

ФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

СОЛОДУНОВА Г.Н.

АМИНОКИСЛОТЫ
АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

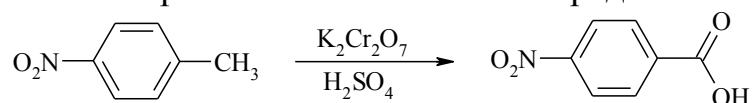
Занятие 14
VI семестр

АМИНОКИСЛОТЫ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

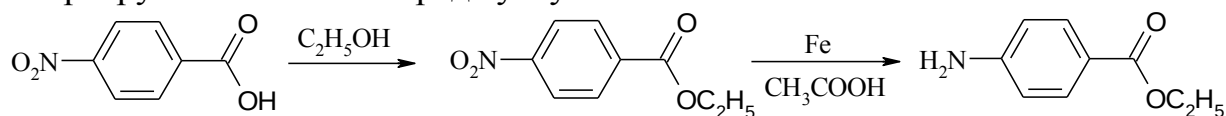
АНЕСТЕЗИН

Получение анестезина

Исходным для синтеза анестезина является *p*-нитро-луол, который окисляется бихроматом калия в кислой среде:



Далее полученная *p*-нитробензойная кислота ацилируется (реакция этерификации) этиловым спиртом с дальнейшим восстановлением нитрогруппы железом в среде уксусной кислоты:



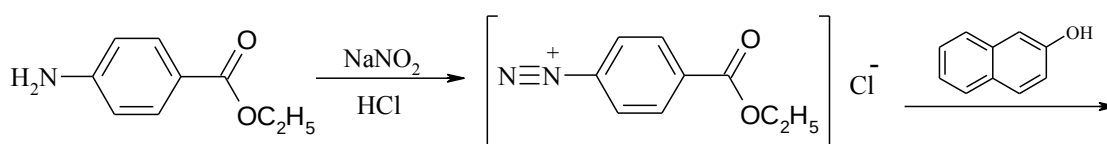
Физические свойства анестезина:

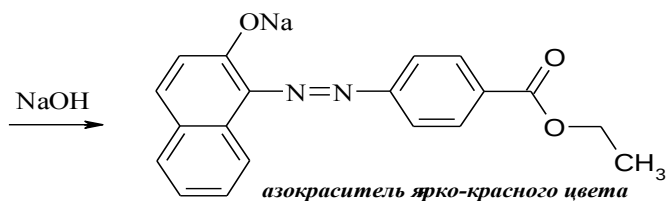
Анестезин представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабогорького вкуса. Температура плавления 89 – 91,5 °С. Мало растворим в воде. Легко растворим в эфире и хлороформе. Очень легко в этаноле.

Идентификация анестезина

1. Образование азокрасителя.

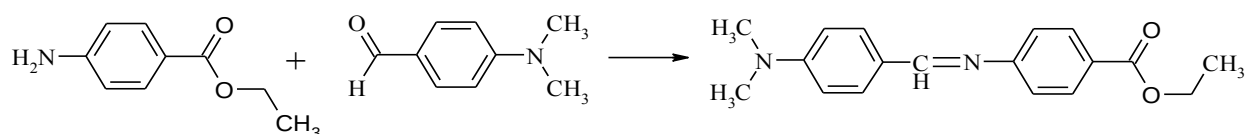
Эта реакция на ароматическую аминогруппу. Сначала препарат диазотируют нитритом натрия в солянокислой среде, а затем азосочетают с β-нафтолом в щелочной среде:





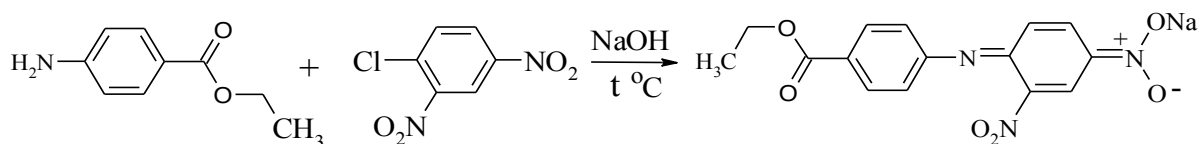
2. Образование основания Шиффа.

При действии на анестезин альдегида, например, *n*-диметиламинобензальдегида в присутствии концентрированной серной кислоты образуется шиффово основание жёлто-оранжевого цвета:



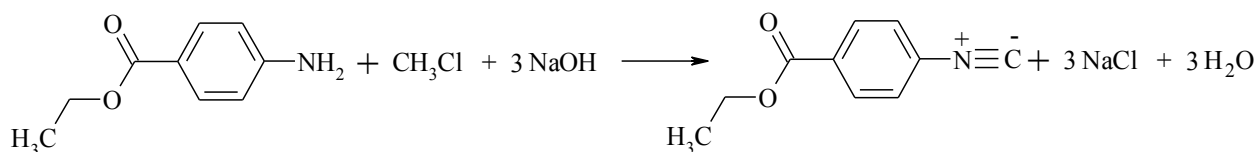
3. Реакция конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом.

Первичные ароматические амины вступают в реакцию конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом, образуя соединение цвиттерион, имеющее хиноидную структуру. Реакция проводится при нагревании в щелочной среде:



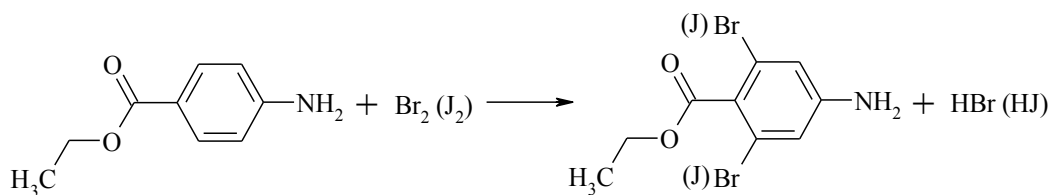
4. Образование изонитрилов.

Под действием хлороформа и спиртового раствора гидроксида натрия первичные ароматические амины образуют изонитрилы



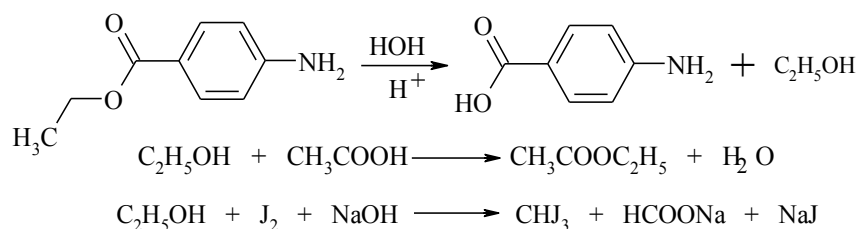
5. Реакции галогенирования (электрофильное замещение).

При действии бромной воды или раствора иода образуются дибром- или диiod-производные, замещённые в ароматическом кольце:



6. Гидролиз и определение продуктов гидролиза.

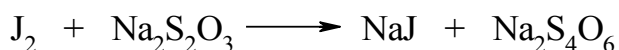
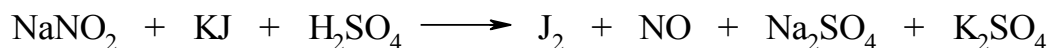
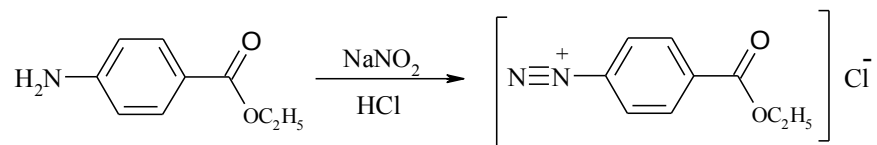
При кипячении анестезина с концентрированной сер-ной кислотой образуется этиловый спирт, который этирифицирую уксусной кислотой, либо проводят иодоформную пробу. В результате реакции образуется этилацетат, имеющий приятный фруктовый запах:



Количественное определение анестезина

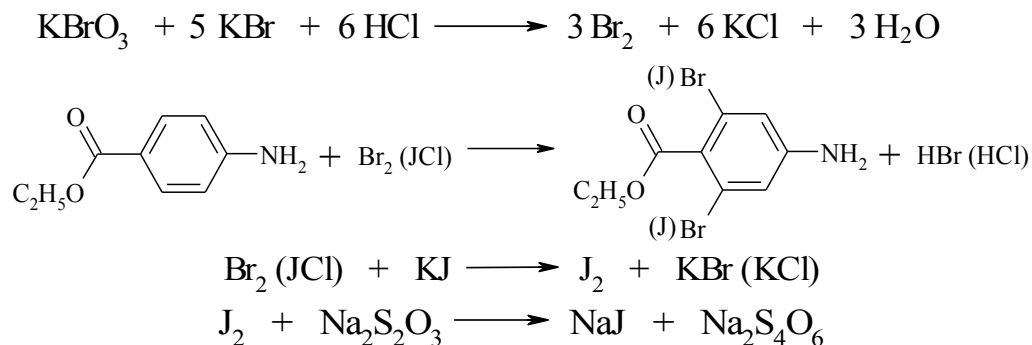
1. Нитритометрическое определение.

