ТҮПНҰСҚА

# ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

| | |
|---|---|
| Дисциплина: | Фармацевтическая химия-1 |
| Код дисциплины: | FH 4304-1 |
| Название и шифр ОП: | 6B10106 - «Фармация» |
| Объем учебных часов/кредитов | 150 часов/5 кредитов |
| Курс и семестр изучения: | 4/VII |
| Объем лекции | 15 |

**Шымкент, 2025**

Лекционный комплекс разработан в соответствии с рабочей учебной программой дисциплины (силлабусом) «Фармацевтическая химия-1» и обсуждены на заседании кафедры.

Протокол №25а от 26.06.2025 г.

Утверждены зав. кафедрой проф. С.К. Ордабаева

# СОДЕРЖАНИЕ


| № п/п | Темы лекций | Стр. |
|---|---|---|
| 1 | Циклические и алициклические соединения. Производные адамантана..... | 4 |
| 2 | Производные циклогексенилизопреноидных соединений и производные циклогексанолтилен-гидриндановых соединений …… | 11 |
| 3 | Ароматические соединения. Фенолы и их производные…… | 20 |
| 4 | Производные хинонов …… | 20 |
| 5 | Производные п- и м-аминофенола..... | 40 |
| 6 | Ароматические кислоты и их производные..... | 48 |
| 7 | Ароматические аминокислоты и их производные.. | 55 |
| 8 | Производные диметилфенилацетамидов..... | 63 |
| 9 | Производные фенолокислот, фенилуксусной и фенилпропионовой кислот…… | 71 |
| 10 | Оксифенилкалкиламины и их производные: синтетические аналоги катехоламинов…… | |
| 11-12 | Бензолсульфаниламиды и их производные ..... | 85 |
| 13 | Кислородсодержащие гетероциклы. Производные фурана и 5-нитрофурана …… | 102 |
| 14 | Производные бензопирана: кумарины..... | 113 |
| 15 | Производные хромановых и фенилхромановых соединений..... | 122 |

# 1-лекция
# Тема: Циклические и алициклические соединения. Статины. Производные адамантана

**Цель:** Формирование у обучающихся знаний о фармацевтическом анализе статинов и производных адамантана на всех этапах разработки, получения, хранения и применения в соответствии с требованиями нормативной документации, Государственными принципами и положениями, регламентирующими качество лекарственных средств

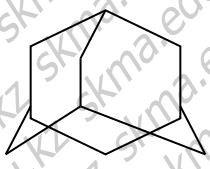
**Тезисы лекции**

**План:**

- Производные адамантана - мидантан, ремантадин и их сравнительная характеристика, методы анализа.
- Статины. Строение, физико-химические характеристики
- Перспективы создания новых оригинальных лекарственных препаратов на основе статинов.
- Методы контроля качества и стандартизация лекарственных препаратов статинов

В настоящее время за рубежом проявляется большой интерес к производным адамантана. Бельгия, Япония, Швейцария и особенно США патентуют производные адамантана разнообразных структур и различные фармакологические свойства (противовирусные, седативные, нейролептики, желчегонные л.с. и др.).

Название «адамантан» происходит от греческого слова «адамант», что означает алмаз или неодолимый. Он является циклическим углеводородом общей формулы $C_{10}H_{16}$ и по своей структуре – это трициклодекан со скелетом молекулы, подобный алмазной решетке:



Молекула адамантана состоит из 3-х циклогексановых колец, соединенных между собой так, что образуется компактная симметричная молекула, имеющая шаровидную форму.

Оригинальное строение адамантана обуславливает его специфические физико-химические свойства. Так, например, он имеет необычное для таких углеводородов t плавления (269) и в то же время шаровидная форма молекулы обуславливает его летучесть. Он легко возгоняется при комнатной температуре,

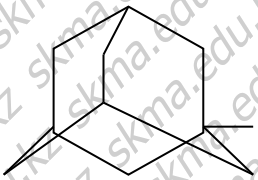
имеет камфороподобный запах и кристаллизуется в кристаллы октаэдрной формы. В химическом отношении адамантан мало реакционноспособное соединение. Он был выделен из нефти в 1933 г. Ландом и Махагеком. В 1941 г. было доказано его строение, а в 1959 г. получен первый патент на синтез. С 1964 г. интерес к адамантану возрос в связи с тем, что фирма Дъюпон (США) выпустил на рынок 1-аминоадамантана гидрохлорид как противовирусное средство против гриппа. Из литературных данных известно, что адамантильные радикалы в настоящее время вводятся в самые различные структуры. Установлено, что введение их изменяет фармакологическое действие соединений. Так, например, введение адамантанового радикала в молекулу пенициллина повышает устойчивость к пенициллиназе. Введение в молекулы андрогенов усиливает анаболическую активность последних, при введении в сульфаниламиды получается соединение, лишенное антимикробной активности. В институте фармакологии АМН СССР синтезированы адамантановые производные кураreподобного действия (диадонит, декадонит). Возможность их получения обусловлена тем, что наша страна не имеет природных источников получения кураreподобных лекарственных средств.

ПРЕПАРАТЫ

1. Midantanum

1-аминоадамантана гидрохлорид

Синонимы: Adamantin, Amandin, Veregit, Paramantin и др.

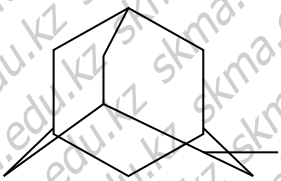


$NH_2 \cdot HCl$

2. Remantadinum

α – метил – 1- адамантил – метиламино гидрохлорид или 1 – (α – аминоэтил) – адамантана гидрохлорид

Синонимы: Meradan, Rimantadini hydrochloride, Rimantadine.



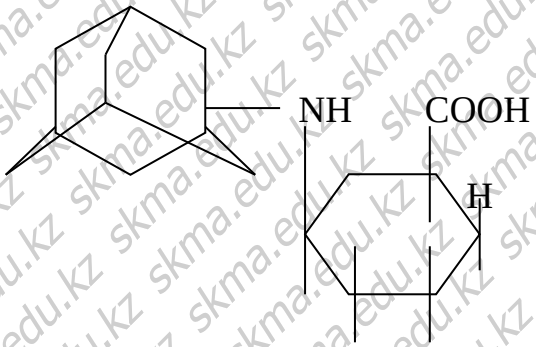
$CH - CH_3 \cdot HCl$

$NH_2$

## СВЯЗЬ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ.

Мидантан первоначально был предложен в качестве противовирусного средства, эффективного в отношении вирусов гриппа типа А-2. В дальнейшем была обнаружена его эффективность при паркинсонизме. Механизм лечебного действия мидантана при лечении паркинсонизма объясняется тем, что он стимулирует выделение дофамина из нейральных депо и повышает чувствительность дофаминергических рецепторов к медиатору (дофамину). Мидантан – быстродействующий препарат, эффект наступает в первые дни лечения.

Введение $NH_2$ – группы в любое соединение усиливает фармакологический эффект – придает соединению паралитический эффект, угнетающе действует на ЦНС, придает соединению токсичность. Противовирусная активность, по-видимому, определяется самим циклом адамантана. У мидантана противопаркинсоническое действие преобладает перед противовирусным. Токсичность мидантана снимают путем замещения атома Н у $NH_2$ – группы остатком глюкуроновой кислоты – получают препарат глудантан – малотоксичный по сравнению с мидантаном, введение остатка глюкуроновой кислоты улучшает прохождение через гематоэнцефалический барьер.



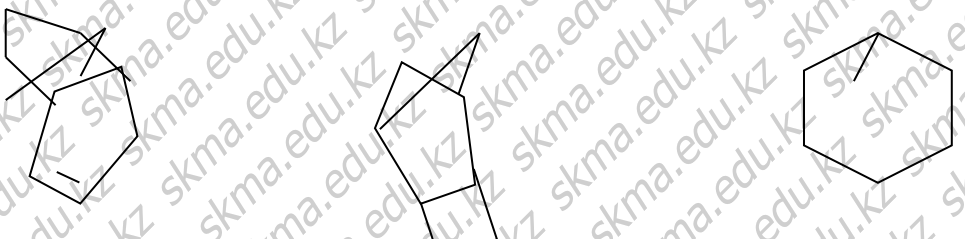

OH H

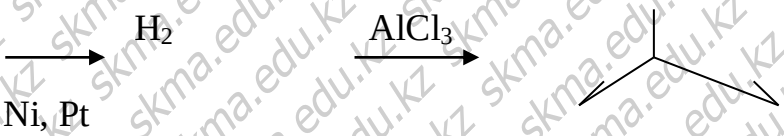
У ремантадина преобладает противовирусное действие. Он эффективен в отношении различных вирусов гриппа А, особенно гриппа А-2. $NH_2$ – группа находится в боковой цепи, на которую влияет алкильный радикал, который снижает паралитический эффект препарата.

Все производные адамантана (мидантан, ремантадин, глудантан) применяют после еды, так как из-за наличия $NH_2$ – группы – проявляется раздражающее действие на желудок подобно аммиаку.

## СИНТЕЗ.

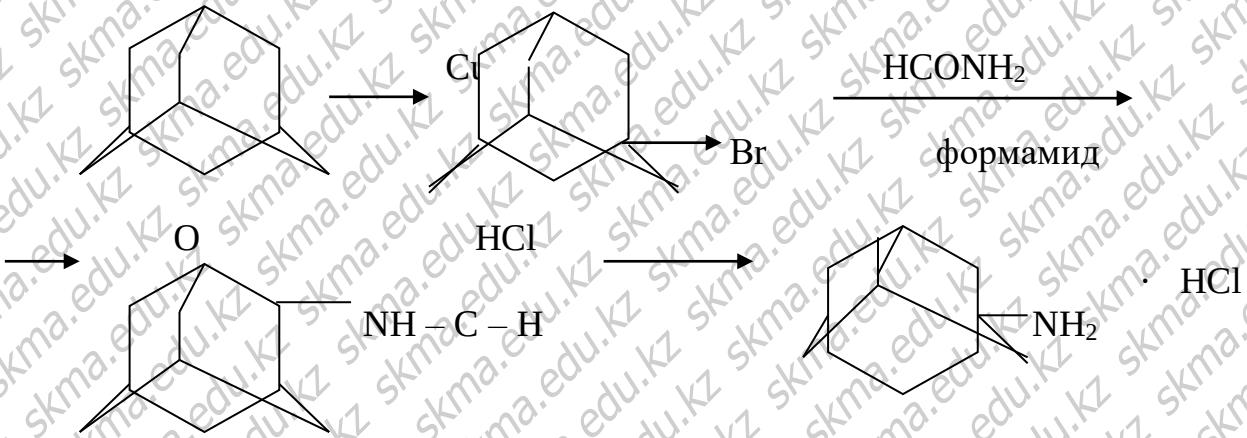
Разработан в институте органического синтеза Академии Наук Латвии. Адамантан получен из дициклопентадиена в присутствии никелевого катализатора при давлении водорода 20 атм.






Изомеризацию эндо-триметилен норборанана проводят при нагревании его с $AlCl_3$ при 180-190ºС в течение 15-20ч.

Далее из адамантана получают его производные мидантан и ремантадин через 1-бром – адамантан. Бромируют адамантан $Br_2$ в $CCl_4$ в присутствии катализатора Cu.




При взаимодействии 1-бромадамантана с формамидом по реакции Лейкарта получают 1-формаминоадамантан, который гидролизуется с HCl, превращаясь в 1-аминоадамантан гидрохлорид – Мидантан.

Ремантадин

1-бромадамантан карбоксилируют $CO_2$, который образуется при взаимодействии олеума с муравьиной кислотой. Полученную адамантановую кислоту обрабатывают тионилхлоридом, получают хлорангидрид. При взаимодействии хлорангидроида с этоксимагний малоновым эфиром с последующим гидролизом и декарбоксилированием получен 1-ацетиладамантан, который подвергается восстановительному аминированию формамидом с муравьиной кислотой. В условиях кислотного гидролиза с HCl получают ремантадин.

Исходя из способа получения могут быть примеси: специфические примеси – полупродукт синтеза и продукт разложения – по ФС определяют ТСХ (ремантадин). В качестве неподвижной фазы используют пластинки «Силуфол 254», учитывая способность флюоресцировать в УФ – свете при $\lambda$ = 254 нм. адамантанового цикла. Кроме идентификации его флюоресценции в уф – свете, ремантадин обнаруживают реактивом нингидрина по $NH_2$ – группе. В качестве подвижной фазы используют неполярный элюент хлороформ-этанол (25:5), так как ремантадин является полярным соединением. ФС на ремантадин предусматривает

определение примеси $NH_4Cl$, которая может образоваться в последней стадии получения ремантадина.

Проверяется прозрачность и цветность раствора, сульфаты, тяжелые металлы, потеря в массе при высушивании.

ПОДЛИННОСТЬ

1. $Cl^-$
2. цикл адамантана по УФ–, ИК – спектрам.
3. мидантан - $NH_2$ – группа со спец. реактивом 2-нитроиндандионом – 1,3 и по выделению $NH_3\uparrow$ после гидролиза с NaOH
4. Ремантадин $NH_2$ – группа в боковой цепи – характерная реакция на аминокислоты с нингидрином, нитропруссидом Na.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Метод неводного титрования как слабые основания. Препараты предварительно сушат. Титруют 0,1 н. раствором $HClO_4$ в уксуснокислой среде в присутствии $Hg(CH_3COO)_2$. Используют протогенный растворитель $CH_3COOH$, усиливающий основные свойства препаратов.

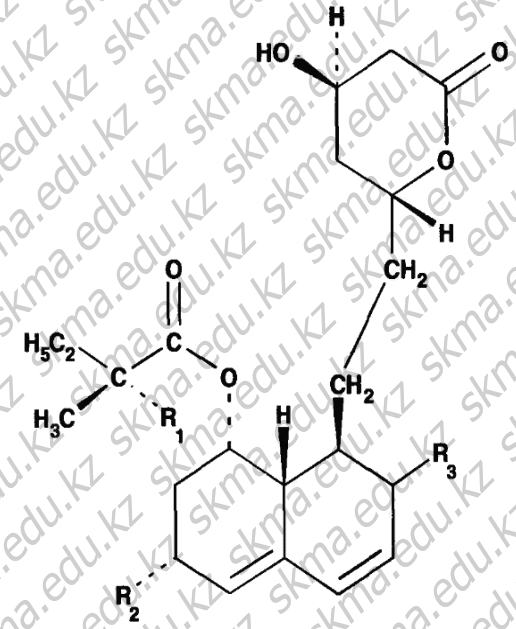
## Статины

Эта группа гиполипидемических лекарственных средств (открыта сравнительно недавно - 1987 г.) ингибирует 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент-А редуктазу (ГМГ-КоА редуктазу), катализирующие начальные и промежуточные стадии биосинтеза холестерина (образование мевалоната). Первыми препаратами такого механизма действия были ловастатин (мевакор) и симвастатин. Оба они имеют сложную химическую структуру. Ловастатин (выделен из штамма гриба Aspergillus terreus) в организме активируется - образует бета-оксикислоту, которая и способна конкурентно тормозить ГМГ-КоА редуктазу.

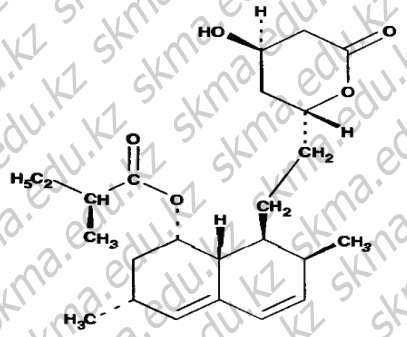
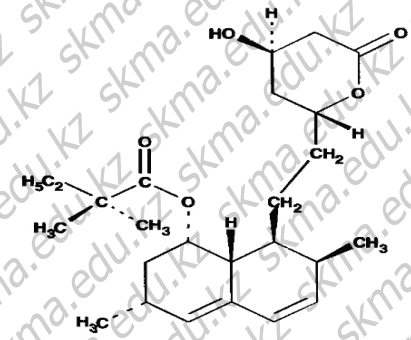
Первые сведения о статинах (вастатинах) появились в 1987г. Это принципиально новая группа гиполипидемических лекарственных веществ. Они блокируют функцию фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Последний катализирует начальные и промежуточные стадии биосинтеза холестерина. Вначале были получены из продуктов метаболизма грибов (рифомицетов), в частности из штамма Aspergillus terreus: ловастатин и симвастатин. Затем другие природные и несколько отличающиеся от них по химической структуре синтетические аналоги статинов: правастатин, флувастатин и др.

Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, т.е. сами не обладают гиполипидемической активностью, но в организме метаболизируется до свободной β-оксикислоты, которая является конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы.

Общая формула статинов:



По химической структуре ловастатин и симвастатин очень сходны между собой. Молекула симвастатина в отличие от ловастатина включает дополнительно метильную группу в положении $R_1$ (табл.).

| Лекарственное вещество | Химическая структура | Описание |
|---|---|---|
| Lovastatin — ловастатин (Мевакор) |  | Белый или почти белый кристаллический порошок. Удельное вращение от +325° до +340° (0,5%-ный раствор в ацетонитриле) |
| Simvastatin — симвастатин (Зокор) |  | Белый или почти белый кристаллический порошок. Удельное вращение от +285° до +300° (0,5%-ный раствор в ацетонитриле) |

Ловастатин и симвастатин практически нерастворимы в воде. Ловастатин мало растворим в метаноле и этаноле, легко растворим в хлороформе, растворим в

ацетоне. Симвастатин очень легко растворим в дихлорметане и легко растворим в этаноле.

ИК- и УФ-спектры ловастатина и симвастатина должны иметь полное совпадение с полосами поглощения спектра соответствующего стандартного образца. УФ-спектры спиртового раствора ловастатина имеют максимумы при 230, 238, 246 нм и минимумы при 233 и 243 нм.

Методом ТСХ определяют посторонние примеси. Общее их содержание – не более 1%, каждой в отдельности – не более 3% от суммы примесей. Остаточные растворители определяют методом ГЖХ. Этилового спирта – не более 0,8%, изобутилацетата – не более 0,04%.

Количественно ловастатин и симвастатин определяют методом ВЭЖХ (от 98,5 до 101%). Для выполнения определения готовят для каждого по два рабочих раствора и по три стандартных раствора, используя в качестве растворителя ацетонитрил. В таблетках содержание ловастатина определяют спектрофотометрически в максимуме поглощения при 246 нм.

Хранят вастатины по списку Б в прохладном, защищенном от света месте при температуре не выше 8°С.

Применяют ловастатин и симвастатин для лечения гиперлипидемии атеросклероза. Они снижают содержание общего холестерина в плазме крови и концентрацию липопротеидов низкой и очень низкой плотности, умеренно повышая концентрацию липопротеидов высокой плотности. Выпускают в виде таблеток: ловастатин по 0,1; 0,2 и 0,4 г; симвастатин по 0,01; 0,02 и 0,04 г, т.к. последний проявляет более высокую активность.

**Иллюстративный материал:**

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

**Литература:** *Приложение 1*

**Контрольные вопросы**

1. Какие препараты, производные адамантана вы знаете?
2. Какие характерные реакции идентификации проводят на препараты, производные адамантана?
3. Как применяются в медицине препараты, производные адамантана?
4. Что такое статины, что лежит в основе их строения
5. Какие препараты из группы статинов применяются в медицине, каким фармакологическим действием они обладают?
6. Строение, физико-химические характеристики препаратов статинов.
7. Какие методы анализа используют для препаратов статинов?

## 2-лекция

## Тема: Производные циклогексенилизопреноидных соединений и производные циклогексаноптиленгидриндановых соединений

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

**Тезисы лекции**

**План:**

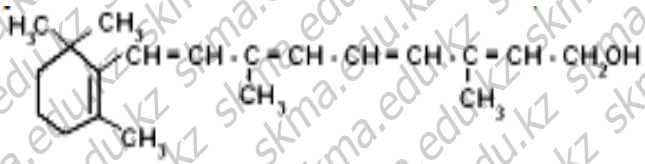
1. Анализ ЛС, производных циклогексенилизопреноидных соединений:
   - методы получения;
   - физические свойства, растворимость;
   - химические свойства, методы анализа.
2. Анализ ЛС, производных циклогексаноптиленгидриндановых соединений:
   - методы получения;
   - физические свойства, растворимость;
   - химические свойства, методы анализа.

**Витамины (от лат. vita - жизнь)** - низкомолекулярные органические соединения разнообразной химической природы. Человек и животные получают витамины с пищей растительного или животного происхождения. Частично потребность в витаминах, особенно у жвачных животных, удовлетворяется за счет их синтеза микрофлорой кишечника. Витамины являются регуляторами обмена веществ, многие из них - составные части ферментов. В отличие от других пищевых веществ они не включаются в структуру тканей и не используются организмом в качестве источника энергии. Заболевания, развивающиеся при полном отсутствии витаминов называют авитаминозы, при недостаточном их поступлении - гиповитаминозы, при избыточном - гипервитаминозы. Причины а- и гиповитаминозов делят на экзогенные и эндогенные. К первым относится недостаточное поступление витаминов или полное их отсутствие в пище. К эндогенным относятся повышенная потребность в витаминах при некоторых физиологических и патологических состояниях. Существует буквенная классификация витаминов; по признаку физиологического действия (антирахитический – вит.D); физическая классификация, где они делятся на две группы: жирорастворимые (А, D, Е, К) и водорастворимые (группы В, С, Н и др.); по химическому строению, т.е. по характеру органических соединений, входящих в их молекулу, различают: алифатического, алициклического, ароматического и гетероциклического ряда.

# ВИТАМИНЫ АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

## 1. Циклогексенилизопреноидные витамины:

***Ретинол (Retinolum)***, аксерофтол, вит А



Содержит триметилциклогексеновый цикл, связанный с тетраенольной цепью, которая имеет спиртовую или альдегидную группы. Природный ретинол — трансизомер.

Основной источник получения витаминов комплекса А – из печени рыб гидролизом. Синтетически можно получить из ацетилена, ацетона и т.д., биотехнологически – из βкаротина ферментом каротиндегидрогеназой. В ГФ включен препарат ретинола ацетат.

Материал исследования: растворы ретинола ацетата и рыбий жир

Реактивы и оборудование: хлороформ, серная кислота концентрированная, раствора хлорида сурьмы, пробирки.

Ход анализа:

1. Открытие витамина А. Небольшое количество рыбьего жира в сухой пробирке растворить в 5-6 каплях хлороформа и прибавить 1-2 капли концентрированной серной кислоты. Отметить появление фиолетового окрашивания, переходящее в красно-бурое.

2. Описание: белые или бледно-желтые кристаллы с температурой плавления 54- 58°С, не растворимы в воде, растворимы в органических растворителях (95% спирте, хлороформе, эфире) и жирных кислотах.

3. Подлинность устанавливают цветной реакцией с хлоридом сурьмы (III) в хлороформном растворе. Образуется межмолекулярный комплекс, окрашенный в интенсивно синий цвет с максимумом светопоглощения в области 620 нм. С помощью этой реакции проводят и его количественное определение спектрофотометрическим или фотоколориметрическим методом в абсолютном спирте: - 1 мг препарата растворяют в 1 мл хлороформа. К раствору добавляют 5 мл раствора хлорида сурьмы (синее окрашивание).

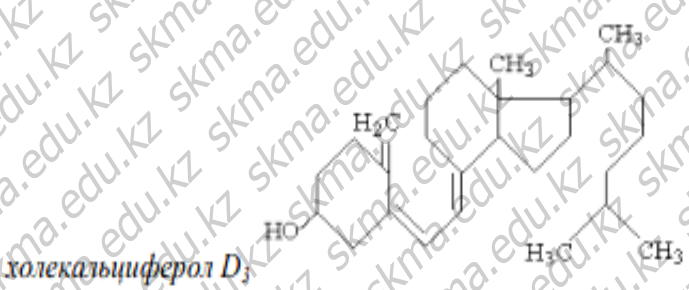
4. Количественное определение: по ГФ – спектрофотометрически при 326 нм в абсолютном спирте (или циклогексане).

Хранение: в запаянных ампулах, в темном месте, при температуре не выше 5°С (т.к. легко окисляется). Растворы ретинола в масле хранят по списку Б в заполненных доверху, укупоренных склянках оранжевого цвета, при температуре не выше 10°С.

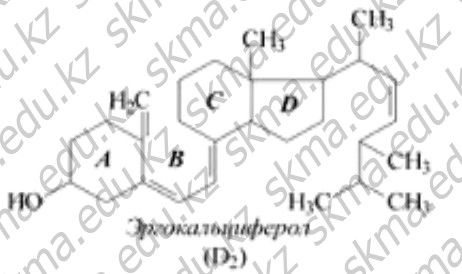
Применение: при а-, гипо- и авитаминозе, заболевании кожи, глаз, пищеварительных органов.

## 2. Циклогексанолэтиленгидриндановые витамины: *Кальциферол (Cholecalciferolum),* витамин D

Имеется семь витаминов группы D. Природные витамины D2 и D3 содержатся в печени и жировой ткани рыб и в небольшом количестве в яичном желтке, икре, сливочном масле, молоке. По химической структуре это производные циклопентанпергидрофенантрена. Кальциферолы отличаются от производных стеринов разомкнутым циклом В. Кольца А и С соединены двумя экзоциклическими двойными связями, дающими возможность цис-транс-изомерии. Природные кальцеферолы трансконфигурации:



*холекальциферол $D_3$*



*эргокальциферол ($D_2$)*

Провитамином холекальциферола (D3) служит холестерин, эргокальциферола – эргостерин, который получают экстракцией из дрожжей. В лечебной практике получают производные эргокальциферолов: эргокальциферол, дигидротахистерол, оксидевит.

Эти препараты практически нерастворимы в воде, легко растворимы или растворимы (дигидротахистерол) в этаноле. Трудно и медленно (эргокальциферол умеренно) — в растительных маслах.

Испытание на подлинность препаратов по ФС выполняют, измеряя спектр УФпоглощения этанольных растворов в области 240—280 нм. УФ-спектрофотометрию используют для количественного определения эргокальциферола и оксидевита (при 265 нм), дигидротахистерола (251 нм). Растворитель — этанол. Расчет содержания препаратов выполняют относительно ГСО.

Реактивом для определения эргокальциферола служит раствор хлорида сурьмы (III), образуется оранжево-желтое окрашивание. ГФ рекомендует при выполнении реакции на эргокальциферол добавлять к реактиву 2% ацетилхлорида (появляется оранжевожелтое окрашивание).

Препараты хранят по списку Б в герметически укупоренных, доверху заполненных склянках оранжевого стекла, в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 10 °С. Используют при нарушении D-витаминного обмена, в частности, для регуляции обмена фосфора и кальция.

Материал исследования: растворы кальциферола (Ergocalciferolum, D2) и рыбий жир

Реактивы и оборудование: хлороформ, анилиновый реактив (15 частей анилина и 1 часть концентрированной соляной кислоты), 2% раствор ацетилхлорида, пробирки. Ход анализа:

1. Открытие витамина D. К небольшому количеству рыбьего жира прибавить 1-2 капли анилинового реактива, перемешать и нагреть. Отметить появление красно-бурого окрашивания.

2. Описание: белый кристаллический порошок без запаха, легко разлагается под действием кислорода воздуха и света, имеет удельное вращение. Выпускается в виде масляного раствора – Solutio Ergocalciferoli oleosa 0,125% - прозрачная маслянистая жидкость от светло-желтого до темно-желтого цвета, без прогорклого запаха. Препарат нерастворим в воде, хорошо растворим в органических растворителях, умеренно в растительных маслах.

3. Подлинность устанавливают по ИК-спектру, используя ГСО и химическим способом - реакцией с хлоридом сурьмы (III) появляется оранжево-желтое окрашивание: 1 мг препарата растворяют в 1 мл хлороформа. К раствору добавляют 5 мл хлорида сурьмы. По ФС рекомендуется добавлять 2% раствор ацетилхлорида (появляется оранжево-розовое окрашивание).

4. Чистота препарата на микробиологическую чистоту по ОФС 42-0067-07, стр.160 ГФXII, наличие посторонних примесей методом ТСХ, восстанавливающих веществ и эргостерина, методом ГЖХ – остаточные растворители (метанол), проводят испытания на вещества, подобные тахистеролу.

5. Количественное определение по ФС: по УФ-поглощению при блине волны 265 нм; возможно определение фотоколориметрически на основе реакции с хлоридом сурьмы и ацетилхлоридом. Хранение: по списку Б; в заполненных доверху, укупоренных склянках оранжевого цвета, при температуре не выше 10°С. Применение: витамин для регуляции обмена фосфора и кальция в организме.

