

Алкалоиды производные хинолина,
бензилизохинолина
Синтетические аналоги папаверина

Хинин

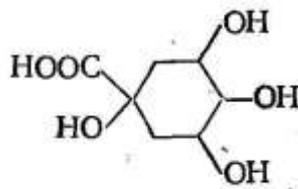
Ядро хинолина входит в состав молекул многих природных физиологически активных веществ, а также ряда синтетических лекарственных препаратов.

К числу природных соединений, производных хинолина, относится большая группа алкалоидов, из которых важное значение имеет хинин. Алкалоид хинин и его многочисленные спутники (около 25) находятся в различных видах семейства мареновых (*Rubiaceae*) и главным образом в двух родах — *Cinchona* (хинное дерево) и *Remijia*.

Кора этих растений, известная под названием «хинная корка», применялась в Европе с XVII века в качестве противомаларийного средства. Родина хинного дерева — Южная Америка (Анды). Прошло более трех столетий с тех пор, как в медицине стала употребляться кора хинного дерева, и ни одно природное лекарственное вещество не привлекало такого внимания, как хинная кора. Существует ряд рассказов и легенд об открытии европейцами этого препарата. Вследствие большого потребления хинной корки в Европе ко второй половине прошлого столетия хинному дереву в Южной Америке грозило полное истребление, поэтому были поставлены широкие опыты по «культивированию этого растения в Индии и особенно на о. Ява.

Различают «аптечные» и «фабричные» хинные корки. Первые получают главным образом из *Cinchona Succirubra*. Они содержат около 2% хинина. Эти корки идут на приготовление различных галеновых препаратов. «Фабричные корки» получают в основном из *Cinchona Ledgeriana* и *Cinchona Calisaya*. Они содержат от 7 до 13% хинина. Содержание побочных алкалоидов в них гораздо ниже. Эти корки применяются исключительно для получения хинина.

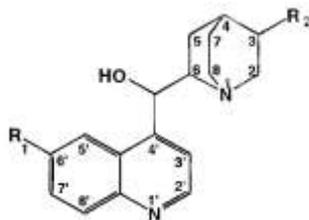
В составе суммы алкалоидов хинной корки наибольшее значение имеют хинин, хинидин, цинхонин и цихонидин. Все они находятся в природном источнике в виде солей хинной кислоты:



Содержание алкалоидов в хинной корке колеблется от 2 до 15%. Несмотря на то что хинная корка как целебное средство против лихорадки была известна в Европе еще с первой половины XVII века, ее основное действующее вещество — хинин — было выделено впервые только в 1816 г.

профессором Харьковского университета Гизе. В 1820 г., французские фармацевты Пельте и Кавенту выделили хинин совместно с цинхолином в чистом кристаллическом виде.

Общая формула алкалоидов хинной корки:



Алкалоиды отличаются друг от друга радикалами R_1 и R_2 .

R_1	R_2	Алкалоиды	
		<i>l</i> -изомер	<i>d</i> -изомер
CH_3O-	$CH_2=CH-$	Хинин	Хинидин
H-	$CH_2=CH-$	Цинхонидин	Цинхонин
CH_3O-	CH_2-CH_2-	Гидрохинин	Гидрохинидин
H-	CH_2-CH_2-	Гидроцинхонидин	Гидроцинхонин
HO-	$CH_2=CH-$	Купреин	—

Фармакологическая активность алкалоидов хинной корки находится в зависимости от химической структуры и от оптической изомерии.

Применяемые в медицинской практике алкалоиды хинин и хинидин едины по химическому строению. Оба представляют собой 6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинол, но являются оптическими антиподами.

Хинин представляет собой двухкислотное основание. Это обусловлено наличием в его молекуле двух атомов азота (в хинолиновой и хинуклидиновой системах). Более сильные основные свойства проявляет азот, содержащийся в ядре хинуклидина. Являясь двухкислотным основанием, хинин образует два типа солей: основные и нейтральные. Соли, содержащие два эквивалента кислоты, в растворах подвергаются гидролизу и показывают кислую реакцию.

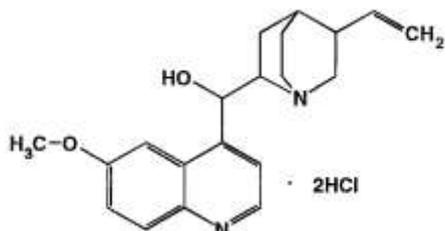
В медицине применяют соли хинина: хинина дигидрохлорид, хинина гидрохлорид и хинина сульфат. Источник их получения — хинная корка.

Получение

Поскольку в растительном сырье алкалоиды содержатся в виде солей хинной кислоты, измельченную хинную корку обрабатывают известковым молоком в смеси со щелочью. Образовавшиеся основания извлекают бензолом, получая сумму алкалоидов. Хинин отделяют в виде мало растворимого сульфата. Остальные алкалоиды разделяют с помощью ионообменной хроматографии. Хинина сульфат очищают перекристаллизацией и переводят вновь в основание. Из основания получают хинина дигидрохлорид и гидрохлорид.

Физические свойства

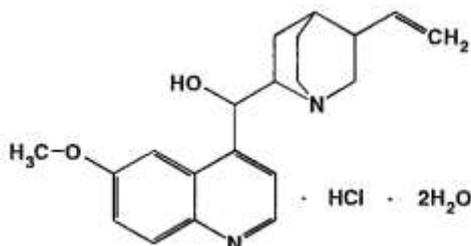
Chinine (Quinine) Dihydrochloride — хинина дигидрохлорид



6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинолидил-(2)]-карбинола дигидрохлорид

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Удельное вращение 3%-ного раствора в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты около -225° . Очень легко растворим в воде.