При обработке анестезин избытком раствора нитрита натрия в кислой среде образуется соль диазония, а избыток раствора натрия нитрита оттитровывается тиосульфатом натрия в присутствии индикатора крахмала:



2. Броматометрическое определение и иодхлорметрическое определение.

Реакция галогенирования элементарным бромом или монохлоридом иода лежит в основе реакции определения:



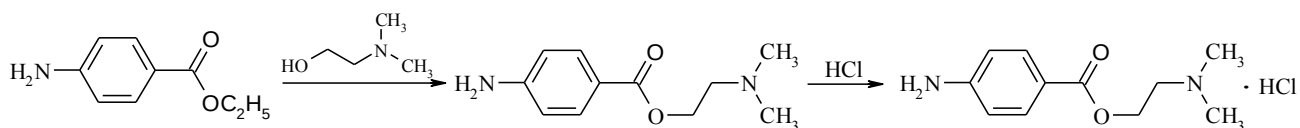
3. Спектрофотометрический метод.

Спектры поглощения анестезина в растворе этилового спирта составляют 292 нм, а в растворе 0,001 М соляной кислоты 285 нм.

ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИД НОВОКАИН

Получение новокаина

Наиболее простой экономичный способ получения новокаина на перэтирфикации анестезина β - диэтиламиноэтанолом в присутствии алкоголята натрия:



Новокаин можно получить подобно анестезину при взаимодействии хлорангидрида *n*-нитробензойной кислоты и β -диэтиламиноэтанола с последующим гидрированием нитрогруппы.

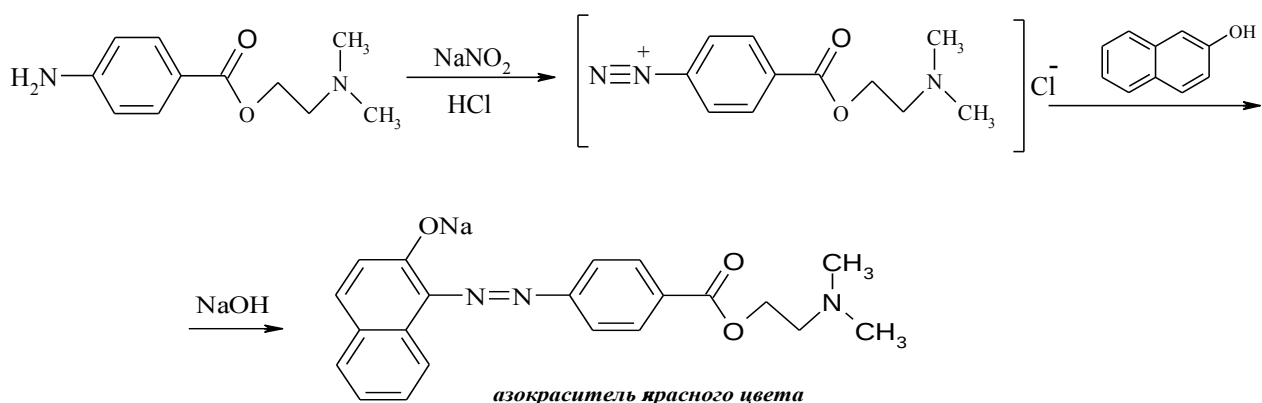
Физические свойства новокаина:

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, $T_{\text{плавления}} 154\text{--}158\text{ }^\circ\text{C}$, очень хорошо растворим в воде, легко в этаноле, мало растворим в хлороформе и практически не растворим в эфире.

Идентификация новокаина

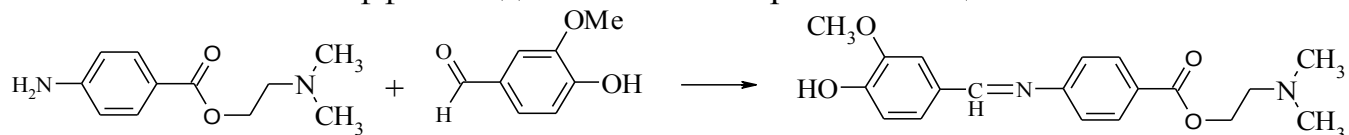
1. Образование азокрасителя.

Новокаин диазотируют нитритом натрия в солянокислой среде с образованием соли диазония, затем проводят реакцию азосочетания с β -нафтолом в щелочной среде:



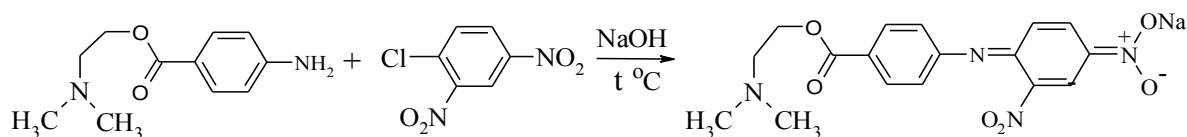
1. Взаимодействие с ароматическими альдегидами.

При действии на новокаин альдегида, например, ванилина в присутствии концентрированной серной кислоты образуется основание Шиффа - соединение жёлто-оранжевого цвета:



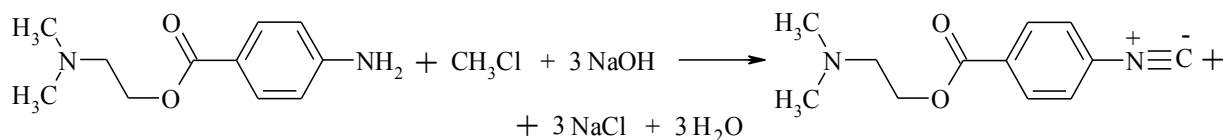
2. Реакция конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом.

Первичные ароматические амины вступают в реакцию конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом, образуя соединение, имеющее хиноидную структуру. Реакция проводится при нагревании в щелочной среде:



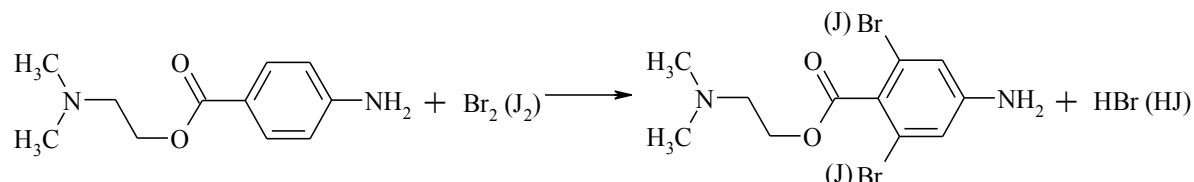
3. Образование изонитрилов.

Под действием хлороформа и спиртового раствора гидроксида натрия первичные ароматические амины образуют изонитрилы



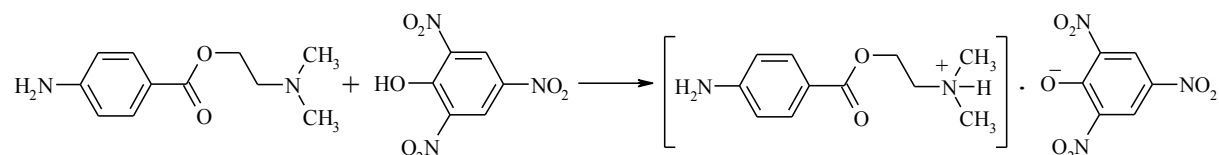
4. Реакции галогенирования (электрофильное замещение).