**Иллюстративный материал:**

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

**Литература:** *Приложение 1*

**Контрольные вопросы**

1. Какие препараты, производных циклогексенилизопреноидных соединений и производных циклогексаналтиленгидриндановых соединений вы знаете?
2. Какие характерные реакции идентификации проводят на препараты, производных циклогексенилизопреноидных соединений и производных циклогексаналтиленгидриндановых соединений?
3. Как применяются в медицине препараты, производных циклогексенилизопреноидных соединений и производных циклогексаналтиленгидриндановых соединений?
4. Что такое витамины, что лежит в основе их строения?
5. Какие препараты из группы производных циклогексенилизопреноидных соединений и производных циклогексаналтиленгидриндановых соединений применяются в медицине, каким фармакологическим действием они обладают?
6. Строение, физико-химические характеристики препаратов производных циклогексенилизопреноидных соединений и производных циклогексаналтиленгидриндановых соединений.
7. Какие методы анализа используют для препаратов производных циклогексенилизопреноидных соединений и производных циклогексаналтиленгидриндановых соединений?

## 3-4-лекция
## Тема: Ароматические соединения. Фенолы, хиноны и их производные

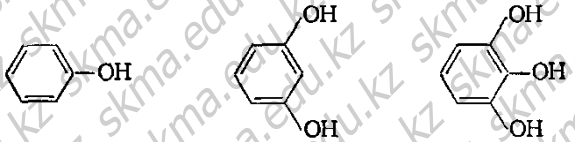
**Цель:** формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств фенолов, хинонов и их производных, о фармакопейных методах их исследования.

**Тезисы лекции**

**План:**

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

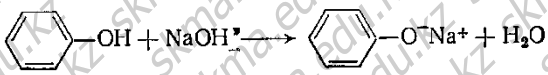
Термин *фенолы* происходит от названия бензола «фен», что обозначает «светящееся» ароматическое вещество, содержащее гидроксил, связанный непосредственно с углеродом ароматического ядра. Фенолы, как известно, могут быть одно-, двух-, трех- и многоатомными, причем в зависимости от расположения фенольных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



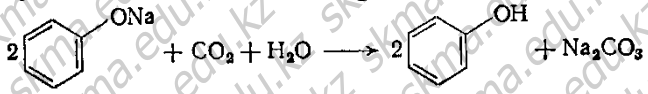

**Физические свойства.** По физическим свойствам большинство фенолов — кристаллические вещества с сильным характерным запахом. Одноатомные фенолы плохо растворимы в воде, в отличие от них двухатомные фенолы растворяются в воде.

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

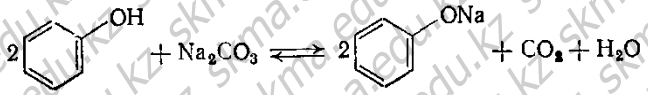
**Химические свойства.** В отличие от спиртов фенолы обладают характером слабых кислот. Так, одноатомный фенол является более слабой кислотой, чем угольная и сероводород, и значительно более слабой кислотой, чем органические карбоновые кислоты. В отличие от спиртов фенолы растворяются в водном растворе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



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



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

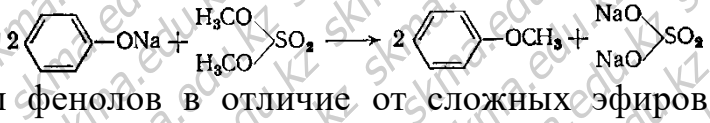


Это свойство фенолов отличает их от карбоновых кислот.

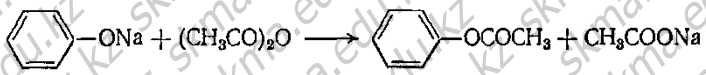
Фенолятыщелочных металлов как соли слабых кислот с сильными основаниями частично гидролизованы в водном растворе, поэтому растворы фенолятов обладают щелочной реакцией.

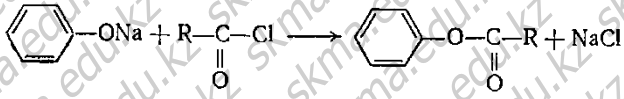
С другой стороны, повторяя свойства спиртов, фенолы могут образовывать простые и сложные эфиры. Простые эфиры фенолов получаются при обработке фенолятов щелочных металлов галоидными алкилами или алкилсульфатами:





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

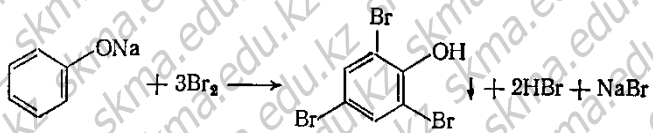




Химические свойства и реакции подлинности фенолов обусловлены, с одной стороны, характером специфической функциональной группы — фенольного гидроксила, с другой — характером самого ароматического ядра. Так, если бензол устойчив по отношению к окислителям, то фенолы весьма легко окисляются.

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

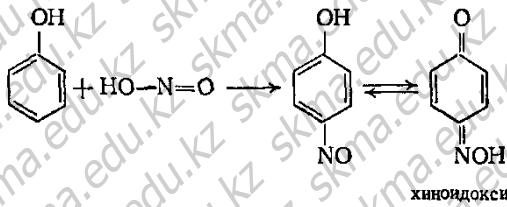
Фенолят-ион значительно более реакционноспособен, чем неионизированный фенол. Например, при добавлении водного раствора брома к раствору фенолята натрия мгновенно осаждается на холоду 2,4,6-три-бромфенол в виде нерастворимого белого осадка:



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

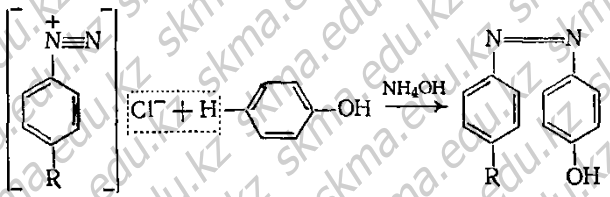
Фенолы легко вступают в реакции конденсации со спиртами, альдегидами, кислотами, ангидридами, хлорангидридами и др. При этом всегда вступают в реакцию атомы водорода в *о*- и *п*-положениях по отношению к гидроксилу. Многие продукты этих реакций окрашены и поэтому могут служить для цели идентификации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

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



хиноидоксим

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



Если в *п*-положении фенола имеется заместитель, азогруппа вступает в *о*-положение.

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

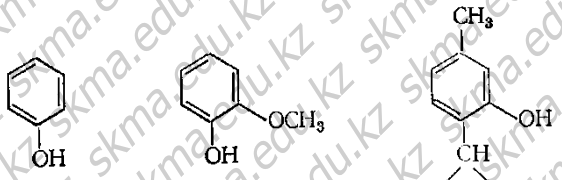
В качестве **общих реакций для идентификации** фенолов можно привести следующие:

**I. Реакции окисления:**

а) *Реакция с раствором* $FeCl_3$. Свежеприготовленный водный раствор $FeCl_3$ дает с фенолами цветную реакцию за счет образования соединения $C_6H_5OFeCl_3$ или, точнее, окрашенного иона $C_6H_5OFe^{2+}$.

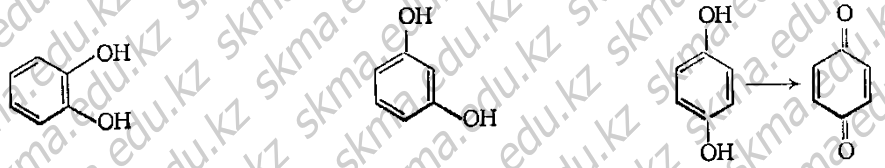
Реакция обычно проводится в водной или спиртовой среде, если вещество, имеющее в молекуле фенольный гидроксил, не растворяется в воде, например фенилсалицилат.

Характер окраски при реакции фенолов с раствором $FeCl_3$ зависит от наличия в бензольном ядре других функциональных групп и их расположения, а также от количества и расположения фенольных гидрокси-лов в ядре. Например, одноатомный фенол дает с раствором $FeCl_3$ устойчивое сине-фиолетовое окрашивание, а гваякол, имеющий в *орто*-положении к фенольному гидроксилу метоксигруппу, дает с тем же реактивом синее окрашивание, быстро переходящее в кирпично-красное. Тимол, имея в молекуле изопропильную цепь, совершенно не дает окрашивания:



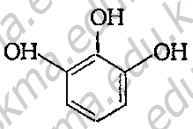

фенол гваякол тимол

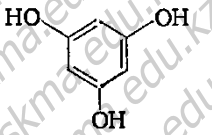
Одноатомные фенолы, как правило, при действии раствора $FeCl_3$ окрашиваются в синий или фиолетовый цвет; двухатомные фенолы окрашиваются в зависимости от расположения гидроксилов: в зеленый цвет (пирокатехин), синий (резорцин), зеленый, переходящий в желтый (хинон):




пирокатехин резорцин гидрохинон хинон

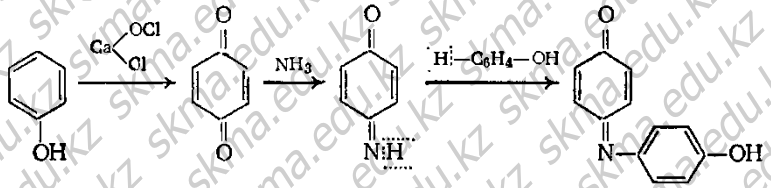
Трехатомные фенолы дают либо красное окрашивание (пирогаллол), либо темно-фиолетовое (флороглюцин):


пирогаллол

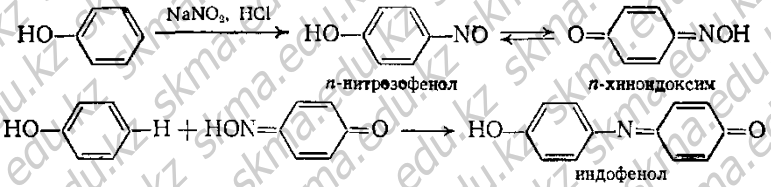

флороглюцин

Однако реакция с раствором $FeCl_3$ положительна не только для фенолов.

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


хинон хинонимин индофенол

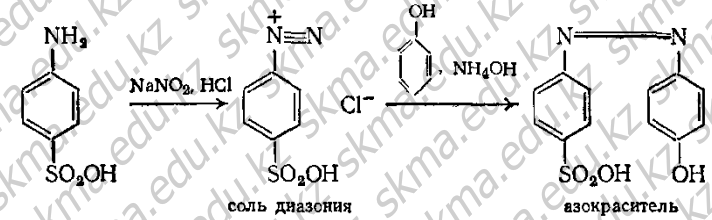
Разновидностью данной реакции является *нитрозореакция Либермана,* которая характерна для тех фенолов, у которых нет заместителей в *о-* и *п-* положениях. При действии азотистой кислоты образуется *п*-нитрозофенол, изомеризующийся в *п*-хиноидоксим, который, реагируя с избытком фенола в кислой среде,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


*п*-нитрозофенол *п*-хиноидоксим индофенол

**II. Цветные реакции**, основанные на реакции сочетания в *о-* или *п-* положении.

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

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


соль диазония азокраситель

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

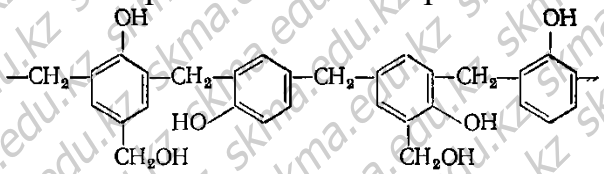
б) Реакция конденсации фенолов с формальдегидом (в щелочной среде). Благодаря своей реакционной способности, а также по пространственным причинам формальдегид весьма склонен к электрофильному ароматическому замещению, причем образуются *орто-* и *пара*-замещенные оксиметильными группами (оксиметилирование)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



I II III

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

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

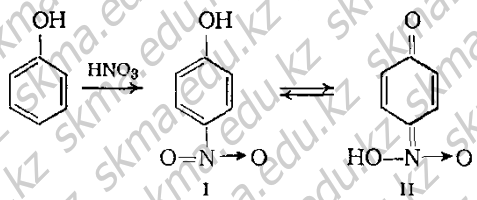


в) Реакция конденсации с альдегидами в присутствии концентрированной серной кислоты с образованием окрашенных продуктов реакции. Эта реакция используется чаще для открытия салициловых препаратов. При действии на них формалинсерной кислоты и нагревании наблюдается красное окрашивание.

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

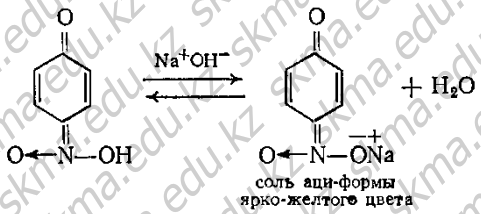
а) При действии бромной воды на фенолы выпадает белый осадок трибромфенола.

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



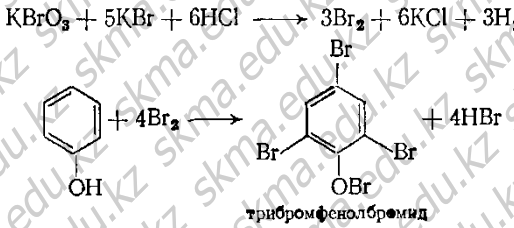
I II

Образование хиноидной формы (аци-формы) (II) обусловливает окраску (обычно желтую). Добавление щелочи усиливает окраску вследствие образования хорошо диссоциирующей соли:

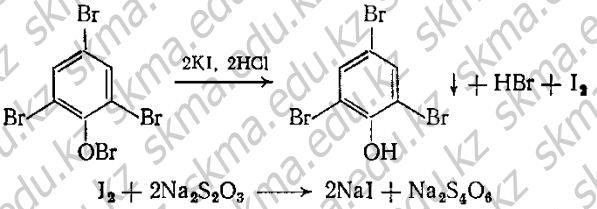



**Методы количественного определения фенолов**. До настоящего времени для количественного определения фенолов применяются преимущественно объемные методы, хотя в последние годы стали известны и некоторые физико-химические методы для определения фенолов.

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




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



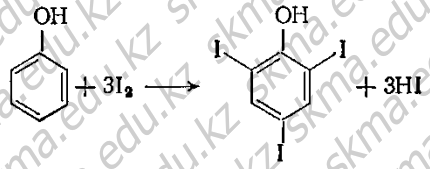

Методика проведения количественного определения фенолов с помощью раствора бромата калия может быть двоякой.

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

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

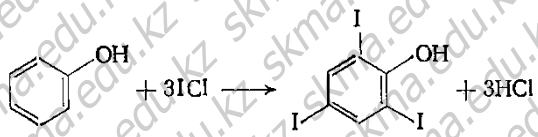
$$Br_2 + 2KI \longrightarrow I_2 + 2KBr$$
$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

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



$$NaHCO_3 + HI \longrightarrow NaI + CO_2\uparrow + H_2O$$

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



$$ICl + KI \longrightarrow I_2 + KCl$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \longrightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

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

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

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

Фенолы используются как антисептические средства. Антисептическое действие их основано на способности свертывать белки. Фенолы обладают бактерицидным свойством, т.е. способны убивать микроорганизмы или создавать неблагоприятные для их жизнедеятельности условия.

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

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

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

## Анализ лекарственных средств, производных фенолов

**Получение:**

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

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

**Растворимость:** в воде хуже, чем в органических растворителях.

**Химические свойства:**

1) *Реакции фенольного гидроксила:*
   - ✓ Образование солей (фенолятов).
   - ✓ Образование сложных эфиров.
   - ✓ Образование комплексных солей с тяжелыми металлами.

2) *Реакции ароматического ядра:*
   - ✓ Галогенирование.
   - ✓ Сульфирование.
   - ✓ Нитрование.
   - ✓ Азосочетание с солями диазония.
   - ✓ Реакция Либермана (смотри ниже).
   - ✓ Нитрозирование, конденсация, окисление.

3*)Реакции конденсации.*
   - ✓ С альдегидами (в прис $H_2SO_4$)→ ауриновый или трифенилметановый краситель.
   - ✓ С $CHCl_3/OH^-$ при нагревании
   - ✓ С фталиевым ангидридом.

**Phenolum purum seu Acudum carbolicum crystallisatum**

**Фенол чистый**

**Получение**: из каменно-угольной смолы.

**Описание:** б/цв, тонкие, игольчатые кристаллы или мелкокр. масса, на воздухе розовый, запах.

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

**Phenolum purum liquefactum seu Acidum carbolicum liquefactum**

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

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

pKa ~ 1,28*10^-10 (слабокислые свойства, но сильнее воды и спиртов).

$$\text{Фенол} + NaOH \rightarrow [\text{NaФенолят}] + H_2O$$
$$\text{NaФенолят} + CO_2 + H_2O \rightarrow \text{Фенол} + NaHCO_3$$

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

**Подлинность:** ГФ 11:

1. Образование фенолятов с FeCl3

Фенол + FeCl3 → [(фенол-)Fe]2+ + [(фенол-)2Fe]+ + [(фенол-)3Fe]

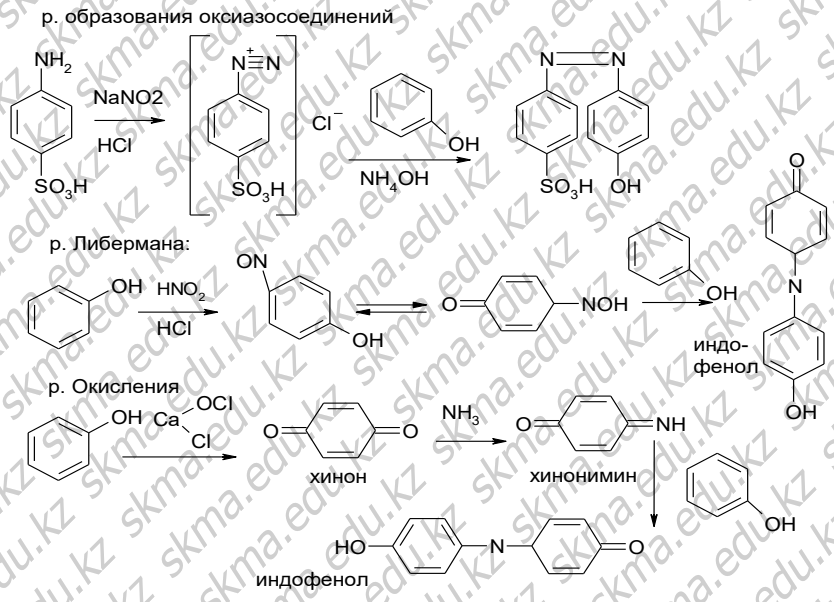
Окрашивание исчезает от прибавления H+, или избытка воды или избытка спирта.

2. Se с бромной водой

Фенол + 3Br2 → трибромфенол↓(белый) + 3HBr →(Br2 изб) 2,4,4,6 тетрабором циклогексан 2,5 диенон (двойная связь с кислородом, еще две двойные связи в бензольном кольце параллельно той связи с кислородом и 4 брома в соответствующих положениях).

*Нефармакопейные реакции:*

1. Конденсация с альдегидами (р-в Альки)
2. Азосочетание с сольями диазония. pH=8-10
3. Нитрозирование. Индофенольная проба.



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

**Количественное определение. Фармакопейный метод:**

1. *Обратная броматометрия в $H_2SO_4$*

$$KBrO_3 + 5KBr + H_2SO_4 \rightarrow 3Br_2 + 3K_2SO_4 + 3H_2O$$

$$Фенол + 3Br_2 \rightarrow трибром\ фенол + 3HBr$$

f=1/6

$$Br_2 + 2KI \rightarrow I_2 + 2KBr$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

**Нефармакопейные методы:**

1) *йодометрия*

$$Фенол + 3I_2 \leftrightarrow трийодфенол + 3HI\ (сильный\ в\text{-}ль)$$

Недостаток: реакция обратима

$$HI + NaHCO_3 \rightarrow NaI + CO_2 + H_2O$$

$$HI + CH_3COONa \rightarrow NaI + CH_3COOH$$

f=1/6, параллельно контрольный опыт.

2) *йодхлорметрия* (обратное титрование). Идет реакция йодирования. Плюс: трийдпроизводные образуются необратимо.

f=1/6

3) *цериметрия* (обратное титрование)

$$Фенол + 4Ce(SO4)_2 + 2H2O \rightarrow$$ хинон (два кислорода напротив связаны двойными связями, две двойные связи в кольце) $+ 2Ce_2(SO_4)_3 + 2H_2SO_4$

$$Ce_2(SO_4)_3 + KI \rightarrow I_2$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

f=1/4, параллельно контрольный опыт.

4) *титрование в неводных средах*

Растворитель - этилендиамин.

f=1

5) спектрофотометрия, фотоколориметрия.

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

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

**Resorcinum seu Resorcinolum. м-Дигидроксибензол**

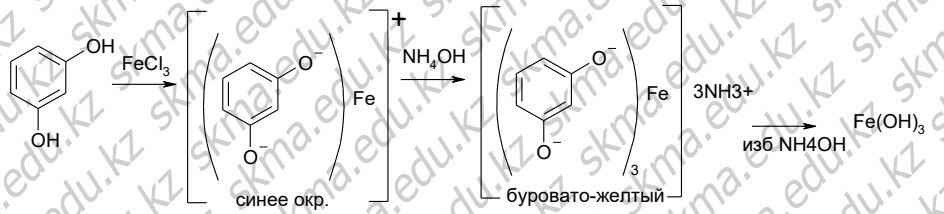
***Получение:*** *бензол – сульфирование – спекание с твердым NaOH*

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

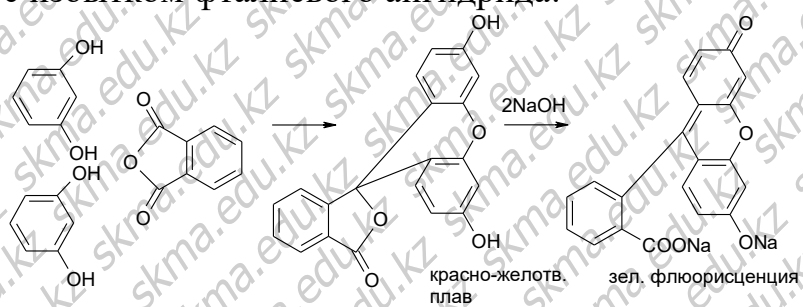
**Растворимость:** очень легко р-м в воде, спирте, легко р-м в эфире, очень мало р-м в хлороформе, р-м в глицерине, жирных маслах.

**Подлинность, фармакопейные реакции**

1.С р-ром $FeCl_3$:

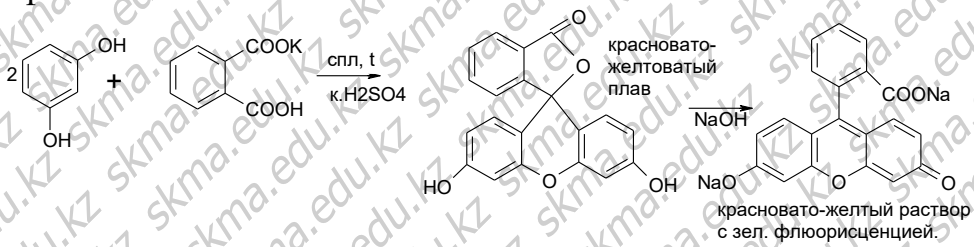



2.Сплавление с избытком фталиевого ангидрида:




3.УФ спектр: max – 275 нм.

4.С гидрофталатом калия:




**Нефармакопейные реакции:**

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

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

**Специфические примеси:**

1.Фенол – органолептически (при нагревании с водой не д.б. запаха).

2.Недопустима примесь пирокатехина.

Резорцин + $Pb(CH_3COO)_2$ → соль резорцинат свинца↓ + $2CH_3COOH$

**Thymolum**

***2-Изопропил-5-метилфенол***



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

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

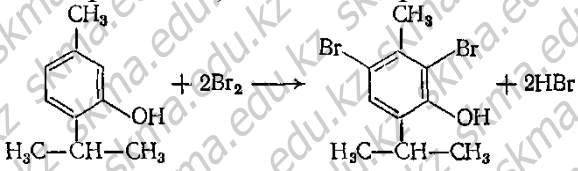
1. При растворении препарата в ледяной уксусной кислоте и добавлении равных количеств концентрированной серной и азотной кислот появляется сине-зеленое окрашивание в отраженном свете и темно-красное — в проходящем.

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

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

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

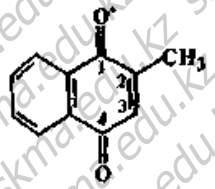
**Количественное содержание** тимола в препарате определяют броматометрически (прямое титрование); индикатор — метиловый оранжевый:



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

## Анализ лекарственных средств, производных хинона

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

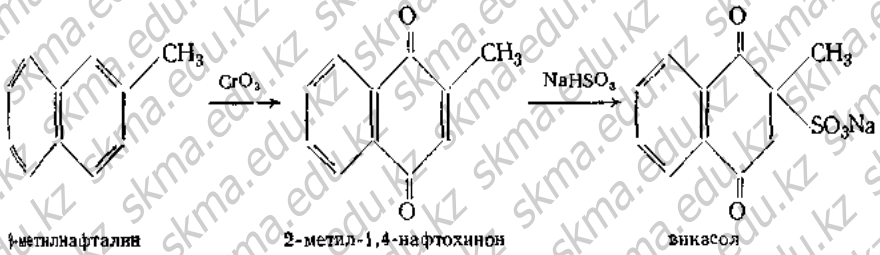


Было установлено, что это соединение, названное витамином Кз или менадионом, отличается от природных витаминов К отсутствием боковой цепи в положении 3. Оно в три раза более активно, чем филлохинон, но в больших дозах имеет довольно значительную токсичность.

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

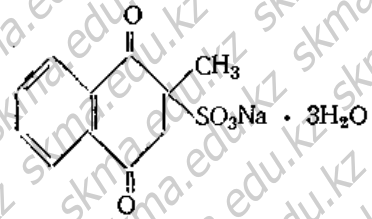
**Синтез** викасола осуществляют из β-метилнафталина, который является продуктом производства коксохимической промышленности. Метилнафталин окисляют оксидом хрома (VI) до 2-метил-1,4-нафтохинона (менадиона). Менадион переводят в растворимое состояние введением гидрофильной сульфогруппы.

Схема синтеза:




1-метилнафталин — 2-метил-1,4-нафтохинон — викасол

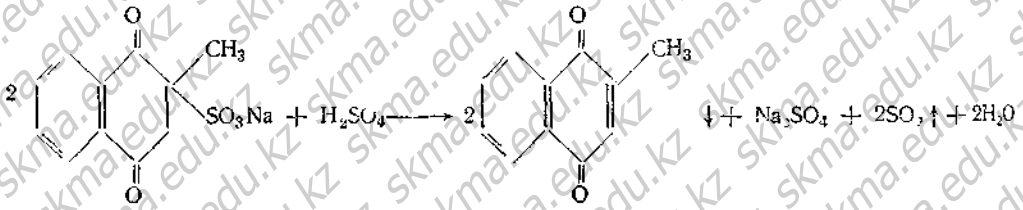
**Vikasolum**



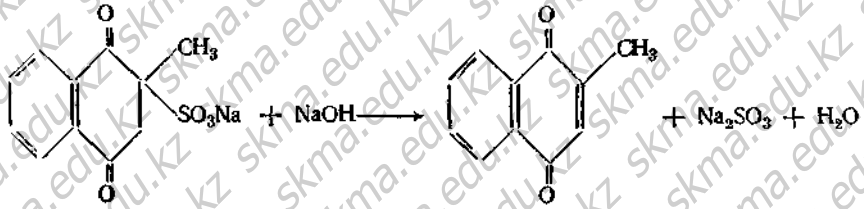

2,3-дигидро-2-метил-1,4-нафтохинон-2-сульфонат натрия

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

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

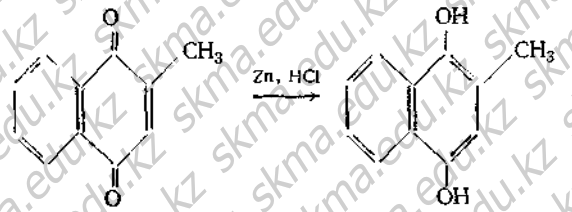


Для испытания **подлинности и количественного определения** используют реакцию разрушения викасола в щелочной среде. Сущность этого процесса заключается в образовании сульфита натрия и 2-метил-1,4-нафтохинона;

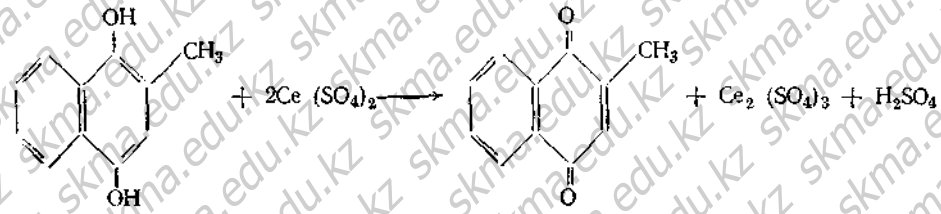


В результате этой реакции выпадает осадок, который извлекают хлороформо, очищают от примесей и устанавливают температуру плавления полученного 2-метил-1,4-нафтохинона (104-107°С), подтверждая таким образом подлинность викасола.

