

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ
ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА

Занятие 11

VIII семестр

Волгоград, 2023

Дисциплина
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
VIII СЕМЕСТР
ЗАНЯТИЕ № 11

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ
ЭФЕДРИНА ГИДРОХЛОРИД
ДЕФЕДРИН

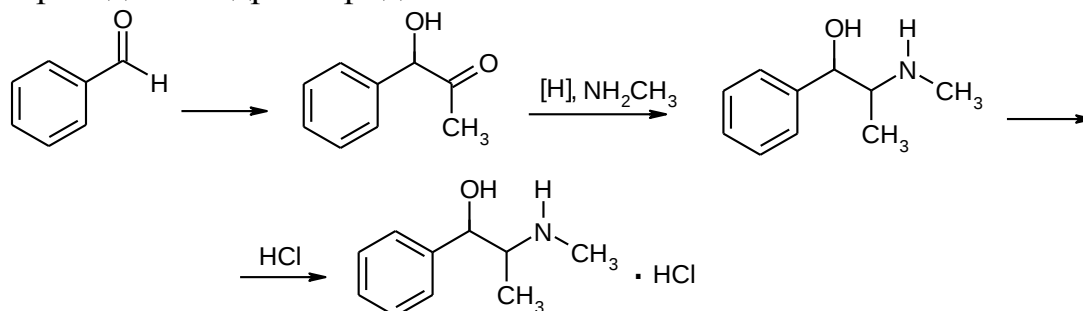
ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА
СФЕРОФИЗИНА БЕНЗОАТ

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

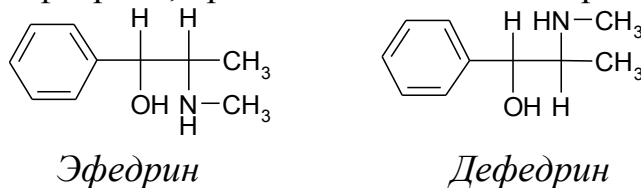
1. Эфедрина гидрохлорид. Получение. Подлинность и количественное определение.
2. Алкалоид растения сферофизы солончаковой – сферофизин и его соль. Получение и фармацевтический анализ.

Получение эфедрина гидрохлорида

Получают эфедрин с помощью биосинтеза, который основан на сбраживании патоки из сахара дрожжами в присутствии бензальдегида. Затем левовращающий фенилацетилкарбинол подвергают восстановительному метиламинированию и полученное основание *l*-эфедрина переводят в гидрохлорид:



Дефедрин получают из побегов эфедры хвощевой (горной). Отличается от эфедрина тем, что представляет собой правовращающий *трео*-изомер, т.е. это – изомер псевдоэфедрина, применяемый в виде гидрохлорида.



Физические свойства

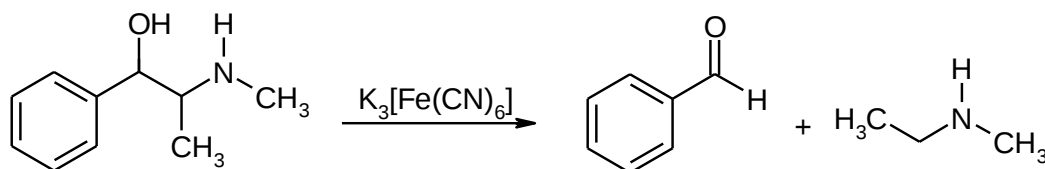
эфедрина гидрохлорида и дефедрина гидрохлорида

Белые кристаллические порошки без запаха. Т. пл эфедрина 216-221 °С, дефедрина 183-186 °С. Как соли легко растворимы в воде, этаноле, практически нерастворим в эфире.

Идентификация эфедрина гидрохлорида

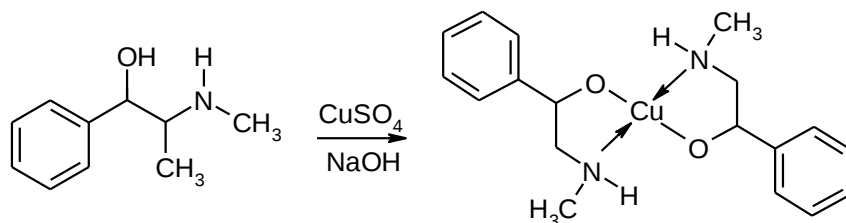
1. Окисление гексацианоферратом (III) калия.