При действии бромной воды или раствора иода образуются дибром- или диiod-производные, замещённые в ароматическом кольце:



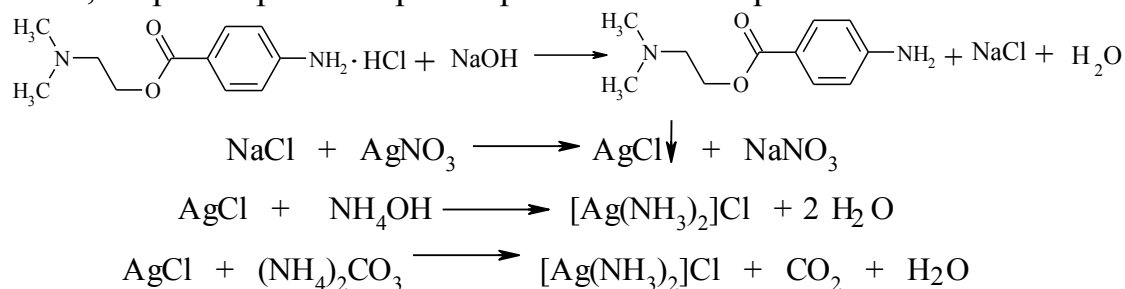
5. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами.

При действии общеалкалоидных реактивов, например, пикриновой кислоты образуется осадок жёлтого цвета:



6. Обнаружение хлорид-ионов:

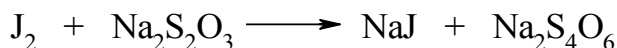
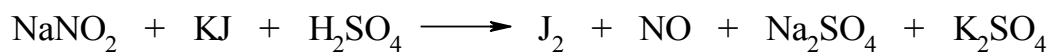
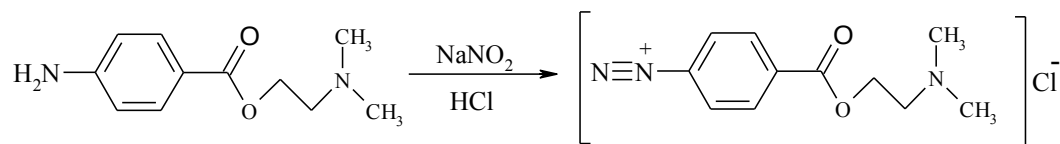
Если в раствор новокаина добавить раствор нитрата серебра, то образуется осадок белого цвета, который не растворяется в азотной кислоте, но растворяется в растворе аммиака и карбоната аммония:



Количественное определение новокаина

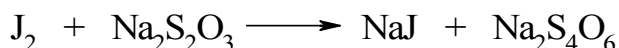
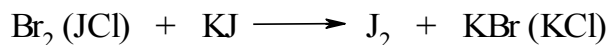
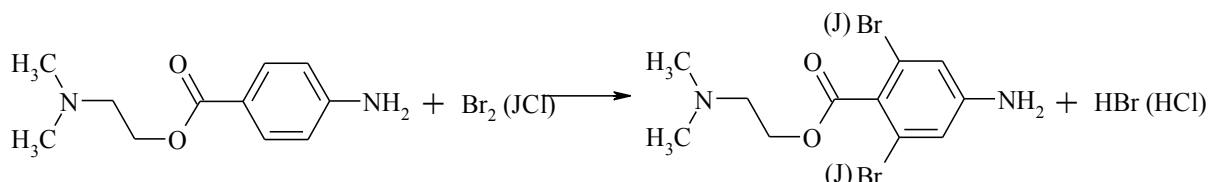
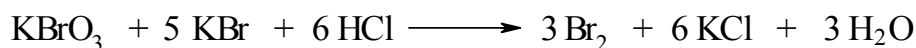
1. Нитритометрическое определение.

В основе этого определения лежит метод обратного титрования. Рабочими растворами являются – нитрит натрия и тиосульфат натрия. Титрование ведётся в присутствии индикатора крахмала:



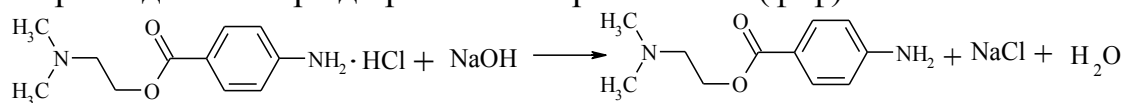
2. Броматометрическое определение и иодхлорметрическое определение.

В основе химизма определения лежит реакция галогенирования элементарным бромом или монохлоридом иода:



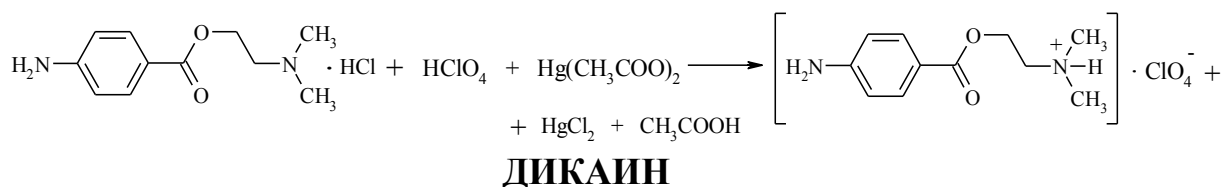
3. Метод нейтрализации.

Препарат растворяют в водноспиртовом растворе и титруют 0,1 н. раствором едкого натра до розового окрашивания (ф-ф):



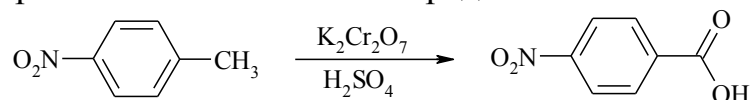
4. Метод неводного титрования.

Титрование ведут в среде уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты (5:15). После нагревания до кипения прибавляют диоксан и ацетат ртути и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в присутствии индикатора – кристаллический фиолетовый:

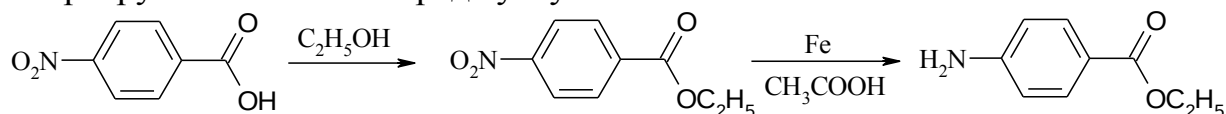


Получение дикаина

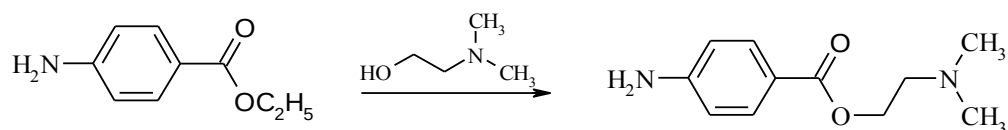
Исходным для синтеза дикаина является *n*-нитротолуол, который окисляется бихроматом калия в кислой среде:



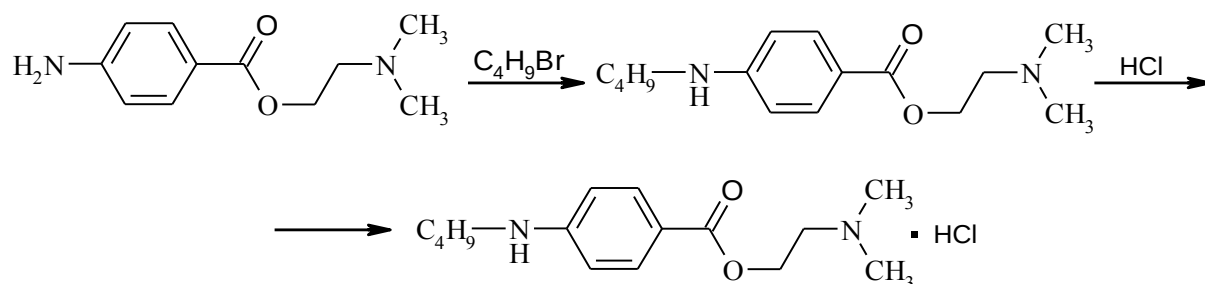
Далее полученная *n*-нитробензойная кислота ацилируется (реакция этерификации) этиловым спиртом с дальнейшим восстановлением нитрогруппы железом в среде уксусной кислоты:



Получившийся анестезин переэтерифицируют β – диэтиламино-этанолом в присутствии алкоголята натрия с образованием новокаина основания:



При действии на новокаин бутилбромидом получаем N-бутил замещённый новокаин, т.е. основание дикаина, который при обработке эквивалентным количеством хлороводородной кислоты получаем препарат тетракаина гидрохлорид (дикаин).