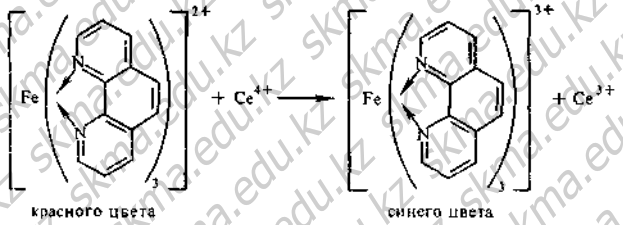
**Количественное определение** викасола по НД основано на восстановлении извлеченного из навески 2-метил-1,4-нафтохинона цинковой пылью (в присутствии соляной кислоты):



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



В эквивалентной точке о-фенантролин меняет окраску:




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

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

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

**Иллюстративный материал:**

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

**Литература:** *Приложение 1*

**Контрольные вопросы:**

1.Медицинское значение соединений, производных фенолов, хинонов. Физические свойства, растворимость ЛС, производных фенолов, хинонов, нафтохинонов.

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

викасола. Способы получения, требования к чистоте.
11. Физические и химические свойства викасола, требования к качеству, методы анализа.

## 5-лекция
## Тема: Производные *п*- и *м*-аминофенола

**Цель:** формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств, производных *п*- и *м*-аминофенола, фармакопейных методах их исследования.

**Тезисы лекции**
**План:**
1.Производные *п*-аминофенола:
- Способы получения и применение.
- Требования к качеству, методы анализа.
- Требования к чистоте препарата.

2. Производные *м*-аминофенола:
- Требования к качеству, методы анализа.
- Применение в медицине. Связь между строением и фармакологическим действием.

### Производные пара - аминофенола

Пара-аминофенол является продуктом окисления анилина. Известно, что анилин - очень токсичное метгемоглобин-образующее соединение. Вместе с тем он обладает способностью снижать температуру тела. В качестве жаропонижающего средства много лет применялся антифебрин (ацетанилид). Установлено, что образовавшийся в результате гидролиза ацетанилида аналин окисляется в организме до «-аминофенола. Этот процесс можно рассматривать как защитную реакцию организма, так как «-аминофенол менее токсичен и сравнительно легко выводится из организма.

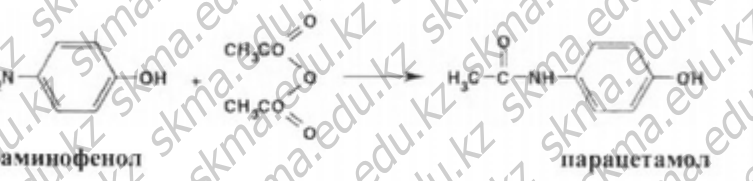
На основе изучения фармакологического действия производных *п*-аминофенола были синтезированы фенацетин (салол) и парацетамол.

Такой подход к созданию препаратов на основе исследования продуктов превращения анилина в организме стало известно под названием «принцип фенацетина (салола)».

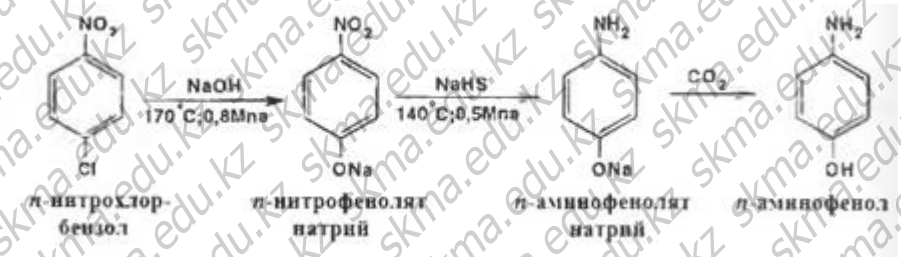
В 1995 году фенацетин снят с производства в виду высокой токсичности. Широкое применение получил парацетамол.

**Синтез**

Парацетамол получают ацетилированием *п*-аминофенола:



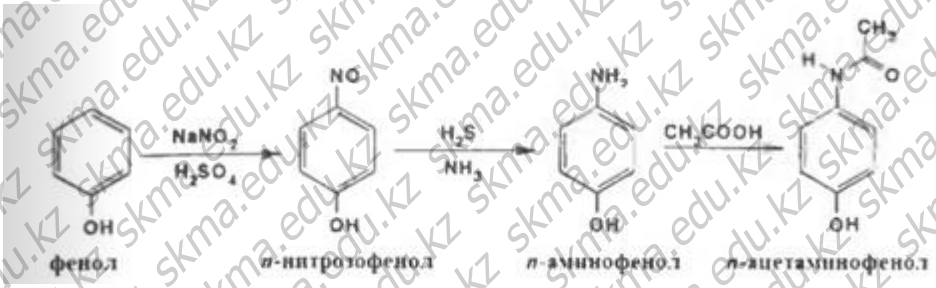

*П*-аминофенол получают электролитическим восстановлением нитробензола или из *п*-нитрохлорбензола:




В процессе синтеза *п*-аминофенола *п*-нитрохлорбензол частично гидрируется и ацетилируется, образуя весьма токсичное вещество - *п*-хлорацетанилид:




Известно также способ синтеза парацетамола из фенола:




**Физические свойства парацетамола**

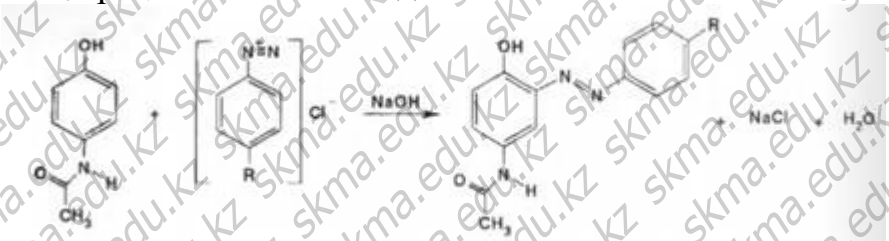
| Название и химическая структура лекарственного вещества | Описание, растворимость |
|---|---|
| ПАРАЦЕТАМОЛ<br>*Paracetamolum*<br>**PARACETAMOL**<br><br>*N*-(4-гидроксифенил) ацетамид | Белый или почти белый кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, очень мало растворим в метилен-хлориде. Т. пл.: от 168°С до 172°С. |

## Химические свойства

*Кислотные свойства*

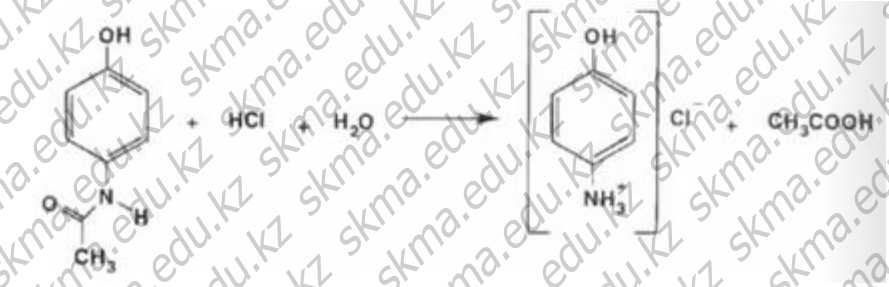
Наличие фенольного гидроксила обуславливает кислотные свойства парацетамола. Препарат образует со щелочами, с солями тяжелых металлов - феноляты. Соль парацетамола с железа (III) хлоридом окрашена в сине-фиолетовый цвет.

Парацетамол дает положительные реакции на фенольный гидроксил, в том числе образование азокрасителя с солями диазония:



Гидролитическое расщепление и окисление

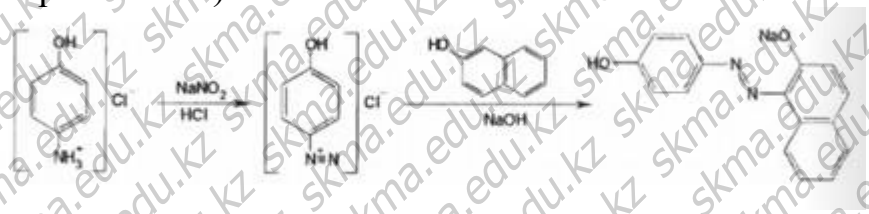
При кипячении с кислотой хлороводородной разведенной парацетамол подвергается гидролитическому расщеплению с образованием кислоты уксусной и *п*-аминофенола:



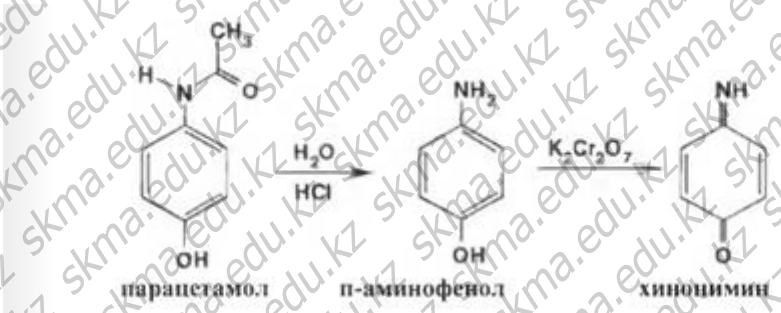
Выделившуюся уксусную кислоту обнаруживают по запаху и по реакциям образования этилацетата с этанолом. На *п*-аминофенол проводят реакции на первичный ароматический амин.

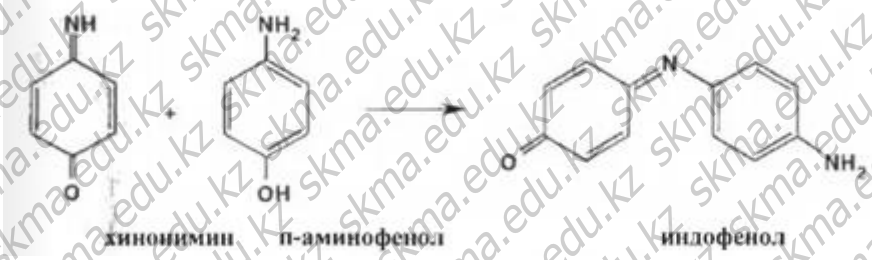
Реакцию кислотного гидролиза парацетамола используют для идентификации и количественного анализа.

*П*-аминофенол образует соль диазония с нитритом натрия в кислой среде с последующим образованием азокрасителя с (3-нафтолом в щелочной среде (вишнево-красное окрашивание):

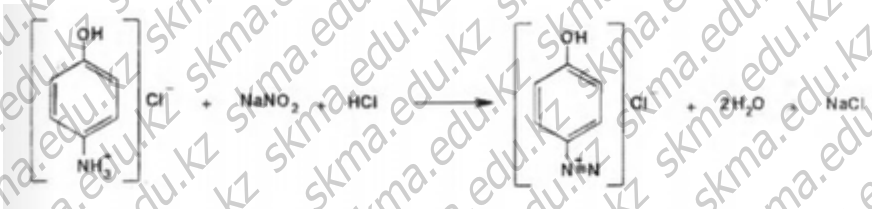


*П*-аминофенол, образовавшийся после гидролиза, окисляется калия дихроматом в хинонимин, который вступает во взаимодействие с непрореагировавшим я-аминофенолом. В результате реакции образуется индаминовый краситель (по свойствам родственный индофенолу) фиолетового цвета:



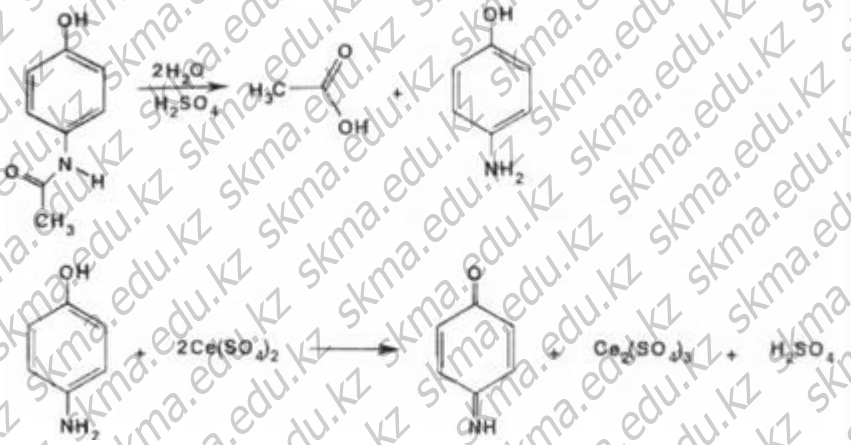




Количественное определение парацетамола можно проводить по продукту кислотного гидролиза (п-аминофенол) нитритометрическим методом:



Точку эквивалентности устанавливают внутренними (тропеолин 00 и др.) или внешними индикаторами (йодкрахмальная бумага).

Цериметрический метод количественного определения парацетамола также основан на окислении продукта кислотного гидролиза п-аминофенола:



Используется обратный способ титрования - избыток 0,1 М раствора церия сульфата определяют йодометрически. Добавляют 10% -ный раствор йодида калия и титруют выделившийся йод 0,1 М раствором тиосульфата натрия (индикатор крахмал).



Для идентификации используют адсорбционную спектрофотометрию:

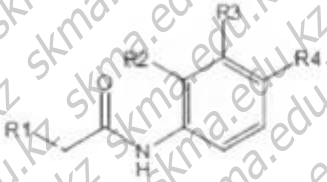
УФ-спектр парацетамола имеет максимум поглощения при 249 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме: от 860 до 980.

**Контроль чистоты**

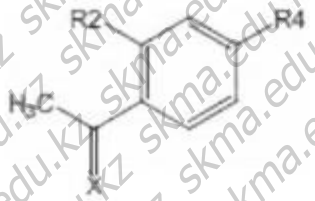
Сопутствующие примеси в парацетамоле определяют методом ВЭЖХ в условиях хроматографирования: колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октилсилильным для хроматографии; подвижная фаза: раствор 17,9 г/л динатрия гидрофосфата - раствор 7,8 г/л натрия дигидрофосфата - метанол, содержащий 4,6 г/л раствора 400 г/л тетрабутиламмония гидроксида, (375:375:250, об/об/об).

Предельное содержание примесей:

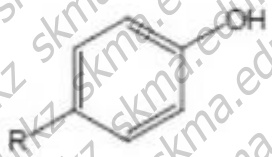
- примесь J (не более 0,001 %;
- примесь К (не более 0,005 %;
- примесь F (не более 0,05 %);
- любая другая примесь (не более 0,05);
- сумма других примесей (не более 0 ,1 %).



A. $R_1 = R_3 = R_4 = H$, $R_2 = OH$: *N*-(2-Гидроксифенил) ацетамид.
B. $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$, $R_4 = OH$: *N*-(4-Гидроксифенил) пропанамид.
C. $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Cl$, $R_4 = OH$: *N*-(3-Хлор-4-гидроксифенил ацетамид.
D. $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$; *N*-Фенилацетамид.
H. $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = O\text{-}CO\text{-}CH_3$; 4-(Ацетиламино) фенилацетат.
J. $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = Cl$; *N*-(4-Хлорфенил)-ацетамид (хлорацетанилид).



E. X = O, $R_2 = H$, $R_4 = OH$; 1-(4-Гидроксифенил) этанон.
G. X = N-OH, $R_2 = H$, $R_4 = OH$; 1-(4-Гидроксифенил) этанона оксим.
I. X = O, $R_2 = OH$, $R_4 = H$; 1-(2-Гидроксифенил) этанон.



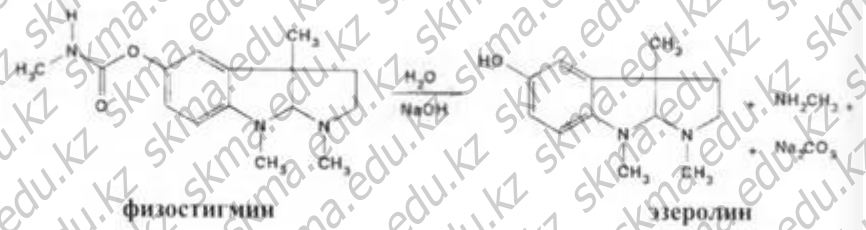
F. $R = NO_2$; 4-Нитрофенол.
K. $R = NH_2$; 4-Аминофенол.

**Хранение.** Хранят парацетамол по списку Б, в защищенном от света месте.

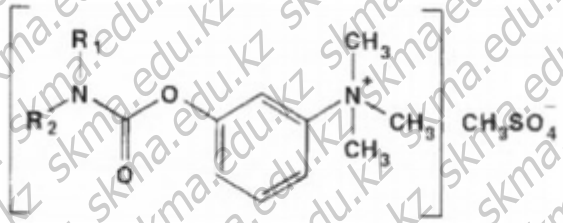
## Производные мета-аминофенола

Предпосылкой для синтеза производного м-аминофенола неостигмина метилсульфата явилась необходимость поиска аналога антихолинэстеразного средства - заменителя физостигмина - алкалоида калабарских бобов западно африканского растения.

Исследование химической структуры физостигмина показали, что его фармакологическое действие обусловлено наличием метилуретановой группировки. Также установлено, что биологическая активность сохраняется, если эта группа связана с фенолом более простой химической структуры, чем эзеролин.

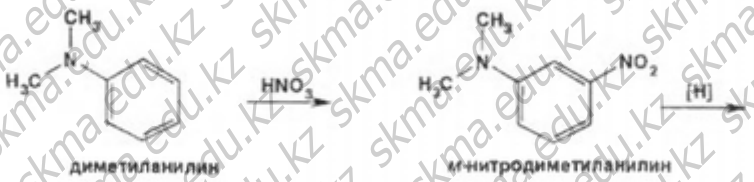


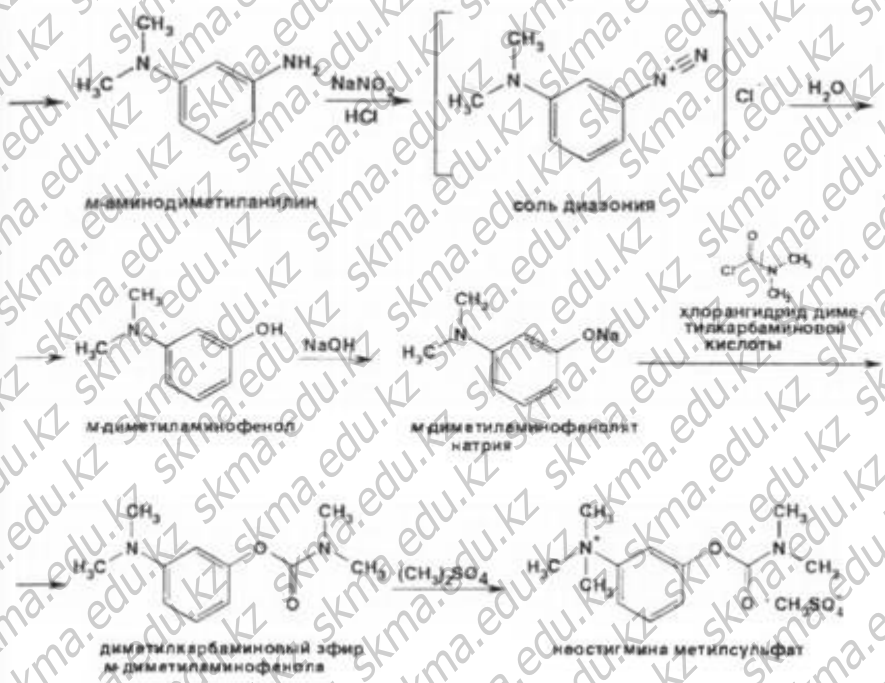

В результате синтеза и исследования многочисленных карбаминовых эфиров фенолов подтверждена высокая активность производных *м*-диметиламинофенольной структуры с общей формулой:



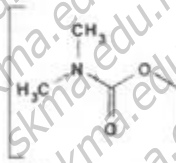
Самым активным из них оказалось вещество, сходное по строению с физостигмином (Ri=H; R; =CIT). Однако из-за неустойчивости оно не нашло практическое применение в медицине. Менее активным, но более устойчивым является неостигмина метилсульфат. Неостигмина метисульфат применяют в качестве антихолинэстеразного и антимиастенического средства.

## Синтез



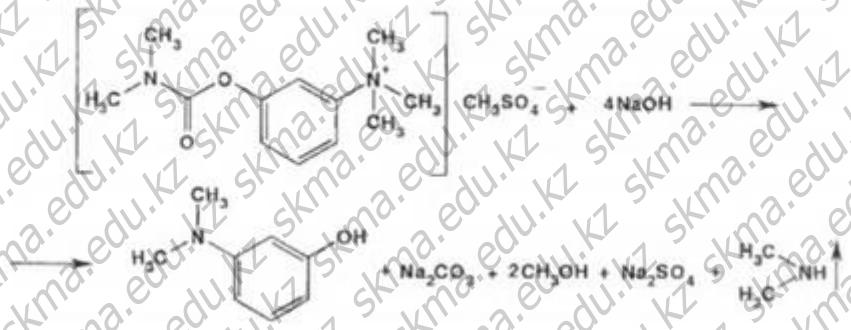



## Физические свойства неостигмина метилсульфата

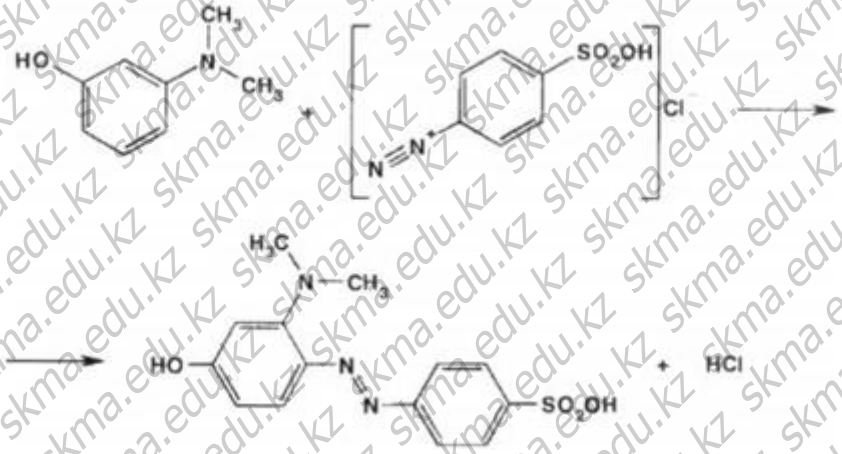
| Название и химическая структура лекарственного вещества | Описание, растворимость |
|---|---|
| **НЕОСТИГМИНА МЕТИЛСУЛЬФАТ (Прозерин)**<br>*Neostygmini methylsulfas*<br>***NEOSTYGMINE METHYLSULFATE***<br><br>*N*-(*м*-диметилкарбамоилоксифенил)-триметиламмоний метилсульфат | Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире. Гигроскопичен. Т. пл.: от 144°С до 149°С. |

Подлинность неостигмина метилсульфата подтверждают по ИК- и УФ-спектров. В области 203-280 нм 0,04%-ный водный раствор неостигмина метилсульфата имеет максимумы поглощения при 260 и 266 нм перегиб при 258 нм. Из водного раствора неостигмина метилсульфата при добавлении раствора йода выпадает коричневого цвета осадок полийодида. Это свойство может быть использовано для количественного определения йодометрическим методом.

Наличие диметилкарбамоильной групп и серы в ионе метилсульфата устанавливают после гидролитического расщепления путем нагревания на водяной бане с 30%-ным раствором гидроксида натрия:



Выделившийся при гидролизе диметиламин обнаруживают по характерному запаху и изменению окраски влажной лакмусовой бумаги и синий цвет. Сульфат-ион открывают реакцией с раствором бария хлорида. Образовавшийся м-диметиламинофенол можно обнаружить, используя реакцию азосочетания с диазотированной сульфаниловой кислотой. Полученный азокраситель имеет красно-оранжевое окрашивание:



Количественное определение неостигмина метилсульфата проводится по азоту методом Къельдаля. Действуют 30%-ным раствором гидроксида натрия и количественно отгоняя выделившийся диметиламин в приемник, содержащий раствор борной кислоты. Образуется тетрагидроксиборат диметиламина:



Затем содержимое приемника титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты:



**Хранение.** Хранят неостигмина метилсульфат по списку А в защищенном от света месте.

**Иллюстративный материал:**

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

**Литература:** *Приложение 1*

**Контрольные вопросы:**

1. Способы получения лекарственных препаратов, производных *п*- и *м*-аминофенола.
2. Связь между строением и фармакологическим действием в ряду производных *п*- и *м*-аминофенола. Применение в медицине.
3. Физические и химические свойства препаратов производных *п*- и *м*-аминофенола.
4. Требования к качеству, методы контроля и стандартизация лекарственных препаратов производных *п*- и *м*-аминофенола.
5. Каким методом определяют кислотность и щелочность лекарственных препаратов, производных *п*- и *м*-аминофенола?
6. Требования к качеству, методы контроля и стандартизация лекарственных препаратов производных *п*- и *м*-аминофенола.
7. Общие и частные специфические реакции идентификации лекарственных препаратов производных *п*- и *м*-аминофенола.
8. Методы количественного определения лекарственных препаратов производных *п*- и *м*-аминофенола.

## 6,9-лекция
## Тема: Ароматические кислоты. Производные фенолокислот, фенилуксусной и фенилпропионовой кислот.

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

**Тезисы лекции**

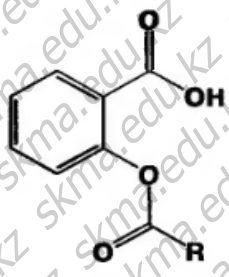
**План:**

1.Производные фенолокислот:
- Способы получения и применение.
- Требования к качеству, методы анализа.
- Типы возможных химических превращений и требования к чистоте препарата.
- Химические основы стабилизации.

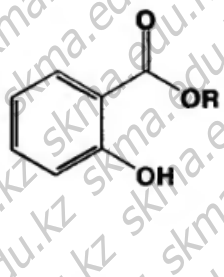
2. Производные фенилпропионовой и фенилуксусной кислот:
- Требования к качеству, методы анализа.
- Применение в медицине. Связь между строением и фармакологическим действием. Химические превращения и поиск новых НПВС.

### Производные фенолокислот

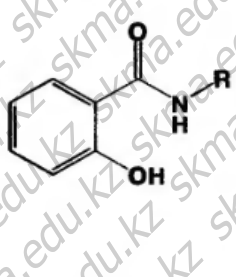
К производным фенолокислот относятся сложные эфиры салициловой кислоты и производные амида салициловой кислоты. Высокая реакционная способность салициловой кислоты позволяет получить сложные эфиры как за счет взаимодействия фенольного гидроксила с органическими кислотами (I), так и за счет карбоксильной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



I



II



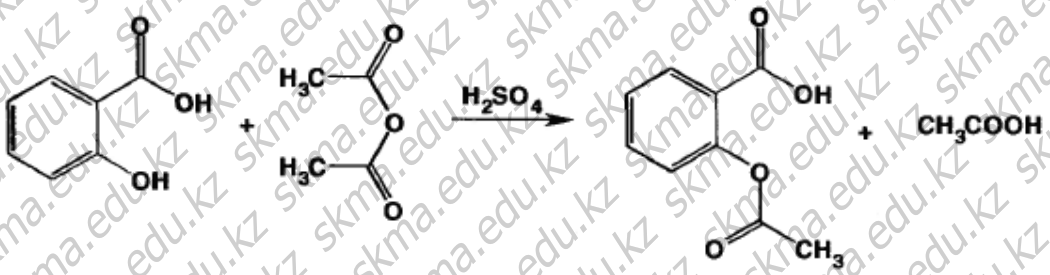
III

### 2.2.1 Сложные эфиры салициловой кислоты

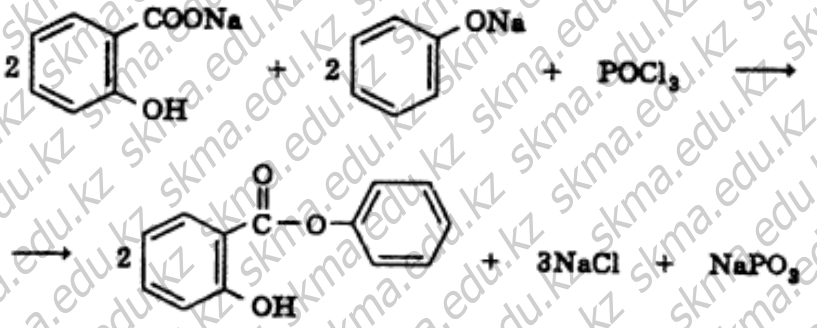
К производным сложных эфиров салициловой кислоты относятся кислота ацетилсалициловая и фенилсалицилат.

