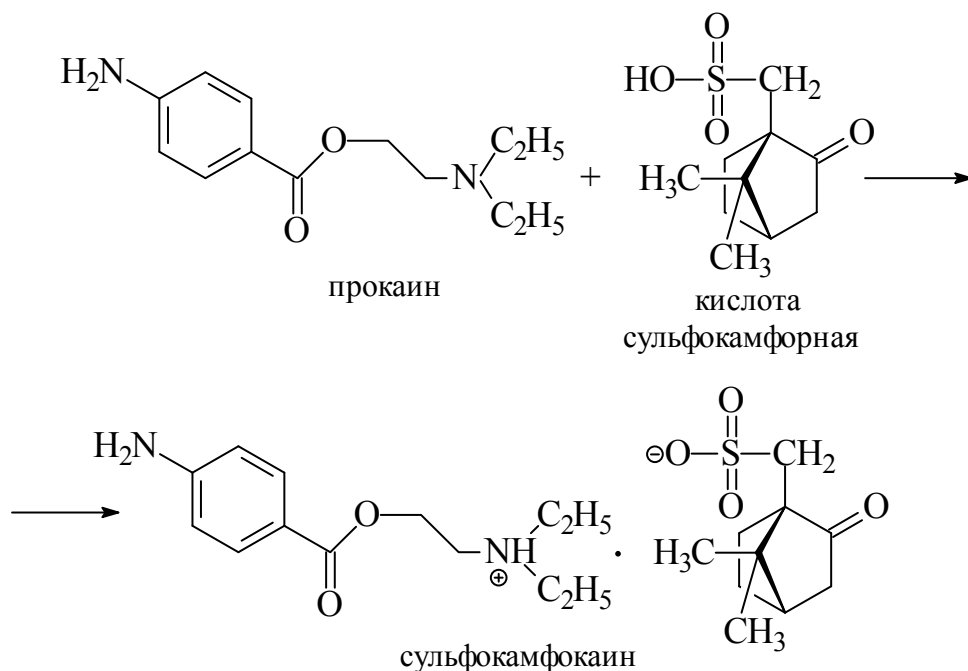
Для количественного определения кислоты сульфокамфорной используют алкалиметрическое титрование в водной среде (индикатор фенолфталеин):



Хранят лекарственные препараты бициклических терпеноидов в хорошо закупоренных склянках. Камфора должна находиться в прохладном месте, с учетом ее способности возгоняться. Бромкамфору хранят по списку Б при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте, чтобы избежать разложения с выделением брома. Кислоту сульфокамфорную хранят в сухом, защищенном от света месте.

Камфору применяют в качестве мощнейшего стимулятора центральной нервной системы и кардиотонического средства. Назначают внутрь по 0,1–0,2 г или подкожно в виде 20%-ного масляного раствора. При наружном применении камфора оказывает местное раздражающее и антисептическое действие. Бромкамфору применяют внутрь в форме таблеток как успокаивающее средство.

Кислоту сульфокамфорную используют как составную часть при приготовлении сульфокамфокаина – мощного стимулятора центральной нервной системы, кардиотонического средства. Сульфокамфокаин – это соль, получаемая смешением 49,6 г сульфокамфорной кислоты и 50,4 г основания прокаина, доведенных до 1 л водой для инъекций:



Фармакологическое действие сульфокамфокаина аналогично камфоре, но он быстро всасывается организмом благодаря хорошей растворимости в воде.

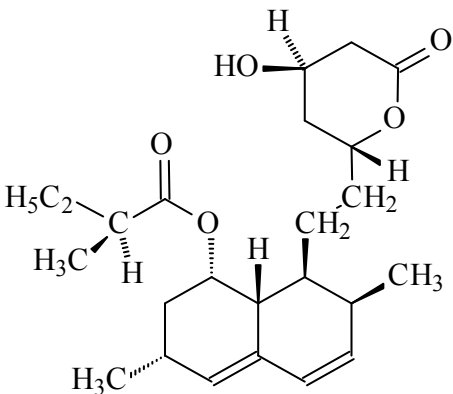
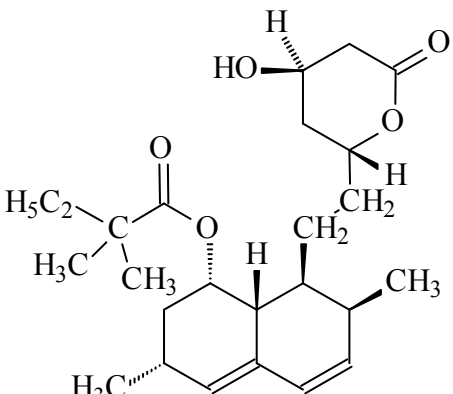
2. Статины

Первые сведения об этой группе гиполипидемических лекарственных веществ появились в 1987 г. Статины блокируют работу энзима 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), который катализирует биосинтез холестерина. Первые статины – ловастатин и симвастатин – были получены из продуктов метаболизма грибов (рифомицетов). Позже были синтезированы аналоги статинов правастатин, флувастатин и др.

