

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

НОВИКОВ М.С.
ОЗЕРОВ А.А.
СОЛОДУНОВА Г.Н.

АНТИБИОТИКИ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА
НИТРОФЕНИЛАЛКИЛАМИНЫ
(ЛЕВОМИЦЕТИНЫ)

V курс IX семестр
Занятие 12

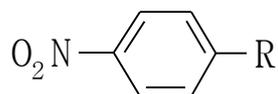
Волгоград 2024

АРОМАТИЧЕСКИЕ АНТИБИОТИКИ НИТРОФЕНИЛАЛКИЛАМИНЫ

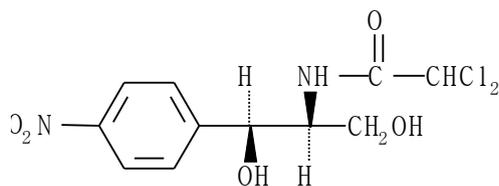
ЛЕВОМИЦЕТИН

Из большого числа антибиотиков, являющимися ароматическими соединениями, в медицинской практике наиболее часто используется хлорамфеникол (хлоромецетин) или левомецетин, обнаруженный впервые в 1947 г. в культуральной жидкости актиномицета *Streptomyces venezuelae*. В 1949 г. была установлена его структура и осуществлен полный химический синтез. Левомецетин явился первым антибиотиком, химический синтез которого внедрен в промышленном масштабе, в то время как большинство других антибиотиков получают биосинтетическими методами. Этому в значительной степени способствовала сравнительно простая химическая структура левомецетина.

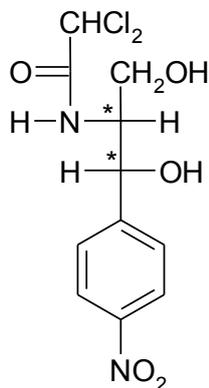
Левомецетин относится к производным *n*-нитробензола:



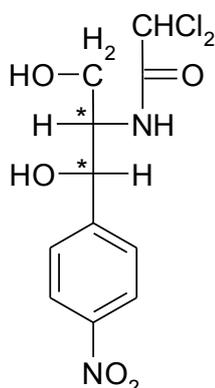
По химическому строению левомецетин представляет собой 1-(*n*-нитрофенил)-2-дихлорацетиламино-1,3-пропандиол:



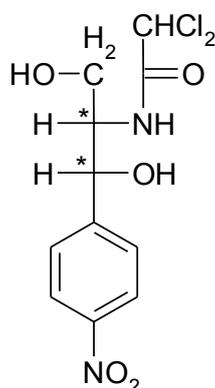
Молекула левомецетина включает два асимметрических атома углерода, поэтому возможно существование четырех пространственных изомеров: *D-трео*, *L-трео*, *D-эритро*, *L-эритро*.



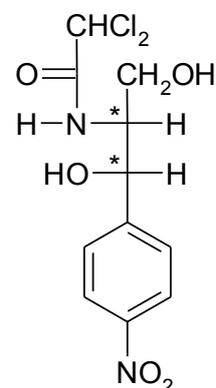
D-трео-изомер



L-трео-изомер



D-эритро-изомер



L-эритро-изомер

Левомецетин является *D*-(-)-*трео* изомером. Геометрические и оптические изомеры 1-(*n*-нитрофенил)-2-ди-хлорацетиламино-1,3-пропандиола отличаются по физиологической активности. *D*-(-)- и *L*-(+)-*эритро*-формы представляют собой токсичные вещества и поэтому в медицине не применя-

ются. L-(+)-*трео* изомер (право-вращающий изомер левомицетина) является физиологически неактивным веществом. Рацемическая смесь D-(–)- и L-(+)-*трео* изомеров известна под названием **синтомицина**.

Необходимо отметить, что удельное вращение раствора левомицетина в этилацетате равно $-25,5^\circ$. Однако его растворы в этаноле вращают плоскость поляризованного света вправо.

