МФБГОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.
ГЕЙСМАН А.Н.

ГОРМОНЫ МОЗГОВОГО НАДПОЧЕЧНИКОВ

Занятие 13

VIII семестр

Волгоград, 2023

Дисциплина

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

VIII СЕМЕСТР
ЗАНЯТИЕ № 13

ГОРМОНЫ МОЗГОВОГО НАДПОЧЕЧНИКОВ

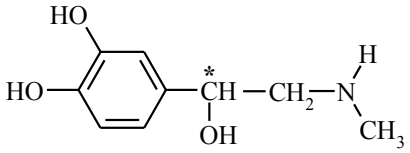
Адреналин

Впервые адреналин был открыт в 1895 г. в надпочечниках и долгое время считали, что он является единственным гормоном этой железы. В чистом кристаллическом виде он был выделен из мозгового слоя надпочечников[1] Н. О. Цибульским.

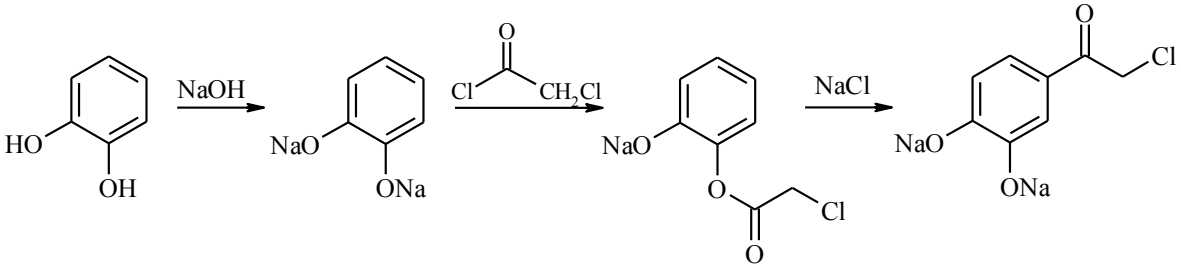
СИНТЕЗ

Вначале адреналин получали из экстракта надпочечников, а затем стали получать синтетическим путем.

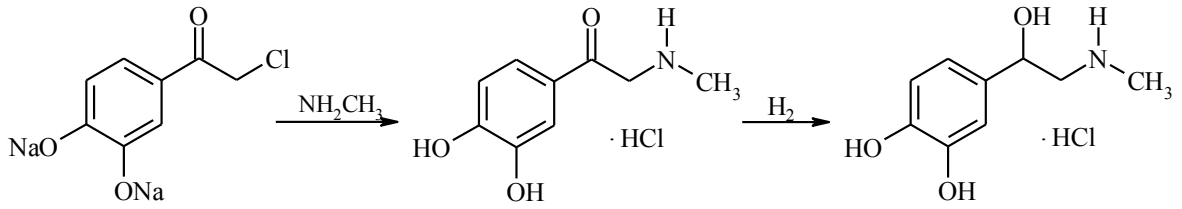
В химическом отношении адреналин является ароматическим аминоспиртом, в основе которого лежит ядро пирокатехина. Установленная для адреналина структурная формула была подтверждена синтезом, осуществленным в 1903г



Исходным веществом для синтеза адреналина служит пирокатехин, который нагревают с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты в щелочной среде. При этом получается пирокатехин-монохлорацетат, который при определенных условиях перегруппировывается в хлорметилдиоксифенилкетон:



При взаимодействии хлорметилдиоксифенилкетона с метиламином получается адреналон, который выделяется в виде гидрохлорида:



Этот синтез сохранил свое значение до настоящего времени и лежит в основе производственного способа получения адреналина. Впоследствии в него вносились различные усовершенствования, но принцип сохранился тот же.

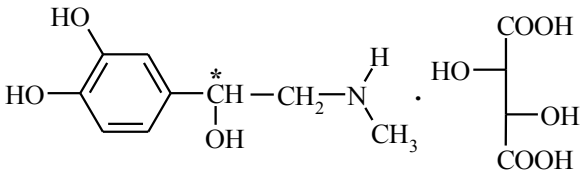
Адреналин оптически активен. Природный адреналин является левым изомером, синтетический – рацематом. После обработки рацемата адреналина виннокаменной кислотой получается смесь левого и правого тартрата, которые можно разделить по их различной растворимости в спирте. Левый изомер тартрата плохо растворяется в спирте и выкристаллизовывается, правый — остается в растворе.

В медицине применяется левовращающий синтетический изомер тартрата адреналина, который полностью идентичен природному левовращающему изомеру.

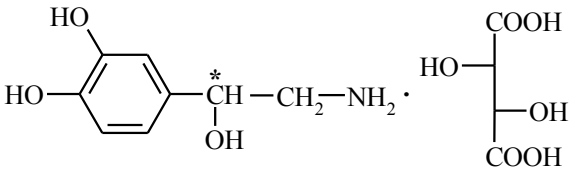
Одновременно с адреналином был получен его аналог — норадреналин, который отличается от адреналина лишь отсутствием метильной группы в боковой цепи у азота. В организме происходит превращение норадреналина в адреналин.

Фармакопейными препаратами этих двух гормонов являются их соли с виннокаменной кислотой:

Адреналина гидротартрат
(эпинефрина битартрат)
Adrenalini hydrotartras



Норадреналина гидротартрат
(норэпинифрина битартрат)
Noradrenalini hydrotartras

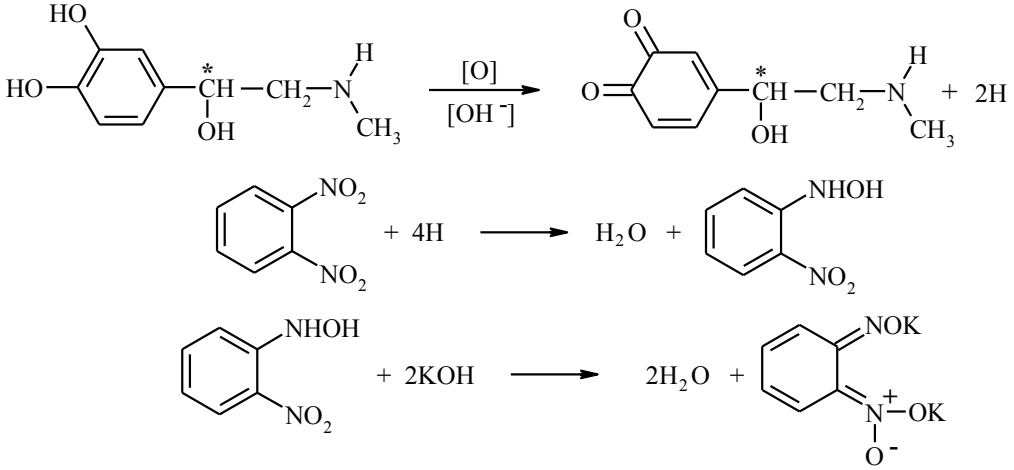


Поскольку эти два препарата близки между собой по химической структуре, физические и химические свойства их также близки. И тот и другой препараты — белый или белые со слегка сероватым оттенком кристаллические порошки без запаха. Изменяются под действием света и кислорода воздуха. И тот и другой легко растворимы в воде, мало – в спирте, нерастворимы – в эфире и хлороформе.

ПОДЛИННОСТЬ

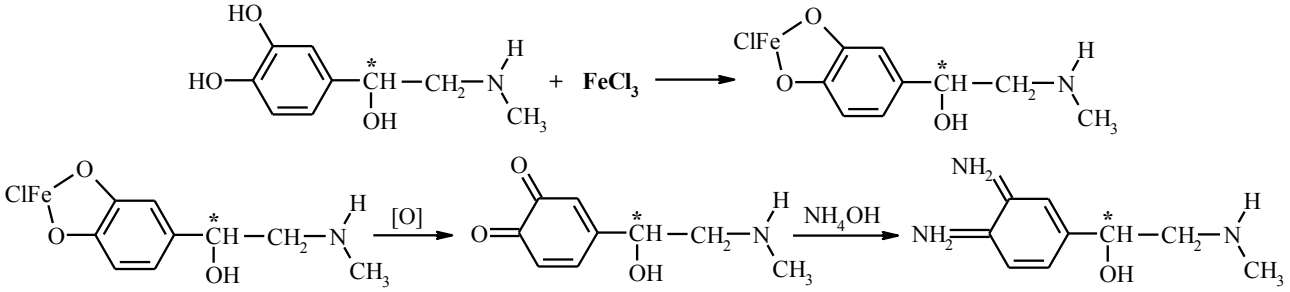
1. ***Восстановление динитробензола:***

Адреналин и норадреналин, имея в структуре своих молекул ядро двухатомного фенола (пирокатехина), способны легко окисляться, обладая свойством восстановителей. Они восстанавливают серебро из аммиачного раствора нитрата серебра, а из красной закиси меди – свободную медь. Особенно легко окисляются эти препараты в щелочной среде (являются донорами водорода), что может быть использовано для получения цветной реакции с 1,2-динитробензолом (сине-фиолетовое окрашивание):



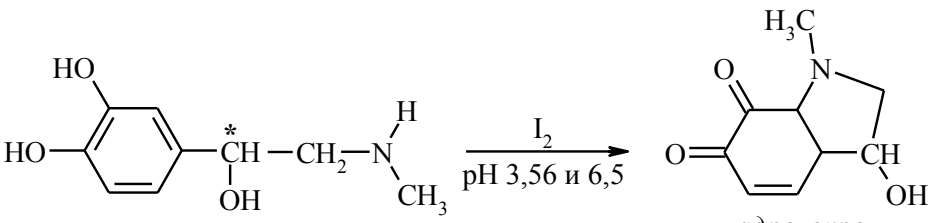
2. *Взаимодействие с раствором хлорида окисного железа:*

Подобно пирокатехину, адреналин и норадреналин с раствором $FeC1_3$ дают изумрудно-зеленое окрашивание, которое при добавлении капли раствора аммиака переходит в вишнево-красное, а затем оранжево-красное окрашивание.



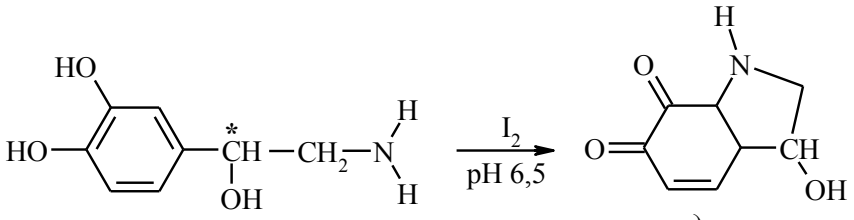
3. *Окисление раствором йода.*

Отличительной реакцией этих двух препаратов является реакция окисления их раствором йода при определенном значении pH среды, что достигается добавлением гидро-тартратного буферного раствора. Продукт окисления адреналина – адренохром имеет тёмно-красное окрашивание:



адренохром

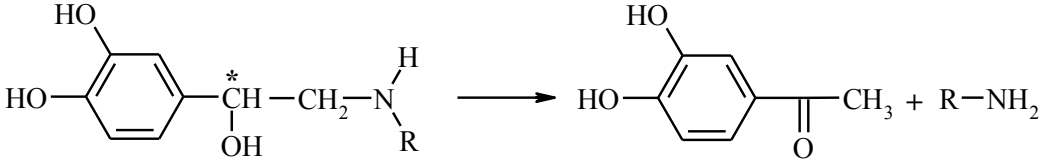
При окислении норадреналина раствором йода образуется норадренохром красно-фиолетового цвета только при pH 6,5:



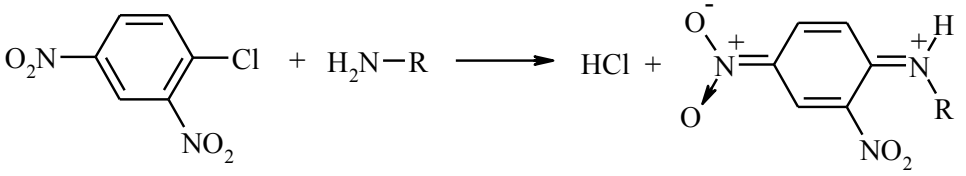
норадренохром

4. *Гидраминное расщепление.*

При нагревании с едкой щелочью адреналин и норадрена-лин претерпевают гидраминное расщепление, образуя 3,4-диоксиацетофенон и метиламин в случае адреналина, аммиак – в случае норадреналина:

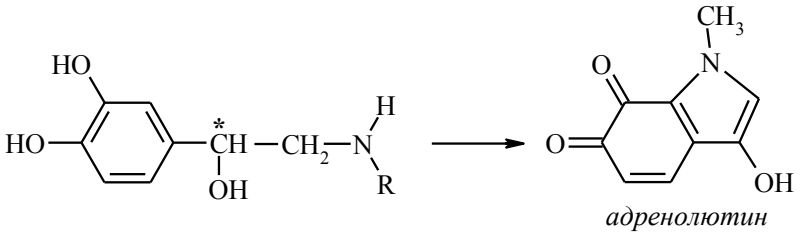


Образовавшийся амин может быть обнаружен конденсацией с 2,4-динитрохлорбекзолом, в результате образуется соединение оранжево-желтого цвета, растворимое в органических растворителях:



5. *Окисление в щелочной среде.*

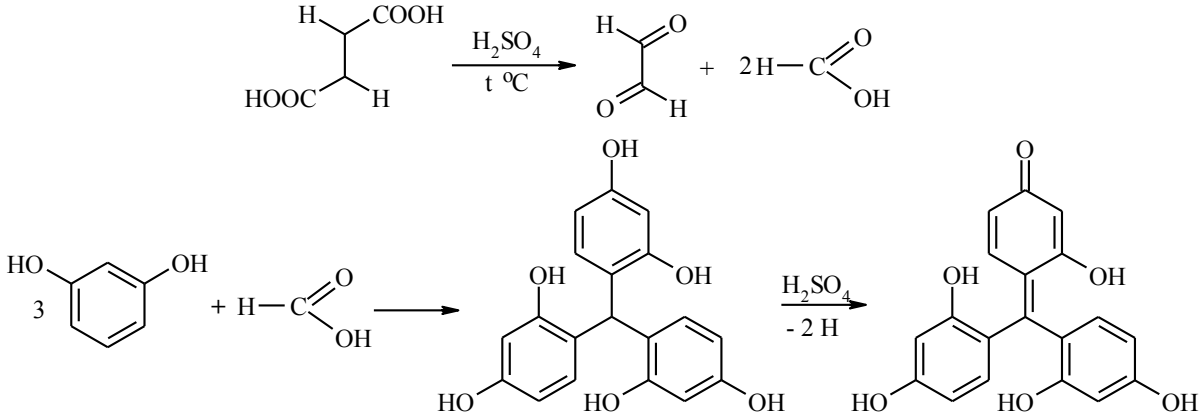
Если к раствору адреналина добавить небольшой объём щёлочи, появляется жёлто-зелёная флуоресценция вследствие образования адренолютина:



адренолютин

6. *Обнаружение тартрат-иона.*

В солевых формах адреналина и норадреналина определяют присутствие тартрат-иона. При действии на препарат концентрированной серной кислоты при нагревании образуются глиоксаль и муравьиная кислота, которая затем конденсируется с резорцином с образованием ауринового красителя:



7. Цветные реакции.

- На способности этих препаратов легко окисляться основана и реакция с раствором KIO_3 в присутствии H_3PO_4 – раствор при этом окрашивается в розовый цвет.
- Специфична реакция для адреналина: жёлтый оксид ртути и тиоцианат калия растирают в разведённой азотной кислоте и нагревают с эпинефрином, появляется пурпурно-красное окрашивание.

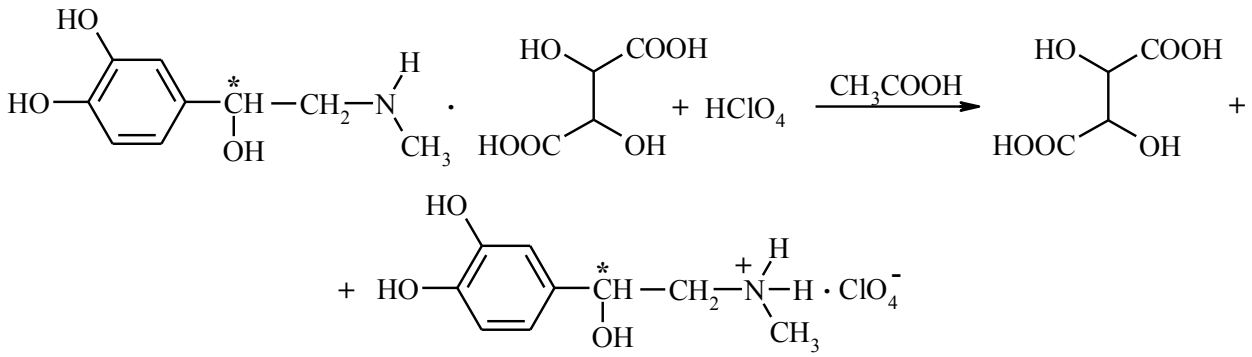
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Фотометрическое определение.

Все цветные реакции могут быть использованы и для количественного определения препаратов фотометрическими методами. Например, ГФХ рекомендует для количественного определения адреналина гидротартрата в инъекционном растворе фотоколориметрический метод, основанный на реакции препарата с железо-цитратным реактивом.

2. Неводное титрование.

ГФХ для адреналина и норадреналина рекомендует метод кислотно-основного титрования в неводной среде:



Рабочий раствор – 0,1 М раствор хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты. Индикатор – метиловый фиолетовый или кристаллический фиолетовый.

3. УФ-спектрофотометрия

Для определения адреналина и норадреналина гидротартратов используют метод УФ-спектрофотометрии в максимуме светопоглащения – 279 нм.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

Поскольку адреналин и норадреналин — легко окисляющиеся вещества, особенно в присутствии щелочи, к растворам их добавляют хлорид натрия, а также стабилизаторы, чаще всего метабисульфит натрия. Но даже и при этих условиях при длительном хранении их растворы буреют, при этом физиологическая активность резко снижается. Снижению активности способствуют щелочное стекло склянки или ампул, высокая внешняя температура, солнечный свет, соприкосновение с воздухом. Отсюда следует условия хранения препаратов: в заполненных доверху склянках и запаянных ампулах из нейтрального стекла в защищенном от света месте. Срок годности – 1 год.

Так как адреналин и норадреналин разрушаются при нагревании, их растворы нельзя стерилизовать кипячением. Растворы их готовят асептически.