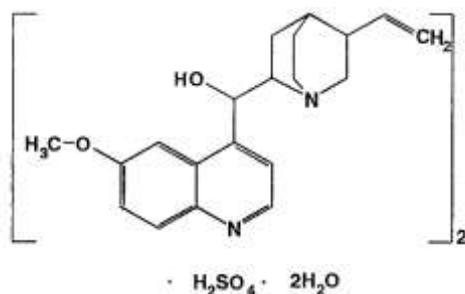
Chinine (Quinine) Hydrochloride — хинина гидрохлорид



6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинолидил-(2)]-карбинола гидрохлорид

Бесцветные блестящие шелковистые иголки или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Выветривается. Удельное вращение 3%-ного раствора в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты около -245° . Растворим в воде.

Chinine (Quinine) Sulfate — хинина сульфат



6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинолидил-(2)]-карбинола сульфат

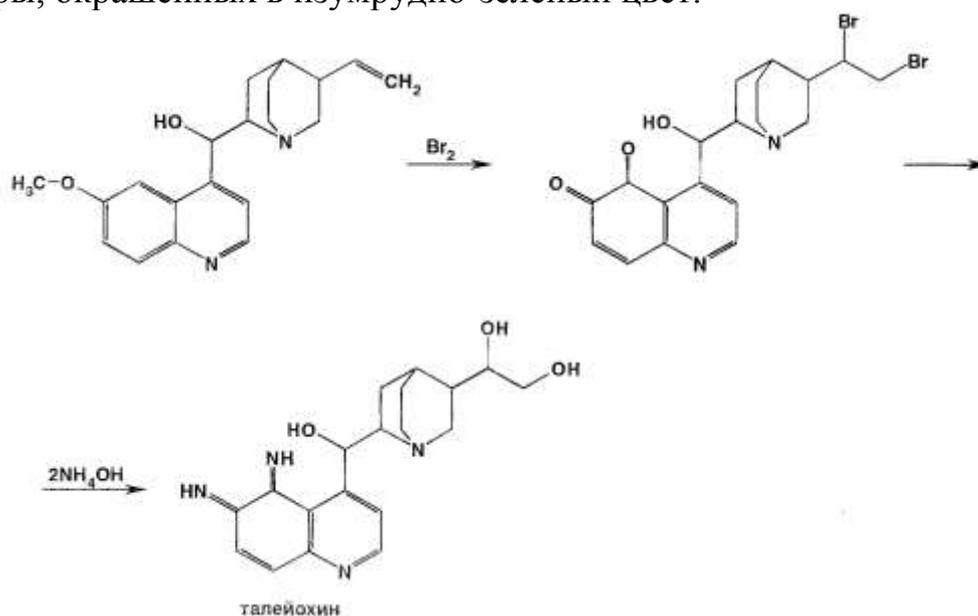
Бесцветные блестящие шелковистые игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Удельное вращение 3%-ного раствора в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты около -240° . Мало растворим в воде.

Для испытания на **подлинность** используют УФ-спектрофотометрию. Растворы в этаноле хинина гидрохлорида и хинина сульфата имеют

максимумы поглощения при 234, 278 и 331 нм, а в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты — при 318 и 347 нм.

Используемые для испытаний солей хинина химические реакции основаны на наличии восстановительных, кислотно-основных свойств, третичных атомов азота в молекулах и связанных с основаниями алкалоидов минеральных кислот.

Общей реакцией на хинин является так называемая *талейохинная проба*. Она заключается в окислении хинина бромной водой до образования бесцветного раствора *орто*-хинона. Последующее действие раствором аммиака приводит к образованию дииминопроизводных *орто*-хиноидной структуры, окрашенных в изумрудно-зеленый цвет:



Алкалоиды хинной корки, не содержащие в молекуле метоксильной группы, этой реакции не дают.

Характерной особенностью хинина является наличие голубой флуоресценции в растворах серной кислоты. В присутствии окислителей цвет флуоресценции изменяется. Так, например, при действии насыщенным раствором бромной воды образуется желто-зеленая флуоресценция. Флуоресцентные реакции происходят и при воздействии на соли хинина и хинидина другими окислителями (концентрированными серной и азотной кислотами, пероксидом водорода, перйодатом калия) в различных растворителях (воде, этаноле, диоксане, диметилформамиде).

Для идентификации солей хинина можно использовать *осадительные* (общеалкалоидные) реактивы на органические основания: пикриновую кислоту, дихлорид ртути, танин, фосфорновольфрамную кислоту. Подкисленный серной кислотой раствор хинина в этаноле при взаимодействии со спиртовым раствором йода образует характерные (в виде листочков) зеленые кристаллы *герепатита*:



Наличие метоксильной группы в молекуле хинина можно обнаружить сплавлением с перекисью бензоила. Образуется формальдегид, который под действием хромотроповой кислоты в присутствии концентрированной серной кислоты приобретает фиолетовое окрашивание.

Для отличия препаратов хинина друг от друга следует подтвердить соответствующей реакцией характер аниона кислоты, образующей соль с основанием хинина.

Количественное определение

солей хинина выполняют гравиметрическим методом. Он основан на осаждении основания хинина из солей (раствором гидроксида натрия), четырехкратном извлечении его хлороформом и взвешивании остатка, полученного после отгонки хлороформа. Определить содержание солей хинина можно также методом нейтрализации 0,1 М раствором гидроксида натрия в смеси этанола и хлороформа (индикатор фенолфталеин). Оба способа основаны на реакции нейтрализации солей, например хинина сульфата:



МФ рекомендует для определения солей хинина метод неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (50:20). При определении хинина гидрохлорида и дигидрохлорида прибавляют раствор ацетата ртути в ледяной уксусной кислоте и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Известен метод бромид-броматометрического определения хинина гидрохлорида. В присутствии концентрированной хлороводородной кислоты и бромида калия титруют 0,1 М раствором бромата калия до устойчивой желтой окраски.