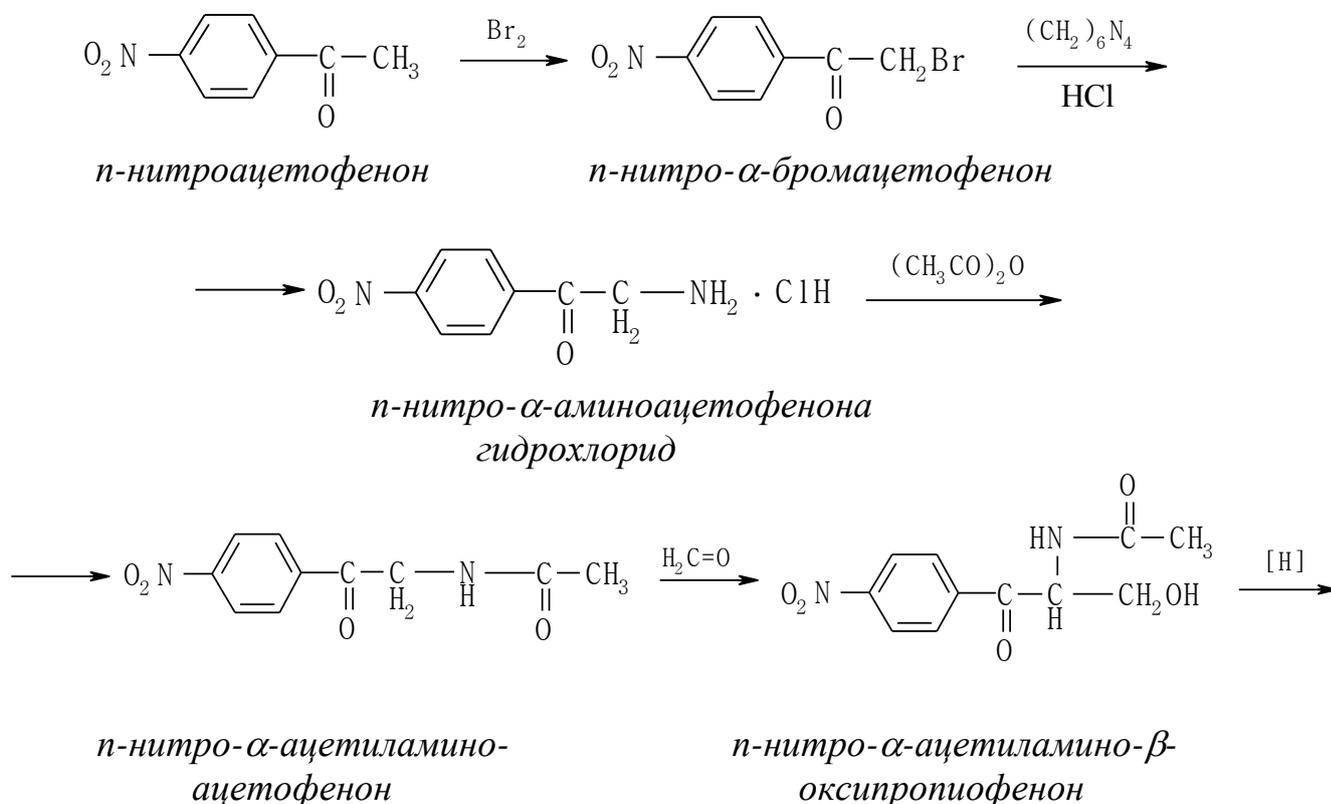
Были получены аналоги, где два атома хлора в ацильной группе были заменены атомами брома (бромамфиникол), а также синтезировали его трихлоруксусное производное.