ПРИМЕНЕНИЕ

Адреналин и норадреналин применяются как средства, повышающие артериальное давление крови, что связано с их сосудосуживающим действием. Причем, норадреналин оказывает более сильное, чем адреналин, сосудосуживающее и прессорное действие.

Адреналин имеет применение и как местное сосудосужи-вающее средство для удлинения действия местноанестези-рующих веществ и уменьшения кровотечений.

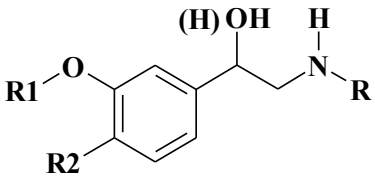
Адреналина гидротартрат выпускается в порошке, в ампулах по 1 мл 0,18% раствора для инъекций и во флаконах по 10 мл 0,18% раствора для наружного применения.

Адреналин выпускается также в виде гидрохлорида — во флаконах по 10 мл 0,1% раствора для наружного применения и в ампулах по 1 мл 0,1% раствора для инъекций. Эти препараты являются неофициальными.

Норадреналина гидротартрат выпускается в виде порошка и в ампулах по 1 мл 0,2% раствора.

Относятся препараты к списку Б.

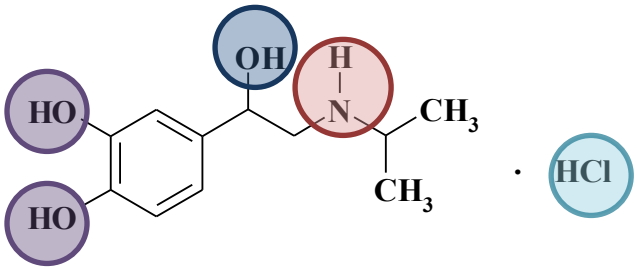
СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ КАТЕХОЛАМИНОВ



Общая формула

Препараты: изопреналина гидрохлорид (изадрин), фенотерола гидробромид, сальбутамол, верапамила гидрохлорид (изоптин).

ИЗАДРИН



Отличается от адреналина тем, что метильный радикал заменен на изопропильный. Это синтетический препарат, один из ряда препаратов β-адреномиметиков и β-адреноблокаторов, содержащих аминоизопропильную цепочку (фенотерона гидробромид, анаприлин, орципреналина сульфат и т.д.)

Физико-химические свойства.

Белый кристаллический порошок без запаха. Тпл = 166-172 °С

Растворимость. Легко - в воде, умеренно - в этаноле, в эфире - практически не растворим.

Функциональные группы:

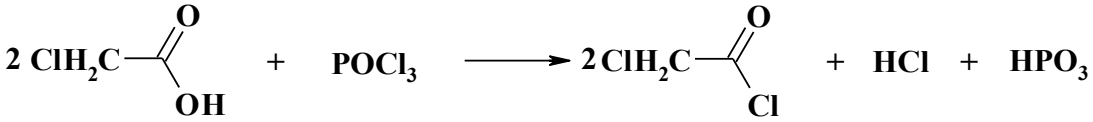
1) фенольный гидроксил,
2) вторичная спиртовая группа,
3) вторичная алифатическая аминогруппа,

4) связанная соляная кислота.

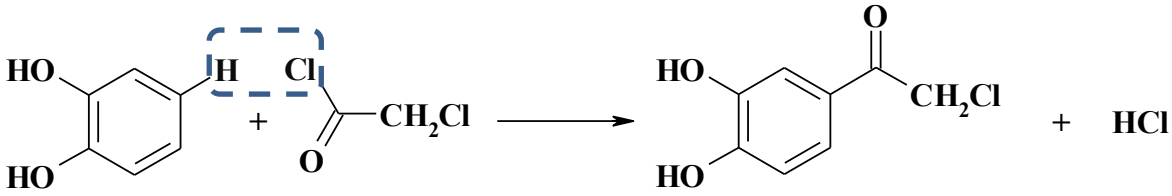
Изадрин ***окисляется легче*** других препаратов группы дигидрокси-фенилалкиламинов, что связано *с электронодонорным эффектом изопропильной группы* (вторичная аминогруппа). ***Его окисление йодом проходит даже в HCl,*** где диссоциация фенольных гидроксилов подавлена (отличие от норадреналина).