**Получение**

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




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

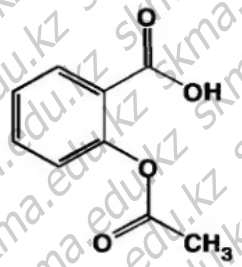
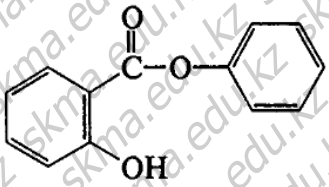



**Требования к качеству и методы анализа**

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

Таблица 21 - Лекарственные препараты

| Латинское, рациональное название | Описание, физические свойства и константы |
|---|---|
| **Acidum acetylsalicylicum**<br>*салициловый эфир уксусной кислоты* | Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха |

| | |
|---|---|
|  | или со слабым запахом, слабокислого вкуса. Во влажном воздухе постепенно гидролизуется с образованием уксусной и салициловой кислот.<br>Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе, эфире, в растворах едких и углекислых щелочей.<br>Т. пл. 143 ºС (мгеовенный метод). |
| **Phenylii salicylas**<br>*Фениловый эфир салициловой кислоты*<br> | Белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом.<br>Практически не растворим в воде, растворим в спирте и растворах едких щелочей, легко растворим в хлороформе, очень легко в эфире.<br>Т. пл. 42-43 ºС |

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

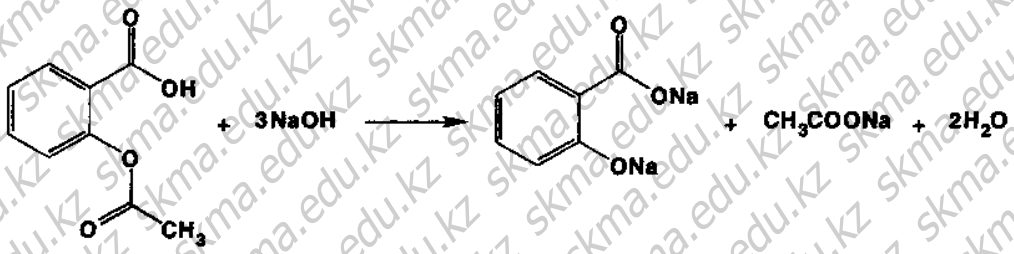
УФ-спектр 0,007%-ного раствора кислоты ацетилсалициловой в хлороформе имеет в УФ-области один максимум поглощения при длине волны 278 нм, а УФ-спектр 0,001%-ного раствора в 0,1 М растворе серной кислоты - два максимума при 228 и 276 нм и один минимум поглощения при 257 нм.

Таблица 22 - Спектральные характеристики лекарственных веществ

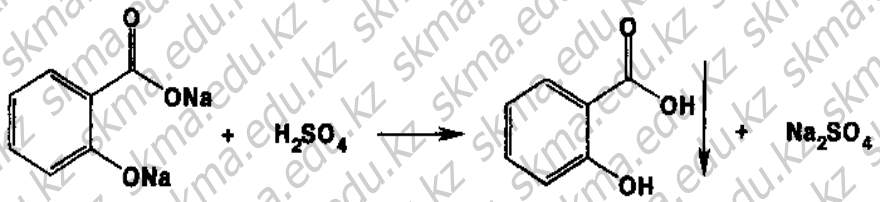
| Лекарственное вещество | Растворитель | Концентрация, % | λmax, нм |
|---|---|---|---|
| Кислота ацетилсалициловая | хлороформ | 0,007 | 278±2 |
| | 0,1 М серная кислота | 0,001 | 228±2, 276±2 |

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

Кислоту ацетилсалициловую подвергают гидролизу в щелочной среде:

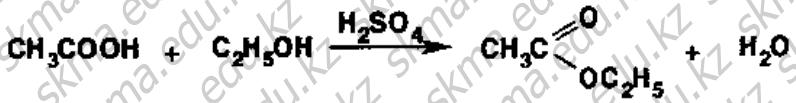



При последующем подкислении разведенной серной кислотой наблюдается образование белого кристаллического осадка салициловой кислоты:




$$2CH_3COONa + H_2SO_4 \longrightarrow 2CH_3COOH + Na_2SO_4$$

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




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

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

*Кислотные свойства* фенилсалицилата и кислоты ацетилсалициловой лежат в основе образования солей со щелочами. В отличие от фенилсалицилата кислота ацетилсалициловая реагирует с натрия гидрокарбонатом за счет наличия в структуре свободной карбоксильной группы, но не образует комплекса с железа

хлоридом. Тогда как фенилсалицилат после растворения в водно-спиртовом растворе (в воде растворим плохо) с железа хлоридом (III) образует комплекс фиолетового цвета.

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

Таблица 23 – Окраска индофенолов

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

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

Таблица 24 – Окраска индофенолов

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

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

Метод ВЭЖХ рекомендует ГФ РК для определения примеси салициловой кислоты в желудочных и кишечнорастворимых таблетках ацетилсалициловой кислоты. Хроматографирование проводят в колонке, заполненной силикагелем

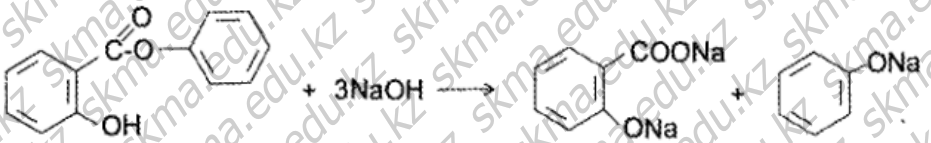
октилсилильным, с подвижной фазой состава ацетонитрил-кислота уксусная (20:80). Используют УФ-детектор, измерения проводят при длине волны 280 нм.

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

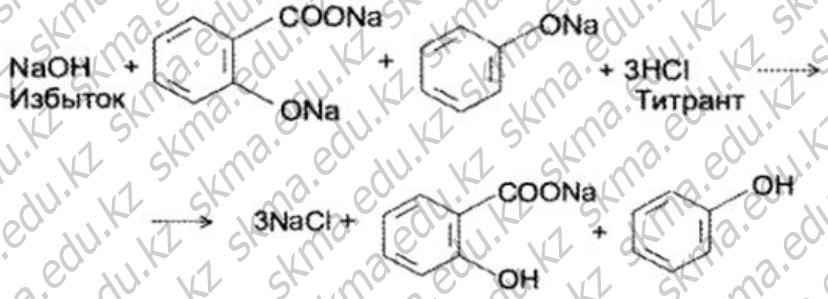
В фенилсалицилате не должно быть примесей кислоты салициловой, натрия салицилата и фенола. Для их обнаружения препарат встряхивают с водой, при этом примеси растворяются в воде и при добавлении раствора железа (III) хлорида раствор окрашивается в фиолетовый цвет.

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

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

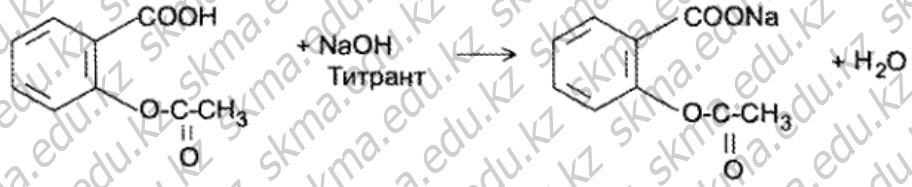



Избыток титрованного раствора щелочи, натрия фенолята, динатриевой соли салициловой кислоты оттитровывают 0,5 М раствором кислоты хлороводородной, индикатор - бромкрезоловый пурпуный. Изменение окраски индикатора происходит при переходе динатриевой соли салицилата в мононатриевую соль (pH - нейтральная):




Параллельно проводят контрольный опыт.

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




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

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

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

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

**Применение**

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

Кислоту ацетилсалициловую называют лекарством XX века. Считают, что указанным ее «лечебный потенциал» не исчерпан. Однако она не лишена побочных явлений, т.к. раздражает слизистую оболочку желудка, может вызвать кровотечение, аллергические реакции и др.

**Хранение**

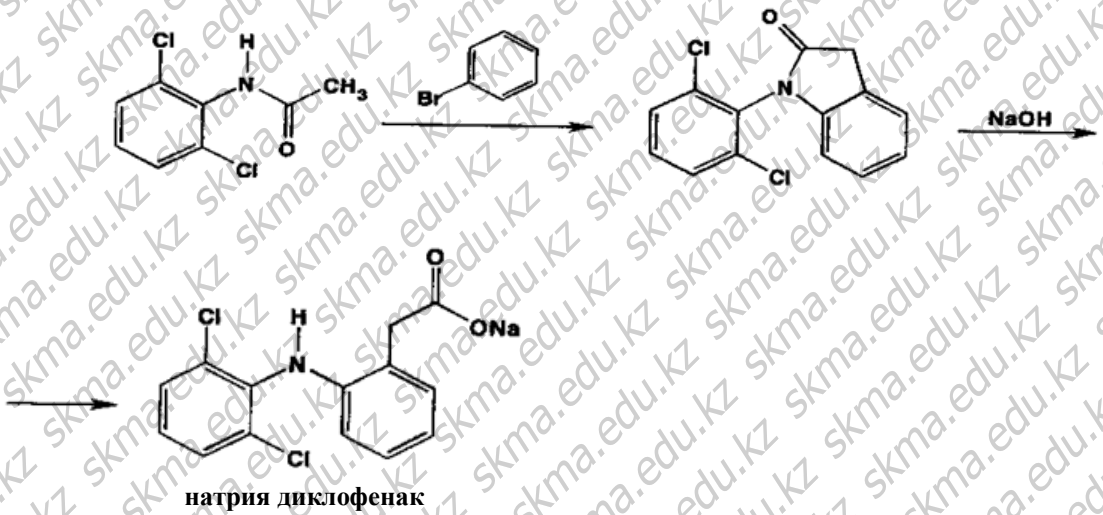
Кислоту ацетилсалициловую хранят в сухом месте, в хорошо укупоренной таре. Она устойчива в сухом воздухе, во влажном - постепенно гидролизуется с образованием кислот уксусной и салициловой.

**Производные фенилуксусной и фенилпропионовой кислот**

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

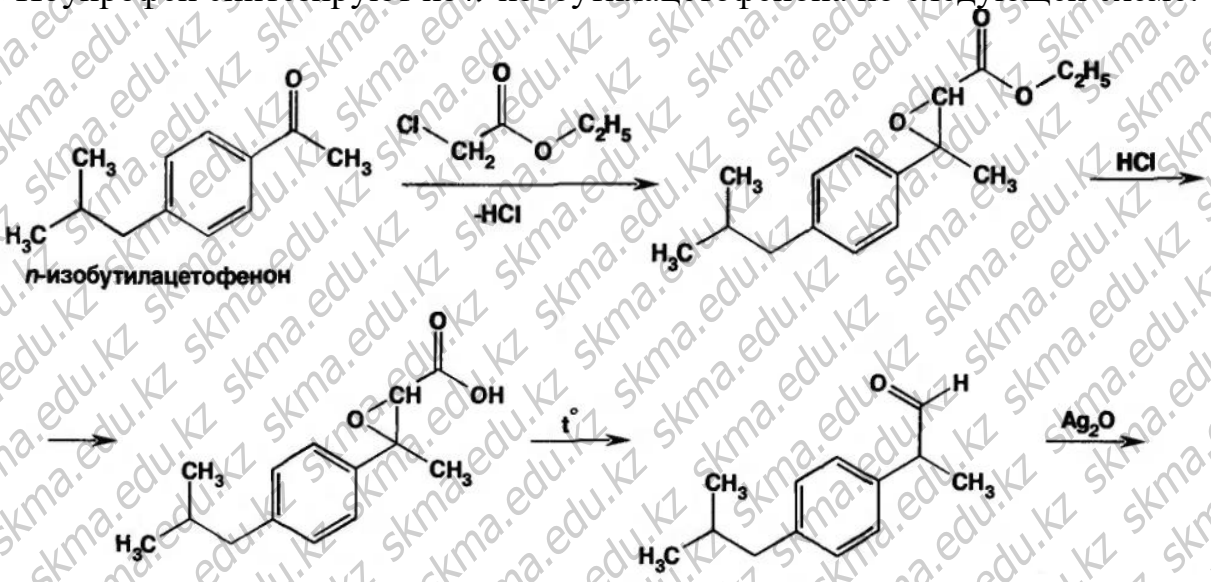
**Получение**

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

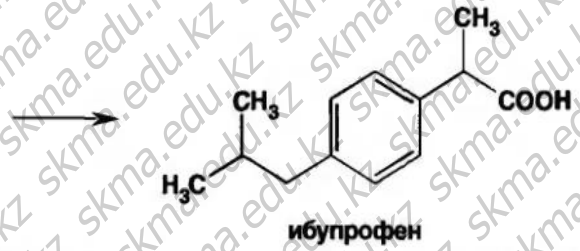



**натрия диклофенак**

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



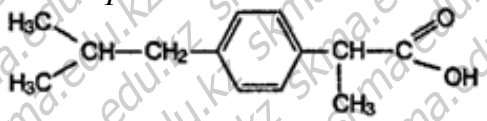
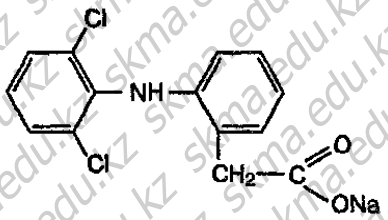

***п*-изобутилацетофенон**



ибупрофен

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

Таблица 27 - Лекарственные препараты

| Латинское, рациональное название, химическая структура | Описание, физические свойства и константы |
|---|---|
| **Ibuprofenum**<br>*(±)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота*<br> | Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, метаноле и метиленхлориде.<br>Т.пл. 75-78ºС. |
| **Diclofenac-Natrium**<br>*натриевая соль о-[(2,6-дихлорфенил) -амино]-фенилуксусной кислоты*<br> | Кристаллический порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Умеренно растворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в 96 % спирте, мало растворим в ацетоне.<br>Т.пл. около 280ºС с разложением. |

**Требования к качеству и методы анализа**

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

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

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

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

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

Таблица 28 - Спектральные характеристики лекарственных веществ

| Лекарственное вещество | Растворитель | Концентрация, % | λmax, нм |
|---|---|---|---|
| Натрия диклофенак | вода | 0,002 | 276±2 |
| Ибупрофен | 0,1 М натрия гидроксид | 0,002 | 264±2, 272±2, плечо: 257-261 |

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

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

Химические свойства диклофенака натрия и ибупрофена лежат в основе реакций идентификации препаратов. Наличием вторичного атома азота в молекуле натрия диклофенака обусловлены реакции солеобразования и комплексообразования. При добавлении к нейтральному раствору натрия

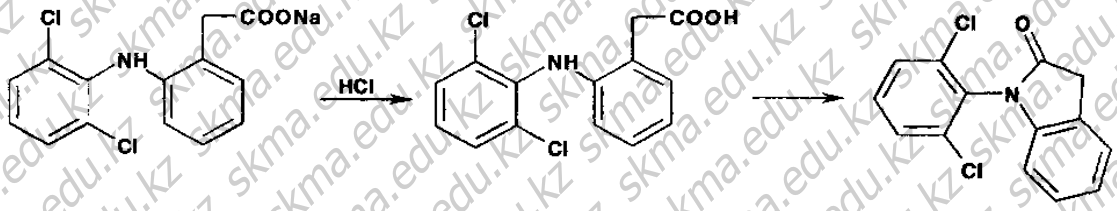
диклофенака по 2 капли растворов солей тяжелых металлов: 2% нитрата серебра, 3% хлорида железа (III), 10% сульфата меди (II) выпадает соответственно белый, желто-коричневый, светло-зеленый осадок.

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

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

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

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

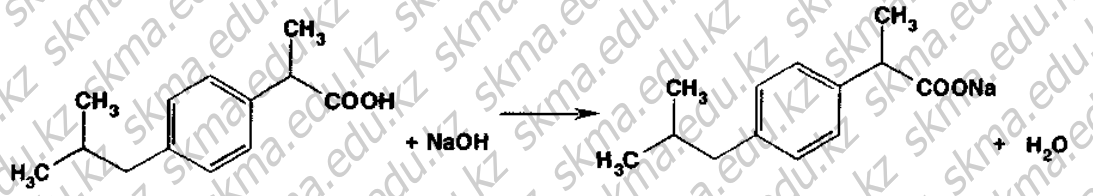



**Доброкачественность** натрия диклофенака устанавливают по наличию примесей промежуточных продуктов синтеза: [2-(2,6-дихлорфенил)-амино]фенилуксусной кислоты и N(2,6-дихлорфенил)индолинона-2. Определение проводят методом ВЭЖХ, в качестве подвижной фазы используют смесь метанола и фосфатного буферного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

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

препарата определяют угол оптического вращения, который должен быть от -0,05˚ до +0,05˚.

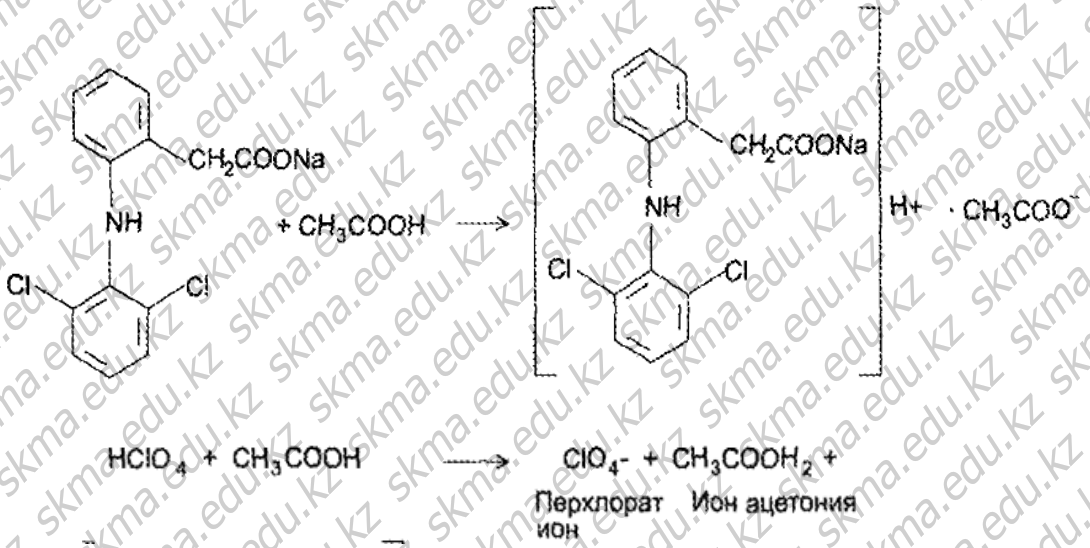
**Количественное определение** ибупрофена выполняют алкалиметрическим методом. После растворения в предварительно нейтрализованном этаноле титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин):

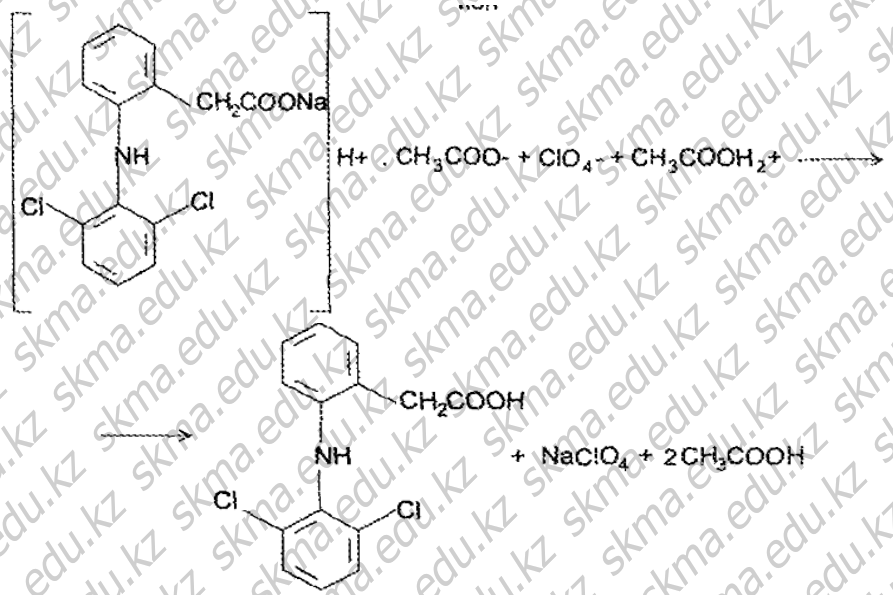



В титранте не должно быть примеси карбонатов. Параллельно проводят контрольный опыт без исследуемого вещества.

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

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






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

**Применение**

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

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

**Хранение**

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

**Иллюстративный материал:**

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

**Литература:** *Приложение 1*

**Контрольные вопросы:**

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

## 7-лекция
## Тема: Ароматические аминокислоты и их производные

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

**Тезисы лекции**

**План:**

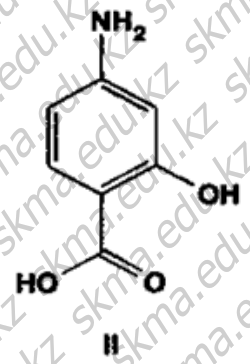
1. Развитие химии лекарственных веществ в ряду ароматических аминокислот, классификация, биологическая активность.
2. Основные предпосылки и способы получения местноанестезирующих лекарственных средств.
3. Получение, физические, химические свойства, хранение, применение препаратов, эфиров пара-аминобензойной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

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

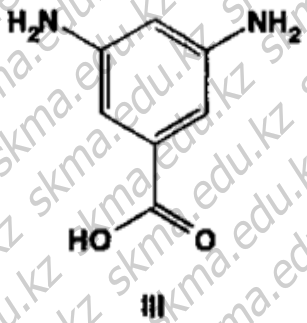
- производные *п*-аминобензойной кислоты (I), в т.ч. ее сложные эфиры, амиды, диметилфенилацетамиды;
- производные *п*-аминосалициловой кислоты (II);
- производные *м*-аминобензойной (3,5-диаминобензойной) кислоты (III):



I



II



III

Высокая реакционная способность толуола, нитропроизводных, аминопроизводных и амидов бензойной, салициловой кислот позволяет синтезировать из них высокоэффективные лекарственные препараты. Для синтеза используют окислительно-восстановительные, кислотно-основные и другие химические свойства данных соединений. Например, нитрогруппу восстанавливают до аминогруппы, метильный радикал окисляют или используют

другие способы образования карбоксильной группы, далее карбоксильную группу этерифицируют до сложных эфиров, вводят амидную, диалкиламидную и другие заместители для получения лекарственных средств напраленного фармакологического действия.

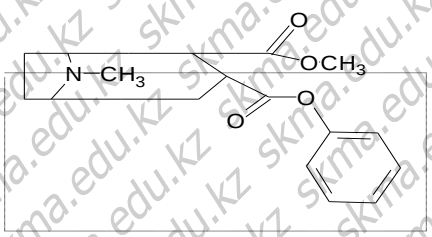
Производные *п*-аминобензойной кислоты (сложные эфиры, амиды, диметилфенилацетамиды) обладают местноанестезирующими свойствами. Природным соединением, обладающим мощным местноанестезирующим эффектом является кокаин (метилбензоилэкгонин) – главный алкалоид, выделяемый из листьев кокаинового куста (Erythroxylon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

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

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

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

**Анестизиофорная группировка представляет собой метилалкиламинопропиловый эфир бензойной кислоты:**




àí åñòåçèî ô î ðí àÿ ãðóï ï à

**Для проявления фармакологического эффекта важное значение имеют:**

- группировка основного (третичного) атома азота,

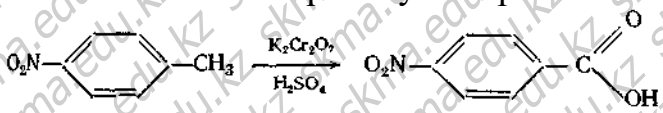
- сложноэфирная группировка с ароматическим кольцом.

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

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

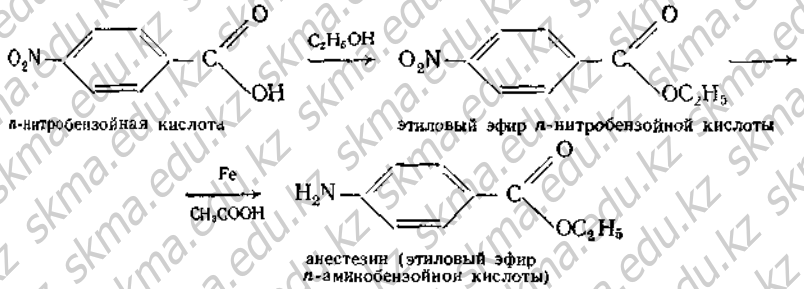
Местные анестетики различаются по силе и продолжительности действия, токсичности, способности всасываться через слизистые оболочки, что непосредственно связано с их химической структурой. Так, они состоят из липофильной (часто ароматическое кольцо) и гидрофильной частей (обычно вторичный или третичный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

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




*n*-нитротолуол — *n*-нитробензойная кислота

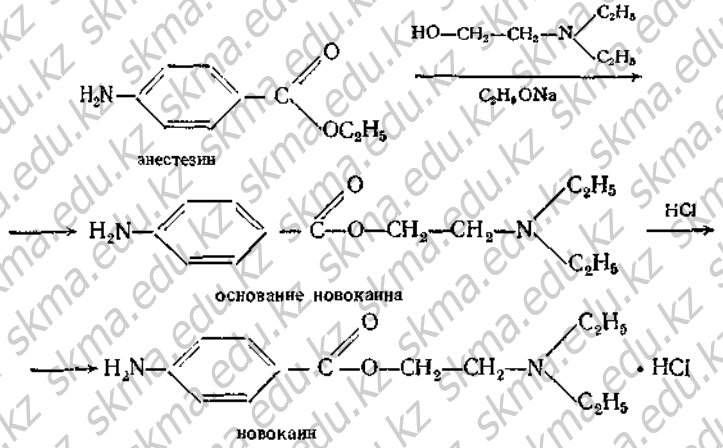
Анестезин синтезируют этерификацией п-нитробензойной кислоты этиловым спиртом с последующим восстановлением железом в присутствии уксусной кислоты:




*n*-нитробензойная кислота — этиловый эфир *n*-нитробензойной кислоты

анестезин (этиловый эфир *n*-аминобензойной кислоты)

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

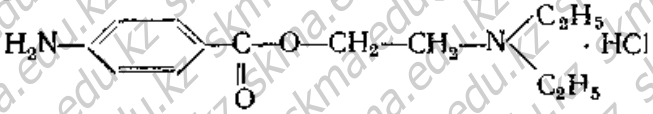



Новокаин можно также получить подобно анестезину при взаимодействии хлорангидрида п-нитробензойной кислоты и в-диэтиламиноэтанола с последующим гидрированием нитрогруппы.

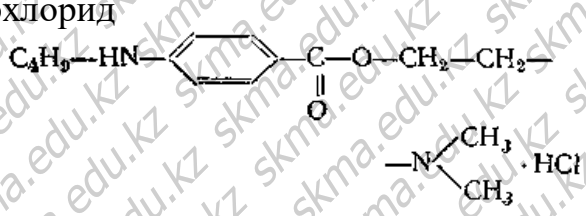
**Anaesthesinum**
этиловый эфир п-аминобензойной кислоты



**Novocainum**
р-диэтиламиноэтилового эфира п-амиобензойной кислоты гидрохлорид



**Dicainum**
β-диметиламиноэтилового эфира п-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид

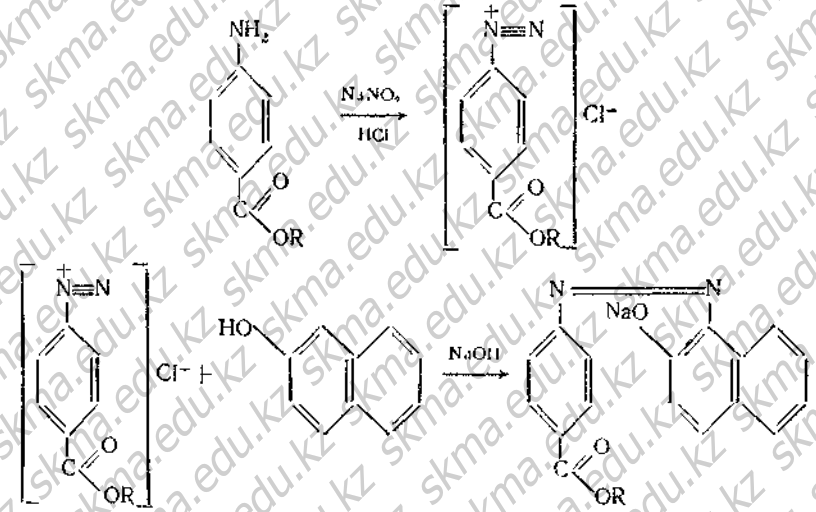


**Физические свойства.** По физическим свойствам препараты, производные п-аминобензойной кислоты, представляют собой белые кристаллические вещества

без запаха. Анестезин отличается от других препаратов очень малой растворимостью в воде. Он является слабым основанием, соли его непрочны и быстро гидролизуются. Новокаин, новокаинамид и дикаин, представляющие собой гидрохлориды, очень легко или легко растворимы в воде. Все четыре препарата легко растворяются в спирте. Анестезин легко растворим в хлороформе и эфире. Новокаин, новокаинамид и дикаин мало растворимы в хлороформе и практически нерастворимы в эфире.