При окислении различными окислителями, например, гексацианоферратом калия, при нагревании происходит разрушение эфедрина до бензальдегида и метилэтиламина. Бензальдегид идентифицируется по запаху горького миндаля:



2. Образование комплекса с ионами тяжёлых металлов.

Испытание на подлинность (по ФС) основано на образовании комплексного соединения синего цвета при взаимодействии эфедрина гидрохлорида с раствором сульфата меди в присутствии гидроксида натрия. После взбалтывания реакционной смеси с эфиром, последний приобретает фиолетово-красный цвет, а водный раствор сохраняет синее окрашивание:

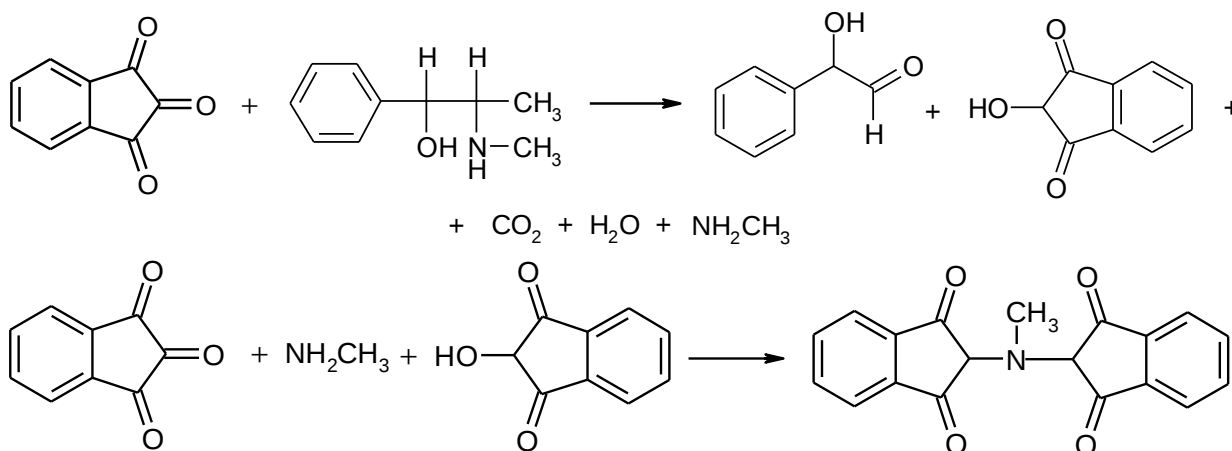


3. Образование осадка с фосфорномолибденовой кислотой.

При взаимодействии эфедрина с общеалкалоидным реактивом – фосфорномолибденовой кислотой (реактив Зоненштейна: $H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$) образуется осадок жёлтого цвета. При добавлении раствора аммиака осадок растворяется. Осадок жёлтого цвета образуется и при взаимодействии с пикриновой кислотой. (Реакцию писать)

4. Цветная реакция с нингидрином.

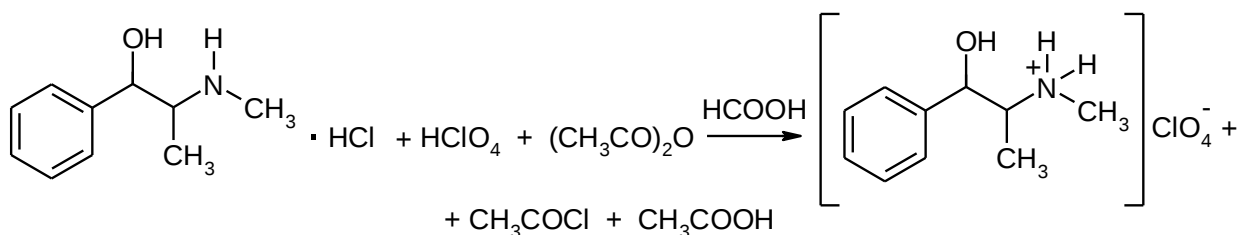
Подобно аминокислотам, аминоспиртам и аминифенолам эфедрин дает реакцию с нингидрином в щелочной среде. Продукт взаимодействия окрашен в тёмно-вишнёвый цвет.



Количественное определение эфедрина гидрохлорида.

1. Титрование в неводной среде.

