

**МИНИСТЕРСТВО ПРОСВЕЩЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО «ЛГПУ»)**

Кафедра химии и биохимии

И. В. Дяченко, С. М. Сукач, А. А. Перепечай

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**Учебное пособие
для студентов очной формы обучения
по направлению подготовки 04.03.01 Химия**

3-е издание, переработанное, дополненное, исправленное

**Луганск
Издательство ЛГПУ
2024**

УДК 661.12:615.01(075.8)

ББК 35.66-1я73+52.817я73

Д99

Р е ц е н з е н т ы :

Кривоколыско С. Г. – заведующий кафедрой химии и инновационных химических технологий ФГБОУ ВО «ЛГУ им. В Даля», доктор химических наук, профессор;

Сараева Т. А. – доцент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», кандидат химических наук, доцент;

Полупаненко Е. Г. – доцент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», кандидат педагогических наук, доцент.

Дяченко, И. В., Сукач, С. М., Перепечай, А. А.

Д99 Фармацевтическая химия : учеб. пособие для студентов / И. В. Дяченко; С. М. Сукач, А. А. Перепечай. – 3-е изд., перераб., доп. и испр. ФГБОУ ВО «ЛГПУ». – Луганск : Издательство ЛГПУ, 2024. – 128 с.

В учебном пособии представлены сведения о лекарственных препаратах, применяемых в современной медицинской практике, отражены новейшие достижения в создании новых лекарств и в изучении механизма их действия.

Учебное пособие структурировано в соответствии с разделами учебной программы дисциплины «Фармацевтическая химия» и предназначено для выполнения лабораторных и самостоятельных работ обучающихся по направлению подготовки 04.03.01 Химия (очная форма обучения); может быть полезно для врачей, работников аптек, специалистов фармацевтической химии.

УДК 661.12:615.01(075.8)

ББК 35.66-1я73+52.817я73

*Рекомендовано Ученым советом ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
в качестве учебного пособия для студентов очной формы обучения,
обучающихся по направлению подготовки 04.03.01 Химия
(3-е изд., перераб., доп. и испр.)
(протокол № 13 от 31.05.2024 г.)*

© Дяченко И. В., Сукач С. М., Перепечай А. А., 2024

© ФГБОУ ВО «ЛГПУ», 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Лабораторная работа № 1. Физико-химические методы исследования лекарственных препаратов	7
Лабораторная работа № 2. Общие методы введения функциональных групп и модификации молекул	13
Лабораторная работа № 3. Реакции циклизации	15
Лабораторная работа № 4. Неорганические фармацевтические препараты.....	18
Лабораторная работа № 5. Ациклические и карбоциклические фармацевтические препараты	24
Лабораторная работа № 6. Стероидные гормоны и их синтетические заменители	35
Лабораторная работа № 7. Гетероциклические лекарственные препараты: производные фурана, бензофурана, пирана и бензопирана	45
Лабораторная работа № 8. Производные тиазола и тиазолидина. Антибиотики-пенициллины.....	55
Лабораторная работа № 9. Антибиотики-цефалоспорины.....	61
Лабораторная работа № 10. Производные фенотиазина	65
Лабораторная работа № 11. Производные бензотиазина, этиленимина и пирролидина	68
Лабораторная работа № 12. Производные индола и изоиндола..	72
Лабораторная работа № 13. Производные имидазола, бензимидазола и сиднонимина.....	76
Лабораторная работа № 14. Производные пиразолидина и пиразолона	79
Лабораторная работа № 15. Производные пиридина	84
Лабораторная работа № 16. Производные тропана и хинуклидина	89
Лабораторная работа № 17. Производные хинолина и изохинолина.....	94
Лабораторная работа № 18. Производные пиримидина и хиназолина	99