Таким образом, анестезин можно отличить от других производных п-аминобензойной кислоты по физическим свойствам.

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



Для гидрохлоридов (новокаина, новокаинамида, дикаина) характерна реакция обнаружения хлорид-ионов и реакция выделения осадков оснований препаратов после действия раствором гидроксида натрия. Последнюю рекомендует НД для испытания подлинности новокаина.

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

Частные реакции основаны на идентификации препаратов или продуктов их гидролиза по образованию окрашенных или нерастворимых в воде соединений.

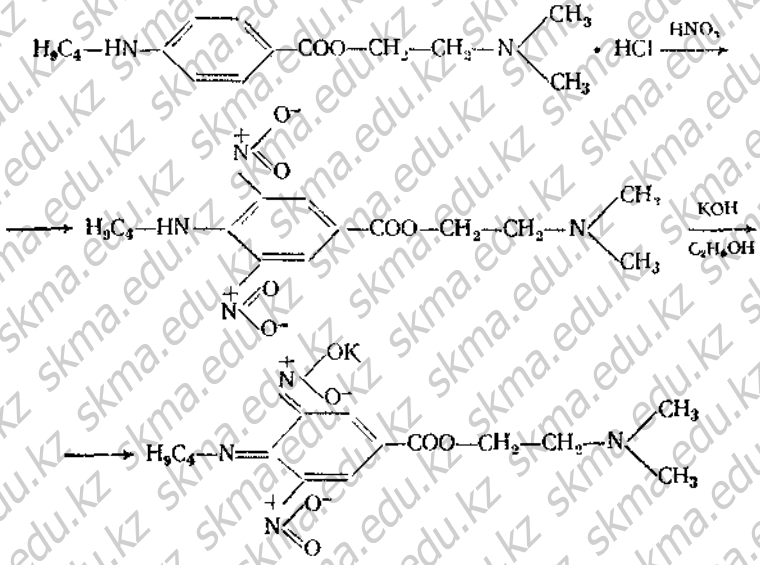
Для анестезина такой реакцией является омыление препарата в растворе едкой щелочи:



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

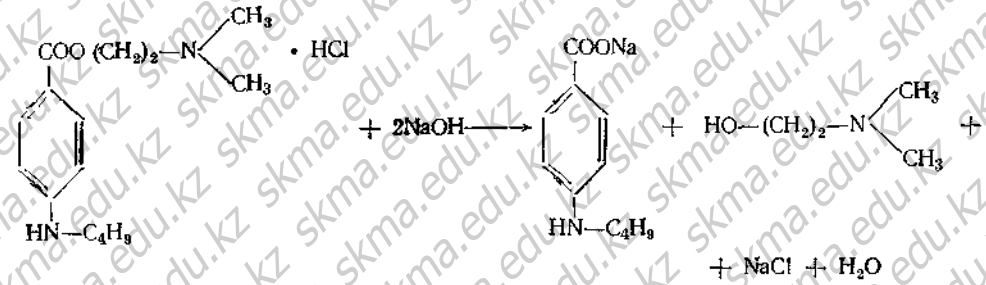
Под действием 5%-ного раствора хлорамина в кислой среде анестезин легко окисляется с образованием окрашенного красно-оранжевого продукта, который извлекают эфиром. Новокаин отличают от совкаина по обесцвечиванию 0,1 М р-ра раствора перманганата калия в кислой среде; новокаинамид образует вишнево-красное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

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

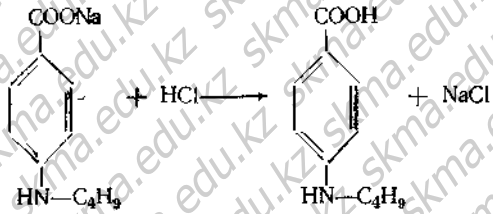


Новокаин этой реакции не дает.

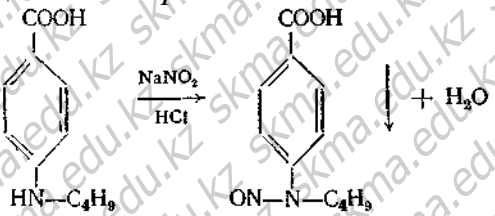
Отличить дикаин можно также, идентифицируя продукты щелочного гидролиза:



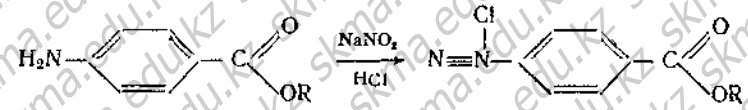
При подкислении выпадает белый осадок n-бутиламинобензойной кислоты, который растворяется в избытке соляной кислоты:



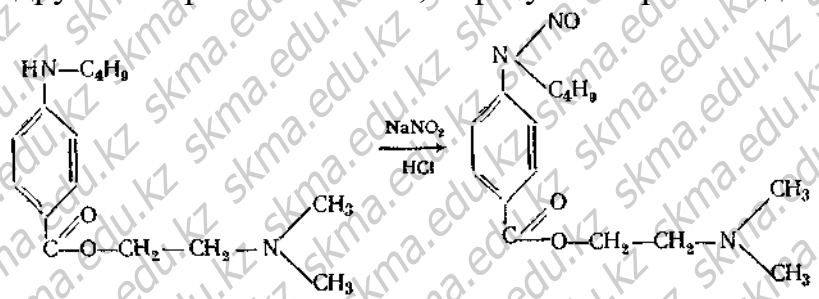
Из полученного раствора бутиламинобензойной кислоты под действием нитрита натрия выпадает осадок *М-нитрозосоединения* этой кислоты:



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

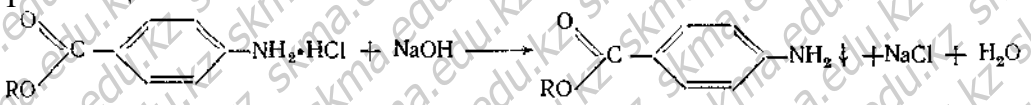


Дикаин, как и другие вторичные амины, образует нитрозосоединение:



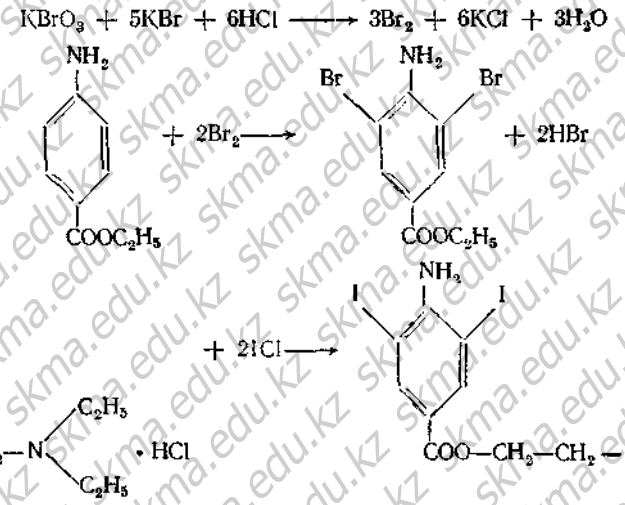
Точку эквивалентности при титровании дикаина устанавливают с помощью внешних индикаторов. При нитритометрическом титровании производных п-аминобензойной кислоты точку эквивалентности можно также устанавливать потенциометрически или используя внутренние индикаторы: нейтральный красный, тропеолин 00, смесь тропеолина 00 с метиленовым синим и др.

Препараты, представляющие собой гидрохлориды (новокаин, новокаинамид, дикаин), могут быть количественно определены по связанной соляной кислоте методом нейтрализации:



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

Известны методики броматометрического и иодхлорометрического определения анестезина и новокаина, основанные на образовании дибром- и дииодпроизводных:



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

**Хранение.** Анестезин, новокаин и новокаинамид хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света (в банках из оранжевого стекла). Дикаин хранят по списку А в хорошо укупоренной таре. При несоблюдении условий хранения происходит постепенный гидролиз препаратов, особенно в водных растворах.

Анестезин, новокаин и дикаин применяют в качестве местноанестезирующих средств. Новокаинамид - антиаритмическое средство. Анестезин используют для местной анестезии кожи и слизистых оболочек в виде 5-10%-ных мазей, присыпок, масляных растворов, свечей. Анестезин назначают внутрь по 0,25- 0,3 г в виде таблеток, порошков. Новокаин широко применяют для инфильтрационной и спинно-мозговой анестезии в виде 0,25-0,5%-ных водных растворов, которые вводят внутрикожно, подкожно, внутривенно. Дикаин активнее новокаина, но и токсичнее его в 10 раз, поэтому он отнесен к списку А. Его назначают главным образом для поверхностной анестезии в глазной и оториноларингологической практике в виде 0,5-2%-ных растворов, а также для перидуральной анестезии в виде 0,3%-ных растворов в изотоническом растворе. Новокаинамид применяют при

расстройствах сердечного ритма по 0,5-1,0 г внутрь или в вену по 5-10 мл 10%-ного раствора.

**Иллюстративный материал:**

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

**Литература:** *Приложение 1*

**Контрольные вопросы:**

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

## 8-лекция
## Тема: Производные диметилфенилацетамида

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

**Тезисы лекции**

**План:**

1. Биохимические предпосылки создания лекарственных веществ производных диметилфенилацетамида.
2. Кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства. Требования к качеству, методы анализа лекарственных средств.
3. Испытание на чистоту. Проблемы стабильности и идентификации препаратов.

Кроме эфиров п-аминобензойной кислоты местноанестезирующую активность проявляют и производные диметилфенилацетамида. Среди них гидрохлориды тримекаина (R1=CH3; R2=–CH2N(C2H5)2), лидокаина [R1=H; R2= CH2N(C2H5)2 ], бупивакаина (R1=H; R2=1-бутил-2-пиперидинил) (см. табл. 16).

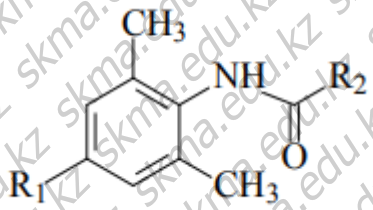
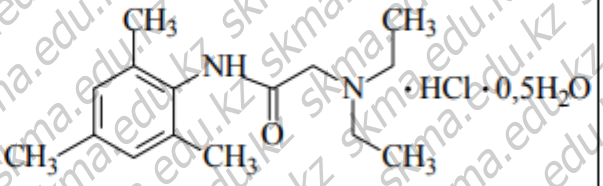
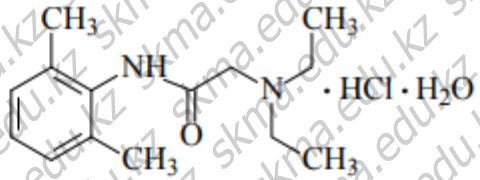
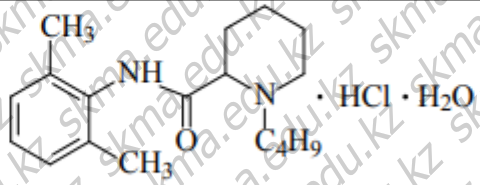
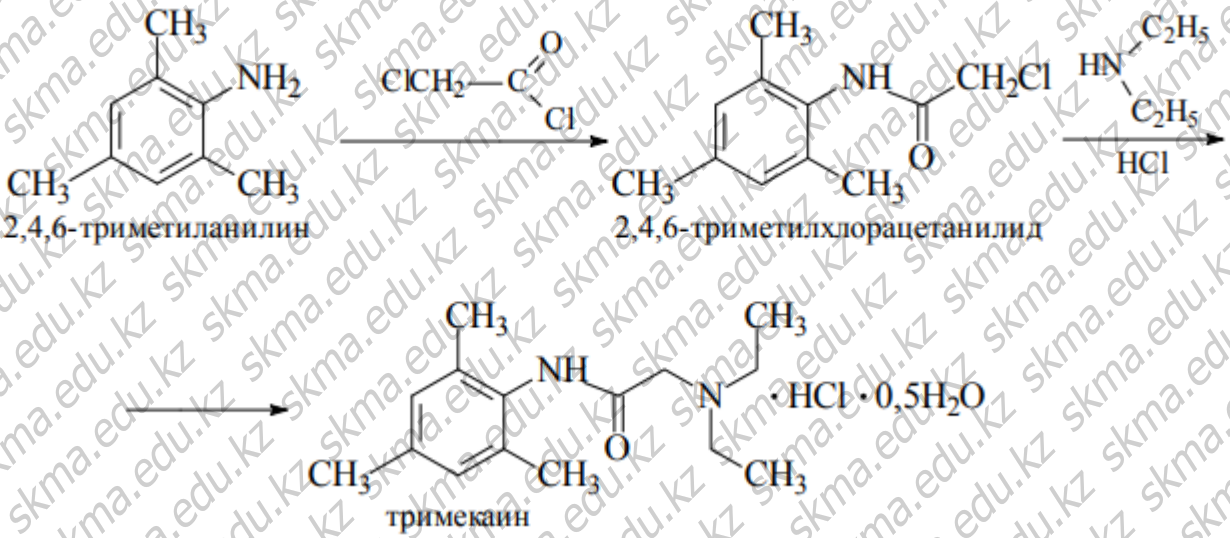


Таблица 16

**Свойства производных диметилфенилацетамида**

| Лекарственное вещество | Химическая структура и название | Свойства |
|---|---|---|
| Тримекаина гидрохлорид |  2-(диэтиламино)-N-2',4',6'-триметилфенилацетамида гидрохлорида гемигидрат | Белый или со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. $T_{пл}$ = 139–142°С. Очень легко растворим в воде, легко – в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире |
| Лидокаина гидрохлорид |  2-диэтиламино-2',6'-ацетоксилидида гидрохлорида моногидрат | Белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха. $T_{пл}$ = 74–79°С. Очень легко растворим в воде, легко – в этаноле и хлороформе, практически нерастворим в эфире |
| Бупивакаина гидрохлорид |  1-бутил-N-2',6'-диметилфенил-2-пиперидинкарбоксамида гидрохлорида моногидрат | Белый кристаллический порошок со специфическим запахом. $T_{пл}$ = 248°С (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:

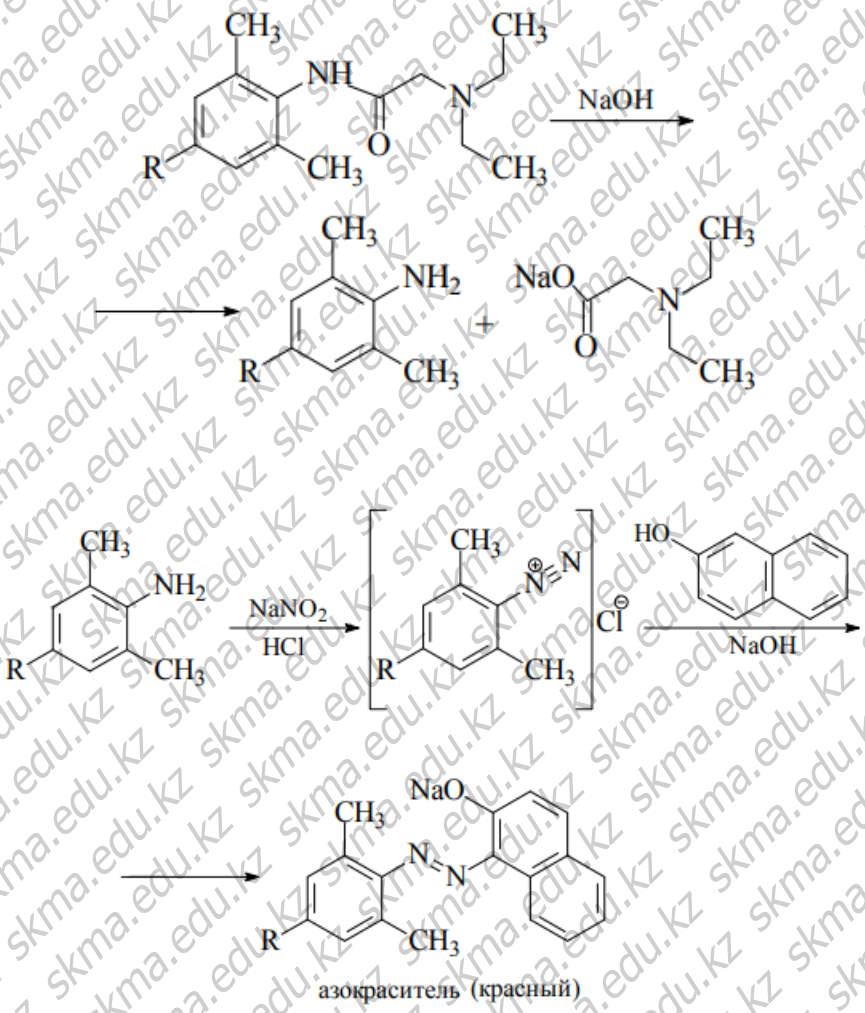


Установить подлинность лидокаина, тримекаина и бупивакаина можно по их ИК- и УФ-спектрам, которые прилагаются к их ФС.

*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 аминоформу, 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°С.

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




азокраситель (красный)

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.

**Иллюстративный материал:**

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

**Литература:** *Приложение 1*

**Контрольные вопросы:**

1. Биохимические предпосылки получения лекарственных препаратов в ряду производных диметилфенилацетамида.
2. Кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства препаратов.
3. Испытание на отсутствие недопустимых примесей в препаратах ряда производных диметилфенилацетамида.
4. Производные диметилфенилацетамида, предпосылки для применения в медицине. Связь между строением и действием.
5. Проблемы стабильности. Испытание на чистоту препаратов.

## 10-лекция
## Тема: Арилалкиламины, оксифенилалкиламины и их производные

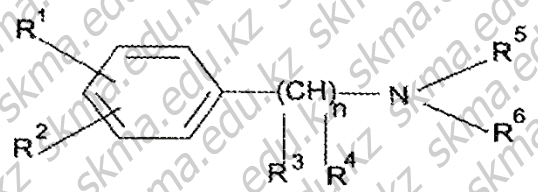
**Цель:** формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств арилалкиламинов, оксифенилалкиламинов и их производных, фармакопейных методах их исследования.

**Тезисы лекции**

**План:**

4. Биохимические предпосылки создания лекарственных веществ в ряду фенилалкиламинов: оксифенилалкилмины, арилалкилмины, их производные.
5. Кислотно-основные и окислительно-восстановительные свойства. Требования к качеству, методы анализа лекарственных средств.
6. Испытание на отсутствие оксосоединений. Проблемы стабильности и идентификации препаратов.

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




*По фармакологическому действию* препараты арилалкиламинов делят на:

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

*По химическому строению*:

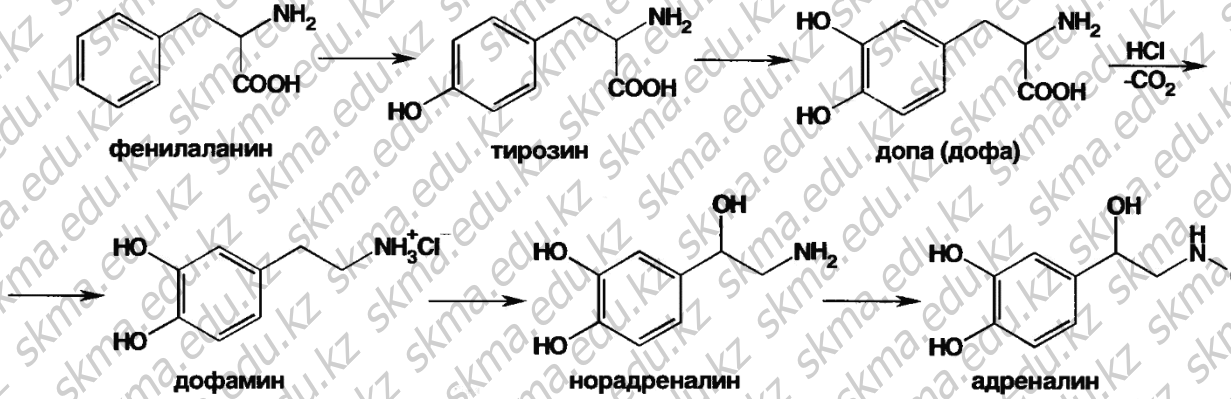
- производные фенилалкиламинов и оксифенилалкиламины (дофамин, эфедрина г/хлорид, норадреналина г/хлорид, изадрин, фенотерол, сальбутамол);
- производные арилоксипрпаноламинов (анаприлин, атенолол, тимолол);
- производные оксифенилалифатических аминкислт (леводопа, метилдопа);

- йодсодержащие арилалифатические аминокислоты;
- производные нитрофенилалкиламинов (левомицетин и его соли);
- аминодибромфенилалкиламины (бромгексина г/хлорид, амброксол).

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



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




Каждый этап биосинтеза катализируется в организме определенным ферментом. Синтез дофа - ферментом тирозин гидроксилазой и активируется ионами калия. Превращение дофа в дофамин катализируется декарбоксилазой. Дофамин накапливается в различных отделах ЦНС. В аксонах нервных волокон и в мозговом слое надпочечников дофамин выполняет роль промежуточного метаболита. В этих тканях он при участи l-гидроксилазы гидроксилируется до норадреналина, который в мозговом слое надпочечников при участии ферментов превращается в адреналин.

Получаемые и процессе биосинтеза и организме соединения носят название *катехоламинов* - группы биогенных аминов, производных пирокатехина

(катехола). Рецепторы катехоламинов есть практически во всех тканях организма человека. Они регулируют многие физиологические функции, в т.ч. повышают частоту и силу сердечных сокращений, уменьшают периферическое сопротивление сосудов, стимулируют гликогенолиз, липолиз, белковый обмен и тд. Установленное в результате изучения биосинтеза столь широкое и разностороннее влияние катехоламинов на функции организма явилось основой для их широкого использования в качестве эффективных лекарственных средств.

Одним из продуктов биосинтеза катехоламинов является допа (дофа). Он относится к числу гидроксифенилалифатическиех аминокислот; его l- изомер леводопа и синтетические производные нашли применение в медицинской практике. Один из них — метилдофа, являющийся специфическим стимулятором $\alpha_2$ - адренорецепторов, активное гипотензивное средство.

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

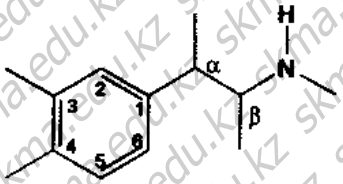
Одним из первых синтетических аналогов адреналина и норадреналина был полученный в 1936г изадрин (изоприпилнорадреналин). Он не оказывает, в отличие от адреналина, сосудосуживающею действия. Изадрин является неизбирательным β-адреностимулятором, эффективным бронхорасширяющим и кардиостимулирующим средством.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

В результате направленного научного поиска по принципу «конструирования лекарственных веществ, на основе данных о физиологической роли β-адренорецепторов был осуществлен синтез соединений, проявляющих β-адреноблокирующее действие — так называемых β-адреноблокаторов,которые по избирательности действия делят на $\beta_1$ и $\beta_2$адреноблокаторы. Это действующие одновременно на $\beta_1$ (сердце) и $\beta_2$ (бронхи) адренорецепторы. В числе первых в 1964 г. синтезирован и быстро нашел применение обладающий антигипертензивным и противоаритмическим действием избирательный β-адреноблокатор пропанолол (анаприлин). Затем были получены гидроксипропаноламины - избирательный атенолол и др. адреноблокаторы.

## 1. Производные фенилалкиламинов, оксифенилалкиламинов

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

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



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

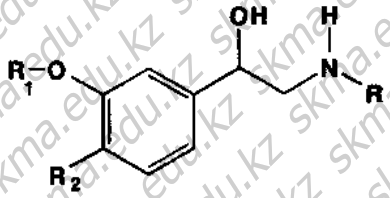
- фенилалкиламины (эфедрин);
- гидроксифенилалкиламины (катехоламины: дофамин, адреналин, норадреналин);
- синтетические аналоги катехоламинов (изадрин, фенотерол, сальбутамол, верапамил);
- оксифенилалифатические аминокислоты (леводопа, метилдофа);
- нитрофенилалкиламины (антибиотик хлорамфеникол и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

## Синтетические аналоги катехоламинов

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

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

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



Радикал в алифатической цепи (R) может иметь различное число атомов углерода (изопреналина гидрохлорид, сальбутамол) или включать ароматическое ядро с различными заместителями (фенотерола гидробромид, верапамила гидрохлорид). У верапамила отсутствует оксигруппа в алифатической цепи. В бензольном ядре могут быть заместители $R_1$ и $R_2$ в виде фенольных гидроксилов, оксиметильных или метоксильных групп в *орто*- или *мета*-положениях.

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

Основным источником промышленного синтеза изадрина (изопреналина гидрохлорида), как в случае адреналина является пирокатехин, для введения бокового радикала используют хлорангидрид монохлоруксусной кислоты. Метилирующим реагентом является диметиламин. Гидрированием промежуточного продукта – производного ацетофенона получают конечный продукт – изадрин:

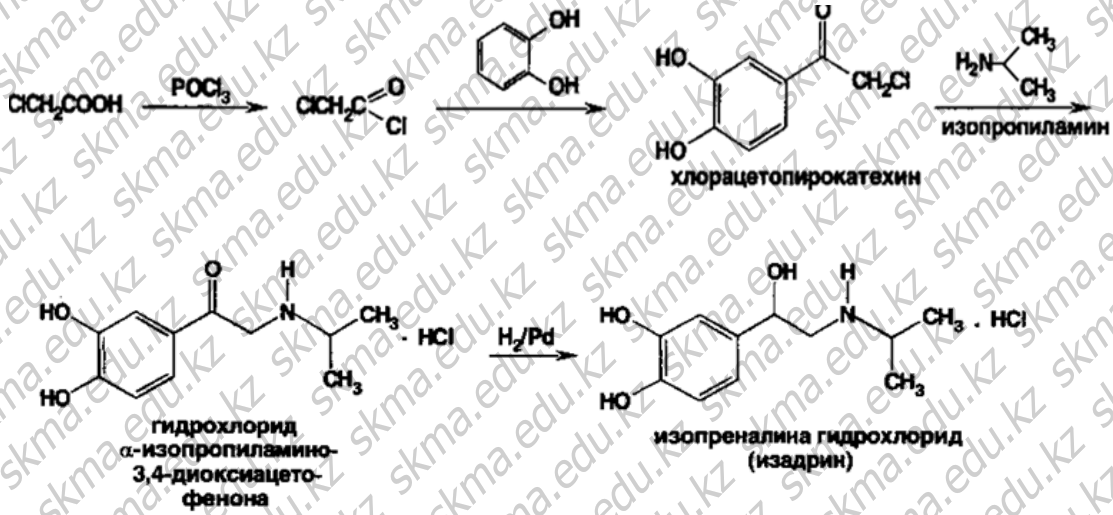
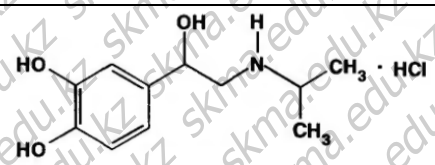
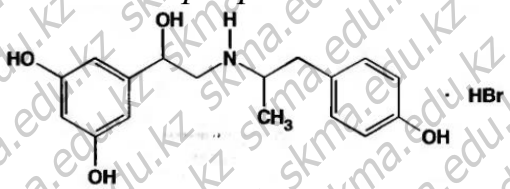
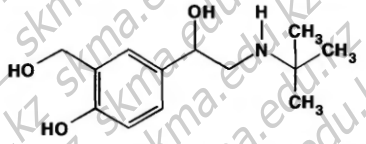
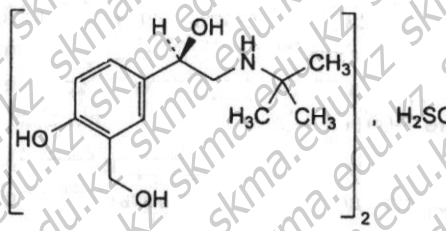
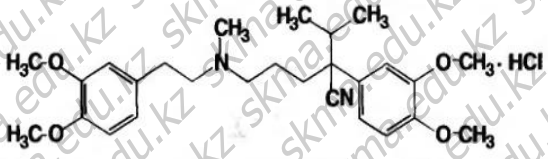



Таблица 45 - Лекарственные препараты

| Латинское, рациональное название, химическая структура | Описание, физические свойства и константы |
|---|---|
| **Isoprenalini hydrochloridum**<br>**Isadrinum**<br>*1-(3,4-дигидрооксифенил)-2-изопропил-аминоэтанола гидрохлорид* | Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде.<br>Т. пл. 166-172˚С |

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

**Требования к качеству и методы анализа**

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

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

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

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

Таблица 46 - Спектральные характеристики лекарственных веществ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Препараты вступают в реакции с общеалкалоидными реактивами. Изопреналина гидрохлорид с фосфорновольфрамовой кислотой образует белый осадок, который при стоянии становится коричневым. Реакция является отличительной для изопреналина от адреналина.