Непосредственно ловастатин и симвастатин не обладают гиполипидемической активностью, но в организме превращаются в свободные β-гидроксикислоты, которые и ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу. По химической структуре ловастатин и симвастатин сходны между собой (табл. 26), differing только одной метильной группой.

Таблица 26

Свойства статинов

Лекарственное вещество	Химическая структура и название	Свойства
Ловастатин (Мевакор)		Белый или почти белый кристаллический порошок. $[\alpha]_D^{20}$ от +325 до +340° (0,5%-ный раствор в ацетонитриле). Практически нерастворим в воде, мало растворим в метаноле и этаноле, легко – в хлороформе, растворим в ацетоне
Симвастатин (Зокор)		Белый или почти белый кристаллический порошок. $[\alpha]_D^{20}$ от +285 до +300° (0,5%-ный раствор в ацетонитриле). Практически нерастворим в воде, легко – в этаноле, очень легко растворим в дихлорметане. Лекарственные формы – таблетки

Подлинность статинов доказывают, сравнивая их УФ- и ИК-спектры со спектрами стандартного образца: полосы поглощения анализируемого и стандартного образцов должны иметь полное совпадение. Чистоту лекарственных препаратов проверяют методом ТСХ. Допускается содержание посторонних примесей в сумме не более 3%

Количественное определение ловастати́на и симвастати́на проводят методом ВЭЖХ или спектрофотометрически, измеряя поглощение в максимуме при длине волны 246 нм (растворитель – ацетонитрил).

Хранят статины по списку Б в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше +8°C.

Применяют статины для лечения гиперлипидемии (ожирения) и атеросклероза. Они снижают содержание общего холестерина в крови и концентрацию липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия: учеб. пособие / В. Г. Беликов. – М.: МЕДпресс-информ., 2009. – 616 с.
2. Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. – 2-е изд. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 640 с.
3. Алексеев, А. Д. Фармацевтическая химия. Неорганические лекарственные вещества: тексты лекций для студентов специальности 1-48 02 02 «Технология лекарственных препаратов» очной формы обучения / А. Д. Алексеев. – Минск: БГТУ, 2017. – 102 с.
4. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / под общ. ред. Г. В. Годовальникова. – Минск: МГПТК полиграфии, 2006. – 656 с.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 3. Контроль качества фармацевтических субстанций / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Победа, 2009. – 727 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ЛЕКЦИИ 1, 2. Лекарственные средства – производные алифатических углеводов	4
1. Галогенопроизводные алканов	4
2. Алифатические спирты	6
3. Простые эфиры	12
4. Альдегиды	14
5. Карбоновые кислоты и их соли	18
6. Сложные эфиры органических и минеральных кислот	24
7. Галогеноамины	30
8. Аминокислоты алифатического ряда	33
9. Углеводы и их производные	41
ЛЕКЦИИ 3, 4, 5. Лекарственные средства – производные ароматических углеводов	49
1. Фенолы и их производные	49
2. Ароматические кислоты и их соли	59
3. Производные фенолокислот	64
4. Производные <i>пара</i> - и <i>мета</i> -аминофенолов	71
5. Производные фенилуксусной и фенилпропановой кислот	77
6. Аминокислоты ароматического ряда и их производные	80
7. Производные амида <i>n</i> -аминобензойной кислоты	89
8. Производные <i>n</i> -аминосалициловой кислоты	92
9. Производные <i>m</i> -аминобензойной кислоты	94
ЛЕКЦИИ 6, 7. Лекарственные средства арилалкиламинов и их производные	97
1. Алкалоиды, производные фенилалкиламинов и оксифенил-алкил- аминов	97
2. Производные арилгидроксипропаноламинов	107
3. Аминодибромфенилалкиламины	110
4. Йодированные производные арилалифатических аминокислот	112
5. Амидированные производные бензолсульфокислот	118
6. Сульфаниламидные лекарственные вещества	121
ЛЕКЦИЯ 8. Алициклические лекарственные средства	131
1. Терпеноиды	131
2. Статины	143
ЛИТЕРАТУРА	145

Учебное издание

Алексеев Анатолий Дмитриевич

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

В 2-х частях

Ч. 1. Углеводороды и их производные

Тексты лекций

Редактор *Ю. Д. Нежикова*

Компьютерная верстка *А. А. Селиванова*

Корректор *Ю. Д. Нежикова*

Издатель:

УО «Белорусский государственный технологический университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий

№ 1/227 от 20.03.2014.

Ул. Свердлова, 13а, 220006, г. Минск.