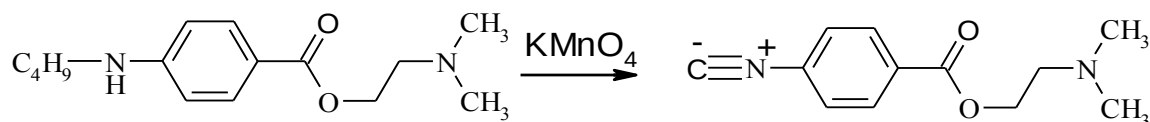
Физические свойства дикаина:

Анестезин представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабогорького вкуса. Температура плавления 147 – 150 °С. Легко растворим в воде. Мало растворим в хлороформе и практически нерастворим в эфире. Очень легко в этаноле.

Идентификация дикаина

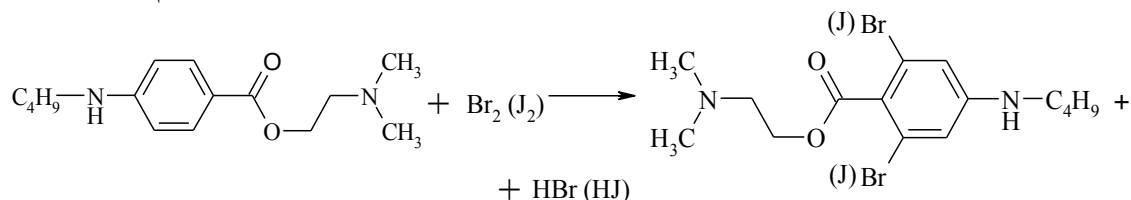
1. Образование изонитрилов.

При нагревании дикаина с 1-2 каплями раствора перманганата или дихромата калия образуется изонитрил, имеющий тошнотворный запах:



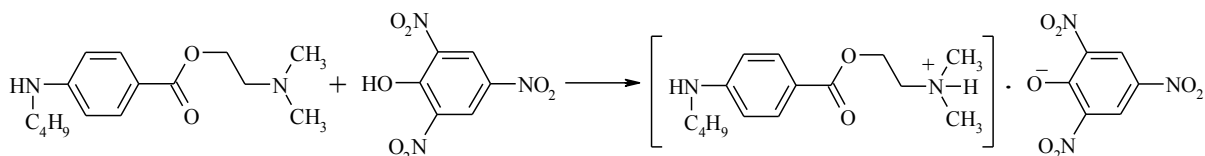
Реакции галогенирования (электрофильное замещение).

При действии бромной воды или раствора иода образуются дибром- или диiodпроизводные, замещённые в ароматическом кольце:



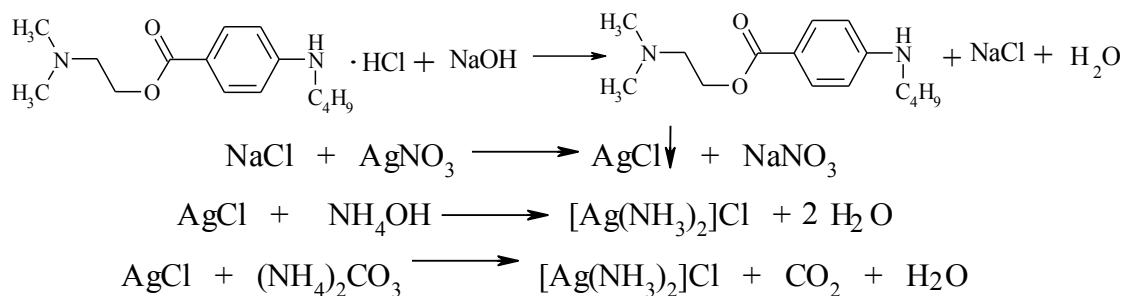
7. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами.

При действии общеалкалоидных реактивов, например, пикриновой кислоты образуется осадок жёлтого цвета:



8. Обнаружение хлорид-ионов:

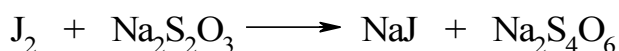
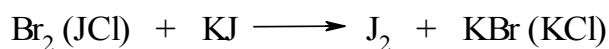
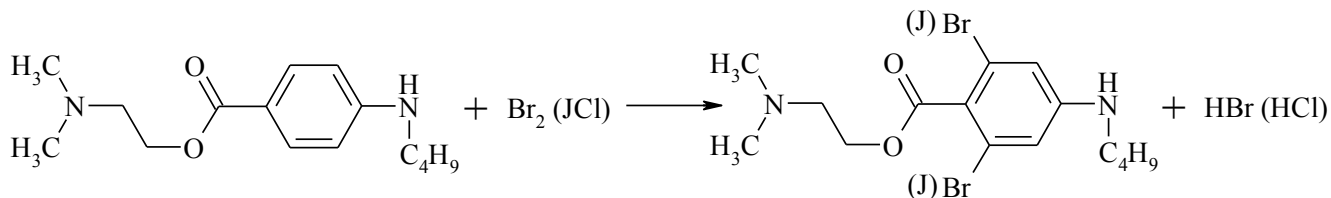
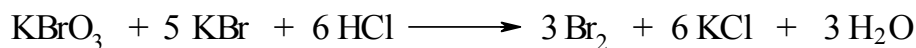
Если в раствор дикаина добавить раствор нитрата серебра, то образуется осадок белого цвета, который не растворяется в азотной кислоте, но растворяется в растворе аммиака и карбоната аммония:



Количественное определение дикаина

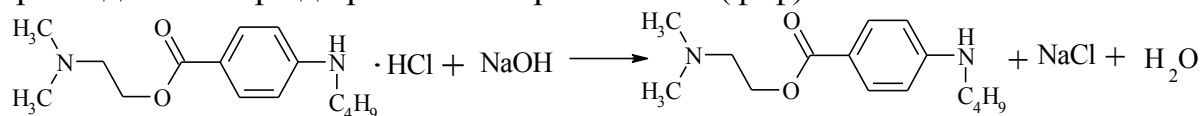
5. Броматометрическое определение и иодхлорметрическое определение.

В основе химизма определения лежит реакция галогенирования молекулярным бромом или монохлоридом иода:



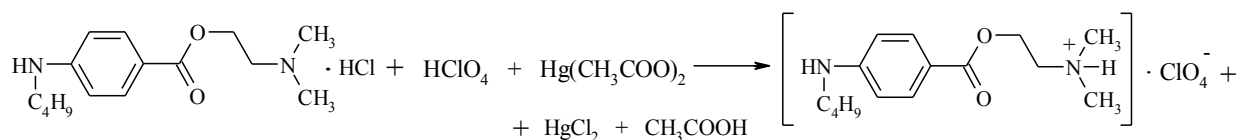
6. Метод нейтрализации.

Препарат растворяют в водноспиртовом растворе и титруют 0,1 н. раствором едкого натра до розового окрашивания (ф-ф):

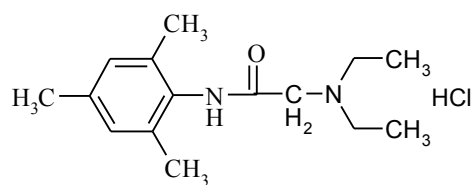


7. Метод неводного титрования.