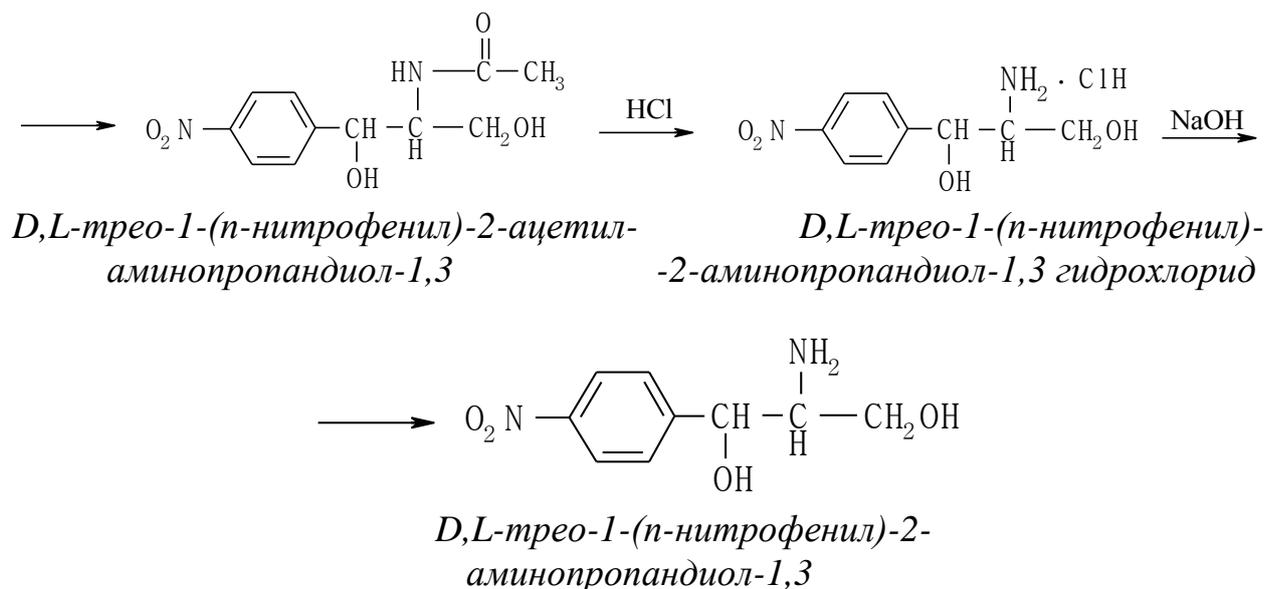
Изменения в алифатической части молекулы хлорамфиникола, приводили к снижению активности, а иногда и к полной потери её. Изменения в ароматической части молекулы не влияли на биологическую активность.

ПОЛУЧЕНИЕ

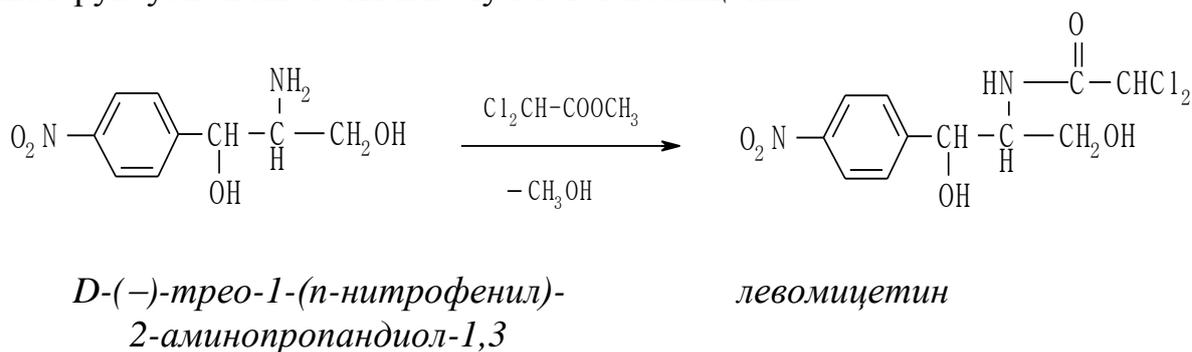
Получают левомицетин синтетическим путем, выделяя на определенных этапах синтеза необходимые изомеры. Из многочисленных методов получения левомицетина наиболее экономичным является метод, основанный на использовании в качестве исходного вещества доступного *n*-нитроацетофена.

Вначале синтезируют так называемое *основание* левомицетина D,L-(1-*n*-нитрофенил)-2-аминопропандиол-1,3:



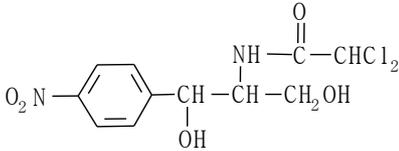
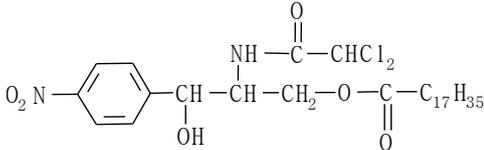
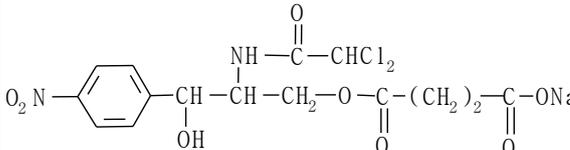