Соли хинина определяют йодометрическим методом, основанным на образовании полийодида в среде насыщенного раствора хлорида натрия, а хинина гидрохлорид и хинина сульфат — спектрофотометрическим методом (растворитель этанол или 0,1 М раствор хлороводородной кислоты). Выделенное из солей (хлороформом с этанолом 2:1) основание хинина определяют флуориметрическим методом. Для этого растворитель отгоняют, остаток растворяют в 0,1 М серной кислоте и измеряют при 430 нм интенсивность флуоресценции.

Показана возможность использования метода ГЖХ для качественного и количественного анализа хинина гидрохлорида путем прямого хроматографирования. Качественную оценку проводят, устанавливая величину отношения его времени удерживания к внутреннему стандарту (2,22 отн. ед.). Количественное определение выполняют методом внутреннего стандарта.

Соли хинина **хранят** в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, так как под его влиянием хинин постепенно разлагается, приобретая желтое окрашивание.

Применяют

соли хинина в качестве противомаларийных средств. Назначают хинина сульфат и гидрохлорид внутрь по 1,0-2,0 г в сутки, а хинина дигидрохлорид — для парентерального введения по 1-2 мл 25-50%-ного раствора.

Правовращающим оптическим изомером хинина является сопутствующий ему в хинной корке алкалоид **хинидин**, который в виде сульфата (Quinidine Sulfate) применяют в медицинской практике. По внешнему виду хинидина сульфат и хинина сульфат идентичны. Хинидина сульфат умеренно растворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе.

Для испытаний хинидина сульфата используют те же методы и химические реакции, что и для оценки качества хинина сульфата. Небольшое различие имеется в ИК-спектрах. У хинина характерные полосы наблюдаются при 1235 и 1030 см⁻¹, а у хинидина — при 1262 и 1040 см⁻¹. Удельное вращение 2%-ного раствора хинидина в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в отличие от солей хинина находится в пределах от +275 до +290°.

Соли хинина и хинидина с солями алюминия в водной среде образуют голубую флуоресценцию с максимумом излучения 450 нм. Реакция обусловлена образованием комплексов иона алюминия с хинином или хинидином за счет свободных электронных пар гетероатомов азота и гидроксильной группы.

Известны цветные реакции, позволяющие отличать хинин от хинидина. Так, если одну каплю спиртового подкисленного серной кислотой раствора нанести на фильтровальную бумагу и в течение 30 сек обрабатывать парами йода, то в присутствии хинина появляется серовато-синее пятно с темно-желтым ободком, а в присутствии хинидина — темно-желтое пятно.

Хинин и хинидин могут быть разделены методом ТСХ на пластинках с силикагелем в системе растворителей хлороформ-ацетон-диэтиламин (5:4:1). В качестве проявителя используют разведенную серную кислоту, после чего в УФ-свете обнаруживаются пятна с синей флуоресценцией. Значения R_f хинина и хинидина соответственно равны 0,19 и 0,33.

Известна методика титриметрического определения сульфатов хинина и хинидина в неводной среде. Вначале избытком перхлората бария осаждают сульфат-ионы в среде уксусной кислоты. Затем титруют основания хинина или хинидина в системе диоксан-уксусная кислота (2:1) раствором хлорной кислоты в безводной уксусной кислоте (индикатор кристаллический фиолетовый). Количественное определение хинидина выполняют также методом неводного титрования, растворяя навеску в смеси хлороформа и

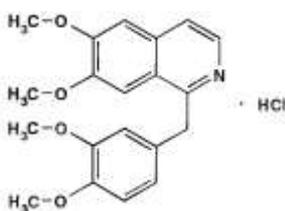
укусного ангидрида. Титрантом служит хлорная кислота, а эквивалентную точку устанавливают потенциометрическим методом.

Определить содержание хинидина сульфата можно также методом ВЭЖХ на обращенных фазах с применением флуоресцентного детектора. Время удерживания хинидина составляет 5,6 мин. Оно отличается от времени удерживания дигидрохинина (6,5 мин), примесь которого в хинидине часто встречается и составляет 10-15%. Расчет содержания выполняют с помощью метода абсолютной калибровки.

Хранят хинидина сульфат в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света. Назначают при различных видах аритмий в виде таблеток по 0,1 и 0,2 г как антиаритмическое средство пролонгированного действия.

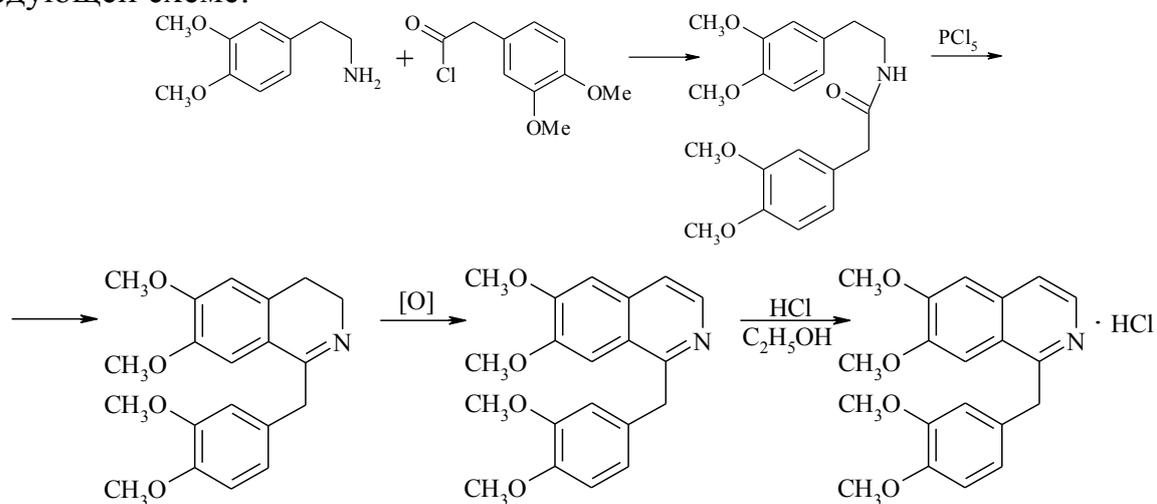
АЛКАЛОИДЫ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИЛИЗОХИНОЛИНА – ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД, ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД (НО-ШПА)