Титрование ведут в среде уксусного ангидрида и ледяной уксусной кислоты (5:15). После нагревания до кипения прибавляют диоксан и ацетат ртути и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в присутствии индикатора – кристаллический фиолетовый:



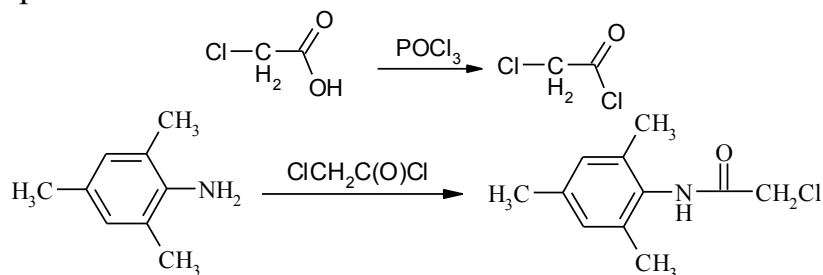
ТРИМЕКАИН



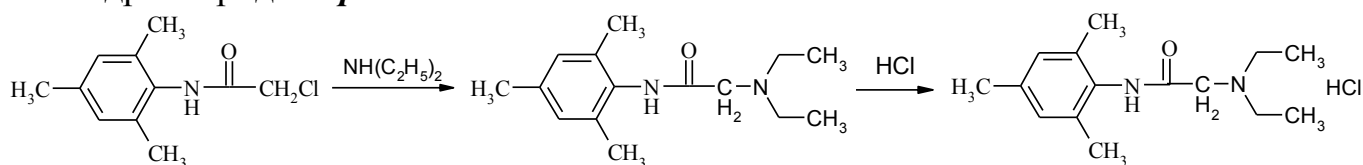
Получение тримекаина гидрохлорида

Исходным для синтеза тимекаина является 2,4,6-триметиланилин, который взаимодействует с хлорацетилхлоридом (получается при

нагревании 4 часа при 70 °С монохлоруксусной кислоты с хлорокисью фосфора) образует 2,4,6-триметил-N-хлорацетанилид. Реакцию проводят при кипячении в течение 3 часов:



Далее, 2,4,6-триметил-N-хлорацетанилид кипятят в толуоле с диэтиламиноом с образованием 2,4,6-триметил-N-диэтиламиноацетанилида, при действии на который спиртовым раствором хлористого водорода получают 2,4,6-триметил-N-диэтиламиноацетанилида гидрохлорид – **тримекаин**:



Физические свойства новокаина:

белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, $T_{\text{плавления}}$ 139–142 °С, очень легко растворим в воде, легко в этаноле, мало растворим в хлороформе и ацетоне.

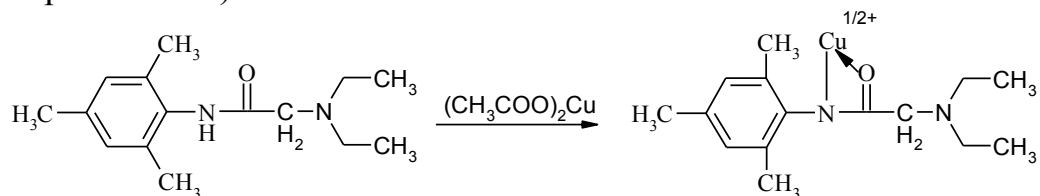
Идентификация Тримекаина

1. ИК-спектры

ИК спектры снимаются в вазелиновом масле в области от 4000 до 700 см^{-1} . Полосы поглощения должны совпадать со спектрами стандартного образца.

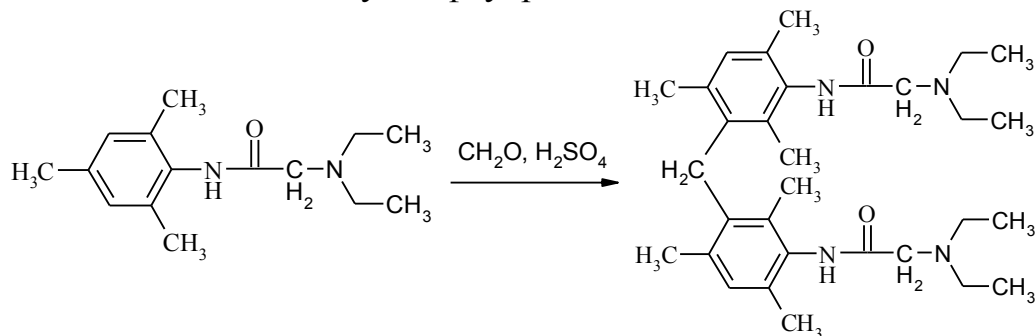
2. Цветная реакция с ацетатом меди

При прибавлении к тримекаину двух капель концентрированной серной кислоты и 1 каплю 1% раствора ацетата меди появляется зелёное окрашивание (с нитратом кобальта – голубое окрашивание):



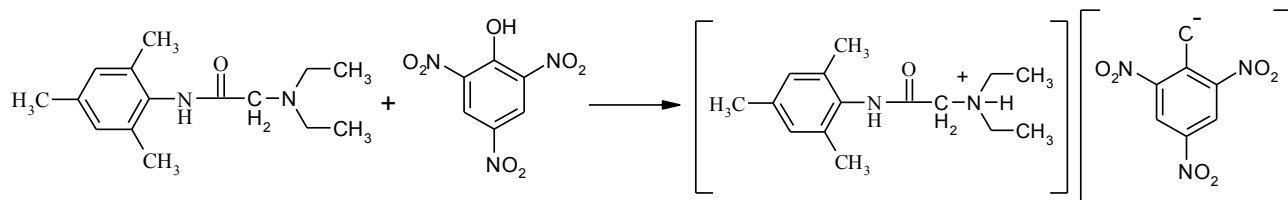
3. Взаимодействие с реактивом Марки

Небольшая масса тримекаина с несколькими каплями реактива Марки при нагревании на водяной бане в течение 10 мин приобретает красное окрашивание. После добавления 10 капель воды появляется голубая флуоресценция:



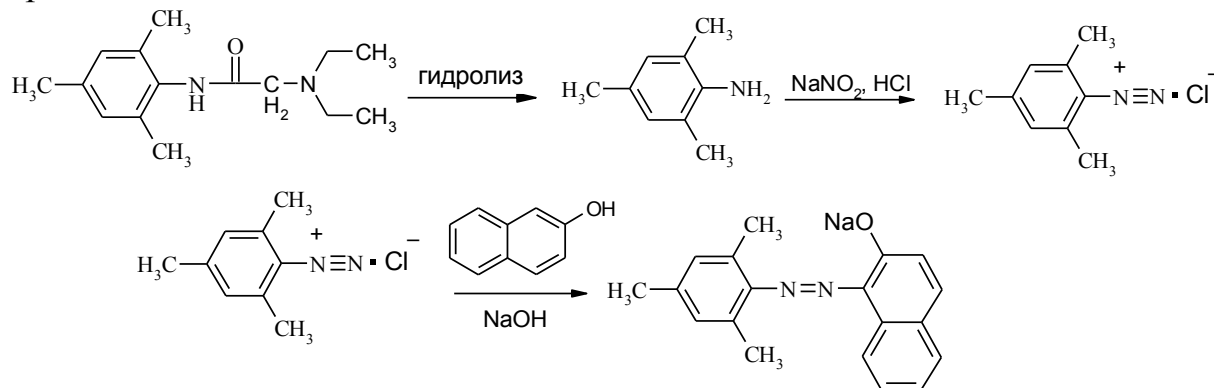
4. Образование пикратов

При действии пикриновой кислоты образуется пикрат тримекаина – осадок жёлтого цвета, имеющий определённую температуру плавления



5. Образование азокрасителя

При нагревании тримекаина с растворами щелочей или кислот образуется 2,4,6-триметиланилин, который вступает в реакции диазотирования и азосочетания с образованием азокрасителя красного цвета:



6. Окисление Тримекаина

При нагревании до 155-165 °С в смеси сульфата меди и H_2SO_4 конц Тримекаин окисляется. После охлаждения и добавления

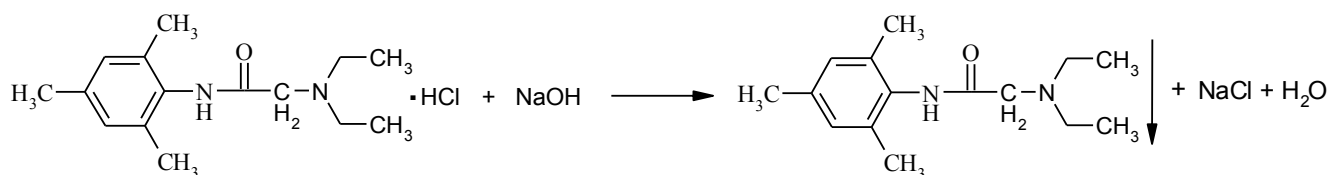
концентрированного раствора аммиака появляется синее окрашивание, а при УФ облучении наблюдается красно-розовая флуоресценция.