Синтез

I. Получение хлорангидрида монохлоруксусной кислоты:

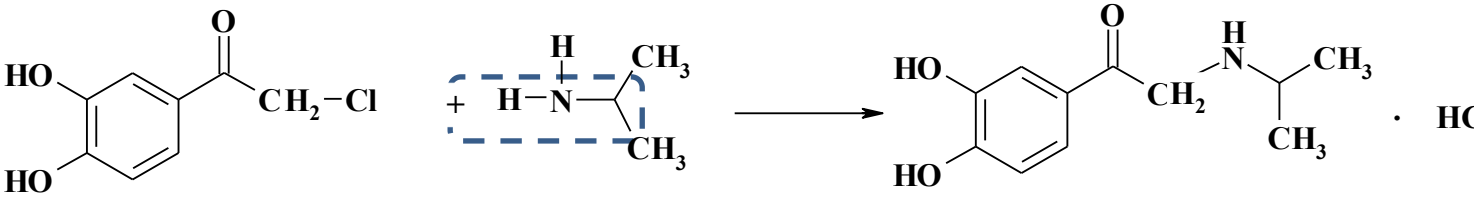


II. Ацетилирование пирокатехина:



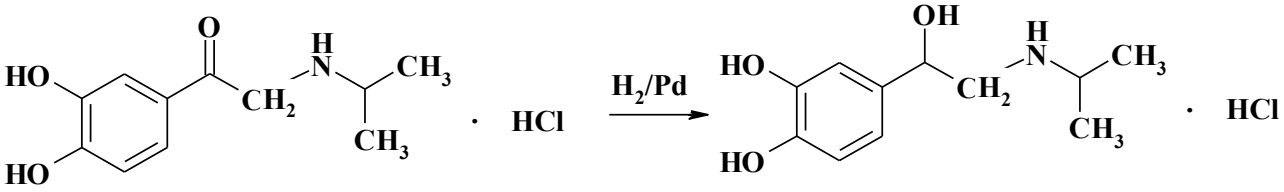
хлорацетопирокатехин

III. Конденсация с изопропиламином:



гидрохлорид α-изопропиламино-3,4-диоксоацетофенона

IV. Восстановление α-изопропиламино-3,4-диоксоацетофенона:



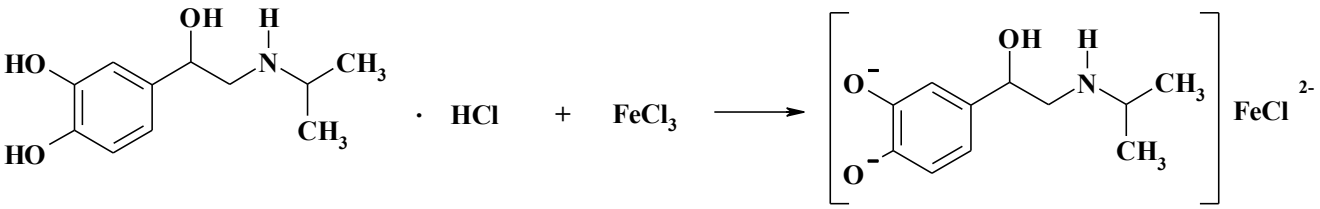
Качественный анализ

I. Инструментальные методы.

ИК-, УФ-спектрофотометрия.

I. Реакции подлинности, обусловленные наличием фенольного гидроксила.

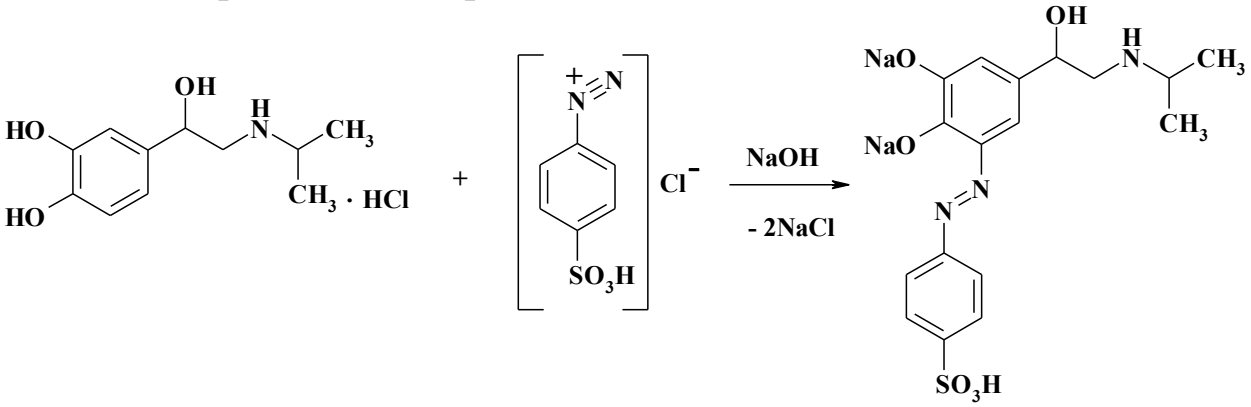
<u>1. Реакция с хлоридом железа (III):</u>



изумрудно-зелёное окрашивание

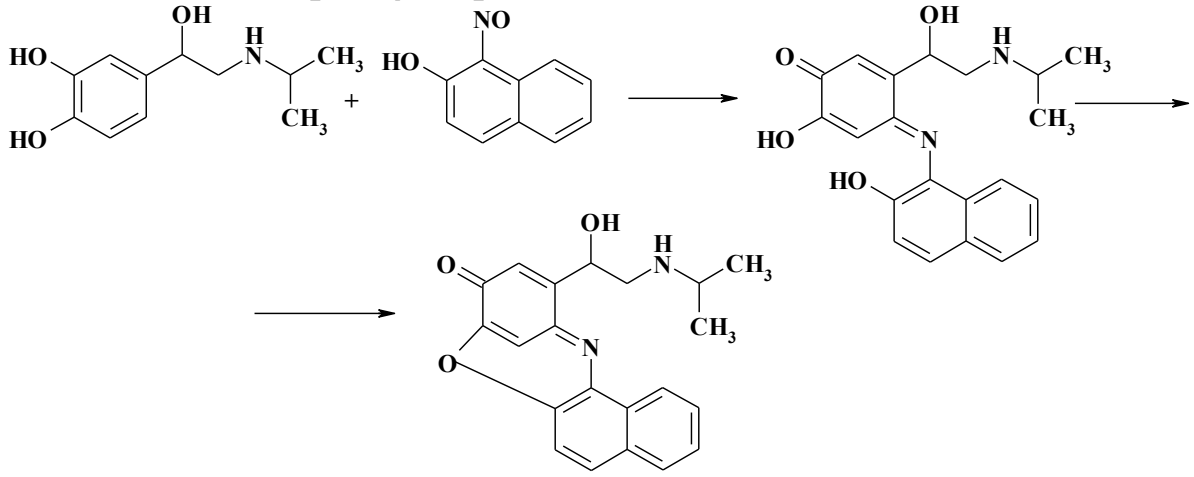
При добавлении капли NH_3 образуется вишнёво-красное окрашивание, переходящее в оранжево-красное.

2. Реакция образования азокрасителя:



вишнёво-красное окрашивание

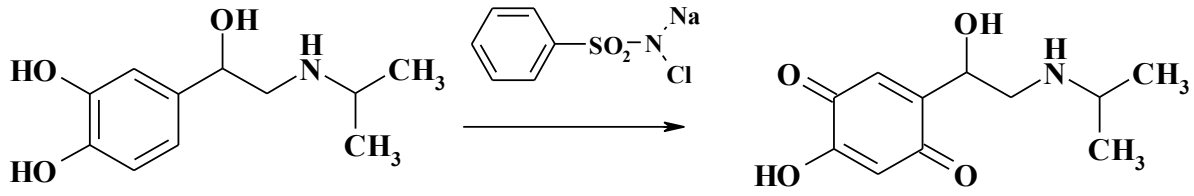
3. Реакция с α-нитрозо-β-нафтолом:



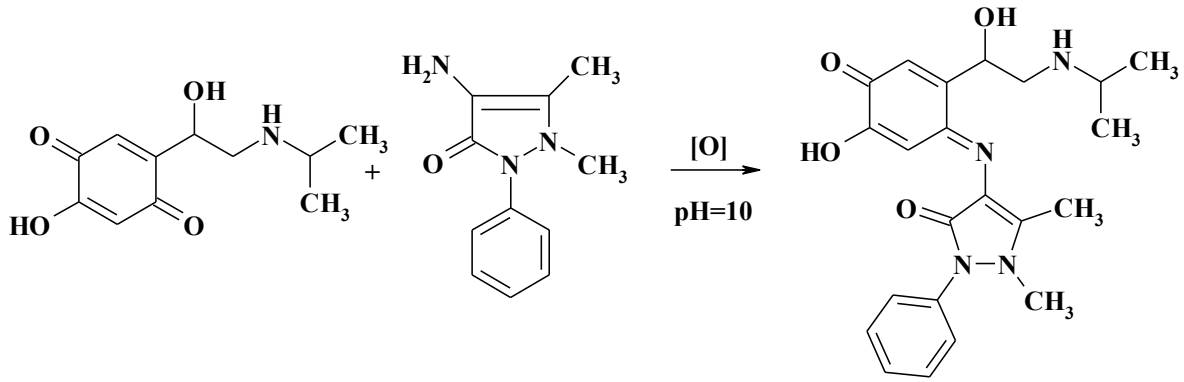
красно-бурое окрашивание

4. Реакция с нингидрином (окисление) - жёлтое окрашивание.

5. Реакция с 4-аминоантипирином (окислительная конденсация).



малиновое окрашивание

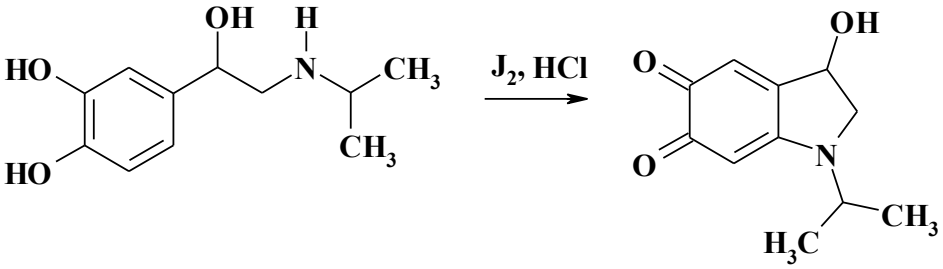


красное окрашивание

6. Окислительно-восстановительные реакции

Данные реакции основаны на окислении фенольных гидроксилов и образовании различных соединений хиноидной структуры, строение которых определяется силой окислителя.

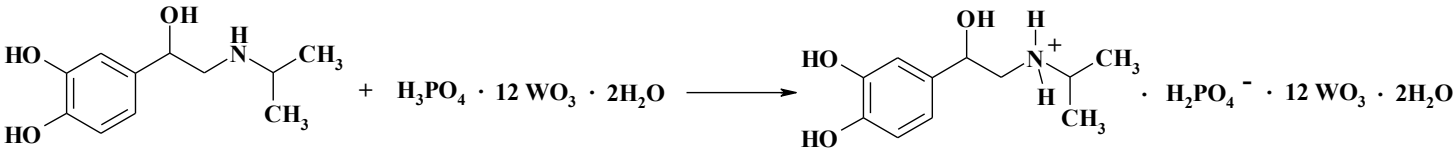
- с йодатом калия KJO_3 в кислой среде образуется вишнёво-красное окрашивание;
- с селенистой кислотой H_2SeO_3 бурый аморфный осадок (из-за образования селена и окисления изопреналина);
- с сульфатом церия $Ce(SO_4)_2$ продукт красно-оранжевого цвета
- окисление 0,1М раствором J_2 в присутствии 0,1М раствора HCl (реакция позволяет отличить изадрин от адреналина), при добавлении через 5 минут избытка $Na_2S_2O_3$ йод обесцвечивается, образуется розовое окрашивание за счёт орто-хиноидной структуры **аминохрома**:



розовое (при pH = 1)

II. Реакции на атом азота (вторичную аминогруппу).

- *С реактивом Шейблера* (фосфорновольфрамовой кислотой):

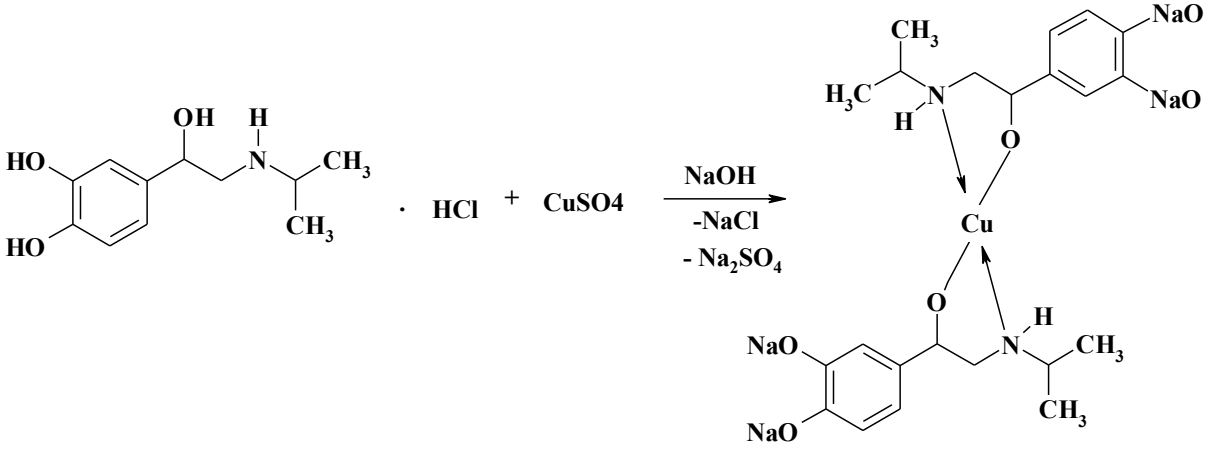


белый осадок, при стоянии переходит в коричневый

- *с реактивом Зонненштейна* (фосфорномолибденовой кислотой) - зелёное окрашивание

III. Реакция комплексообразования с ионами меди (II) на вторичную спиртовую группу (отличие от эфедрина и мезатона).

В отличие от эфедрина и мезатона, комплекс изадрина с медью не извлекается эфиром, вероятно, за счёт гидрофильных фенольных гидроксилов в бензольном кольце.



тёмно-зелёное окрашивание

Доброкачественность

Примесь изопреналона измеряют оптическую плотность при 310 нм в 0,1 М HCl (не более 0,2).