Папаверина гидрохлорид *Papaverini Hydrochloridum*



6,7-диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид

Получение. Синтез папаверина гидрохлорида осуществляют по следующей схеме:



*дегидропапаверин
папаверина гидрохлорид*

основание папаверина

Физические свойства

Папаверина гидрохлорид белый кристаллический порошок горького вкуса. Умеренно растворим в воде, мало растворим в этаноле, растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

Подлинность

1. Взаимодействие с азотной кислотой

При действии на препарат концентрированной азотной кислотой появляется желтое окрашивание, которое при нагревании переходит в оранжевое.

2. Взаимодействие с бромной водой

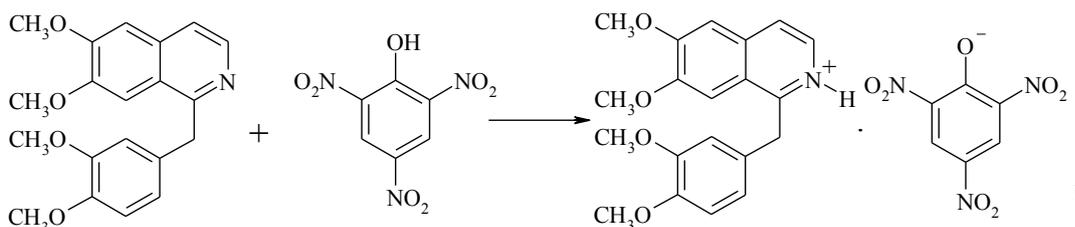
При действии на раствор препарата бромной водой образуется желтый осадок.

3. Взаимодействие с концентрированной серной кислотой

При действии концентрированной серной кислоты образуются продукты окисления окрашенные в фиолетовый цвет.

4. Реакция взаимодействия с общеалкалоидными реактивами

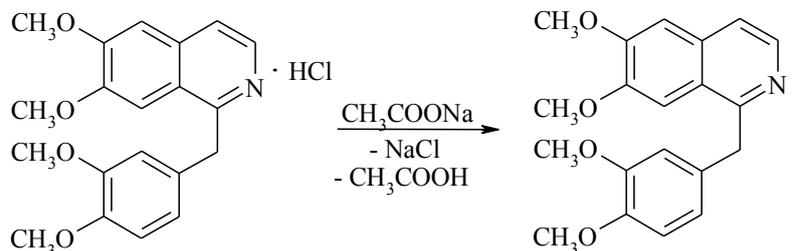
Например, с пикриновой кислотой образуется желтый осадок.



Температура плавления пикрата папаверина 220°C.

5. Взаимодействие с раствором ацетата натрия

При действии на водный раствор препарата раствором ацетата натрия выделяется основание папаверина:



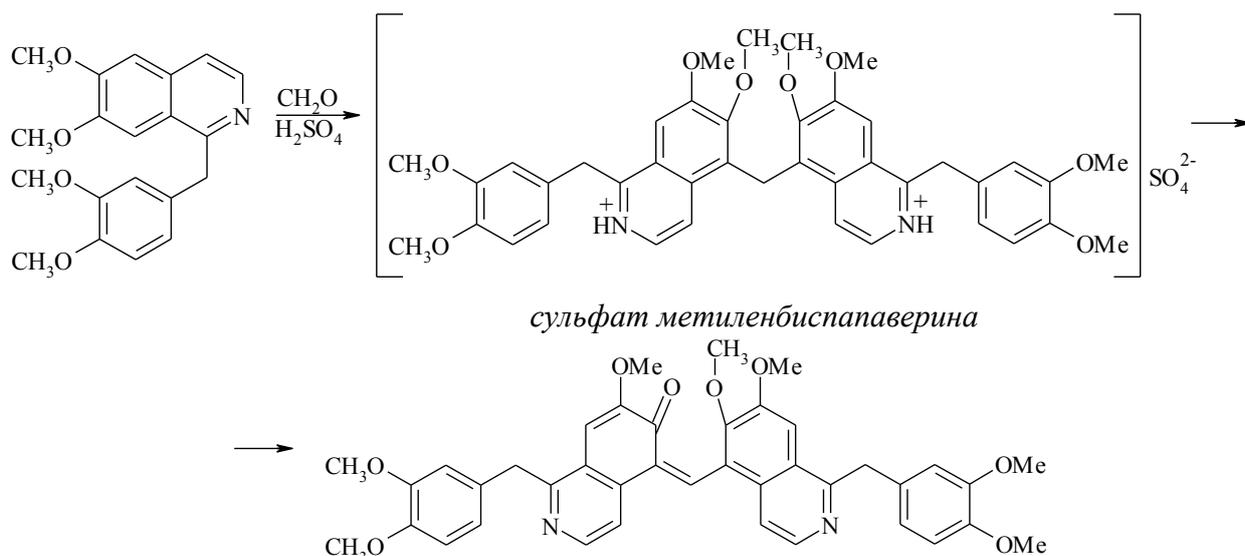
Определяют температуру плавления осадка (145 - 147°C).