Лабораторная работа № 19. Производные пурина, пиперазина и птеридина.....	102
Лабораторная работа № 20. Дибензоазепины и бензодиазепины как лекарственные средства.....	107
Лабораторная работа № 21. Проблемы создания современных лекарственных средств и лекарственные препараты из природного сырья.....	111
Заключение	116
Список рекомендованной литературы	116
Приложения	119
Приложение А. Реактивы в фармацевтической химии и методики их приготовления	119
Приложение Б. Структуры веществ по темам	121
Приложение В. Пути биогенеза холестерина в организме	125
Приложение Г. Синтез производных пурина.....	126
Приложение Д. Перечень тем рефератов	127

Введение

Специалист-химик должен свободно ориентироваться в большом разнообразии лекарственных средств отечественного и зарубежного производства; знать особенности их действия, связанного с фармакологическими группами, имеющимися в молекулах; уметь квалифицированно использовать современные методы физико-химических исследований для анализа лекарств.

Эти специализированные знания формируются у студентов очной формы обучения по направлению подготовки 04.03.01 Химия на лабораторных занятиях и при выполнении самостоятельных работ по фармацевтической химии. Преподавание дисциплины базируется на знаниях, полученных студентами при изучении неорганической, органической, биоорганической, аналитической, физической и биологической химии, физико-химических методов исследования. Учебное пособие структурировано в соответствии с разделами учебной программы дисциплины «Фармацевтическая химия» и предусматривает усвоение системы знаний по химии основных неорганических и органических фармацевтических соединений и лекарственных средств, в которых закодировано большое количество информации, связанной с наличием фармакофоров и аналитико-функциональных групп.

Содержание учебного пособия представлено тематическими занятиями, каждое из которых включает: 1) перечень программных вопросов; 2) указания к теоретической подготовке; 3) методики выполнения экспериментальных работ (лабораторный практикум); 4) задания для самостоятельной работы. В Приложении А указаны именные реактивы, необходимые для выполнения теоретических задач и исследования лекарственных препаратов. Отдельные темы курса выносятся на самостоятельное углубленное изучение (перечень тем рефератов приведен в Приложении Е).

Порядок подготовки и оформления лабораторного занятия следующий:

1. Изучить программные вопросы по соответствующей теме, для этого использовать рекомендованную литературу.

2. Выполнить упражнения и предоставить письменные ответы на задания для самостоятельной работы.

3. Ознакомиться с заданиями лабораторного практикума. Выполнить опыты, результаты занести в таблицу:

Название и формула фармацевтического препарата	Форма выпуска и органолептические качества препарата	Качественные реакции	Фармакологическое действие
1	2	3	4

В первом столбце необходимо указывать названия веществ: систематическое IUPAC, тривиальное и торговое.

Во втором столбце указывается количество препарата в одной таблетке и внешний вид таблеток (если это порошок – указывается доза и цвет порошка).

В третьем столбце записываются уравнения реакций и внешние изменения проводимых реакций – изменение цвета, появление запаха, выделение тепла, газа и тому подобное.

В четвертом столбце указывается основное фармакологическое действие (лечебное, желательное) и побочное (второстепенное, нежелательное).

4. Сделать выводы.

Формы контроля по дисциплине «Фармацевтическая химия» – групповое собеседование по вопросам теоретической подготовки, индивидуальная защита выполненных экспериментальных работ, письменное представление результатов опытов и заданий для самостоятельной работы, коллоквиумы по темам реферативной работы, письменные контрольные работы.

Критерии оценивания: оценивается качество подготовки, полнота и правильность выполнения лабораторных, письменных контрольных, реферативных и самостоятельных работ. Оценке «5» (А) соответствует выполнение более 90% всех видов работ, «4» (В, С) – от 75 до 89%, «3» (D, E) – от 50 до 74%.

Лабораторная работа № 1

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Программные вопросы

Фармацевтическая химия. Предмет и методы фармацевтической химии.