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

Хроматографирование субстанций сальбутамола проводят в колонке, заполненной силикагелем октилсилильным эндкипированным, при системе растворителей ацетонитрил-фосфатный буферный раствор (pH 3,65) в соотношениях 22:78, с УФ-детектором при длине волны 220

нм. Предел допустимых родственных примесей D, F, G – не более 0,3 % каждая, в сумме не должны превышать 0,1 %.

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

В изопреналина гидрохлориде обнаружение родственной примеси изопреналона проводят спектрофотометрическим методом: при 310 нм оптическая плотность 0,2%-ного раствора в 0,01 М хлороводородной кислоте должна быть не более 0,2.

В препаратах определяют остаточные растворители методом газовой хроматографии.

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

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

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

**Применение**

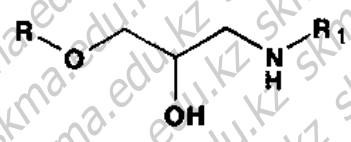
Изопреналина гидрохлорид, фенотерола гидробромид и сальбутамол - адреномиметические (сосудо- и бронхорасширяющие) средства. Как и другие стимуляторы β-адренорецепторов, они стимулируют работу сердца, расслабляют мускулатуру бронхов, желудка, кишечника. Используются для купирования и лечения приступов бронхиальной астмы в виде 0,5-1%-ных растворов для ингаляций и аэрозолей. Применяют также внутрь в виде таблеток по 0,002-0,005 г (изопреналина гидрохлорид, сальбутамол). Верапамила гидрохлорид - коронаролитическое и антиаритмическое средство, антагонист ионов кальция. Назначают при ишемии сердца, стенокардии и ее сочетании с аритмией в виде таблеток (по 0,04-0,08 г) и растворов для внутривенного введения (по 2-4 мл 0,25%-ного раствора).

**Хранение**

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

## Производные арилоксипропаноламинов

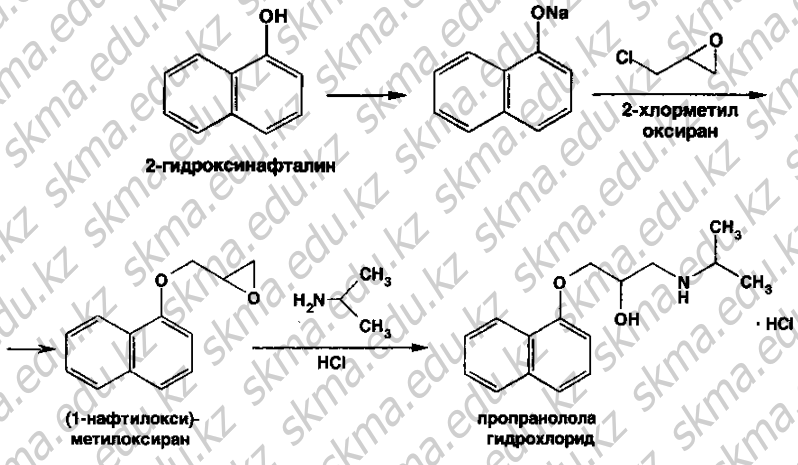
В основе химической структуры лекарственных препаратов, производных арилоксипропаноламинов лежит остаток гидроксиамино пропанола, замещенный на ароматические или гетероциклические (R) и алифатические ($R_1$) заместители:



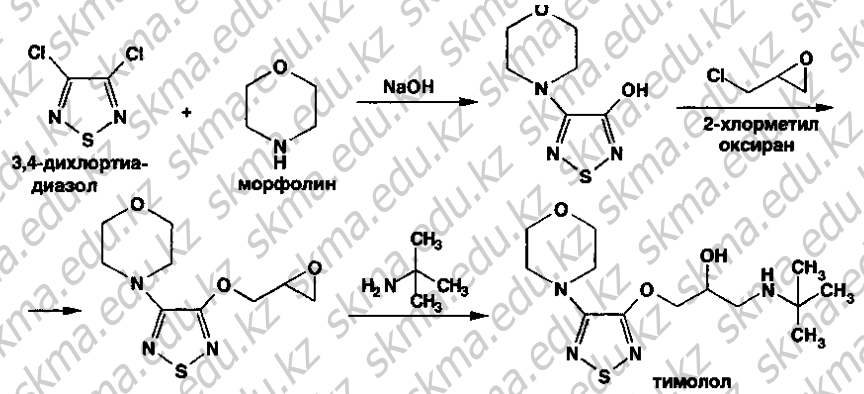
Ароматические или гетероциклические радикалы в виде производных фенола, нафтола, индола, тиадиазола, бензодиоксана связаны с гидроксиаминопропанолом простой эфирной связью. Алифатический заместитель у атома азота может быть представлен изопропильным, изобутильным или метильным радикалом.

На сегодняшний день синтезировано большое число биологически активных производных гидроксипропаноламинов, являющиеся в основном β-адреноблокаторами. Одним из первых синтезированных препаратов является пропранолола гидрохлорид (анаприлин) - избирательный $\beta_1$-адреноблокатор, обладающий антигипертензивным и антиаритмическим действием. Позднее были синтезированы избирательные и неизбирательные β-адреноблокаторы, к числу которых относятся атенолол, тимолола малеат, флуоксетина гидрохлорид и др.

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



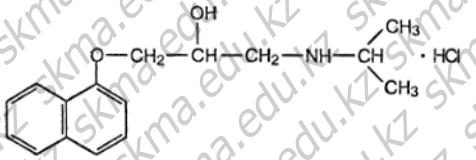
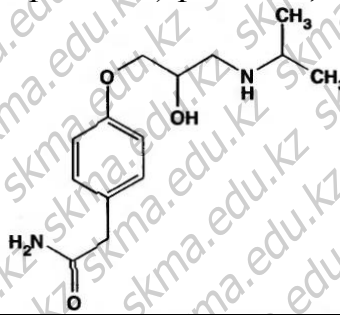

Одним из широко применяемых в офтальмологической практике тимоптиков является тимолол. В молекуле тимолола ароматический заместитель гидроксипропаноламина представлен 4-морфолино-тиадиазолом, а алифатическая цепь - третбутиламином. Получают тимолол по следующей схеме:

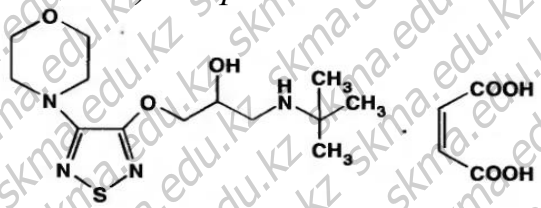
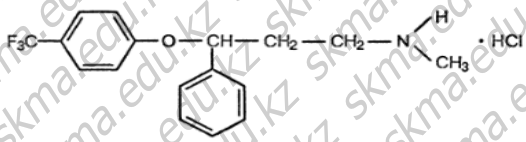



Препарат применяют в виде водорастворимой соли с малеиновой кислотой.

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

Таблица 51 - Лекарственные препараты

| Латинское, рациональное название, химическая структура | Описание, физические свойства и константы |
|---|---|
| **Propranololi hydrochloridum**<br>**Anaprilinum**<br>*1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола гидрохлорид*<br> | Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде и этаноле, мало растворим в хлороформе.<br>Т. пл. 161-164 °С. |
| **Atenololum**<br>*4-(2-окси-3-изопропил-аминопропокси)фенил-ацетамид*<br> | Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле, мало растворим в метиленхлориде.<br>Т. пл. 152-155°С |
| **Timololi maleas**<br>*(-)-1 -(трет-бутиламино)-3-(4-морфолино-1,2,5-тиадиазолил-* | Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы без |

| | |
|---|---|
| *3-окси)- 2-пропанола малеат*  | запаха. Растворим в воде и этаноле. Т. пл. 199ºС с разложением. Удельное вращение от -11,7 до -12,5$^0$ (5% раствор в 1 М хлороводородной кислоте). |
| **Fluoxetini hydrochloridum Prozac** *(±)N-метил-3-фенил-3-(n-трифторметил) феноксипропиламина гидрохлорид*  | Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха. Умеренно растворим в воде и метиленхлориде, легко растворим в этаноле и метаноле. Удельное вращение от -0,05 до +0,05$^0$ (5% раствор в 1 М хлороводородной кислоте). |

**Требования к качеству и методы анализа**

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

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

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

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

Химическая структура лекарственных препаратов обуславливает характеристичные полосы поглощения в ИК-области. Полосы и

интенсивность поглощения ИК-спектров должны полностью совпадать со спектрами стандартных образцов или с прилагаемыми к НД рисунками спектров.

УФ-спектрофотометрия лежит в основе идентификации и количественного определения некоторых лекарственных препаратов. Метанольный раствор пропранолола гидрохлорида имеет три максимума поглощения при длинах волн 290, 306 и 319 нм. Для раствора атенолола в смеси этанола и 0,01 М раствора хлороводородной кислоты характерны два максимума поглощения при 275 и 282 нм и минимумы - при 252 и 278 нм. Раствор тимолола малеата в 0,05 М серной кислоте имеет максимум при 295 нм, а раствор флуоксетина гидрохлорида в метаноле - при 227 нм.

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

Таблица 52 - Спектральные характеристики лекарственных веществ

| Лекарственное вещество | Растворитель | Концентрация, % | λmax, нм |
|---|---|---|---|
| Пропранолола гидрохлорид | метанол | 0,002 | 290±2, 306±2, 319±2 |
| Атенолол | этанол+0,01 М HCl | 0,004 | 275±2, 282±2 |
| Тимолола малеат | 0,05 М H2SO4 | 0,04 | 295±2 |
| Флуоксетина гидрохлорид | метанол | 0,004 | 227±2 |

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

Лекарственные препараты идентифицируют по связанным кислотам. Растворы пропранолола и флуоксетина гидрохлоридов дают положительную реакцию на хлориды, а тимолола малеата - на малеиновую кислоту. Для этого основание тимолола извлекают после щелочного гидролиза эфиром, в водной фазе определяют малеиновую кислоту. После кипячения водной фазы с бромной водой к образовавшемуся раствору мезодибромянтарной кислоты добавляют резорцин и концентрированную серную кислоту. После нагревания на водяной бане в течение 15 мин возникает синевато-черное окрашивание за счет образования продукта конденсации мезодибромянтарной кислоты с двумя молекулами резорцина и последующего окисления данного продукта.

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

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

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

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

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

атенолола и тимолола малеата устанавливают потенциометрически с платиновым и каломельным электродом (по МФ, ГФ РК).

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

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

**Применение**

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

Тимолола малеат - некардиоселективное (неизбирательное) β-адреноблокирующее и противоглаукомное средство. Применяют для лечения глаукомы в виде 0,25 и 0,5%-ных глазных капель. Флуоксетина гидрохлорид, являющийся триф-торпроизводным феноксипропиламина, относится к числу антидепрессантов. Его применяют при различных видах депрессий в виде капсул или таблеток по 0,02 г.

**Хранение**

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

**Иллюстративный материал:**

- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

**Литература:** *Приложение 1*

**Контрольные вопросы:**

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

## 11-12-лекция
## Тема: Бензолсульфаниламиды и их производные

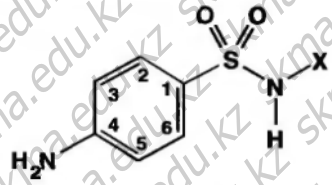
**Цель:** формирование у обучающихся знаний о физических и химических свойствах лекарственных средств бензолсульфаниламидов и их производных, фармакопейных методах их исследования.

**Тезисы лекции**

**План:**

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

К производным бензолсульфаниламидов (амида бензолсульфокислоты)

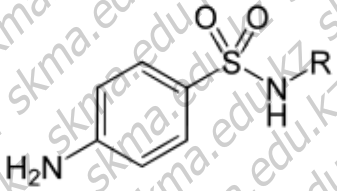


относятся лекарственные препараты, обладающие различной фармакологической активностью: антисептической, антибактериальной, гипогликемической, диуретической. По химической классификации их можно разделить на следующие группы:

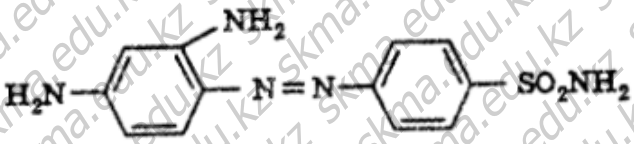
1. Производные бензолсульфохлорамида (хлорпроизводные амида бензолсульфокислоты): хлорамин Б, пантоцид.
2. Производные амида сульфаниловой кислоты (сульфаниламиды):
   - замещенные по амидной группе: стрептоцид, сульфацил-натрия, сульфадиметоксин, сульфален, сульфадимезин, норсульфазол, сульгин, этазол, бисептол (сульфометоксазол + триметоприм).
   - замещенные по амидной и ароматической аминогруппе: фталазол, салазопиридазин.
3. Производные бензолсульфонилмочевины (алкилуреидов сульфокислот): букарбан, глибенкламид, глипизид, гликвидон, гликлазид.
4. Производные амида хлорбензолсульфоновой кислоты: фуросемид, дихлотиазид, буметанид.

## Производные амида сульфаниловой кислоты (сульфаниламиды)

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



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

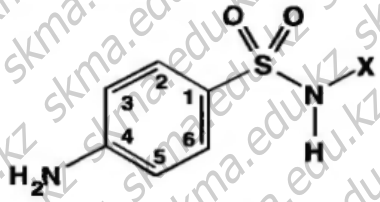


### История создания

Впервые амид сульфаниловой кислоты был синтезирован в 1908 г. выпускником медицинского факультета Венского университета П. Гельмо. Однако лечебные свойства этого соединения на тот момент не были известны. В 1932 г. немецкими химиками фирмы «Фарбениндустри» синтезирована красная краска (пронтозил), противомикробные свойства которой исследовал венгерский ученый Г. Домагк. Он установил выраженное противомикробное действие красной краски у мышей, зараженных гемолитическим стрептококком. Экспериментальные исследования следовало подтвердить клиническими наблюдениями. Драматический случай в семье Г. Домагка ускорил эти наблюдения. Его дочь заболела тяжелой формой септицемии с неблагоприятным в то время прогнозом. Г. Домагк вынужден был дать ей пронтозил, хотя это вещество еще не использовалось для лечения. Дочь была спасена от неминуемой гибели. Г. Домагк дал согласие на испытание пронтозила в различных клиниках Германии, откуда впоследствии были получены положительные отзывы. Обычный краситель оказался эффективным противомикробным средством. Обобщив экспериментальные и клинические исследования, Г. Домагк в 1935 г. напечатал в журнале «Deutsche medi-clinishe wochenschrifft» статью «Вклад в химиотерапию бактериальных инфекций». За открытие лечебных свойств пронтозила Г. Домагк в 1938 г. был удостоен Нобелевской премии. Однако пронтозил был запатентован фирмой

«Фарбениндустри», имевшей на препарат эксклюзивное право и устанавливала на него высокие цены. Ученые Института Пастера (Париж) – супруги Трефуэль показали, что действующим началом красного стрептоцида является его белая фракция - аминобензолсульфамид, который синтезировал в 1908 г. П. Гельмо. Это был стрептоцид (белый стрептоцид). Поскольку белый стрептоцид не был запатентован, его могли использовать все. Открытие лечебных свойств стрептоцида и других препаратов этой группы начало новый этап в лечении больных инфекционными заболеваниями - сульфаниламидную терапию.

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

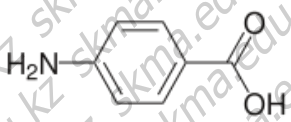


В результате проведенных исследований установлена взаимосвязь фармакологического действия с химической структурой полученных соединений:

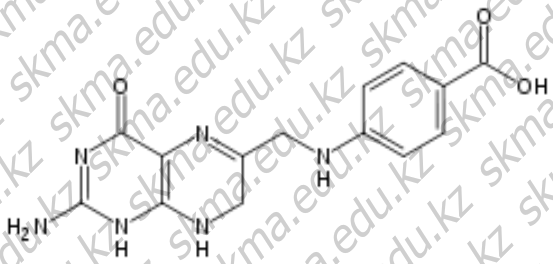
- замена $NH_2$-группы в положении 4 другими заместителями (-$CH_3$, -OH, -Cl, -COOH и др.) ведет к полной потере активности;
- перемещение $NH_2$-группы из положения 4 в положения 2 или 3 приводит к значительному снижению или полной потере активности препаратов;
- введение дополнительных радикалов в бензольное ядро также приводит к снижению или полной потере активности препаратов;
- активность сохраняется при введении в положение 4 заместителей (CONH-, R=N-, HO-NH-, $(CH_3)_2N$- и др.), при гидролизе или других химических превращениях которых образуется свободная $NH_2$-группа;
- введение азогруппы в положение 4 придает сульфаниламидам высокую антибактериальную активность и пролонгирует их действие;
- введение кислотных остатков в аминогруппу и слабоосновных заместителей в сульфамидную часть молекулы усиливает антимикробное действие сульфаниламидов;
- замещение водорода в сульфамидной группе на другие радикалы снижает токсичность и по разному влияет на степень химиотерапевтического действия сульфаниламидов.

Таким образом, учеными было доказано, что сульфаниламиды обладают бактериостатическим действием. Механизм действия связан со структурным сходством сульфаниламидного фрагмента с *пара*-аминобензойной кислотой -

субстрата фермента дигидроптероатсинтетазы, синтезирующего дигидроптероевую кислоту, что ведет к конкурентному угнетению дигидроптероантисинтетазы. Это, в свою очередь, приводит к нарушению синтеза кислоты дигидрофолиевой из дигидроптероевой, а затем тетрагидрофолиевой кислоты и в результате - к нарушению синтеза нуклеиновых кислот у бактерий.



***п*-аминобензойная кислота**

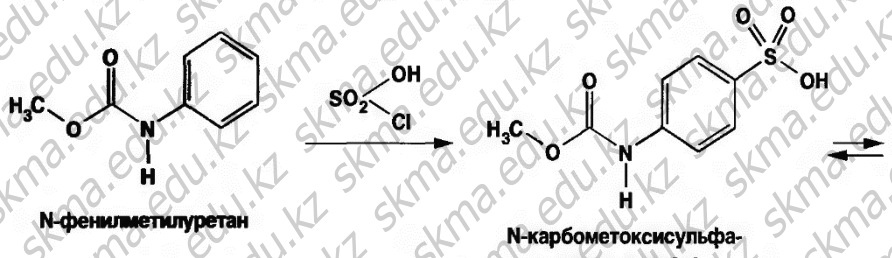


**дигидроптероевая кислота**

**Получение**

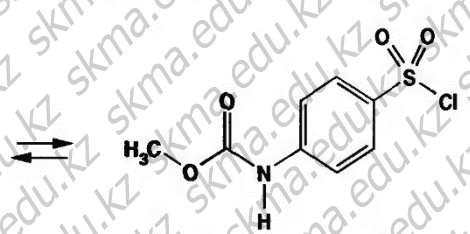
Стрептоцид является структурной основой всех сульфаниламидных препаратов. В качестве источников получения стрептоцида используют различные органические соединения, в том числе с ацилированной первичной ароматической аминогруппой (хлорбензол, форманилид, дифенилмочевина, фенилуретаны и др.), что позволяет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

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



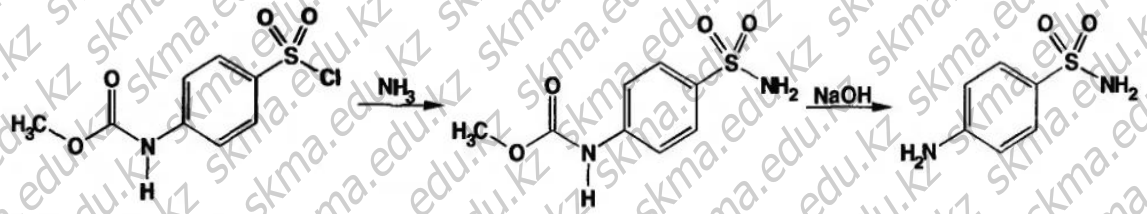
N-фенилметилуретан

N-карбометоксисульфа-ниловая кислота

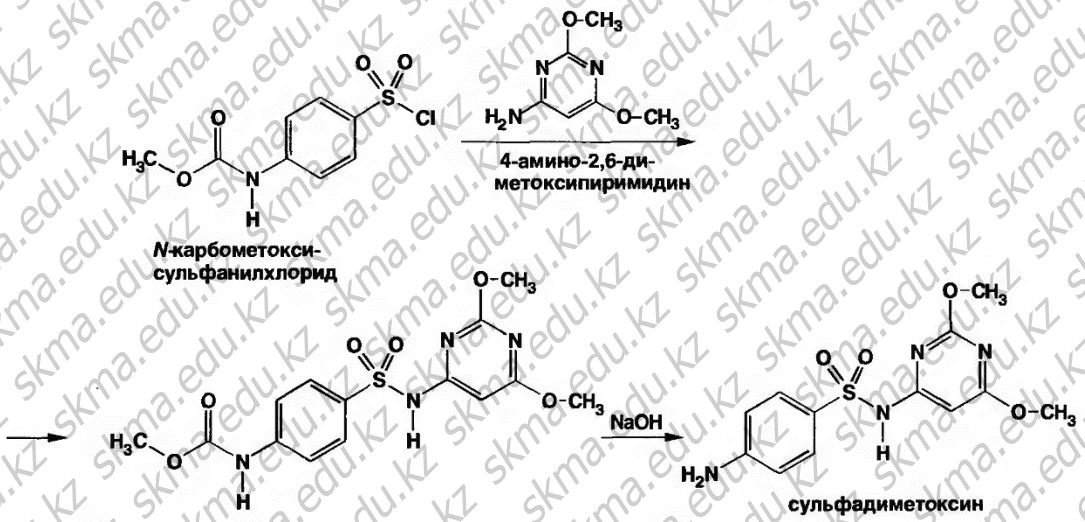


N-карбометоксисульфа-нилхлорид

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




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

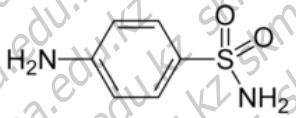
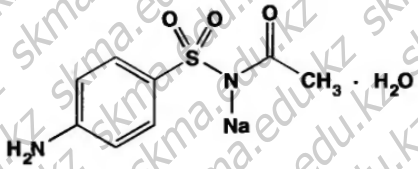
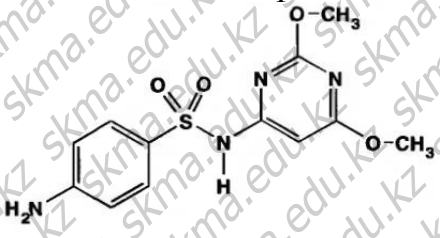


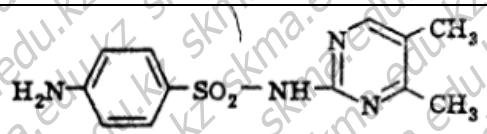
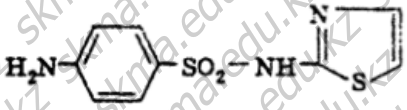
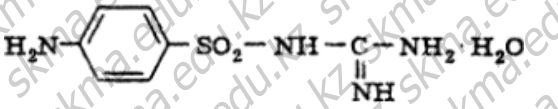
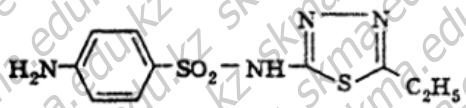
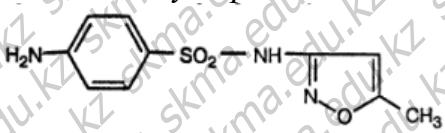
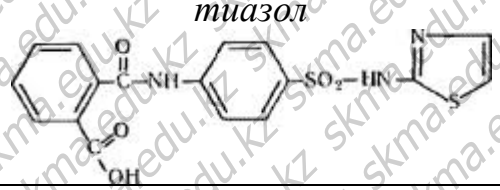

Лекарственные препараты классифицируют по 2 группам:

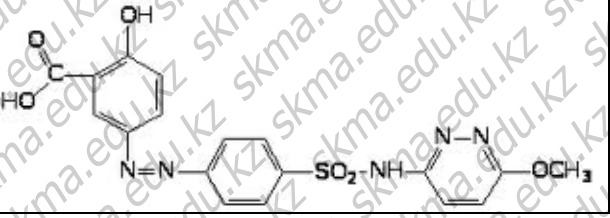
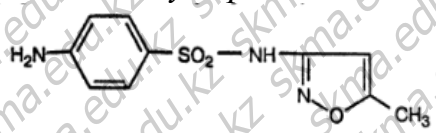
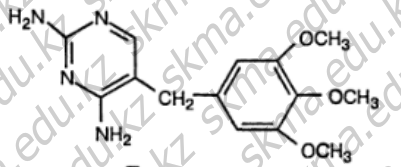
- сульфаниламиды, замещенные по амидной группе (не имеющие заместителей в первичной ароматической аминогруппе);
- сульфаниламиды, замещенные по амидной и первичной ароматической аминогруппе.

Таблица 59 - Лекарственные препараты

| Латинское, рациональное название, химическая структура | Описание, физические свойства и константы |
|---|---|
| *Сульфаниламиды, замещенные по амидной группе* | |

| | |
|---|---|
| **Streptocidum**<br>**Sulfanilamidum**<br>*п-аминобензолсульфамид*<br> | Кристаллы или тонкий порошок белого или желтовато-белого цвета. Мало растворим в воде, легко - в кипящей воде и ацетоне, умеренно - в спирте, практически не растворим в метиленхлориде. Растворим в разб. минереральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов.<br>Т пл. 164,5-166,0°С. |
| **Sulfacylum-natrium**<br>**Sulfacetamidum Natricum**<br>*п-аминобензолсульфацетамид-натрий*<br> | Белый или желтовато-белый кристаллический порошок, легко растворим в воде, мало растворим в спирте.<br>Т. пл. остатка после кислотного гидролиза 181-185°С |
| **Sulfadimetoxinum**<br>*4-(п-аминобензолсульфамидо-)-2,6-диметоксипиримидин*<br> | Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, мало растворим в спирте, легко растворим в разб. растворах кислот и щелочей.<br>Т. пл. 198-204°С |
| **Sulfalenum**<br>*2-(п-аминобензолсульфамидо-)-3-метоксипиразин*<br> | Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, легко растворим в растворах кислот и щелочей.<br>Т.пл. 174-177°С |
| **Sulfadimezinum**<br>*2-(п-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпиримидин* | Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Практически не растворим в воде. |

| | |
|---|---|
|  | |
| **Norsulfazolum**<br>*2-(n-аминобензолсульфамидо)-тиазол*<br> | Белый кристаллический порошок без запаха, на воздухе медленно желтеет. Очень мало растворим в холодной воде, мало растворим в кипящей воде, спирте и ацетоне. |
| **Sulginum**<br>*n-аминобензолсульфогуанидин*<br> | Белый игольчатый кристаллический порошок. Очень мало растворим в холодной воде, легко растворим в кипящей воде, мало растворим в спирте и ацетоне. |
| **Aethazolum**<br>*2-(n-аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол*<br> | Бесцветные ромбические кристаллы. Очень мало растворим в воде, эфире и хлороформе, расторим в этаноле, легко растворим в ацетоне. |
| **Sulfametoxazolum**<br>*4-амино-N-(5-метил-3-изоксазолил)-бензолсульфонамид*<br> | Белый или почти белый кристал лический порошок. Практически не растворим в воде, легко растворим в ацетоне, растворим в растворах натрия гидроксида и разб. кислотах, умеренно растворим в спирте, мало растворим в эфире.<br>Т.пл. 169-172°С. |
| *Сульфаниламиды, замещенные по амидной и первичной ароматической аминогруппе* | |
| **Phthalazolum**<br>*2-(n-фталиламинобензолсульфамидо)-тиазол*<br> | Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Практически не растворим в воде, очень мало растворим в ацетоне и спирте, растворим в растворах щелочей, легко растворим в водном растворе |

| | |
|---|---|
| | натрия гидроксида и диметил-формамиде. |
| **Salazopyridazinum**<br>*5-(n-[N-(3-метоксипиридазинил-6)-сульфамидо]-фенилазо)-салициловая кислота*<br> | Мелкокристаллический порошок оранжевого цвета. Практически не растворим в воде, мало растворим в спирте, растворим в растворе едкого натра.<br>Т.пл. 202-210°С (с разложением). |
| Комбинированные препараты | |
| **Biseptolum**<br>**Co-trimoxazolum**<br><br>**Sulfametoxazolum**<br>*4-амино-N-(5-метил-3-изоксазолил)-бензолсульфонамид*<br><br>+<br>**Trimetoprimum**<br>*5-(3,4,5-триметоксибензил)-пиримидин-2,4-диамин*<br> | Комбинированный препарат, содержащий сульфаметоксазол (I) и триметоприм (II).<br>Лекарственные формы:<br>таблетки для взрослых: 400 мг I + 80 мг II;<br>таблетки для детей: 100 мг I + 20 мг II. |

**Требования к качеству и методы анализа**

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

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

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

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

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

***Спектральные характеристики***

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

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

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

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

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

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

Метод дифференциальной спектрофотометрии используют для сульфалена и сульфадиметоксина, основанный на измерении УФ-спектров поглощения щелочных растворов по сравнению с кислыми растворами той же концентрации. Такой дифференциальный УФ-спектр у сульфалена имеет один максимум поглощения при 325 нм, а у сульфадиметоксина - один минимум поглощения при 260 нм и два максимума при 253 и 268 нм. Одновременно измеряют дифференциальные УФ-спектры кислых растворов сульфалена и сульфадиметоксина относительно щелочных. Они имеют по одному максимуму поглощения: при 289 нм - у сульфалена, при 288 нм - у сульфадиметоксина.