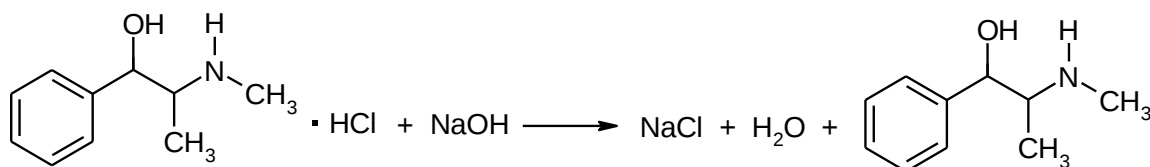
Методика количественного определения эфедрина в неводной среде основана на использовании в качестве растворителей муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Такое сочетание растворителей подавляет диссоциацию хлороводородной кислоты, что позволяет осуществлять титрование без участия ацетата ртути. Титрантом служит хлорная кислота, индикатор – кристаллический фиолетовый



Международная фармакопея рекомендует проводить неводное титрование в неводной среде (ледяная уксусная кислота) в присутствии ацетата ртути.

2. Нейтрализация. Алкалиметрическое титрование.

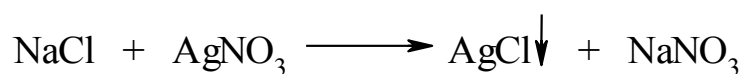
Рабочий раствор – 0,1 N NaOH. Индикатор – фенолфталеин. Щёлочью оттитровывается связанная хлороводородная кислота.



Для растворения основания можно добавить в титрующийся раствор спирта этилового для растворения выделяющегося органического основания.

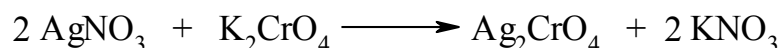
3. Аргентометрия

Количественное определение хлорид-иона по ГФ рекомендуется выполнять аргентометрическим методом (рабочий раствор – нитрат серебра):



а) метод Мора:

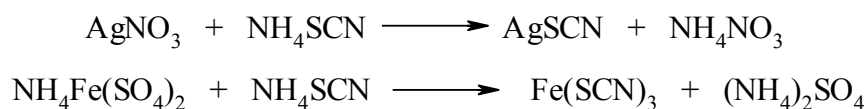
Это прямое титрование. Точку эквивалентности определяют индикатором хроматом калия:



Образующийся хромат серебра окрашен в яркий
оранжево-красный цвет.

б) Метод Фольгарда:

Это обратное титрование. Избыток рабочего раствора нитрата серебра оттитровывается рабочим раствором роданида аммония в присутствии индикатора – железоаммонийных квасцов. В точке эквивалентности раствор окрашивается в кроваво-красный цвет:



4. Фотоколориметрическое определение.

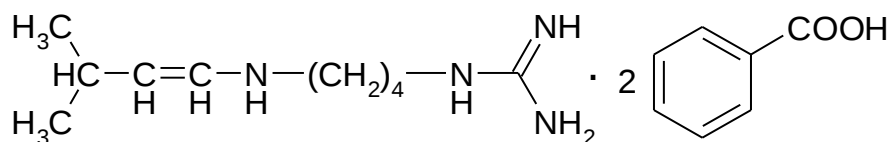
В основе этого метода лежит реакция комплексообразования эфедрина с сульфатом меди (II) (реакцию см. выше). Измеряется интенсивность окраски (оптическая плотность) и по калибровочному графику определяется концентрация эфедрина.

Применение

Являясь адреномиметическими средствами, эфедрина гидрохлорид и дэфедрин проявляют сосудосуживающее, бронхорасширяющее действие. Назначают внутрь и парентерально для сужения сосудов (при травмах,

потерях крови), при бронхиальной астме, аллергических заболеваниях. Эфедрина гидрохлорид применяют местно в виде 2–5%-ных растворов в офтальмологической и оториноларингологической практике. Дэфедрин применяют при бронхиальной астме, острых и хронических астмоидных бронхитах внутрь по 0,03–0,06 г 2–3 раза в день в течение 10–20 дней.

СФЕРОФИЗИНА БЕНЗОАТ



Сферофизин является алкалоидом среднеазиатского растения сферофизы солончаковой семейства бобовых. Надземная часть растения содержит до 0,4 % алкалоида. По химическому строению относится к производным гуанидина и является сильным двухкислотным основанием.

Сферофизин – белый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. Температура плавления 151–153 °С. Легко растворим в воде, спирте и растворах едких и углекислых щелочей, не растворим в эфире и хлороформе. Водные растворы стерилизуют при 100°С в течение 30 минут.