Оптические методы исследования веществ. Физические основы и методы исследования инфракрасного излучения. Характерные или групповые колебания. Валентные и деформационные колебания. Симметричные и антисимметричные колебания. Проявление групп в ИК-спектре: $\text{—C}\equiv\text{N}$, >C=O , —SH , —OH , —NH_2 , —COOR . Влияние двойных связей и других факторов на положение полосы поглощения функциональных групп. Растворители в ИК-спектроскопии.

Сущность УФ-спектроскопии. Правила, которые определяют условия запрета поглощения в спектре (4 правила). Поглощение алифатических насыщенных и ненасыщенных соединений. Проявление карбонильных соединений в УФ-спектрах. Группы с кратными связями: $\text{—C}\equiv\text{N}$, —N=O , —N=N— , >S=O . Ароматические и гетероциклические соединения в УФ-спектрах.

ЯМР-спектроскопия. Магнитные моменты ядер. Протонный магнитный резонанс. Химический сдвиг. Сильное и слабое поля. Спин-спиновое взаимодействие. Взаимодействие через пространство. Двумерная ЯМР-спектроскопия.

Рефрактометрия. Методика и приборы рефрактометрического анализа.

Поляриметрический метод анализа. Вращение плоскости поляризации света. Анализ антибиотиков с помощью поляриметрии.

Фотометрия и фотоколориметрия.

Хроматография. Основные типы хроматографии.

Потенциометрия и полярография. Строение потенциометрических приборов.

Растворимость. Растворители в фармацевтической химии.

Химические методы исследования. Реакции на функциональные группы, анионы и катионы.

Теоретическая подготовка

Инфракрасная спектроскопия исследует поглощения электромагнитных волн веществом в полосе от 5000 до 200 см^{-1} (нм). В качестве кюветы используют вещества, которые прозрачны для ИК-лучей – KBr, NaCl, CaF₂, BaF₂, TiCl₄, AgCl.

Чаще всего исследования ведутся в фундаментальной области, где проявляется значительная часть информационно важных колебаний. Методом ИК-спектроскопии можно исследовать газы, жидкости, твердые вещества или растворы. При исследовании газов используют специальные кюветы с длинным путем для ИК-луча. Твердые вещества – в парафиновом масле или в таблетках KBr, которые формируют специальным прессом (см. рис. 1).

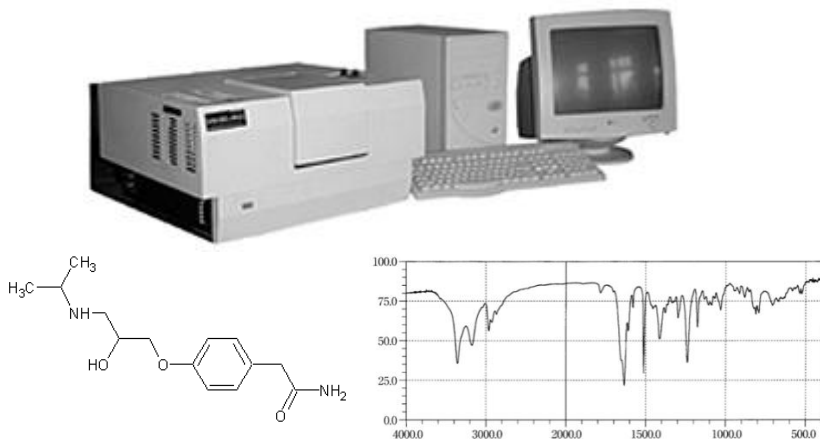


Рис. 1. Прибор для инфракрасных исследований «ИКС-40» и инфракрасный спектр атенолола

Ультрафиолетовые спектры связанные с электронными переходами несвязанных n -электронов и π -электронов. Источником излучения служат разнообразные лампы видимого и ультрафиолетового диапазона. В УФ-области спектра лучше

использовать газоразрядные лампы, заполненные специальными смесями инертных газов. Важными элементами регистрирующих приборов являются светофильтры и монохроматоры. Светофильтры меняют спектральный состав света путем уменьшения энергии волн. Это реализуется с помощью адсорбционных и дисперсных фильтров. Монохроматоры выделяют узкий диапазон частот спектра.