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

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

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

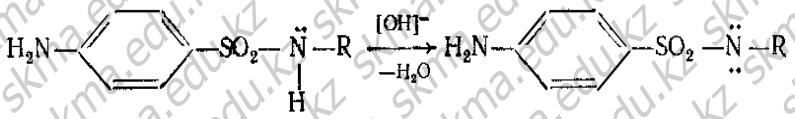
Таблица 60 - Спектральные характеристики лекарственных веществ

| Лекарственное вещество | Растворитель | Концентрация, % | λmax, нм |
|---|---|---|---|
| Стрептоцид | вода | 0,001 | 258±2 |
| | 0,01 М NaOH | 0,0008 | 251±2 |
| | 1 М HCl | 0,015 | 264±2 271±2, плечо при 257 -261 |
| Сульфацетамид натрия | вода | 0,001 | 258±2 |
| | 0,1 М NaOH | то же | 256±2 |
| Сульфален | 0,1 М NaOH | то же | 250±2, 318±2 |
| Сульфадиметоксин | 0,002 М NaOH | то же | 270±2 |
| Салазопиридазин | 0,1 М NaOH | то же | 457±2 |

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

**Кислотно-основные свойства**

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



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

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

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

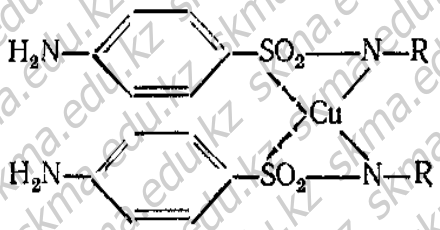
Центром основности производных сульфаниламидов является первичная ароматическая аминогруппа. Вследствие индуктивного эффекта сульфогруппы основность ароматической аминогруппы еще более ослаблена. Сульфаниламиды растворяются в кислотах, сильно гидролизованных в растворах:



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

***Реакции вторичной аминогруппы***

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



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

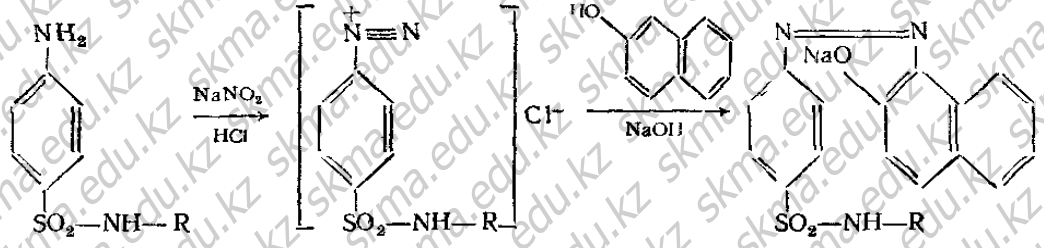
В медицине известны лекарственные препараты сульфаниламидов в виде серебряных солей.

Таблица 61- Реакции некоторых сульфаниламидов с солями меди

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

***Реакции ароматической аминогруппы***

*1. Реакция образования азокрасителя.* НД рекомендует реакцию азосочетания для испытания подлинности всех сульфаниламидных препаратов и их натриевых солей, за исключением салазопиридазина. Химизм реакции основан на образовании хлорида диазония в результате действия раствором нитрита натрия в присутствии разведенной хлороводородной кислоты. Далее в качестве азосоставляющего НД рекомендует щелочной раствор β-нафтола. В результате реакции появляется вишнево-красное окрашивание или образуется осадок оранжево-красного цвета:



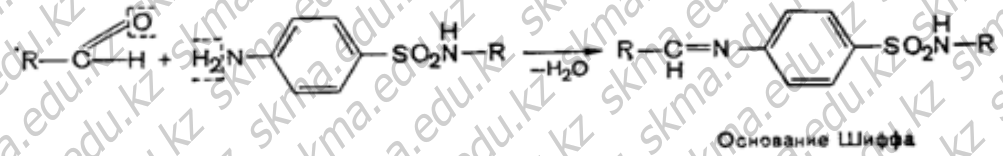
При проведении реакций азосочетания очень важно соблюдать оптимальную pH среды:

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

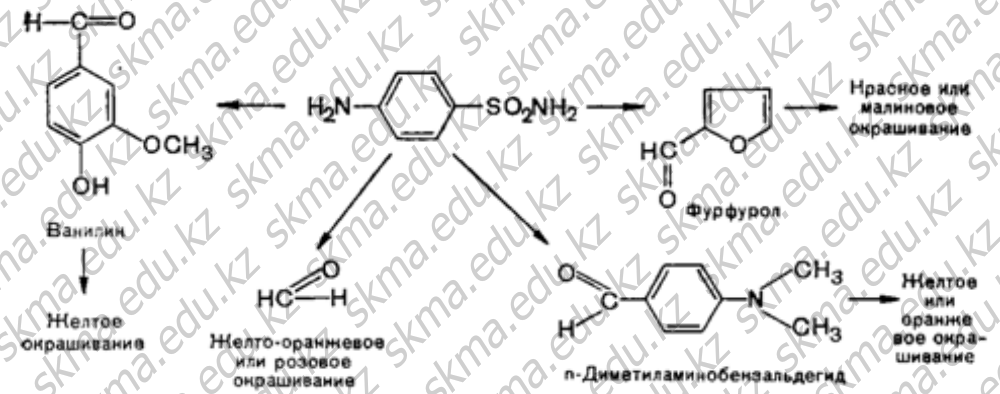
Поэтому оптимальной средой для образования азокрасителя с фенолами является pH 9-10. Установлено также, что соль диазония вступает в реакцию по 10-му положению β-нафтола, а не другому *о*-положению.

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

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




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

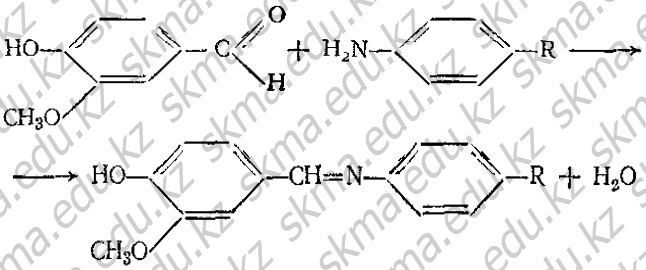



*3.*

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

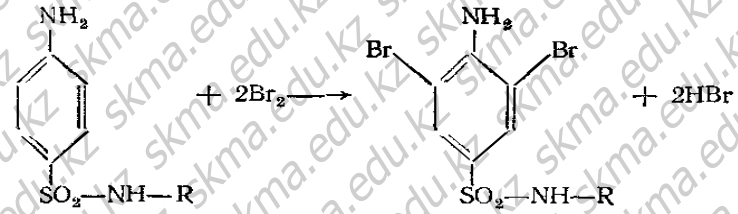
Сущность происходящего химического процесса заключается в том, что при гидролизе лигнина образуются ароматические альдегиды: n-оксибензальдегид,

сиреневый альдегид, ванилин (в зависимости от вида лигнина). Выделяющиеся альдегиды взаимодействуют с первичными ароматическими аминами, образуя шиффовы основания:



***Реакции электрофильного замещения***

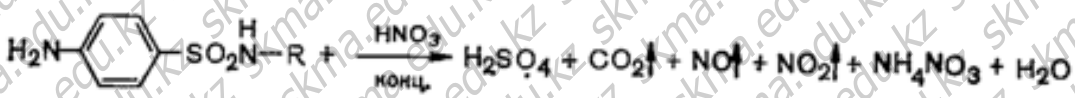
На способности сульфаниламидов как производных ароматических соединений к электрофильному замещению основаны реакции галогенирования. Первичная ароматическая аминогруппа в молекуле сульфаниламидов является ориентантом первого рода – замещение происходит в *о*- или *п*-положениях ароматического цикла.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



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

***Реакции обнаружения серы***

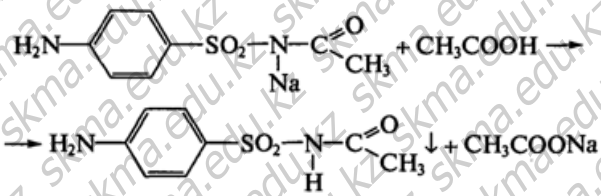
Реакции основаны на проведении предварительной окислительной минерализации сульфаниламидных препаратов. Для открытия серы необходимо окислить органическую часть молекулы концентрированной азотной кислотой или провести сплавление с 10-кратным количеством нитрата калия. При этом сера переходит в сульфатную, которую далее легко можно обнаружить с раствором хлорида бария:



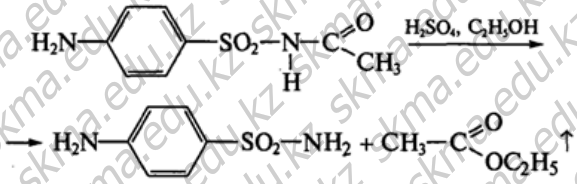



**Гидролитическое расщепление**

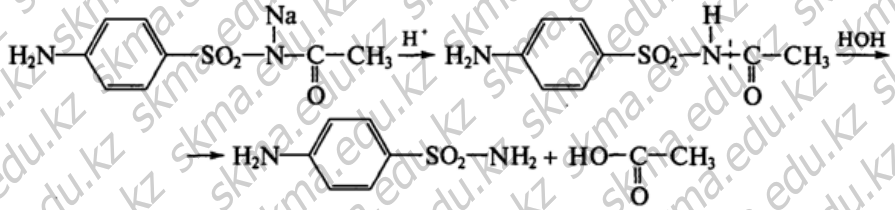
*Реакции гидролиза сульфаниламидов* протекают по сульфамидной группе. Гидролитическое расщепление сульфацила-натрия лежит в основе определения его подлинности: при действии уксусной кислоты на препарат сначала выделяется белый осадок сульфацила, имеющего $T_{пл}$ 181-185°С:



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



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



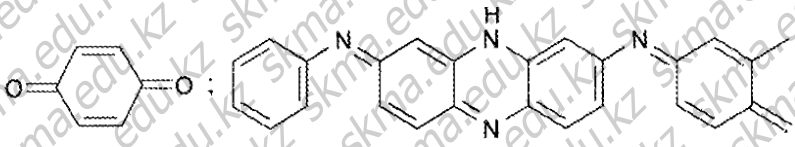
Поэтому раствор препарата стабилизируют 1 М раствором натрия гидроксида до pH 7,5-8,5.

*Реакция с 1%-ным раствором нитропруссида натрия* протекает в присутствии едких щелочей и последующем подкислении минеральной кислотой. При этом сульфаниламидные препараты образуют окрашенные в красный или красно-коричневый цвет растворы (стрептоцид, стрептоцид растворимый, сульгин, сульфацил-натрий, уросульфан) или осадки (этазол, норсульфазол,

сульфадимезин). При замене минеральных кислот ледяной уксусной цвета могут меняться.

**Окислительно-восстановительные свойства**

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

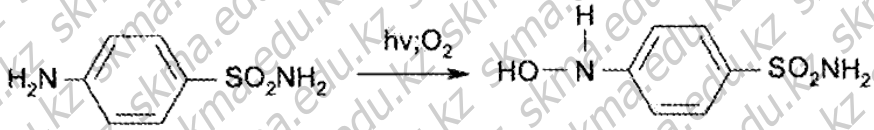


Например, реакция с 3%-ной перекисью водорода и 5%-ным раствором хлорида железа приводит к образованию продуктов окисления коричнево-красного цвета с последующим образованием осадка желто-бурого цвета. Для стрептоцида реакция является отличительной вследствие образования продукта пурпурного цвета.

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

Сульфаниламиды легко окисляются даже под действием кислорода воздуха, в результате меняется их внешний вид при хранении. Наиболее легко окисление происходит в водных растворах. Например, при хранении глазные капли сульфацила натрия приобретают желтоватый оттенок. Это определяет необходимость стабилизации данных растворов антиоксидантами.

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



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

***Частные реакции на лекарственные препараты***

Сульфаниламиды можно отличить друг от друга по рассмотренным выше продуктам реакций гидролитического расщепления и пиролиза (см. выше).

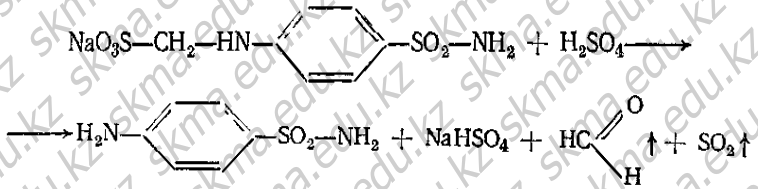
Например, после гидролиза сульфацила-натрия образуется осадок сульфацила с характерной температурой плавления и уксусная кислота, которую обнаруживают по запаху или с этанолом. При гидролизе фталазола образуется фталевая кислота, которую идентифицируют по реакции образования флюоресцеина с фенольными соединениями.

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

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

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

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



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

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

**Доброкачественность препаратов**

При испытании доброкачественности НД регламентирует отсутствие или предельное содержание допустимых количеств органических примесей, сульфатов, хлоридов, тяжелых металлов (катализируют реакции окисления при хранении), определение pH среды, кислотности или щелочности, цветности растворов,

сульфатной золы. В гидратных формах препаратов (уросульфан, сульгин), а также в стрептоциде белом растворимом определяют потерю в массе при высушивании.

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

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

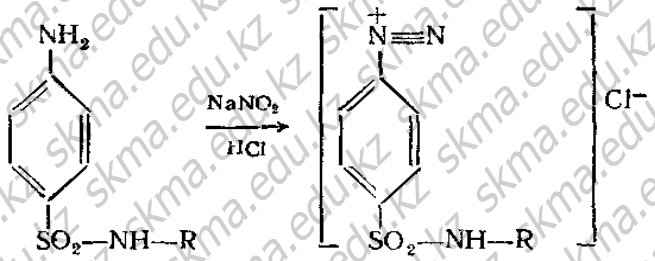
По ГФ РК в субстанции сульфаметоксазола определяют идентифицированные родственные примеси (не более 0,5 %) методом ВЭЖХ с УФ-детектором. Подвижная фаза состоит из метанола и фосфатного буферного раствора с pH 6,0 (35:65).

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

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

**Методы количественного определения**

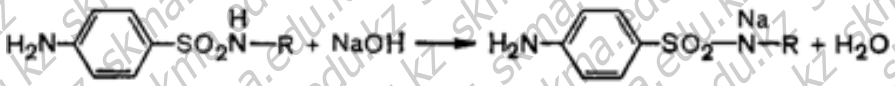
Основным методом количественного определения, рекомендуемым НД для сульфаниламидных препаратов, являющихся производными первичных ароматических аминов, является ***нитритометрия***. Определение основано на способности первичных ароматических аминов образовывать в кислой среде диазосоединения:



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

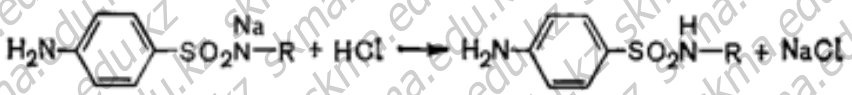
НД рекомендует нитритометрию для количественного определения сульфаниламида, сульфацетамида натрия, сульфадиметоксина, сульфалена. Для количественного определения стрептоцида растворимого сначала препарат подвергают гидролизу.

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



Поскольку образующаяся натриевая соль легко подвергается гидролизу с выделением щелочи, то результаты определения получаются заниженные. Поэтому чрезвычайно важен выбор оптимального растворителя, который следует осуществлять с учетом констант диссоциации сульфаниламидных препаратов. Сульфаниламидные препараты с константой диссоциации $10^{-7}$-$10^{-8}$ (норсульфазол) можно титровать в водно-ацетоновом растворе или в спирте (индикатор тимолфталеин).

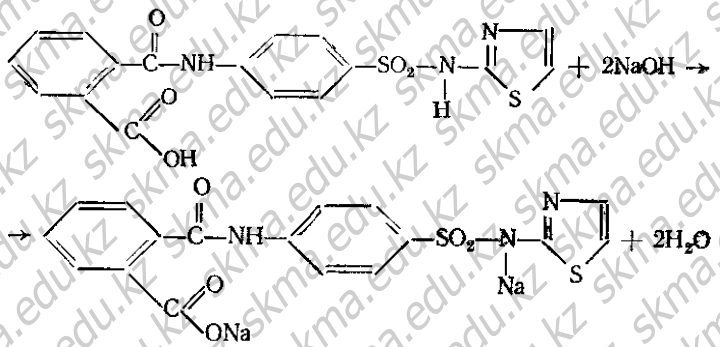
Натриевые соли сульфаниламидных препаратов можно титровать кислотой в спирто-ацетоновой среде (индикатор метиловый оранжевый):



Сульфаниламиды с константой диссоциации $10^{-9}$ титруют только в неводных растворителях основного характера, в качестве которого используют диметилформамид. Метод неводного титрования НД рекомендуют для определения фталазола, фтазина и салазопиридазина, имеющих очень слабо выраженные кислые свойства.

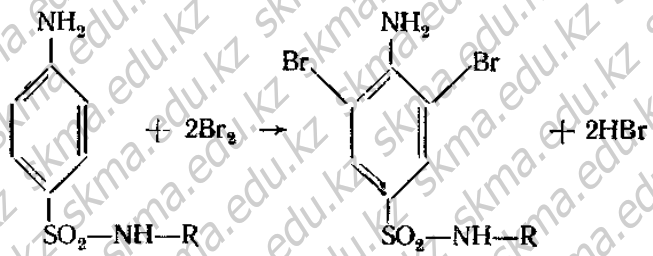
Титрантом служит раствор щелочи в смеси метанола и бензола (индикатор тимоловый синий).

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



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

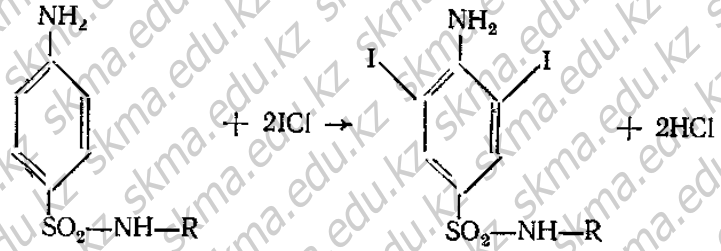
$$KBrO_3 + 5KBr + 6HCl \rightarrow 3Br_2 + 6KCl + 3H_2O$$



$$Br_2 + 2KI \rightarrow I_2 + 2KBr$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

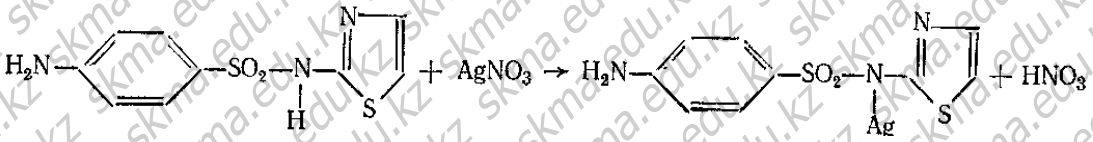
***При йодхлорометрии*** йодирование проводят с помощью титрованного раствора йодмонохлорида, избыток которого вступает в реакцию с калия йодидом. Выделившийся при этом йод оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата:



**$IC1 + KI \rightarrow 1_2 + KC1$**

**$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$**

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



**$2HNO_3 + Na_2B_4O_7 + 5H_2O \rightarrow 4H_3BO_3 + 2NaNO_3$**

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

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

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

**Применение**

Сульфаниламидные препараты относятся к числу химиотерапевтических (антибактериальных) средств. Их применяют для лечения инфекционных

заболеваний, вызываемых стрептококками, гонококками, менингококками, пневмококками, стафилококками, кишечной палочкой и др.

Сульфаниламидные препараты нарушают образование микроорганизмами необходимых для их роста и развития фолиевой и дигидрофолиевой кислот, в молекулу которых входит *п*-аминобензойная кислота. Установлено, что сульфаниламиды являются антиметаболитами *п*-аминобензойной кислоты (см. выше).

**Хранение**

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

**Иллюстративный материал:**
- раздаточные материалы;
- презентация Microsoft Power Point.

**Литература:** *Приложение 1*

**Контрольные вопросы:**

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

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

23. Можно ли параллельно, при приеме сульфаниламидных препаратов, принимать инъекции растворов антибиотиков в новокаине? Объясните во взаимосвязи с химической структурой.

## 13-14-15 лекция
## Гетероциклические соединения. Кислородсодержащие гетероциклы: производные фурана и бензопирана

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

**Тезисы лекции**

**План:**

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

### Гетероциклические соединения

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

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

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

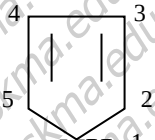
### Пятичленные кислородсодержащие гетероциклические соединения

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

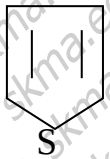
- гетероциклы с одним гетероатомом в кольце - фуран, тиофен, пиррол, пирролидин, пирролизидин, индол;
- гетероциклы с двумя и более гетероатомами в кольце – пиразол, имидазол, тиазол, тиадиазол, тетразол.

## Производные фурана

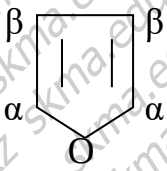
Важнейшими пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом являются фуран, содержащий кислород, тиофен, содержащий серу и пиррол, содержащий азот:



пиррол

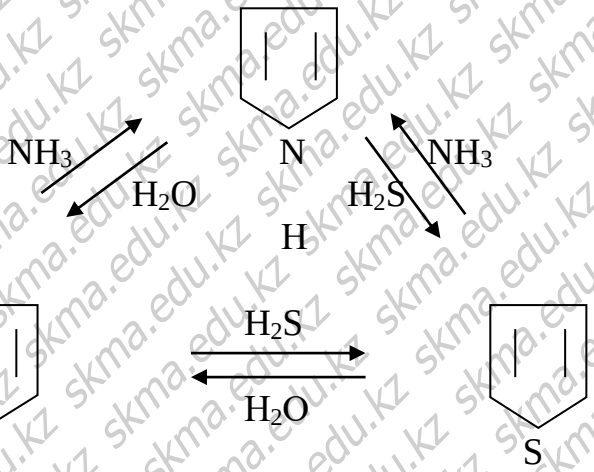


тиофен

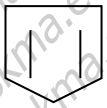


фуран

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




Для этих соединений присущ ароматический характер, обусловленный тем, что в них происходит сопряжение шести электронов. В отличие от ароматических соединений, в которых во взаимодействие вступают шесть π-электронов, в пятичленных гетероциклах четыре π-электрона взаимодействуют с двумя свободными р-электронами гетероатомов. Все три соединения являются π-избыточными системами, то есть относятся к соединениям с повышенной электронной плотностью внутри кольца, поэтому они легко вступают в реакции электрофильного замещения по сравнению с бензолом, при этом заместитель вступает во 2-положение, легко окисляются.







– C = O

O

O

H

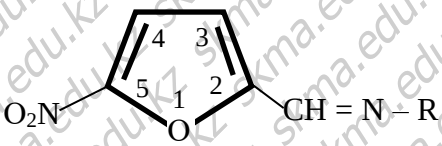
фуран

фурфурол

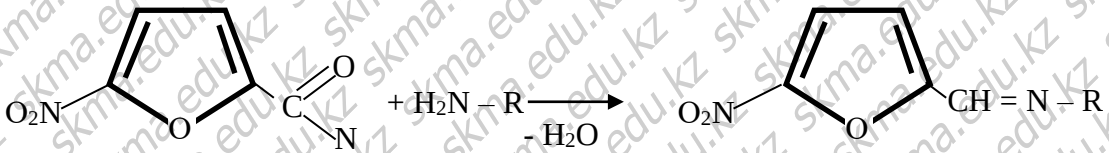
Электроноакцепторная альдегидная группа понижает электронную плотность в кольце фурана, что приводит к заметной стабилизации и позволяет осуществить ряд химических превращений, не затрагивая кольцо.

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

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

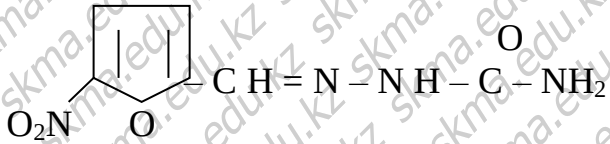



По строению эти вещества можно рассматривать как продукт конденсации альдегида 5-нитрофурфурола с соответствующим аминопроизводным:



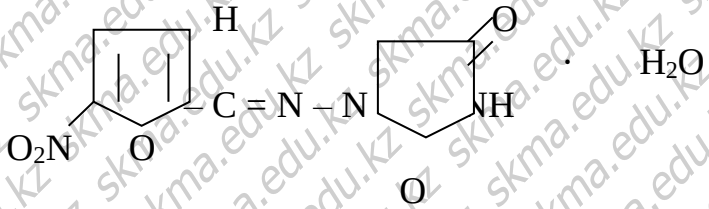

Путем взаимодействия 5-нитро-фурфурола с аминопроизводными получены следующие ЛС:

**Furacilinum**



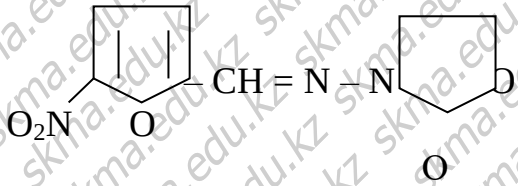

5-нитрофурфурола семикарбазид

**Furadoninum**



5-нитро-2-фурфурилидена 1-аминогидантоин

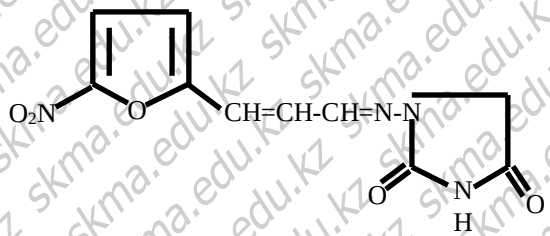
**Furazolidonum**



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

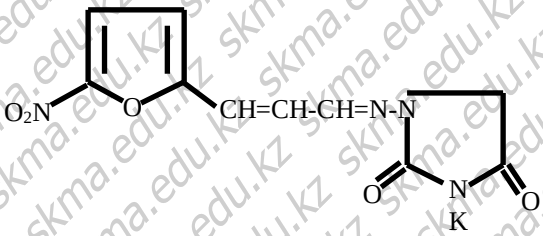
**Furaginum**

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



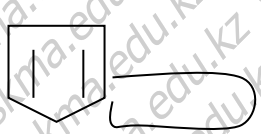
**Furaginum solubile**

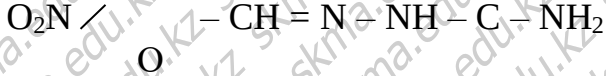
N-(5-Нитрофурил-2)-аллилиденаминогидантоина калиевая соль:



**Связь химической структуры с фармакологическим действием**

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





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

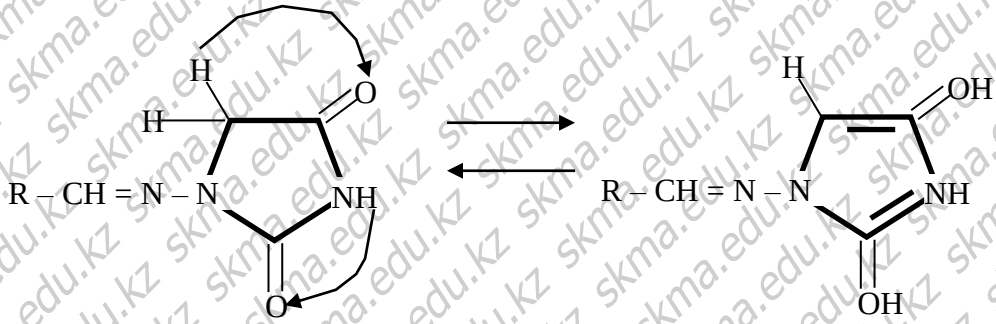
**Получение и анализ чистоты ЛС.** Исходным веществом служит фурфурол, получаемый из дешевого и доступного сырья: кукурузных кочерыжек, подсолнечной лузги и других сельскохозяйственных отходов. Фурфурол нитруется азотной кислотой в присутствии уксусного ангидрида, защищающего альдегидную группу от окисления.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

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

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

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

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



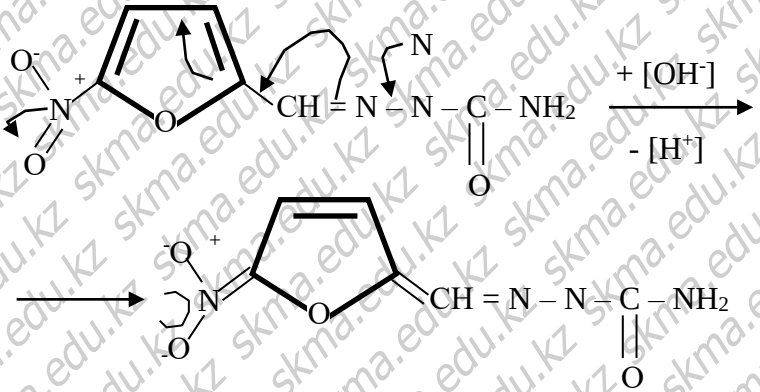
Лактим-лактамная таутомерия обусловливает также возможность существования фурагина в 2 формах – кислотной (лактамной) и солевой (лактимной).