Фильтрат после осаждения основания папаверина дает положительную реакцию на хлорид-ионы:



5. Взаимодействие с реактивом Марки

После обработки препарата реактивом Марки образуется сульфат метиленбиспаверина, который легко окисляется приобретая красно-фиолетовое окрашивание:

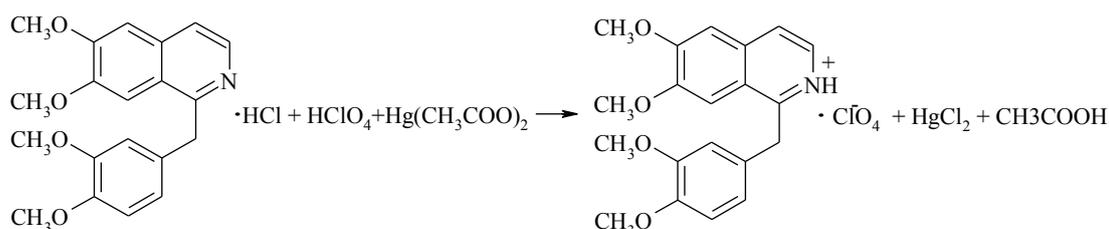


Содержание посторонних **примесей** в папаверине гидрохлориде (не более] %) устанавливают методами ТСХ и ВЭЖХ.

Количественное определение

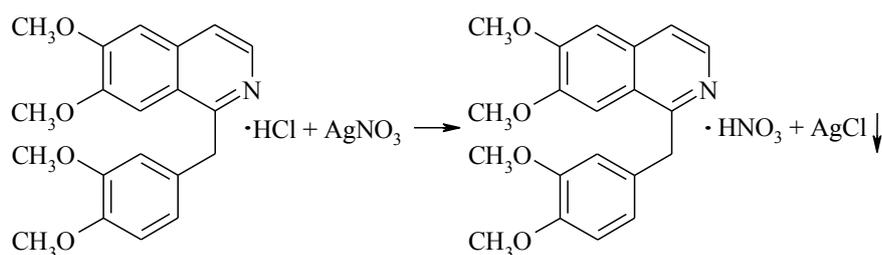
1. Неводное титрование

Титруют 0,1М раствором хлорной кислоты в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Индикатор – кристаллический фиолетовый. Для подавления диссоциации хлорид-ионов прибавляют раствор ацетата ртути.



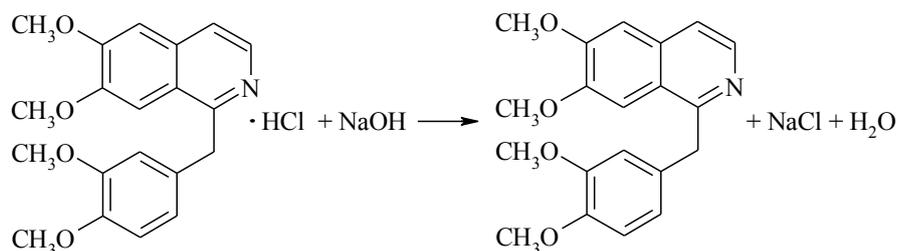
2. Аргентометрия

Основана на взаимодействии связанной хлороводородной кислоты с нитратом серебра:



3. Нейтрализация

Титруют раствором гидроксида натрия в присутствии спирта (для экстракции выделяющегося основания папаверина). Индикатор — фенолфталеин.



Применение

Папаверин почти не проявляет анальгезирующего действия, но обладает высокой спазмолитической активностью. Он расслабляет гладкую мускулатуру, что имеет большое значение при хирургических операциях. Применяется внутрь и подкожно в виде 1—2% растворов.

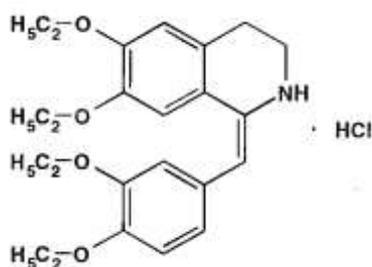
Выпускается в порошке и таблетках по 0,02 г.

Хранить

препарат следует в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. Относится к списку Б.

ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД (НО- ШПА)

Drotaverini Hydrochloridum



1-(3,4-диэтоксibenзилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид

Физические свойства

Светло-желтый или зеленовато-желтый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха. Т пл. 208- 211°C. Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле, легко — в хлороформе, мало — в ацетоне.

Подлинность

дротаверина гидрохлорида устанавливают по ИК-спектру в области 4000-400 см⁻¹, который должен соответствовать спектру сравнения, а также по УФ-спектрам. УФ-спектр дротаверина гидрохлорида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты, снятый в области 220-420 нм, имеет максимумы поглощения при 241, 302, 353 нм и минимумы — при 223, 262 и 322 нм.

Испытания производных бензилизохинолина основаны на химических реакциях с общеалкалоидными и специальными реактивами, реакциях замещения галогенами (бром, йод) и окисления с образованием окрашенных и флуоресцирующих веществ, а также на кислотнo-основных свойствах.

Для идентификации дротаверина гидрохлоридов широко используют *специальные* реактивы на алкалоиды. Нагревание дротаверина гидрохлорида с концентрированной серной кислотой в присутствии следов хлорида железа (III) приводит к появлению зеленого окрашивания, которое от добавления азотной кислоты переходит в коричнево-красное.

Дротаверина гидрохлорид дает положительную реакцию на хлорид-ион. Под действием гидроксида натрия происходит выделение осадка основания дротаверина.

Содержание посторонних **примесей** в дротаверина гидрохлориде (не более 1 %) устанавливают методами ТСХ и ВЭЖХ.