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) позволяет регистрировать ядра, которые имеют магнитный момент. Как правило, это ядра с нечетным числом или протонов, или нейтронов. Наиболее распространенный анализ ядерных моментов органического соединения – это метод ПМР (протонный магнитный резонанс). В современных ЯМР-спектрометрах частоту радиоволн поддерживают постоянной, а меняют напряженность магнитного поля. Наиболее чувствительны ЯМР-приборы с высоким разрешением. Они имеют радиочастотный генератор с частотой 400-500 МГц. Кроме распространенного протонного магнитного резонанса, чаще других используется ЯМР¹³С. Классический растворитель для ЯМР анализа – тетраметилсилан, который дает синглет площадью в 12 протонов и служит отправной точкой для других сигналов – он маркируется или как 0 по шкале δ ("дельта") или как 10 по шкале τ ("тау") (см. рис. 2).

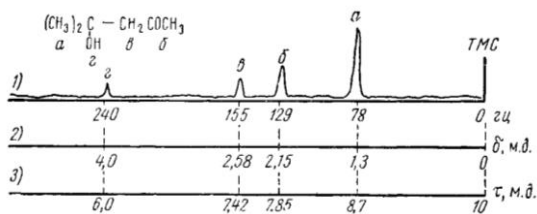


Рис. 2. Слева: современный ЯМР-прибор «Bruker Model DRX 400» (рабочая частота прибора 400 МГц). Справа: ПМР-спектр 4-гидрокси-4-метилпентан-2-она – 1) в герцах; 2) по шкале δ ; 3) по шкале τ

Рефрактометрия базируется на измерении угла преломления при переходе луча света с одной прозрачной среды в другую. При переходе луча света из среды менее оптически плотной в среду с большей оптической плотностью угол падения луча будет больше угла преломления. Показатели преломления зависят от длины волн, температуры, от природы среды. В фармацевтическом анализе рефрактометрия имеет значение для анализа растворов лекарственных препаратов.

Поляризметрический метод анализа используется для анализа содержания веществ со способностью вращать плоскость поляризации света. Вещества делятся на право- и левовращающие, что связано с наличием асимметричных элементов молекулы (например, углеродных хиральных атомов). С помощью поляризметрического метода определяют качество лекарств, например – левомицетина, который имеет удельное вращение (вращение плоскости поляризации слоем вещества 1 дм при расчете на 1 г вещества на 1 мл от +18°C до +21°C (5% спиртовой раствор).

Фотоколориметрия проводится в видимой области спектра и базируется на измерении оптической плотности окрашенного раствора. Приборы снабжены светофильтрами, которые выделяют отдельные спектральные полосы. Поэтому при расчете количественного содержания препарата используют стандартные экземпляры, или калибровочный график. Отличается простотой проведения и небольшой затратой вещества, которое исследуют.

Масс-спектрометрический метод позволяет получить информацию о структуре молекул и, таким образом, идентифицировать вещество, которое исследуется (см. рис. 3).

В основе этого лежит явление ионизации вещества, вследствие чего наряду с ионами исходного соединения образуются ионизированные «обломки» меньшей молекулярной массы. Образованные ионы имеют положительный заряд. Их разделяют после ускорения в магнитном поле по величине отношения массы к заряду (m/e). Метод позволяет в образце

массой 10^{-6} – 10^{-9} г выявить соединение даже в том случае, когда его доля составляет 10^{-6} .