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

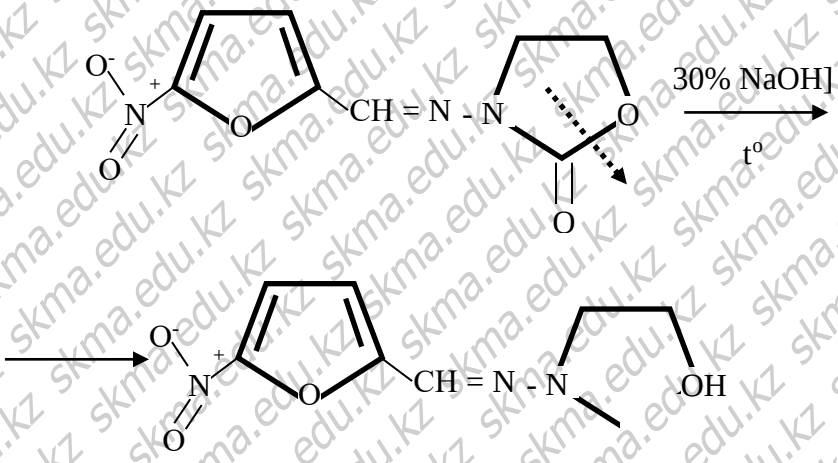
Кислотные свойства лекарственных веществ группы 5-нитрофурана проявляются в следующих видах взаимодействия:

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

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



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

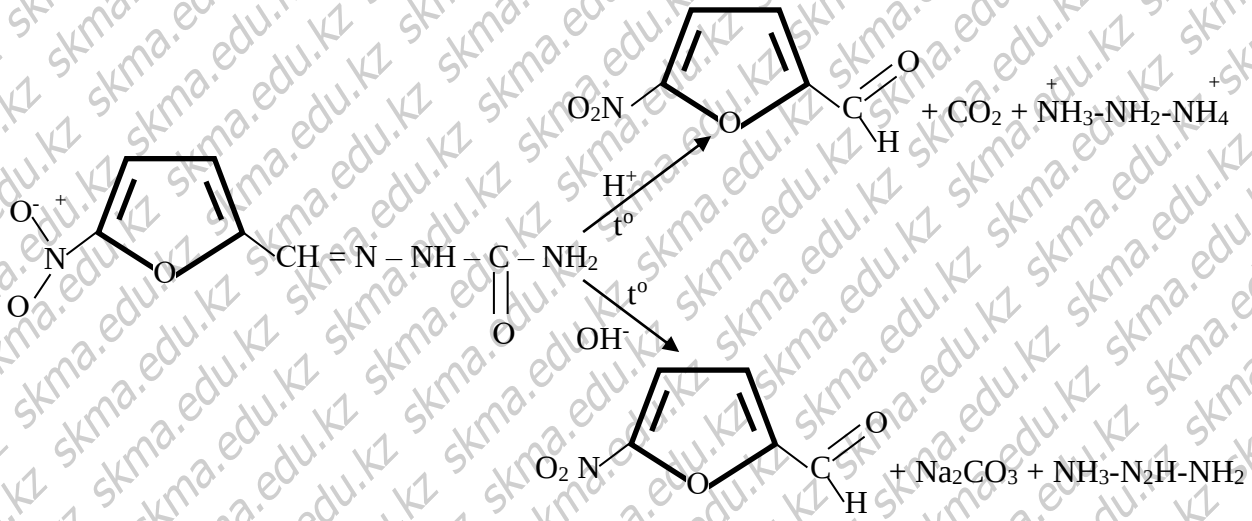



Реакция с групповым реагентом-раствором натрия гидроксида - лежит также в основе количественного фотометрического определения лекарственных веществ группы 5-нитрофурана и их препаратов.

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

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

*Гидролитическое расщепление.* Данное свойство связано с наличием в структуре производных 5-нитрофурана азометиновой, амидной и сложноэфирной групп. Оно используется для отличия фурацилина от других веществ этого ряда. Являясь семикарбазоном, фурацилин подвергаются гидролизу как в кислой, так и в щелочной среде при нагревании с образованием соответствующих продуктов:



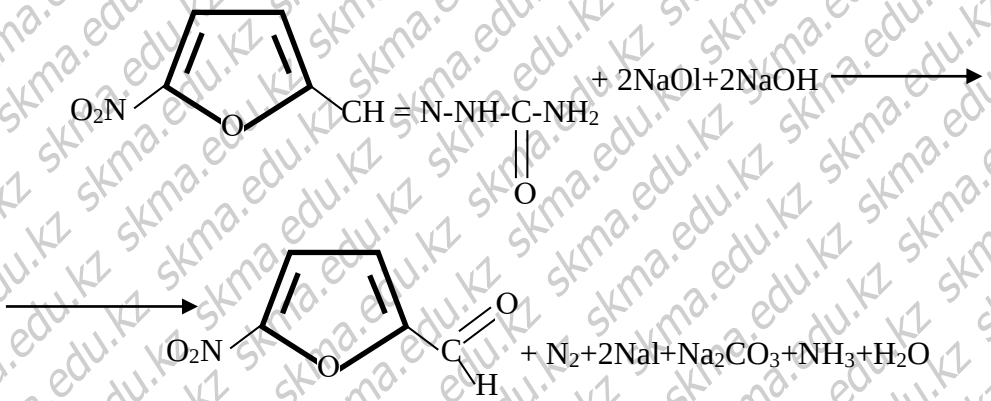

*Окислительно-восстановительные свойства.* Восстановительные свойства характерны для всех препаратов за счет гидразиновой части молекулы, наиболее выражены у фурацилина. Реакция окисления йодом в соответствующих условиях лежит в основе количественного анализа фурацилина. При действии восстановителей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

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

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

*Метод обратной йодометрии* используется для количественного определения фурацилина, которое основано на окислении остатка гидразина йодом в щелочной среде. Щелочь необходимо для гидролиза фурацилина и освобождения остатка гидразина. При этом образуется натрия гипойодит, который и окисляет фурацилин:

$$I_2+2NaOH \rightarrow NaI+NaOI+H_2O$$




$$C_6H_6N_4O^o_4 + 6OH^- - 4e \rightarrow C_5H_3NO^o_4 + CO^{2-}_3 + N^o_2 + NH^o_3 + 3H_2O^o \quad | \ 1$$

$$Ol^- + H_2O^o + 2e \rightarrow l^- + 2OH^- \quad | \ 2$$

$$C_6H_6N_4O^o_4 + 2OH^- - Ol^- \rightarrow C_5H_3NO^o_4 + CO^{2-}_3 + N^o_2 + NH^o_3 + H_2O^o + 2l^-$$

При дальнейшем добавлении кислоты серной идет реакция:

$$NaOl_{(остаток)} + NaI + H_2SO_4 \rightarrow I_2 + Na_2SO_4 + H_2O$$

Выделившийся йод оттитровывают титрованным раствором натрия тиосульфата:

$$I_2+2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

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

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

Фурагин и фурацилин местно используются для промывания и спринцевания в хирургической и акушерско-гинекологической практике, для лечения гнойных ран, ожогов, промывания свищей и т.п. В офтальмологической практике фурагин назначают при конъюнктивитах, кератитах, в послеоперационном периоде: закапывают по 2 капли водного раствора (1:13 000) несколько раз в день.

Фурагин растворимый выпускается в виде смеси, содержащей 10% фурагина растворимого и 90% натрия хлорида (Furaginum solubile 10% cum Natrio chloride 90%). По антибактериальной активности сходен с фурагином. Лучшая

растворимость по сравнению с фурагином позволяет вводить фурагин растворимый внутривенно, быстро создавать высокую концентрацию препарата в крови. Применяют внутрь, внутривенно, интратрахеально, интрабронхиально, вводят также в полости и применяют местно.

**Хранение**. ЛС относятся к списку Б.

## Производные бензопирана: кумарины

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

**Тезисы лекции**

**План:**

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

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

### Производные кумарина

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

В основе молекулы этилбискумацетата лежит ядро кумарина-лактона о-оксикоричной кислоты. С другой стороны, лекарственное вещество является сложным эфиром (этиловым) замещенной кислоты уксусной и содержит 2 енольных гтдроксила. Эти структурные фрагменты обусловливают химические свойства и методы анализа этилбискуацетата и близких к нему по строению фепромарона и аценокумарола.

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

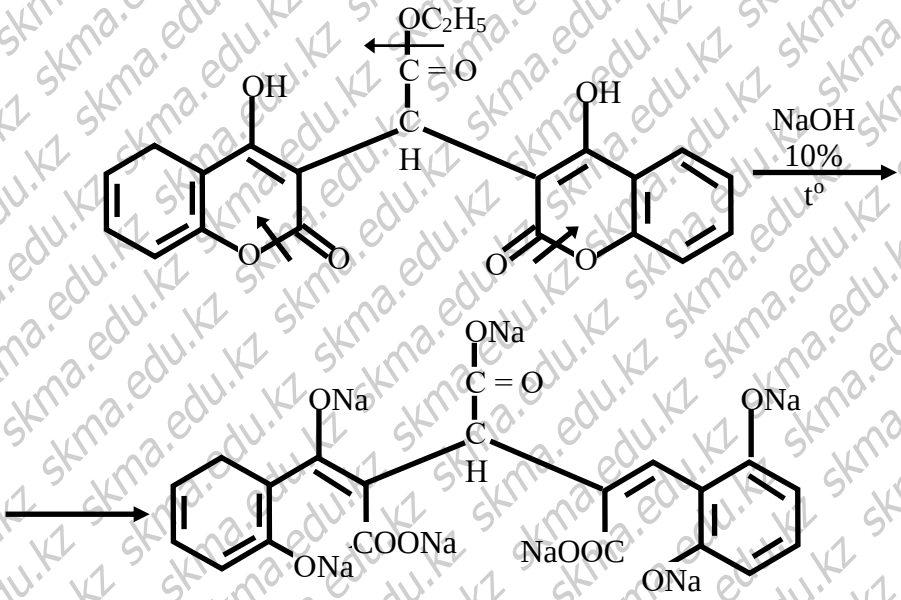
Неодикумарин легко кумулирует в организме, т.к. он представляет собой конденсированную молекулу 4-оксикумарина. Фепромарон, нитрофарин обладают меньшим кумулитивным действием, т.к. содержат по 1 молекуле 4-оксикумарина. Они более активнее, мало токсичны. Нитрофарин обладает быстродействующим «коротким»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

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

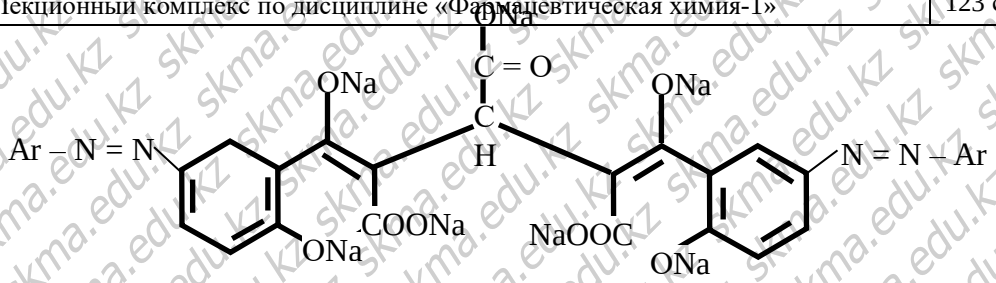
**Химические свойства.** *Кислотные свойства.* Как енол этилбискумаацетат относится к ОН-кислотам. Поэтому он реагирует с раствором натрия гидроксида (эту реакцию применяют при количественном определении), а также дает окрашенную комплексную соль с железа (111) хлоридом (реакция подлинности).

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

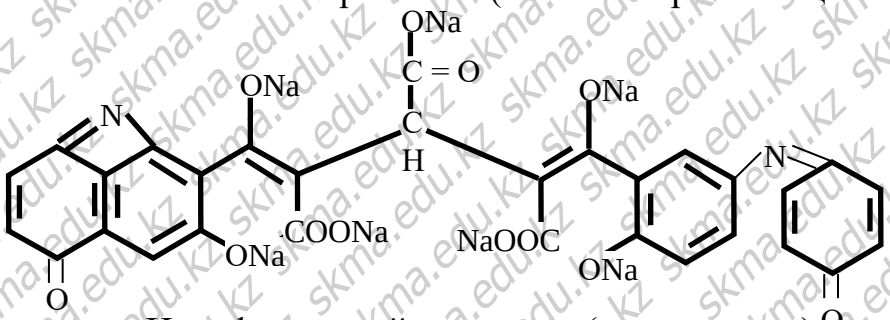
Так, при нагревании с 10% раствором натрия гидроксида идет раскрытие лактонного цикла с образованием фенолокислоты:




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

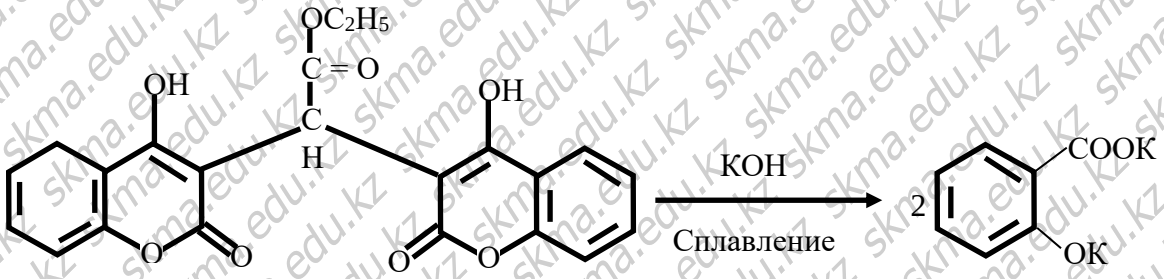



Азокраситель (вишнево-красного цвета)




Индофеноловый краситель (синего цвета)

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




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

Для проведения реакции лекарственное вещество нагревают со щелочным раствором гидроксиламина. При этом образование гидроксамовой кислоты идет по 3 фрагментам молекулы: сложно-эфирной группы и 2 лактонным циклам. Затем получают окрашенную соль-гидроксамат железа (111) или гидроксамат меди (11).

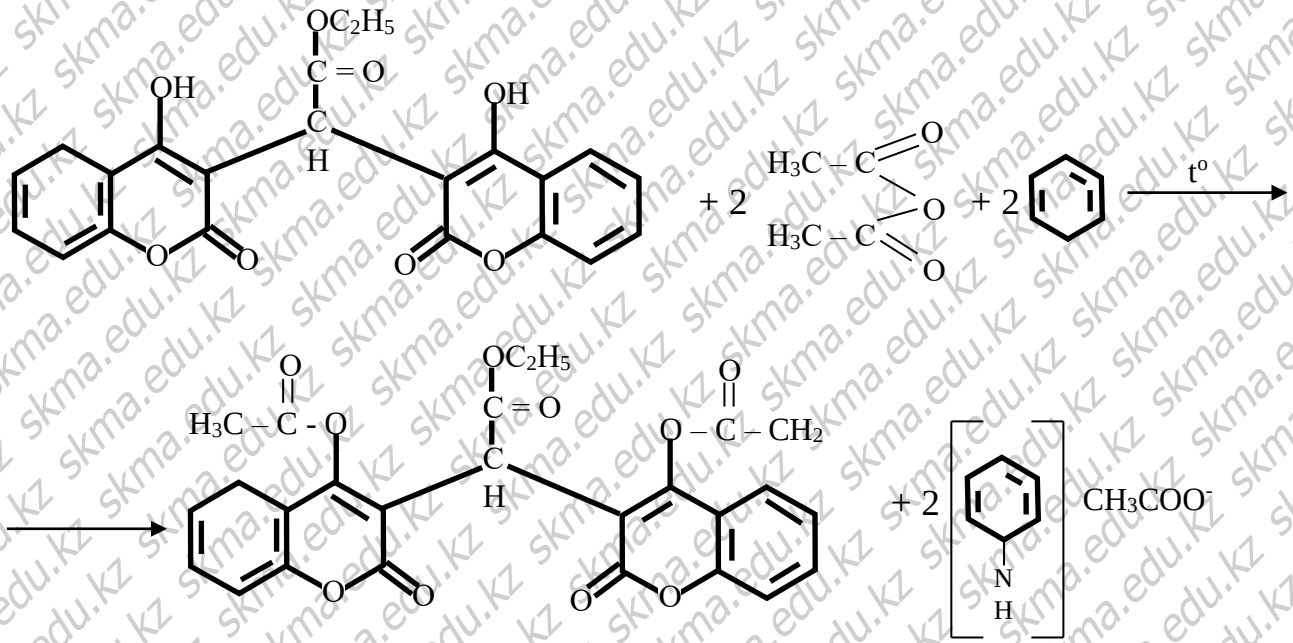
*Реакция ацетилирования.* Енольные гидроксилы обусловливают способность неодикумарина давать сложные эфиры: при действии ангидрида уксусного идет реакция ацетилирования с образованием диацетата, который идентифицируют по $T_{пл.}$ Данная реакция используется также для количественного определения

**Методы количественного определения.** 1) *Алкалиметрия.* За счет кислотных свойств неодикумарин после растворения в ацетоне титруют водным раствором натрия гидроксида. В этих условиях этилбискумацетат ведет себя как

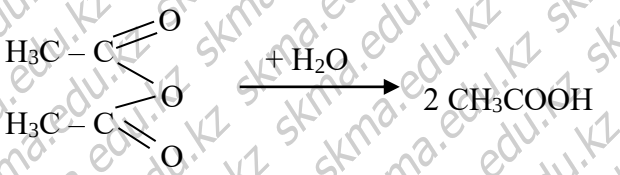
одноосновная кислота, образуя однозамещенную соль (енолят). $M_{(1/2)}$ в данном случае равна М лекарственного вещества.

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

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



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



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

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание этилбискумацетата (В %) определяют по формуле:

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

а

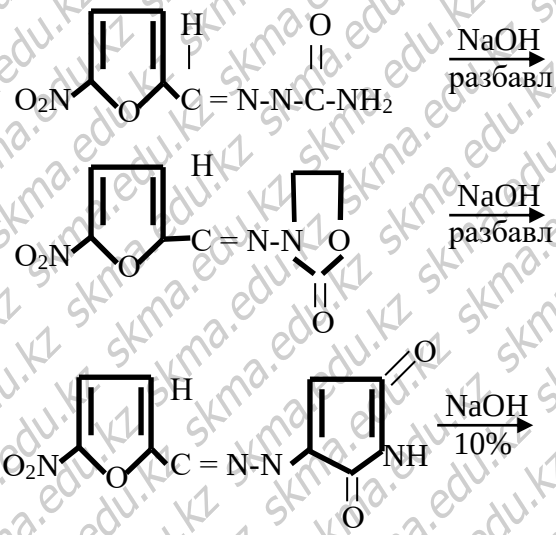
где $V_{к.о}$-$V_{о.о}$- разница объемов (0,1М раствора натрия гидроксида пошедшего на титрование в контрольном и основном опытах), мл;
k - коэффициент поправки к титрованному раствору;
Т - титриметрический фактор пересчета;
а - навеска, г.

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

**Иллюстративный материал:**
- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

**Литература:** *Приложение 1*

**Контрольные вопросы:**
1. Напишите латинские, рациональные названия и структурные формулы препаратов производных 5-нитрофурана.
2. В чем преимущество препаратов фурана и сравнении с другими антибактериальными средствами.
3. Напишите общую схему синтеза и сделайте вывод о возможных примесях.
4. Назовите и напишите структурные формулы препаратов, исходя из рационального названия:
а) (5-нитро-2-фурфурилиден)-3-аминооксазалидон-2;
б) (5-нитро-2-фурфурилиден)-1-аминогидантоин;
в) 5-нитрофурфурилидена 2-семикарбазон;
г) N-(5-Нитро-2-фурил)-аллилиденаминогидантоин
5. Почему все препараты имеют желтый цвет и отчего зависит его интенсивность?
6. Дайте характеристику растворимости препаратов, в чем особенность приготовления раствора фурациллина?
7. Дайте сравнительную характеристику фармакологического действия препаратов во взаимосвязи с химической структурой.
8. Выделите и дайте характеристику азометиновой группе.
9. Какой структурный фрагмент обуславливает кислотно-основные свойства и как они используются в анализе этих препаратов?
10. Допишите следующие реакции:




11. Какие реакции можно использовать для отличия препаратов производных фурана?
12. Как используются реакции гидролитического расщепления в анализе производных 5-нитрофурана?
13. Какие структурные фрагменты обуславливают окислительно-восстановительные свойства и как они используются в анализе?
14. Почему у фуранов высокая светочувствительность и особенно у фурациллина? Условия хранения.
15. Какая примесь недопустима в фурациллине? Как проверяют наличие этой примеси?
16. На каких свойствах фурациллина основан иодометрический метод количественного анализа? Напишите химизм реакции, почему добавляется минимальное количество (0,1 мл) раствора едкого натра? Преимущества и недостатки метода.
17. Какие более эффективные методы количественного определения Вы предложите для фурациллина? Дайте им обоснование.
18. Дайте характеристику УФ- и ИК-спектрам. Какими структурными фрагментами обусловлены оптические характеристики?
19. Сравнительная характеристика применения ЛС, производных кумарина в медицине. Связь между строением и фармакологической активностью в ряду препаратов группы кумарина (фепромарона, неодикумарина и нитрофарина).
20. Источники и способы получения ЛС, производных кумарина.
21. Напишите структурные формулы, латинское и рациональное названия препаратов, производных кумарина.
22. Приведите реакции подлинности на неодикумарин. Какая физическая константа является качественной характеристикой препарата?

23. Использование физических и химически свойств препаратов, производных кумарина в их анализе. Приведите примеры.
24. Обоснуйте возможное наличие специфических примесей в ЛС, производных кумарина и опишите способы их определения.
25. Методы количественного определения ЛС, производных кумарина.
26. Обоснуйте использование метода Уф-спектроскопии в анализе препаратов, производных кумарина.
27. Приведите реакции подлинности и методику определения специфических примесей в неодикумарине.

***ПРИЛОЖЕНИЕ 1***

**5. Литература**

**основная:**

1. Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. Том 1: оқулық. – 2-бас. - Алматы :Medet Group, 2022. - 556 бет.
2. Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. Том 2: оқулық. – 2-бас. - Алматы :Medet Group, 2022. - 502 бет.
3. Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. 1-том оқулық. - Алматы :Эверо, 2015. - 604 б
4. Арыстанова, Т. Ә. Фармацевтикалық химия. 2-том :оқулық - 1-бас. - Алматы :Эверо, 2015. - 544 б
5. Арыстанова, Т. А. Фармацевтическая химия. Том 1: учебник. - 2-е изд. - Алматы :Medet Group, 2022. - 554 с
6. Арыстанова, Т. А. Фармацевтическая химия. Том 2: учебник. - 2-е изд. - Алматы:Medet Group, 2022. - 524 с.
7. Арыстанова, Т.А. Фармацевтическая химия, том I: - Алматы, изд. «Эверо», 2015.-572 с.
8. Арыстанова, Т.А. Фармацевтическая химия, том II:- Алматы, изд. «Эверо», 2015.-640с.
9. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия : учебное пособие для вузов / 3-е изд., испр. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2006. - 640 с
10. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия: учеб. пособие/-3-е изд., испр. . - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 640 с
11. Арзамасцев, А. П. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учебное пособие / М.: Медицина, 2004. - 384 с. - (Учеб. лит. для студ. фарм. вузов и фак.).
12. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия : учебное пособие/- 2-е изд. - М. : Медпресс-информ, 2008. - 616 с.
13. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия: учебное пособие/ - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : Медпресс-информ, 2007. - 621 с
14. Газалиев, А. М. Система обеспечения безопасности и качества лекарственных веществ: учебник. - Алматы : ЭСПИ, 2021.
15. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 1. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2015. – 720 бет
16. Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы. Т. 1: монография / ред. А.О. Төлегенова ; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. - 1-ші бас. - Алматы :Жібек жолы, 2008. - 592 бет
17. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 2. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2009. – 792 бет.

18. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. Т. 3. – Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі, 2014. – 864 бет
19. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.1. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2015. – 720 с. –
20. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы».-2008.-Том 1.-592с.
21. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.2. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009 – 804 с. –
22. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. Т.3. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. – 872 с. –
23. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. - 160 с
24. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

**дополнительная:**

1. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие / - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
2. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде: оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие/ - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2016. –704 б..
3. Турсубекова, Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы / - Алма
4. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К. М. : ІМГМУ; - Шымкент: ЮКГФА, 2015. - 285 с.
5. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: учебное пособие/ под ред. Г. В. Раменской. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2018. - 352 с
6. Ордабаева, С.К., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент, 2013.-92 б..
7. Ордабаева, С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографичсекого анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем». 2015.
8. Юнусходжаева, А. Н. Руководство по контролю качества ла-бораторных исследований. Часть 1. Рек. к печати МЗ РУз.. - Ташкент: Изд. мед. лит. им. Абу Али Ибн Сино, 2000. - 256 с.

9. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).Method validation in pharmace
10. Method validation in pharmaceutical analisis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. – 418
11. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
12. Ordabayeva, S. K.Pharmaceutical chemistry. Aromatic compounds. : [Electronic resource] : curriculum / S. K. Ordabayeva ; ed. Y. Orynbassarov. - Shymkent : [s. n.], 2018. - 274 б. эл. опт. диск (CD-ROM).

**Электронные ресурсы:**

- Электронная библиотека ЮКМА - https://e-lib.skma.edu.kz/genres
- Республиканская межвузовская электронная библиотека (РМЭБ) – http://rmebrk.kz/
- Цифровая библиотека «Aknurpress» - https://www.aknurpress.kz/
- Электронная библиотека «Эпиграф» - http://www.elib.kz/
- Эпиграф - портал мультимедийных учебников https://mbook.kz/ru/index/
- **ЭБС IPR SMART** https://www.iprbookshop.ru/auth
- информационно-правовая система «Заң» - https://zan.kz/ru
- Medline Ultimate EBSCO
- eBook Medical Collection EBSCO
- Scopus - https://www.scopus.com/