7. Микрористаллическая реакция (отличие от дикаина, новокаина, совкаина)

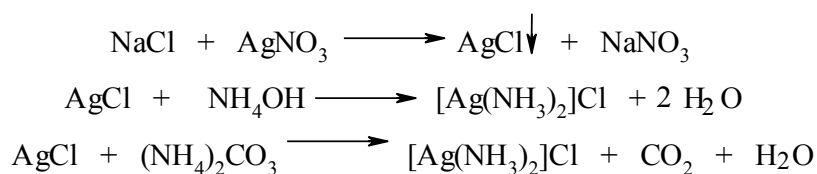
На предметное стекло наносят 1 каплю тримекаина, 1 каплю разведенной серной кислоты, 1 каплю 0,1 N раствора калия бихромата и перемешивают, покачивая стекло. Через 5-10 мин по краям жидкости появляются кристаллы в виде игл, собранных в пучки или веточки.

8. Выделение основания

К раствору препарата в 2-3 мл воды прибавляют 1 мл раствора едкого натра, выделяется осадок белого цвета 2,4,6-диметиланилида диэтиламина уксусной кислоты



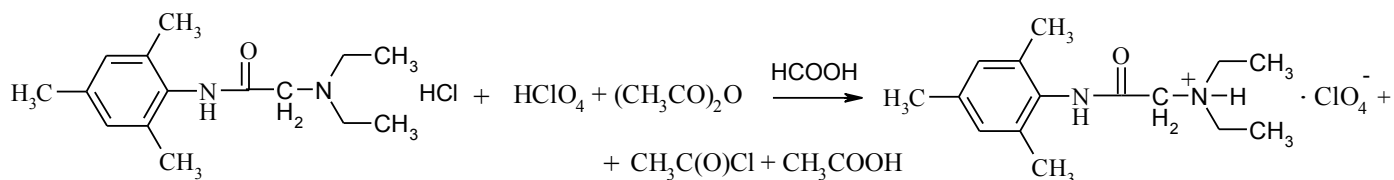
В фильтрате после подкисления разведенной азотной кислотой проводят реакцию на ион хлорида:



Количественное определение тримекаина

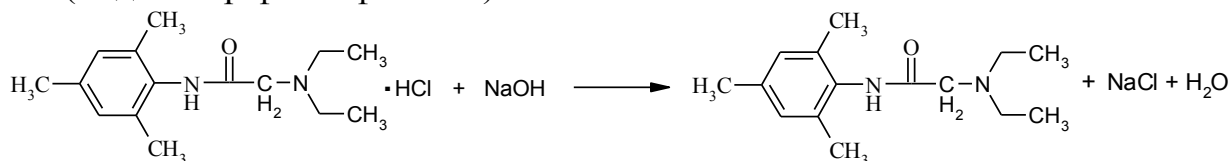
8. Метод неводного титрования

Титрование тримекаина ведут в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:20). После нагревания до кипения прибавляют диоксан и ацетат ртути и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в присутствии индикатора – кристаллический фиолетовый:



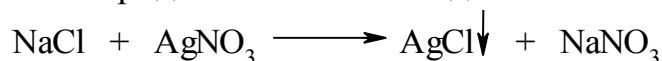
9. Метод нейтрализации

Препарат Тримекаин растворяют в водноспиртовом растворе и титруют 0,1 н. раствором едкого натра до розового окрашивания (индикатор фенолфталеин):



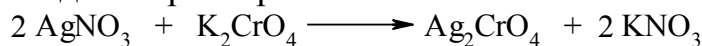
10. Аргентометрия (осадительное титрование)

Аргентометрическое определение Тримекаина основано на определении хлорид-иона после осаждения основания:



а) метод Мора:

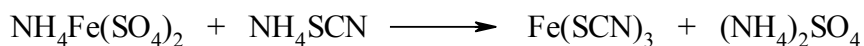
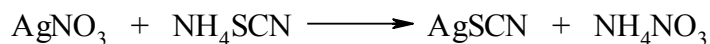
Это прямой способ титрования. Точку эквивалентности определяют индикатором хроматом калия:



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:



11. Спектрофотометрическое определение

Спектрофотометрическое определение ведут в водном растворе при концентрации тримекаина 0,025%. Максимум поглощения при длине волны 260 нм. Идентификация тримекаина по УФ спектру проводится методом сравнения с эталонным образцом в тех же условиях.

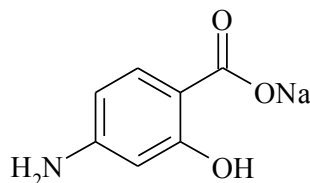
Хранение

Тримекаина гидрохлорид хранят по списку «Б», в сухом месте, плотно укупоренной таре, предохраняющей от действия света, при комнатной температуре. Препарат разрушается даже в отсутствии света во влажной атмосфере и при повышении температуре.

Применение

Тримекаин является активным местноанестезирующим средством. Вызывает быстро наступающую, глубокую, продолжительную, инфильтрационную (0,25-0,5% растворы), проводниковую, перидуральную и спинномозговую анестезию (1-2% растворы). В высоких концентрация: (2-5 %) вызывает и поверхностную анестезию. Более активен, чем новокаин. Малотоксичен.

Натрия *пара*-аминосалицилат

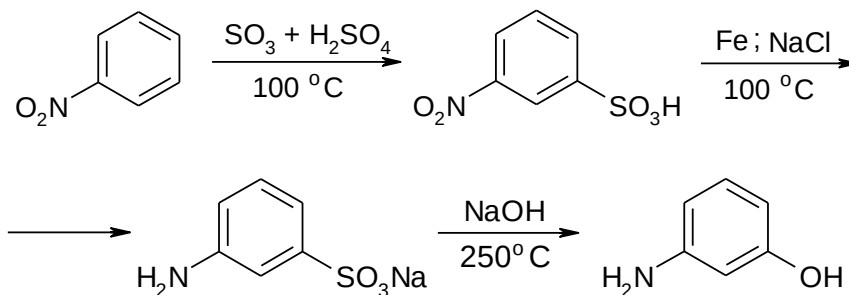


Получение

В химической промышленности Na *п*-аминосалицилат получают в основном путем карбоксилирования *мето*-аминофенола. Синтез протекает в несколько стадий:

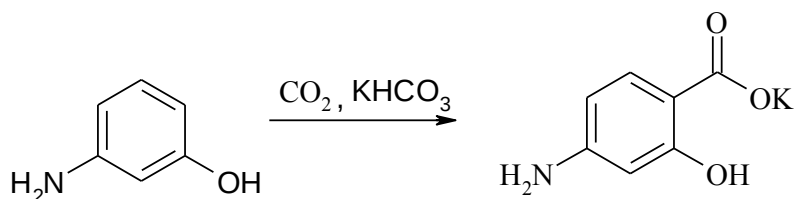
- ✓ Получение *мето*-аминофенола:

Промышленный синтез основан на превращении нитробензола в *мето*-аминофенол через стадии сульфирования нитробензола, восстановления нитро-группы в *мето*-нитробензолсульфокислоте до amino-группы с последующим замещением сульфогруппы на фенольный гидроксил:



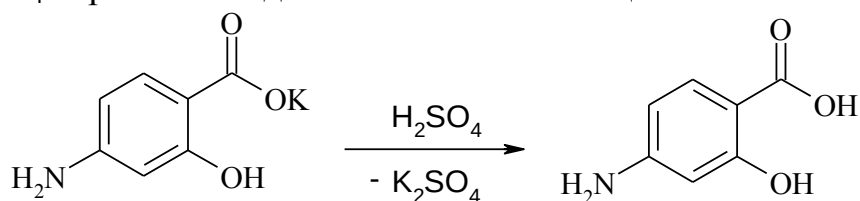
- ✓ Карбоксилирования *мето*-аминофенола реакцией Кольбе-Шмидта:

Процесс карбоксилирования протекает под давлением двуокиси углерода 4,5 – 5 атм, при температуре 103-105 °С. Процесс обратимый, поэтому добавляют калия гидрокарбонат калия.



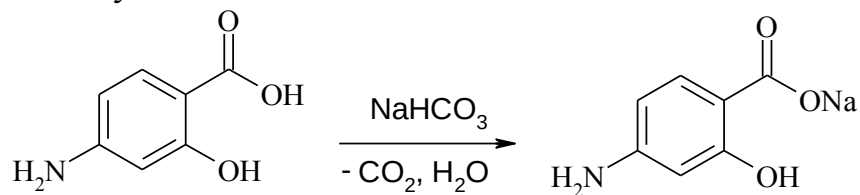
✓ Выделение *p*-аминосалициловой кислоты (ПАСК):

Раствор *p*-аминосалицилата калия, очищенный от смол и органических примесей обрабатывают на холоду 50% раствором H_2SO_4 . При этом выделяется *p*-аминосалициловая кислота.