Количественное определение

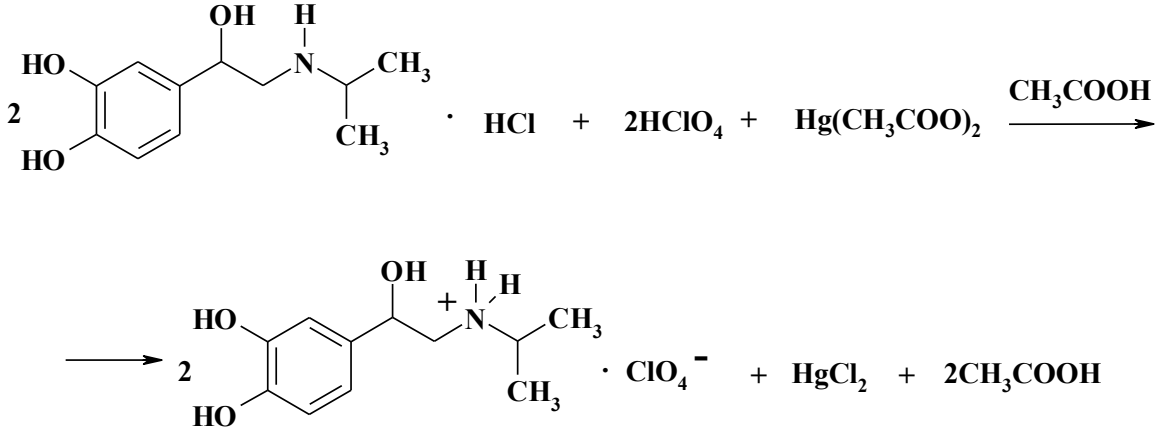
1. ***Неводное титрование***
   (Ацидиметрия)

Метод основан на слабых основных свойствах алифатической аминогруппы, которые усиливаются в среде протогенного растворителя - *ледяной уксусной кислоты.* Изадрин является гидрохлоридом, поэтому используется среда *ацетат ртути* для связывания хлорид-ионов.

среда - ледяная уксусная кислота;

титрант – 0,1 М раствор хлорной кислоты;

индикатор – кристаллический фиолетовый.



2. ***Спектрофотометрия в* УФ *– области***
   –таблетки изопреналина и раствор для инъекций.

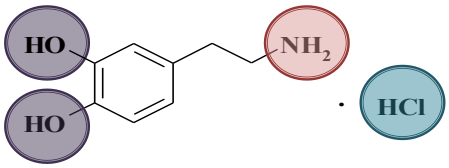
Хранение

Сильнодействующее средство. В защищённом от света месте, в плотно укупоренных банках из оранжевого стекла, так как изопреналина гидрохлорид окисляется даже в темноте, особенно, при повышенной температуре и влажности. При стоянии водный раствор препарата становится розовым. Аэрозоли хранят при температуре не выше 25 ^{o}C вдали от огня, источников тепла, прямых солнечных лучей.

Применение

Адреномиметик, бронхорасширяющее при бронхиальной астме. Изопреналин обладает более избирательным действием на бронхи, чем эпинефрин.

Дофамин



Физико-химические свойства.

Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Тпл = 245-250 ^{o}C (с разложением).

Функциональные группы:

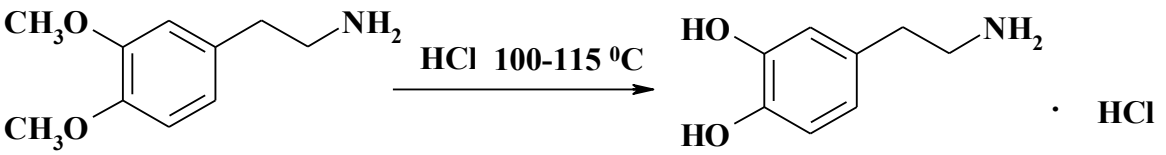
1) фенольный гидроксил (кислотные свойства),
2) первичная алифатическая аминогруппа (основные свойства, возможность образовывать соли с кислотами),
3) связанная соляная кислота.

Амфотерные свойства (амфолит).

Растворимость. Легко в воде, мало в этаноле, растворяется в растворах щелочей (фенольный гидроксил).

СИНТЕЗ

Деметилирование хлороводородной (или бромоводородной) кислотой 2-(3,4-диметоксифенил)этиламина (гомовератриламина).

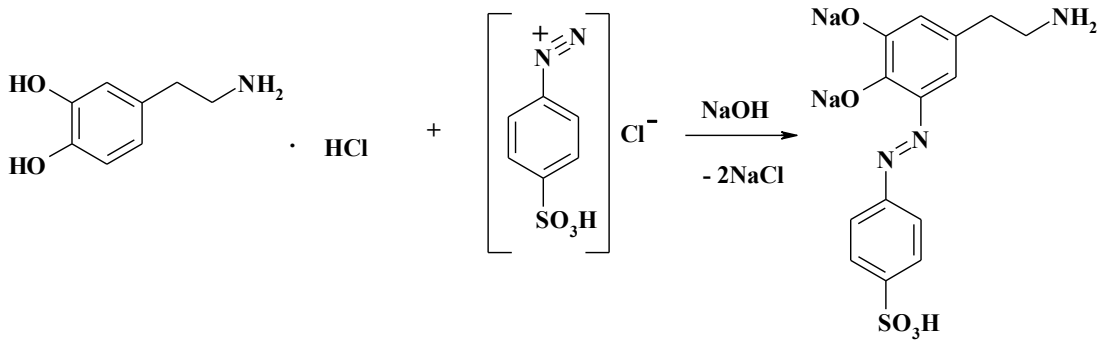


гомовератриламин — 2-(3,4-диоксифенил)этиламина гидрохлорид

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ

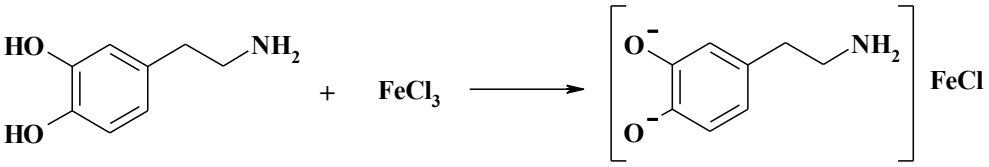
II. Реакции подлинности, обусловленные наличием фенольного гидроксила:

1. Реакция азосочетания.