Для **количественного определения** дротаверина гидрохлорида ФС рекомендует метод неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и ацетата ртути (II). Можно использовать также два варианта метода нейтрализации. Один основан на титровании 0,1 М раствором гидроксида натрия с индикатором фенолфталеином в присутствии хлороформа (для извлечения выделяющегося основания дротаверина), а другой выполняют в тех же условиях, но вместо хлороформа растворителем служит этанол. В нем растворимы дротаверина гидрохлорид (при нагревании на водяной бане) и его основание. Дротаверина гидрохлорид можно определить обратным аргентометрическим методом.

Фотометрические методы используют для определения производных бензилизохинолина в лекарственных формах. Дротаверина гидрохлорид в таблетках определяют спектрофотометрическим методом при длине волны 353 нм (растворитель 0,1 М раствор хлороводородной кислоты).

Известны также методики экстракционно-титриметрического определения дротаверина гидрохлорида с использованием в качестве титранта лаурилсульфата натрия.

Хранят дротаверина гидрохлорида по списку Б в хорошо укупленной таре, в защищенном от света месте, чтобы не допустить окисления.

Дротаверина гидрохлорид **применяют** в качестве спазмолитического средства при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры органов брюшной полости, а также при бронхиальной астме. Назначают дротаверина гидрохлорид внутрь по 0,04-0,08 г 2-3 раза в день или внутримышечно по 2-4 мл 2%-ного раствора.

АНАЛОГИ ПАПАВЕРИНА ПО ДЕЙСТВИЮ: ДИБАЗОЛА, АПРОФЕНА, ДИПРОФЕНА, ТИФЕНА

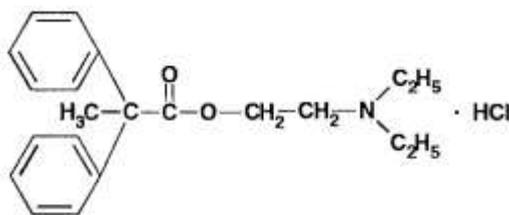
СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ (ПО ДЕЙСТВИЮ) ПАПАВЕРИНА

Папаверин, являясь весьма ценным спазмолитическим средством, не мог, однако, удовлетворить полностью практическую потребность в "нем, так как содержание его в природном источнике (опий) незначительно, а синтез довольно сложен. В связи с этим возникла необходимость в создании других спазмолитических средств, аналогичных по действию папаверину.

В поисках заменителей атропина был создан препарат Спазмолитин — сложный эфир диэтиламиноэтанола и дифенилуксусной кислоты, который, не обнаруживая структурного сходства ни с атропином, ни с папаверином, обладает действием обоих. Создание спазмолитина послужило толчком для дальнейших работ в области синтеза и изучения алкаминовых эфиров дифенилуксусной кислоты. Вслед за спазмолитиком был создан отечественный препарат арпенал, который также проявляет атропиноподобное и спазмолитическое действие.

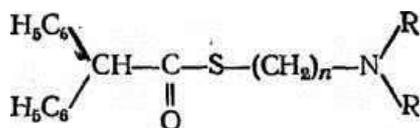
При изучении связи химической структуры полученных соединений с фармакологическим действием было установлено, что спазмолитическая активность может быть увеличена введением заместителей в α -положение к карбалкокси-грушге.

Примером может служить препарат апрофен, представляющий сложный эфир диэтиламиноэтанола и дифенилпропионовой кислоты:



Спазмолитическая активность этого препарата в 3—5 раз превосходит активность спазмолитина.

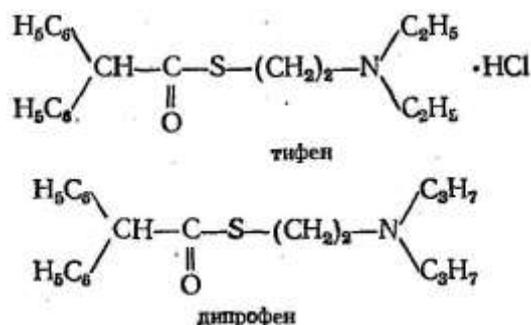
Одновременно изучалось влияние на физиологическую активность соединений замещения эфирного кислорода на атом серы.



При этом оказалось, что полученное соединение не изменяет своих фар-макологических свойств — спазмолитическая активность сохраняется и даже несколько усиливается по сравнению с кислородсодержащими

соединениями. Предполагают, что это связано с большей устойчивостью тиоэфиров, сравнительно с их кислородными аналогами.

Таким образом, возникли серусодержащие аналоги спазмолитина— тифен, дипрофен:



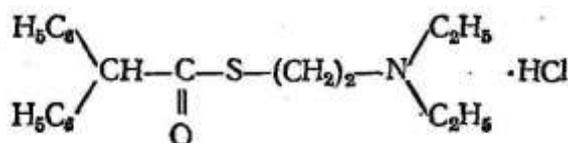
Эти препараты представляют собой сложные эфиры диалкиламиноэтанола и дифенилтиоуксусной кислоты.

Дальнейшее изучение вопроса о связи химической структуры и фармакологического действия подобных соединений привело к выводу о том, что увеличение молекулярной массы радикалов у азота, а также введение заместителей в фенильные ядра кислотной части молекулы и удаление обоих фенильных ядер от тиоэфирной группы значительно ослабляют спазмолитическую активность соединений.

ТИФЕН

Thirphenit

Диэтиламиноэтилового эфира дифенилтиоуксусной кислоты гидрохлорид



По химическому строению тифен является серусодержащим аналогом спазмолитина. **Получается** конденсацией диэтиламиноэтилмеркаптана с хлорангидридом дифенилуксусной кислоты.