✓ Получение *p*-аминосалицилата натрия:

Полученную кислоту отфильтровывают, отмывают водой от SO_4^{2-} и обрабатывают гидрокарбонатом натрия, подогревая реакционную смесь до 55°C :



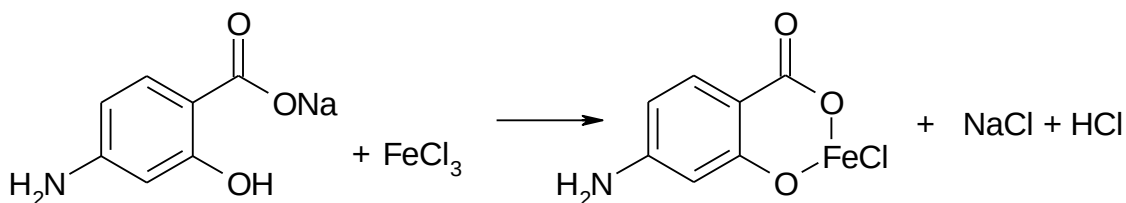
Физические свойства

Натрия *p*-аминосалицилат – мелкокристаллический порошок, белого цвета с желтоватым или розоватым оттенком, без запаха. Хорошо растворяется в воде, трудно – в спирте. ПАСК неустойчива, декарбоксилируется при 70°C , а соли её при 80°C , поэтому растворы солей стерилизовать нагреванием нельзя.

Подлинность

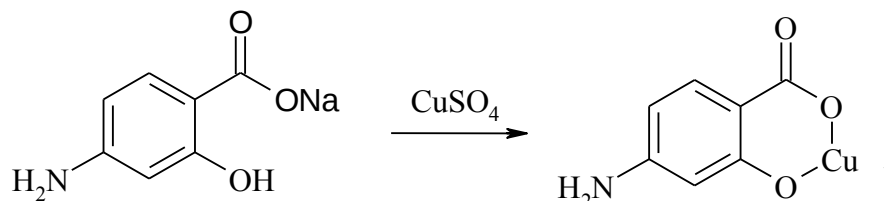
1. Реакция на фенольный гидроксил – взаимодействие с FeCl_3 .

Натрия *p*-аминосалицилат дает характерную реакцию с раствором хлорида железа (III); при их взаимодействии образуется окрашенный в фиолетовый цвет *para*-аминосалицилат железа (III)



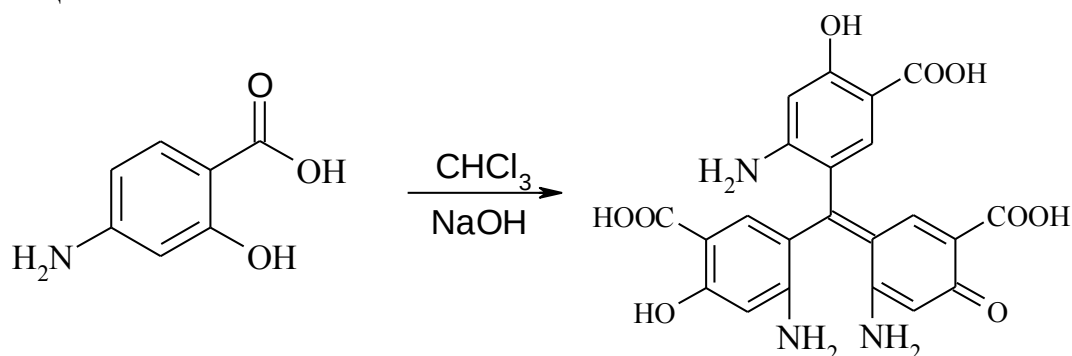
2. Образование цветных солей тяжелых металлов.

Вступает в реакции с другими солями тяжелых металлов. При взаимодействии с раствором нитрата серебра образуются осадки белого цвета. С раствором сульфата меди натрия *пара*-аминосалицилат образует травенисто-зеленого цвета *пара*-аминосалицилат меди:



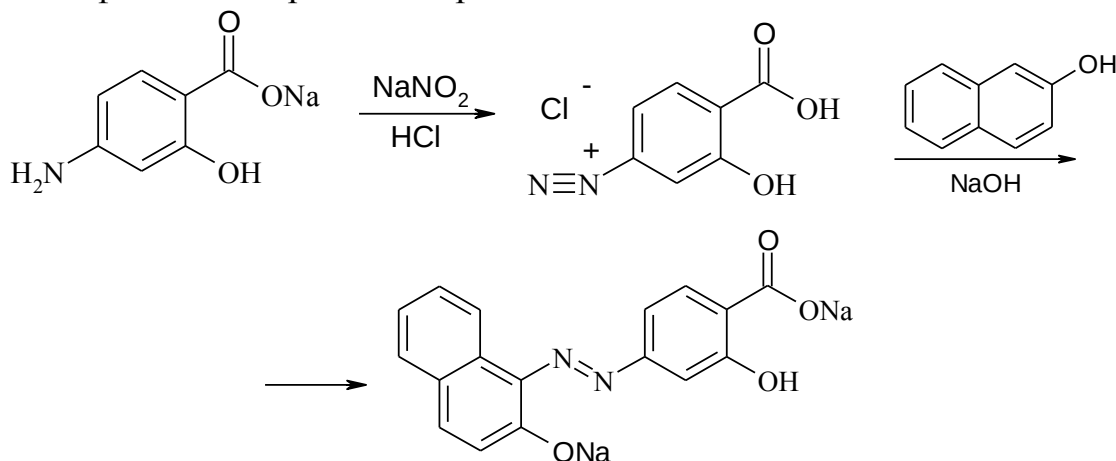
3. Образование ауринового красителя.

Натрия *пара*-аминосалицилат образует окрашенное в желтый цвет соединение (ауриновый краситель) при действии хлороформа и щёлочи:



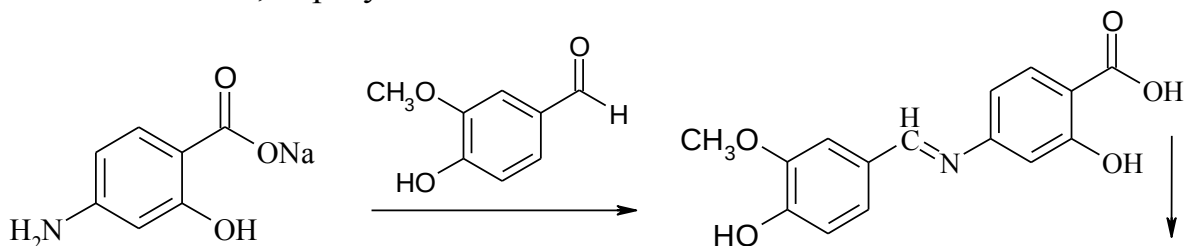
4. Образование азокрасителя.

Натрия *n*-аминосалицилат, имея незамещенную первичную ароматическую аминогруппу. После диазотирования образует с β -нафтолом азокраситель красного цвета:



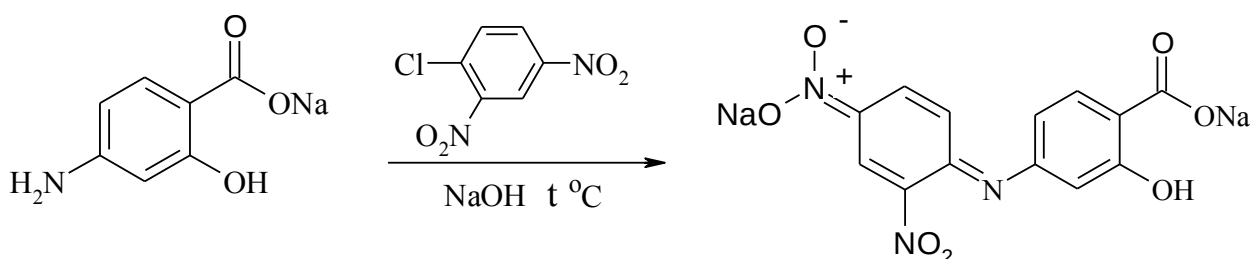
5. Образование Шифовых оснований.