Полученное основание разделяют на оптические изомеры последовательной кристаллизацией из водного раствора или с использованием Д-винной кислоты. Затем на D-(–)-трео-изомер действуют метиловым эфиром дихлоруксусной кислоты и получают левомицетин:



В медицинской практике применяют **левомицетин, левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый**. Препараты представляют собой белые с желтовато-зеленоватым оттенком кристаллические вещества без запаха (табл. 6). Хлорамфиникол кристаллизуется в виде бесцветных игл или пластинок с $T_{\text{пл}} 149,7-150,7$ °С. Левомицетина стеарат отличается от левомицетина отсутствием горького вкуса. Он практически нерастворим в воде. Левомицетин мало растворим в воде, эфире и хлороформе. В отличие от левомицетина и левомицетина стеарата, левомицетина сукцинат очень легко растворим в воде. В этаноле левомицетин легко растворим, левомицетина стеарат и сукцинат – трудно растворимы. Левомицетина сукцинат практически нерастворим в хлороформе, а левомицетина стеарат легко растворим. Во всех растворителях левомицетина стеарат образует мутные растворы.

Свойства препаратов левомицетина

Препарат	Химическая формула	Описание
Laevomycetinum - левомицетин	 <p><i>D-(-)-трео-1-(п-нитрофенил)-2-ди-хлорацетиламинопропандиол-1,3</i></p>	Белый или белый со слабым желтовато-зеленым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 149-153 °С. Удельное вращение от +18 до +21° (5 % раствор в спирте)
Laevomyce-tini stearas – левомицетина стеарат	 <p><i>D-(-)-трео-1-(п-нитрофенил)-2-ди-хлорацетиламинопропандиола-1,3 3-стеарат</i></p>	Белый с желтоватым оттенком порошок без запаха и вкуса. Т. пл. 88-90 °С. Удельное вращение от +15 до +20° (5 % раствор в спирте)
Laevomyce-tini succinas soluble – левомицетина сукцинат растворимый	 <p><i>D-(-)-трео-1-(п-нитрофенил)-2-ди-хлорацетиламинопропандиола-1,3 3-сукцинат натрия</i></p>	Сухая пористая масса белого или с желтовато-зеленым оттенком, со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен. Удельное вращение от -11 до -12,6° (10 % раствор в смеси метанола и соляной кислоты)

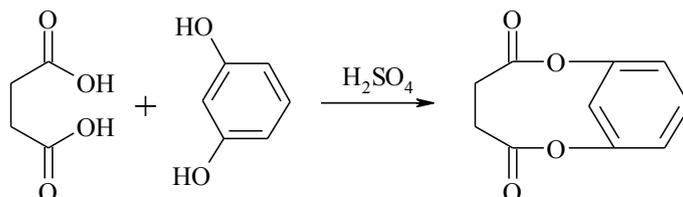
ПОДЛИННОСТЬ

1. Гидролиз.

Реакция гидролиза в щелочной среде лежит в основе испытания подлинности препаратов левомицетина по НД. При нагревании с 15 %-ным раствором гидроксида натрия левомицетин и левомицетина стеарат приобретают желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. При дальнейшем нагревании в щелочной среде образуется кирпично-красный осадок *аци*формы *n*-нитрофенил-пропандиола-1,3. Одновременно ощущается запах аммиака. Фильтрат после подкисления азотной кислотой дает характерную реакцию на хлорид-ионы. Это позволяет подтвердить, что в состав молекулы левомицетина входит нитрофенильный радикал, аминогруппа и ковалентно связанный атом хлора. При щелочном гидролизе образуется “основание” ле-