азокраситель красного цвета

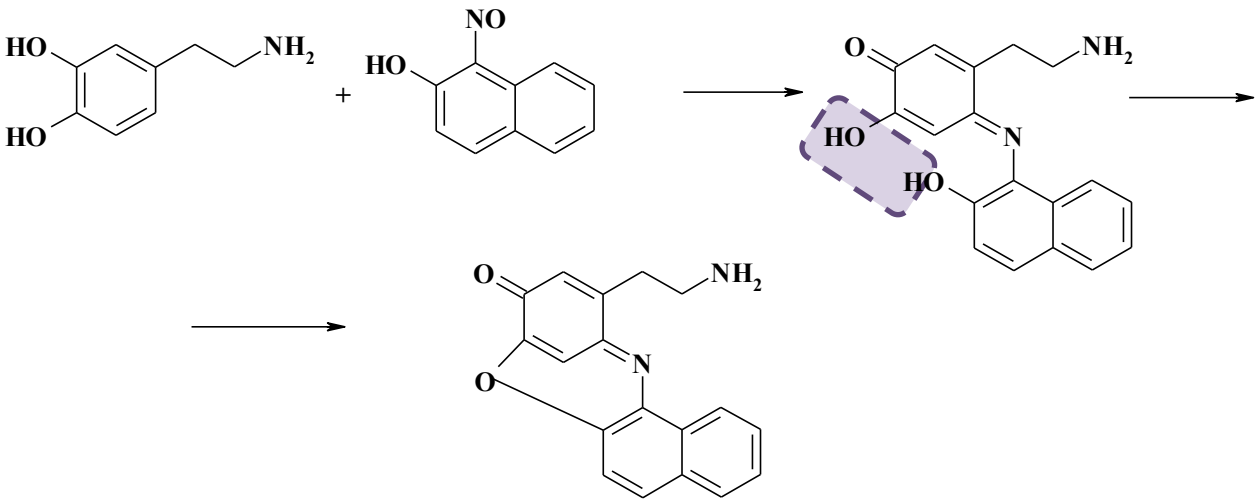
2. Реакция комплексообразования с хлоридом железа (III).



изумрудно-зелёное окрашивание

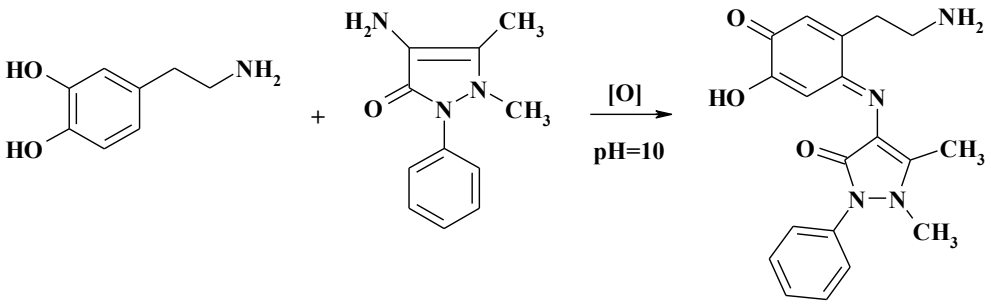
При добавлении аммиака образуется вишнёво-красное окрашивание, так как состав комплекса при изменении pH меняется.

3. Реакция с α-нитрозо-β-нафтолом.



красно-бурый цвет

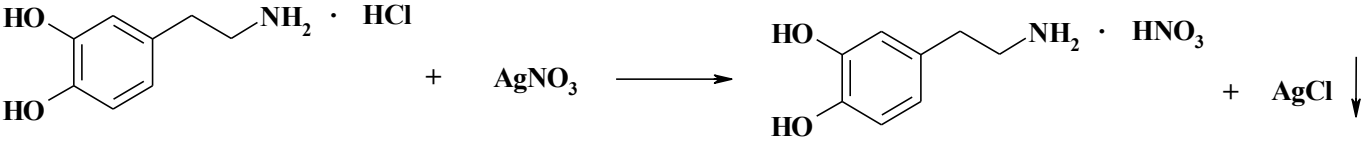
4. Реакция с 4-аминоантипирином в водном растворе.
Красное окрашивание за счёт образования соединения хиноидной структуры.



II. Обнаружение хлорид-ионов.

Реакция с нитратом серебра.

Образуется творожистый белый осадок, не растворимый в азотной кислоте, но растворимый в растворе аммиака и карбоната аммония.



Доброкачественность

Гомовератриламина - не более 0,8% (ТСХ).

Количественное определение

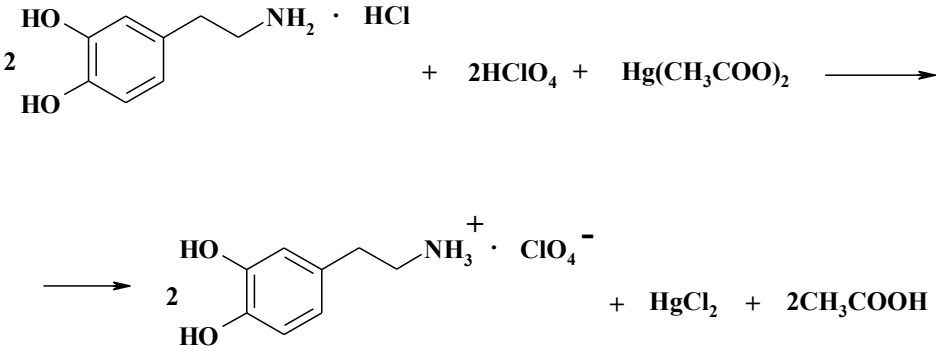
1. Неводное титрование.

Среда - смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (3 : 15).

Титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты.

Индикатор - кристаллический фиолетовый.

Титруют в присутствии ацетата ртути, чтобы связать хлорид-ионы.



Хранение

Сильнодействующее средство. В защищённом от света месте в герметически укупоренной таре из оранжевого стекла или запаянных ампулах, так как легко окисляется под действием света и кислорода воздуха.

Применение

Адреномиметическое (сосудосуживающее) средство. При шоковых состояниях, острой сердечной недостаточности. Эффективен только при внутривенном капельном введении. 0,5 и 4% растворы в ампулах по 5 мл.