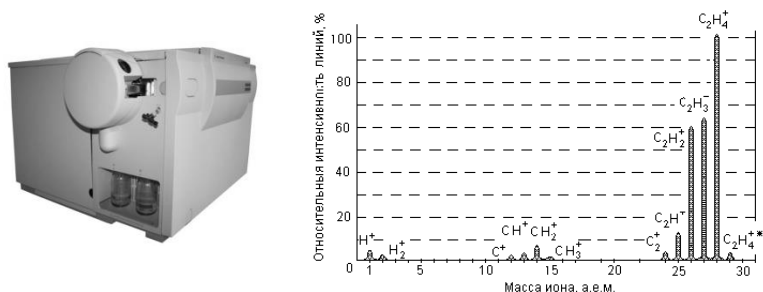


Рис. 3. Слева: внешний вид современных масс-спектрометров (Agilent LC-MSD серии 1100). Справа: масс-спектр этилена

Хроматография – это метод распределения и анализа смесей веществ, основанный на различном распределении компонентов между фазами (см. рис. 4). Различают адсорбционную, распределительную, газовую, ионообменную, гель-проникающую и хроматографию родства (аффинная хроматография).

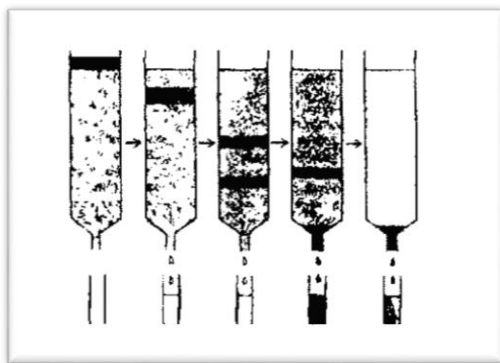


Рис. 4. Схематическое изображение – разделение вещества методом хроматографии на колонке

Потенциометрия в фармацевтической химии используется для определения pH растворов. Производится измерение электродвижущей силы элемента, который состоит из двух

электродов – индикаторного, потенциал которого зависит от активности ионов вещества, которое анализируют, и электрода сравнения (стандартный электрод) с известным потенциалом. В качестве индикаторных электродов используются водородный, стеклянный; стандартных – каломельный, хлорсеребряный.

Лабораторный практикум

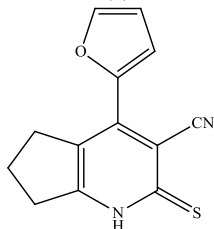
Задание 1. Измерение ИК-спектров органических веществ на инфракрасном спектрофотометре «ИКС-40».

Задание 2. Измерение концентраций веществ на фотоэлектроколориметре.

Задания для самостоятельной работы

1. Предложите примерный вид ИК- и ПМР-спектра аспирина. Обоснуйте свой ответ.

2. Соотнесите сигналы соединения, изображенного ниже:



ПМР ^1H , δ м. д.: 2.0 м (2H), 2.9 м (4H), 6.9 д (1H), 7.5 м (1H), 8.1 д (1H), 14.2 ш. с. (1H).

3. Чем обусловлено расщепление сигналов в спектре ПМР?

4. Вещество C_5H_{12} имеет только один сигнал в спектре ПМР. Определите строение вещества.

5. Какой метод анализа качества лекарственных препаратов применяют при поточном производстве лекарств. Почему?

6. В каком порядке происходит анализ лекарственных средств в контрольно-аналитической лаборатории? Допускается ли сокращение этапов анализа?

7. Приведите общую схему исследования неизвестных лекарственных веществ.

8. Что такое иониты? Как используются аниониты и катиониты при хроматографии?

9. Какие методы используют для идентификации веществ в природном сырье?

Литература: [1], [3], [8], [14], [24].

Лабораторная работа № 2 **ОБЩИЕ МЕТОДЫ ВВЕДЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ** **ГРУПП И МОДИФИКАЦИИ МОЛЕКУЛ**

Программные вопросы

Способы окисления органических соединений. Окисление кислородом воздуха. Окисление с помощью пероксида водорода. Окисление с помощью сильных окислителей (перманганат калия, серная кислота, азотная кислота, дихромат калия).

Восстановление органических соединений. Сильные восстановители. Мягкое и не полное восстановление. Примеры широко используемых восстановителей.

Галогенирование с помощью галогенов. Мягкое галогенирование. Галогенирующие реагенты. Механизмы галогенирования. Методы ввода нитрогрупп. Нитрование. Восстановление нитрогруппы.