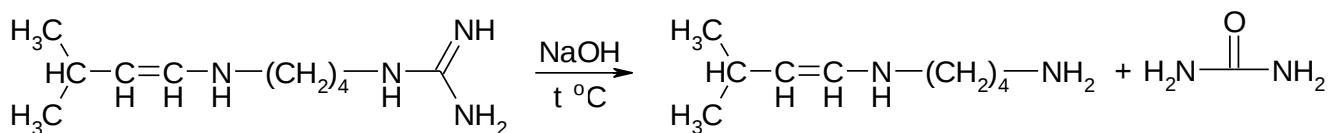
Получение

Получают извлечение растения водой при 70–80° с последующим концентрированием вытяжки до уд. в. 1,1; фильтрат подщелачивают содой и экстрагируют хлороформом. Из хлороформного раствора алкалоиды извлекают водой, насыщаемой углекислотой, упаривают досуха и вновь извлекают абсолютным спиртом. Полученный таким образом раствор сферофизина осаждают бензойной кислотой. Строение сферофизина установлено на основании изучения продуктов его распада. При нагревании сферофизина с раствором едкого бария он распадается на мочевины и двухкислотное основание – ненасыщенный диамин. При каталитическом гидрировании сферофизина он присоединяет молекулу водорода и переходит в дигидросферофизин.

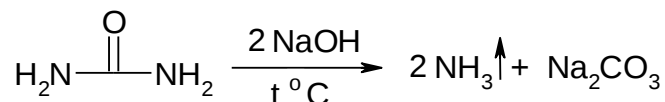
Подлинность

1. Нагревание со щелочами.

При нагревании со щелочами сферофизин выделяет мочевины и двухкислотное основание:



При дальнейшем нагревании со щёлочью ощущается запах аммиака, который обнаруживается по посинению влажной красной лакмусовой бумажки:



2. Взаимодействие с нитропруссидом натрия

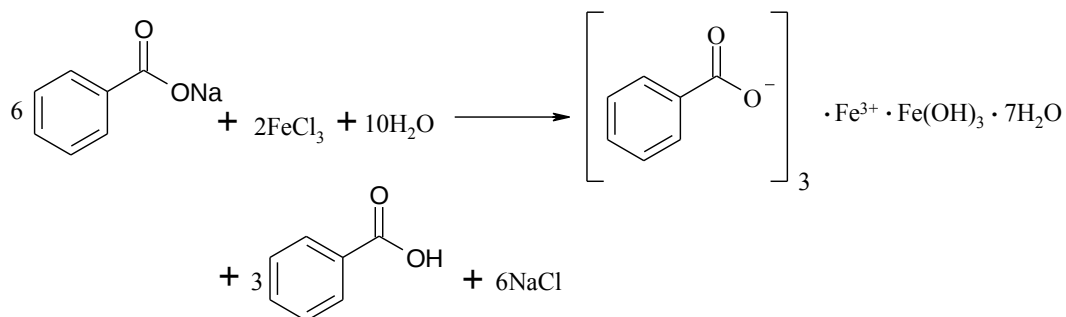
При добавлении к водному раствору препарата раствора натрия нитропрусида в щелочной среде с последующим добавлением нескольких капель соляной кислоты появляется вишнёво-красное окрашивание, исчезающее при добавлении избытка соляной кислоты.

3. Осаждение минеральной кислотой

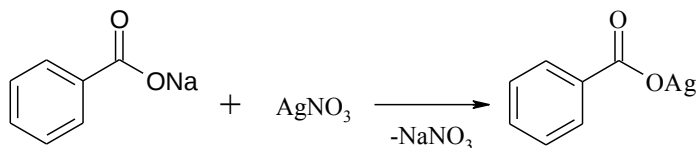
При действии на сферофизин минеральной кислотой, например соляной, выпадает в осадок бензойная кислота, которую можно отфильтровать, промыть. Высушить и определить температуру плавления: температура плавления бензойной кислоты 122-124,5⁰С.