Физические свойства. Это белый кристаллический порошок со своеобразным запахом и вкусом. Растворим в воде, легко растворяется в хлороформе, спирте. Трудно растворяется в ацетоне, эфире. Температура плавления 123—130 °С.

Подлинность. При действии на раствор препарата азотной кислотой выпадает в осадок нитрат основания тифена. В фильтрате обнаруживаются хлорид-ионы (раствор AgNO_3). При взаимодействии водного раствора препарата с раствором FeCl_3 выделяется осадок в виде блестящих игольчатых кристаллов, количество которых при стоянии увеличивается (третичны азот диэтиламиномеркаптана).

При кипячении препарата с раствором щелочи тифен разлагается с образованием масляных капель диэтиламиноэтилмеркаптана, имеющего неприятный запах, и натриевой соли дифенилуксусной кислоты, которая после подкисления дает дифенилуксусную кислоту, имеющую температуру плавления 146—147°C.

При нагревании с концентрированной HNO_3 сульфидная сера переходит в сульфатную (SO_4^{2-}), которая обнаруживается по образованию белого осадка после добавления раствора BaCl_2 .

При действии на препарат раствора бихромата калия в серной кислоте тифен, подобно многим тиоэфиром окисляется с образованием дисульфида $\text{R-S-S-R}'$, который обнаруживается с нитропруссидом натрия в пиридиновой среде по синему окрашиванию.

Количественное содержание тифена в препарате ГФХ. рекомендует определять методом кислотно-основного титрования в неводных средах.

Применение. Тифен обладает более сильным спазмолитическим и сосудорасширяющим действием, чем спазмолитин. Он обладает также атропиноподобным и местноанестезирующим действием.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,02 и 0,03 г.

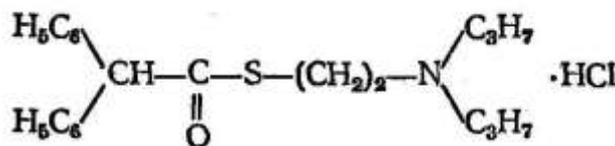
Применяется внутрь и подкожно в виде 0,5 или 1 % растворов. Раствор для инъекций готовят в асептических условиях, так как при хранении растворы мутнеют вследствие образования нерастворимых продуктов гидролиза.

Хранение. Работа с тифеном требует осторожности, так как он вызывает раздражение кожи. Хранить препарат следует в стеклянных банках оранжевого стекла с притертыми пробками. Относится к списку Б.

Дипрофен

Diprophenum

β -Ди-н-пропиламинэтилового эфира дифенилтиоуксусной кислоты гидрохлорид



Получается препарат аналогично тифену — конденсацией дипропил-аминоэтилмеркаптана с хлорангидридом дифенилуксусной кислоты в присутствии абсолютного эфира при температуре 6—10 °C.

Физические свойства. Дипрофен — белый или слегка желтоватого цвета кристаллический порошок, легко растворим в спирте и хлороформе, плохо — в эфире и воде. Температура кипения 132—135 °С.

Подлинность. При взаимодействии препарата с раствором FeCl_3 , в отличие от тифена, образуется белая муть и через 10—12 ч образуются белые кристаллы, имеющие форму игл.

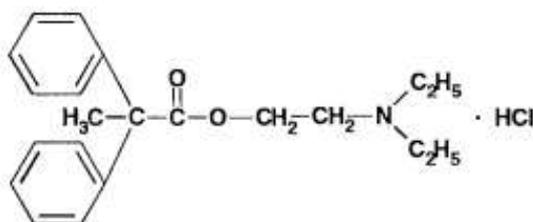
Остальные реакции подлинности, так же как и принцип **количественного определения**, аналогичны принятому для тифена.

Применение. По сравнению с тифеном дипрофен менее токсичен, оказывает меньшее раздражающее действие и обладает более сильным сосудорасширяющим действием. Выпускается в порошке и таблетках по 0,025—0,05 г.

Апрофен

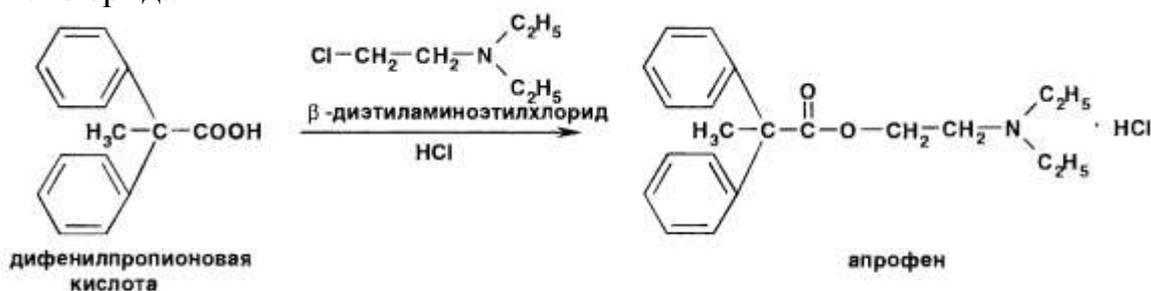
Aprophenum

β -Диэтиламиноэтилового эфира 1,1-дифенилпропионовой кислоты гидрохлорид



Получение. Апрофен является отечественным препаратом. Синтез его осуществлен во ВНИХФИ.

Исходным веществом для получения апрофена служит дифенилпропионовая кислота, которая подвергается действию диэтиламиноэтилхлорида:



Физические свойства. Апрофен — белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, спирте, хлороформе, трудно — в ацетоне и бензоле. Нерастворим в эфире. Температура плавления 161—165 °С.

Подлинность. При растворении препарата в небольшом количестве концентрированной серной кислоты возникает зеленовато-желтое окрашивание. После окисления препарата бихроматом калия в присутствии серной кислоты образующиеся продукты реакции окрашивают

фильтровальную бумагу, смоченную раствором нитропрусида натрия и пиперидина, в синий цвет.