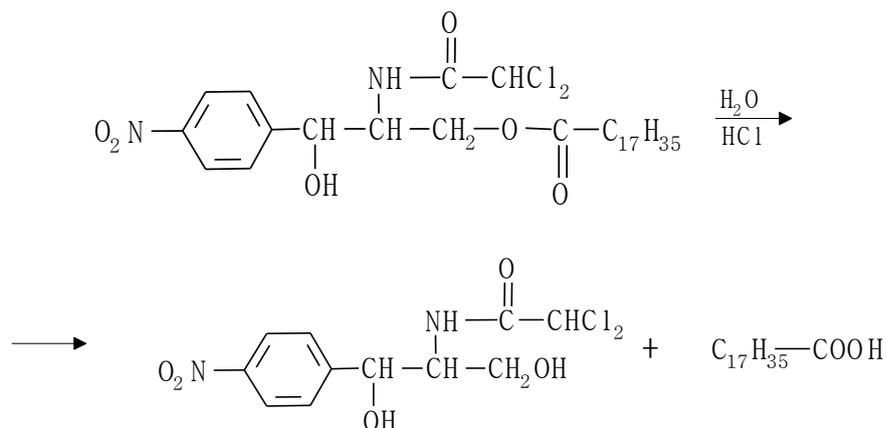
3. Обнаружение янтарной кислоты.

Левомецитина сукцинат идентифицируют по остатку янтарной кислоты, в частности, при нагревании с резорцином и концентрированной серной кислотой. Образуется желтый раствор, который имеет в УФ-свете желтовато-зеленую флуоресценцию. Если вместо резорцина взять гидрохинон, после охлаждения разбавить водой и водный слой проэкстрагировать бензолом, то органический слой приобретает красную окраску.



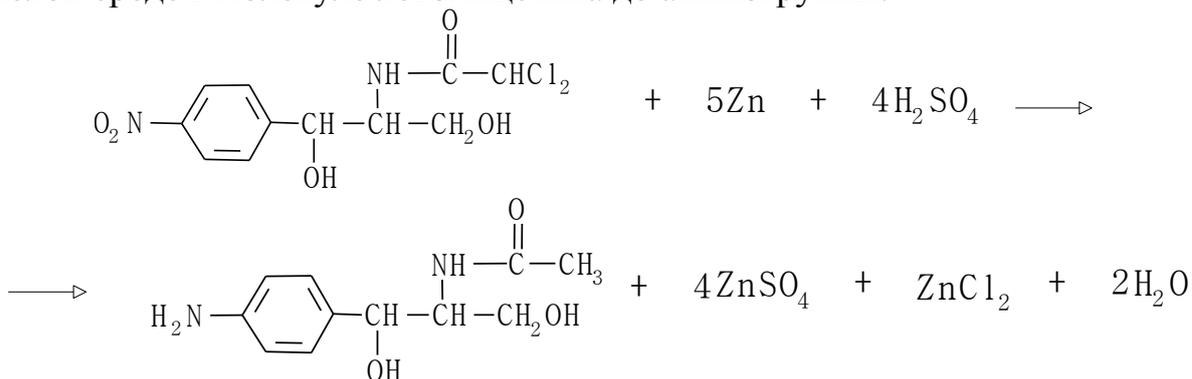
3. Обнаружение стеариновой кислоты.

Левомецитина стеарат является сложным эфиром и поэтому способен гидролизоваться в присутствии концентрированной соляной кислоты при нагревании с образованием стеариновой кислоты, которая всплывает на поверхность в виде маслянистых капель и затвердевает при охлаждении:

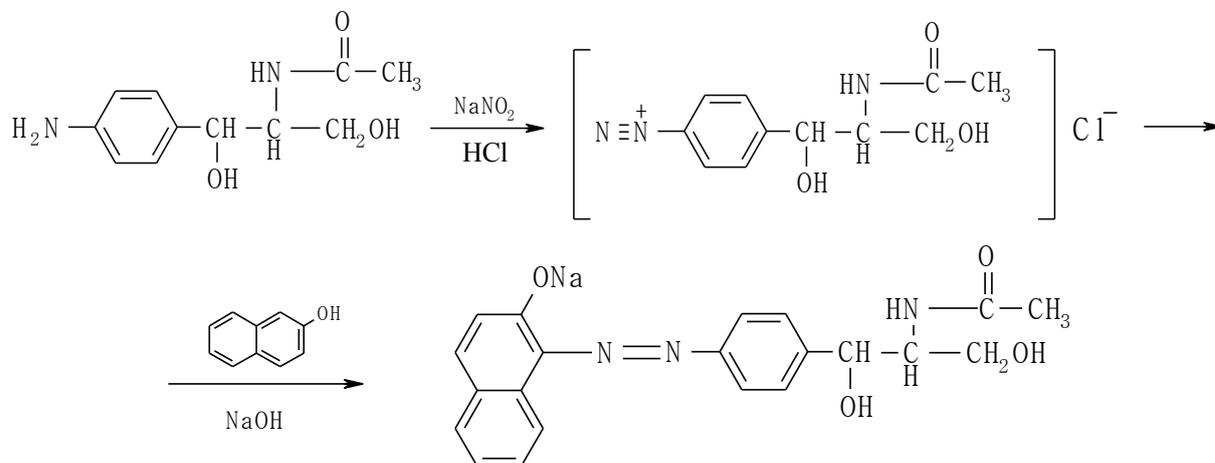


5. Азосочетание.

Многие методы идентификации и количественного определения основаны на предварительном восстановлении нитрогруппы цинковой пылью в кислой среде в молекуле левомецитина до аминогруппы:



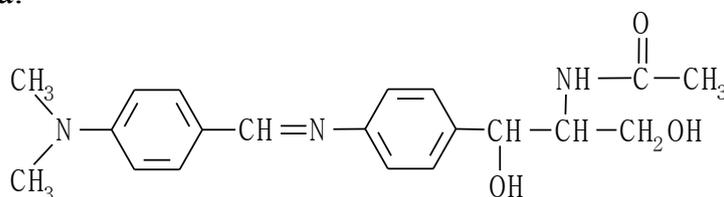
Образовавшийся 1-(*n*-аминофенил)-2-ацетиламинопропандиол-1,3 ди-азотируют и превращают в азокраситель реакцией азосочетания с β -нафтолом, α -нафтиламином или другим амином или фенолом. Например, при взаимодействии с β -нафтолом образуется азокраситель красного цвета:



Методика. К 0,01 г препарата прибавляют 2 мл разведенной соляной кислоты, 0,1 г цинковой пыли и нагревают на кипящей водяной бане 2-3 мин. После охлаждения раствор фильтруют, к фильтрату добавляют 1 мл 0,1 М раствора нитрита натрия, хорошо перемешивают и содержимое пробирки вливают в 1 мл щелочного раствора β -нафтола. Появляется красное окрашивание.

6. Образование оснований Шиффа.

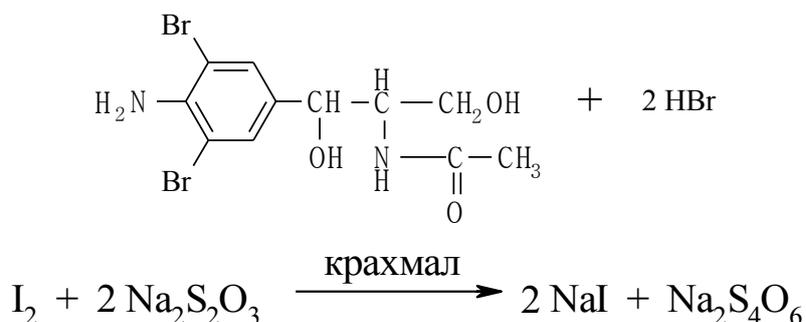
Для идентификации лекарственных веществ, содержащих в молекуле нитрогруппу, используют также испытание, основанное на последовательном восстановлении нитрогруппы цинковой пылью в кислой среде до образования ароматической аминогруппы с последующей ее конденсацией с *n*-диметиламинобензальдегидом до образования окрашенного основания Шиффа. Левомецетин в этих условиях образует основание Шиффа ярко-оранжевого цвета:



КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Нитритометрическое определение

Количественное определение левомецетина по ГФ выполняют нитритометрическим методом после предварительного восстановления в кислой среде цинковой пылью:

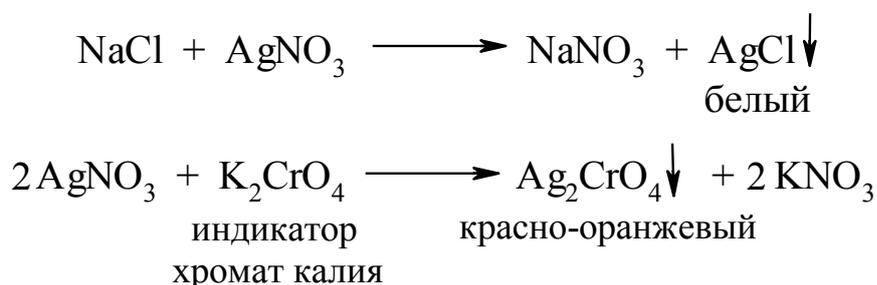


3. Образование комплексного соединения с ионом меди.