4. Обнаружение бензойной кислоты

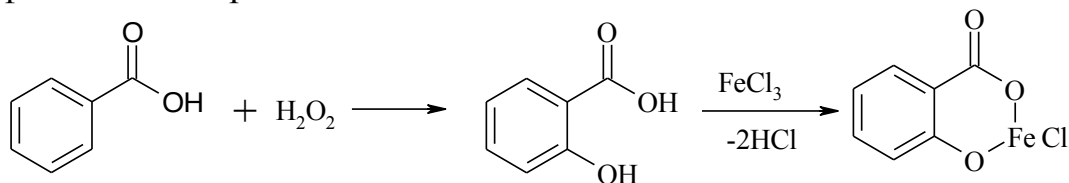
- ✓ Кислота бензойная дает характерную реакцию с раствором хлорида железа (III). Кислоту бензойную предварительно растворяют в 0,1М растворе гидроксида натрия (до нейтральной реакции раствора). В результате реакции образуется нерастворимый в воде основной бензоат железа (III) розово-желтого цвета:



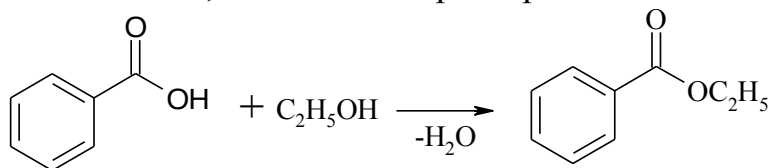
- ✓ Вступает в реакции с другими солями тяжелых металлов. При взаимодействии с раствором нитрата серебра образуются осадки белого цвета:



- ✓ Нагревают раствор кислоты бензойной с избытком карбоната натрия, фильтруют, к нейтральному фильтрату добавляют 0,3 %-ный раствор пероксида водорода и 1 %-ный раствор железосамонных квасцов; после нагревания в течение 5 минут на кипящей водяной бане появляется фиолетовое окрашивание.



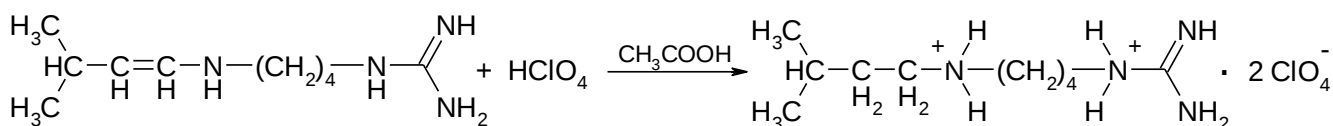
- ✓ Реакция этерификации: при добавлении спирта этилового происходит образование этилбензоата, имеющего характерный запах:



Количественное определение

1. Неводное титрование

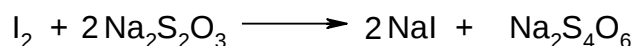
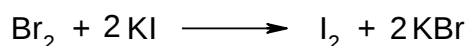
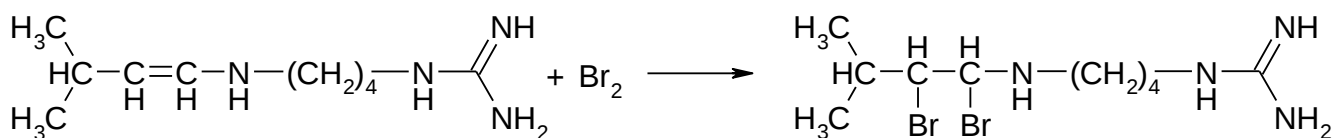
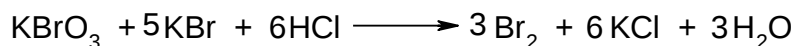
Количественное содержание сферофизина бензоата в препарате ГФ рекомендует определять методом кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты. Рабочий раствор – хлорная кислота:



Индикатор – кристаллический фиолетовый, в точке эквивалентности фиолетовое окрашивание раствора переходит в синевато-зелёное.

2. Броматометрический метод

Для количественной оценки сферофизина бензоата можно использовать броматометрическое титрование:



Избыток брома оттитровывается йодометрически. Индикатор крахмал, в точке эквивалентности синяя окраска раствора обесцвечивается.

Хранение

Сферофизина бензоат хранят в хорошо укупореженных банках оранжевого стекла - очень гигроскопичен и легко поглощает углекислоту воздуха.

Применение

Сферофизина бензоат повышает тонус и увеличивает сокращения матки, расширяет периферические сосуды, снижает кровяное давление, способствует остановке маточных кровотечений и ускоряет отделение последа.

В качестве средства, возбуждающего мускулатуру матки, сферофизин назначают при слабой родовой деятельности, задержании последа, эндометритах и кровотечениях в послеродовом периоде.