При конденсации с ароматическим альдегидом, например ванилином, образуется осадок желтого цвета:



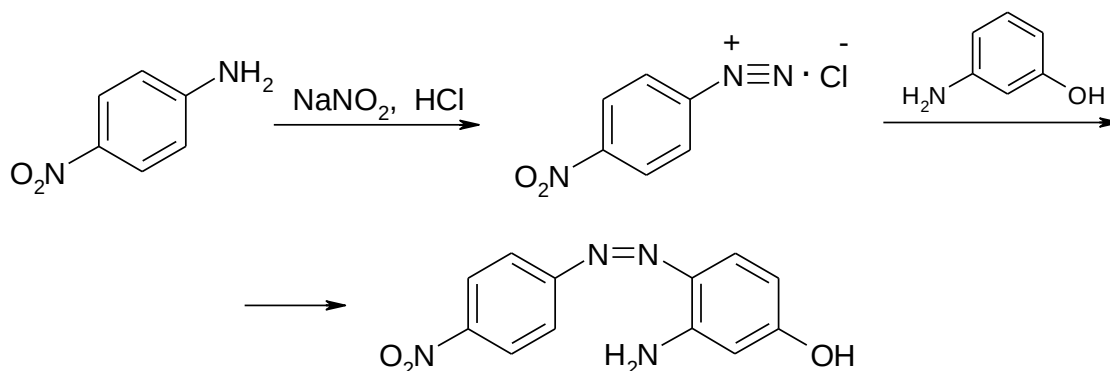
6. Взаимодействие с 2,4 динитрохлорбензолом.

При конденсации с 2,4 динитрохлорбензлом образуется хиноидное соединение желтого цвета:



Доброкачественность

Нежелательной примесью является *мето*-аминофенол, поскольку он является исходным продуктом в синтезе натрия *п*-аминосалицилата. Эта примесь определяется реакцией образования азокрасителя при добавлении *п*-нитроанилина и натрия нитрита в кислой среде:



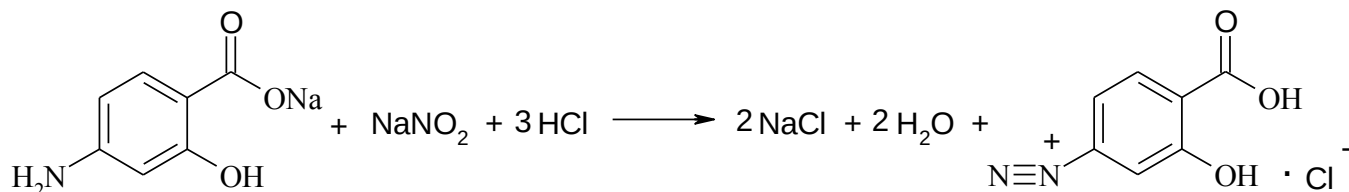
Полученная окраска не должна превышать окраски азокрасителя, полученного из эталонного раствора *м*-аминофенола.

Количественное определение

1. Нитритометрический метод.

ФС рекомендует количественно определять нитритометрией с внешним индикатором. Химизм – образование соли диазония при действии нитрита натрия в кислой среде на натрия *п*-

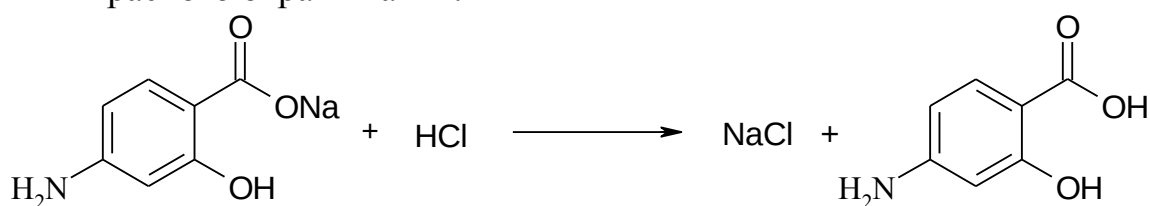
аминосалицилат:



В точке эквивалентности лишняя капля рабочего раствора натрия нитрита окрашивает йодокрахмальную бумагу в синий цвет.

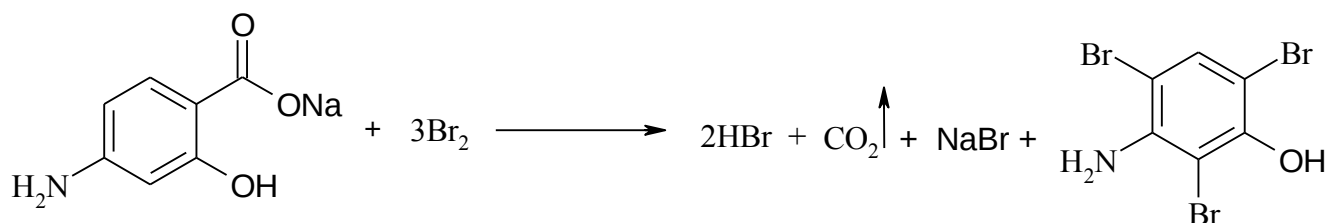
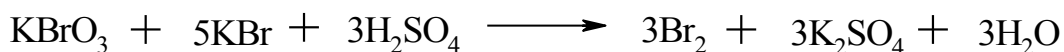
2. Метод нейтрализации.

Препарат растворяют в спирте, и титруют с индикатором метиловым оранжевым 0,1 н. раствором соляной кислоты до красного окрашивания.

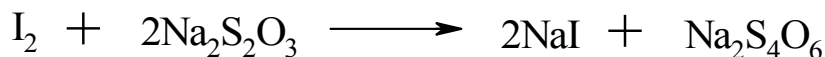
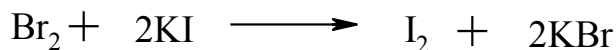


3. Броматометрический метод.

В раствор натрия *n*-аминосалицилата добавляют избыток титрованного раствора бромата калия в присутствии бромида калия в кислой среде. Выделившийся бром бромнрует препарат:



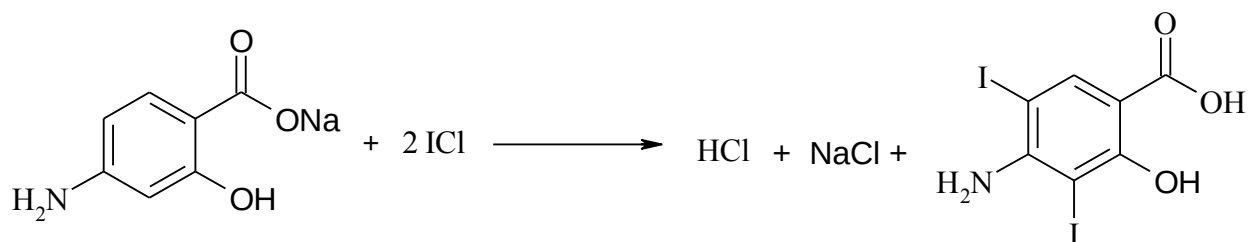
Избыток брома определяют иодометрическим методом:



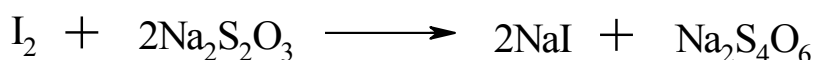
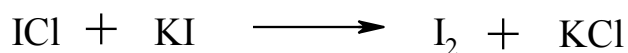
Индикатор – крахмал, в точке эквивалентности раствор, окрашенный в синий цвет, обесцвечивается.

4. Йодхлорометрический метод

Основан на иодировании натрия *n*-аминосалицилата в *орто*- и *пара*-положения относительно фенольного гидроксила до дииодпроизводных:



Затем прибавляют 10 %-ный раствор иодида калия, который взаимодействует с избытком иодмоноклорида и выделившийся иод оттитровывают 0,1 М раствором тиосульфата натрия:



Хранение

Натрия *n*-аминосалицилата в сухо месте, в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение

Натрия *n*-аминосалицилат обладает бактериостатической активностью в отношении макобактерий и относится к противотуберкулезным препаратам. Применяют при различных формах туберкулеза. При применении могут наблюдаться побочные реакции: аллергическая сыпь, желудочно-кишечные расстройства. Поэтому одновременно с препаратом назначают противогистаминные препараты, CaCl_2 , KCl , кислоту аскорбиновую.