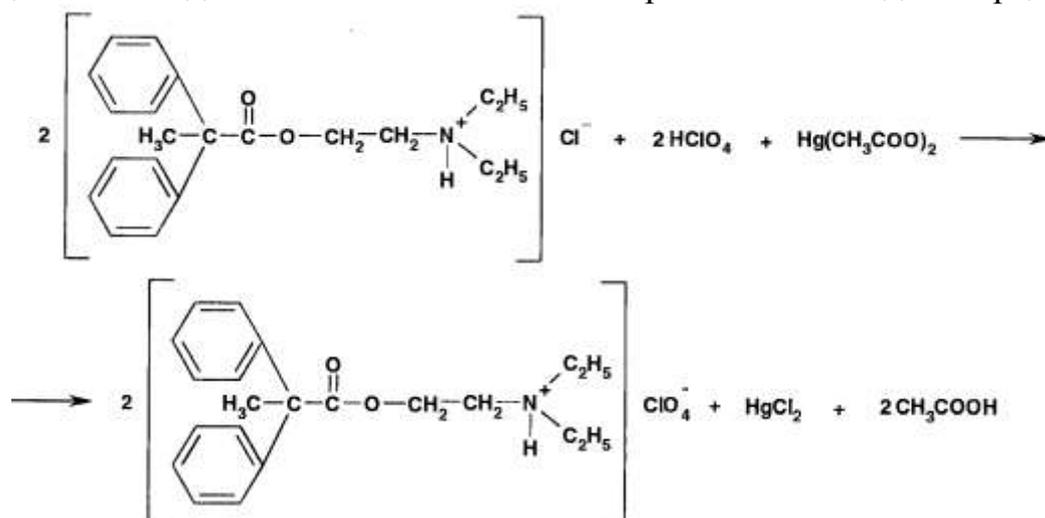
В качестве реактивов для идентификации апрофена используют азокрасители (метилоранжевый, кислотный ярко-оранжевый, конго красный). Образуются окрашенные соединения, которые хорошо извлекаются дихлорэтаном или хлороформом. В зависимости от реагента и pH среды цветные реакции являются специфичными или общими для всей группы сложных эфиров. Это позволило разработать методики экстракционно-фотометрического определения (в том числе апрофена).

Идентифицировать указанную группу сложных эфиров можно также по образованию гидроксаматов железа, имеющих красно-фиолетовую или фиолетовую окраску. При действии реактивом Марки на апрофен образуется желто-оранжевое окрашивание. При выполнении реакции Витали-Морена, заключающейся в выпаривании смеси апрофена с концентрированной азотной кислотой и последующем прибавлении спиртового раствора гидроксида калия, появляется фиолетовое окрашивание. Под действием 1%-ного раствора ванадата аммония в концентрированной серной кислоте апрофен приобретает зеленое окрашивание, переходящее в коричневое.

Для испытания подлинности могут быть использованы УФ-спектры поглощения. В частности, водные растворы апрофена имеют максимумы в области 220,251-252 и 257-258 нм. Непосредственная и дифференциальная спектрофотометрия применена для количественного определения апрофена при 258 нм.

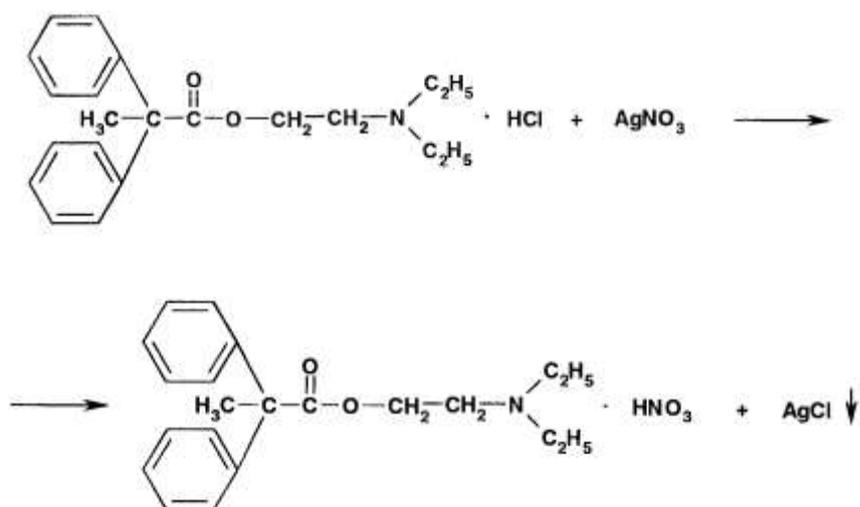
Апрофен, являясь гидрохлоридом, дает положительную реакцию на хлорид-ион.

Количественное содержание апрофена в препарате ГФХ рекомендует определять методом кислотно-основного титрования в неводных средах.

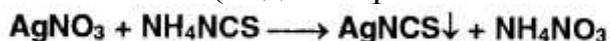


Неводное титрование апрофена выполняют в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида в присутствии ацетата ртути (II). Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Индикатор кристаллический фиолетовый.

Количественное определение апрофена выполняют также argentометрическим методом по хлорид-иону



Избыток 0,1 М раствора нитрата серебра оттитровывают 0,1 М раствором тиоцианата аммония (индикатор железоммониевые квасцы):



Хранить препарат следует в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. Относится к списку Б. При несоблюдении условий хранения он постепенно гидролизуеться.

Применение. Назначают апрофен при спастических состояниях органов брюшной полости и заболеваниях, вызванных спазмами кровеносных сосудов (стенокардия, эндартерииты и др.), в виде таблеток по 0,025 г и 1%-ного раствора для инъекций.