Реакция образования *комплексного* соединения левомецетина с ионом меди (II) может быть использована для прямого титрования левомецетина 0,01 М раствором сульфата меди (индикатор – мурексид). (См выше).

4. Аргентометрическое определение.

Используется также *аргентометрическое* определение левомецетина по хлорид-иону, образуемому после окисления препарата пероксидом водорода в щелочной среде, в результате которого образуются две молекулы хлорида натрия, который далее оттитровывается нитратом серебра по методу Мора или Фольгарда. Метод Мора:

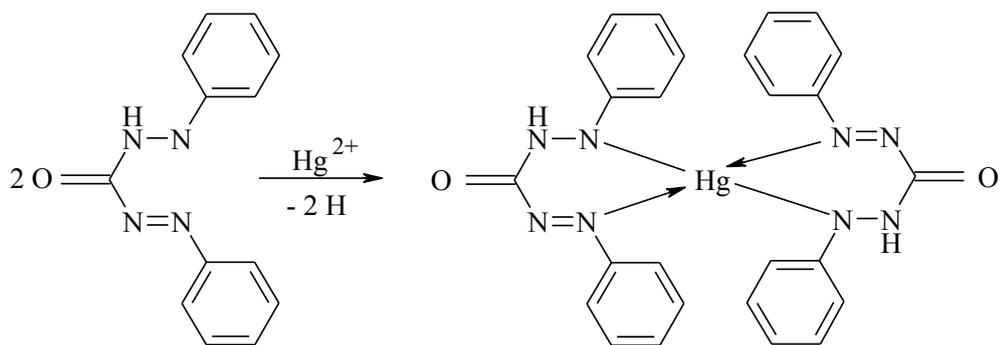


5. Меркуриметрическое определение.

Образующийся после щелочного разложения хлорид натрия можно количественно определить меркуриметрическим титрованием. Этот метод основан на образовании малодиссоциированных соединений ртути (II). Рабочим раствором является нитрат ртути (II).



В эквивалентной точке избыток свободных ионов титранта Hg^{2+} обнаруживают потенциметрически или с помощью индикатора дифенилкарбазона, который образует с ионами ртути (в точке эквивалентности) комплекс синего цвета:



ХРАНЕНИЕ

Хранят левомицетин и его эфиры по списку Б, в хорошо закупоренной таре (левомицетин в банках из оранжевого стекла). Левомицетина сукцинат растворимый - в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре.

ПРИМЕНЕНИЕ

Левомицетин является антибиотиком с более широким спектром действия, чем пенициллин и стрептомицин. Он эффективен в отношении не только многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, риккетсий и спирохет, но и некоторых крупных вирусов.

Левомицетин применяют для лечения брюшного тифа, дизентерии, бруцеллеза, коклюша, пневмонии, различных других инфекционных заболеваний. Левомицетин легко всасывается из желудочно-кишечного тракта, сохраняя при этом свою активность. Это позволяет использовать его для назначения внутрь обычно в дозах 0,5 г 3 - 4 раза в сутки. Местно назначают левомицетин в виде 1 - 10 %-ного линимента для лечения поражений кожи и в виде 0,25 %-ного водного раствора при некоторых глазных заболеваниях. В детской практике применяют менее горький левомицетина стеарат, который в желудочно-кишечном тракте постепенно гидролизуетсся с образованием левомицетина. Показания для применения левомицетина стеарата те же, но поскольку он всасывается медленнее и содержит 51-55 % левомицетина, то дозы препарата соответственно увеличиваются в 2 раза. Левомицетина сукцинат растворимый применяется внутривенно и подкожно 2-3 раза в сутки по 0,5-1,0 г.