Введение аминогрупп и модификация уже существующих групп в аминогруппы. Получение производных гидразина.

Сульфирование. Триоксид серы и гидросульфониевый катион как сульфирующие агенты. Селективность реакций сульфирования. Сульфохлорирование. Синтез сахарина. Синтез белого стрептоцида. Восстановление сульфогруппы.

Введение гидроксильных групп. Получение алколюатов и фенолятов. Качественные реакции на гидроксильную группу. Взаимодействие с водой. Важные реакции гидролиза.

Алкилирование. Алкилирующие реагенты. Введение алкильного заместителя в ароматическое кольцо. Нарастивание алкильного заместителя.

Введение ацильных групп. Условия N- и O-ацилирования. Ацилирующие реагенты. Условия снятия ацильной защиты. Методы введения альдегидных и карбонильных групп. Альдольная конденсация как метод модификации молекул. Реакции присоединения по Михаэлю. Взаимодействие альдегидов с аминами. Методы ввода карбоксильных групп. Получение амидов кислот. Перегруппировка амидов по Гофману. Получение солей карбоновых кислот. Конденсация Кляйзена. Методы удаления карбоксильных групп.

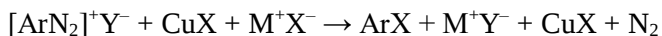
Введение нитрильной группы. Основные пути модификации нитрильной группы. Универсальные реакции введения функциональных групп (реакция Зандмейера). Реакция с участием диазогруппы. Реакция Меервейна.

Защита групп в многостадийном синтезе. Защитные группы. Введение и последующее удаление защитных групп.

Направление протекания реакций. Селективность протекания реакций. Региоселективные и региоспецифичные продукты.

Теоретическая подготовка

Современная органическая химия использует различные способы введения функциональных групп в молекулы, но существуют универсальные пути синтеза. Сюда можно отнести синтезы с использованием реакционноспособных молекул – альдегидов, кетонов, нитрилов. На основе этих трех классов можно легко получить любую функциональную группу за 2-3 стадии. Следует также отметить реакцию Зандмейера, как универсальную реакцию введения заместителя X (Cl, Br, CN, NO₂):



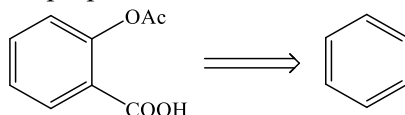
Благодаря фармакоформным группам лекарственные препараты обладают лечебными свойствами (также следует отметить сходство пространственного строения веществ с природными биологически активными молекулами). Чаще всего, фармакоформные группы – это функциональные группы (например сульфо-, нитрогруппы), или несколько функциональных групп.

Существуют специальные аналитические программы, которые могут определить силу действия вещества на организм человека. Этот анализ базируется на определении фармакофорных групп и сравнении структуры нового вещества с похожими по строению веществами, действие которых уже известно.

Задания для самостоятельной работы

1. В чем заключается сложность проведения реакции Зандмейера? Используют эту реакцию в органическом синтезе или нет?

2. Приведите ретросинтетический анализ аспирина:



3. С чем связано появление окраски в ароматических нитросоединениях в щелочной среде? Приведите формулы, иллюстрирующие строение веществ.

4. Проиллюстрируйте селективность реакции галогенирования алкенов.

5. Почему выделяют такое понятие как «фармакофорные группы». С чем связано действие фармакофорных групп на организм человека?

6. В чем заключается разница между региоселективным и региоспецифичным синтезом? Приведите примеры.

Литература: [5], [6], [16], [19], [23].

Лабораторная работа № 3 РЕАКЦИИ ЦИКЛИЗАЦИИ

Программные вопросы

Получение циклических соединений. Синтез карбоциклов. Синтез малых циклов с помощью карбенов. Циклизация с помощью реакции Дильса-Альдера (примеры и механизм). Циклизация по Михаэлю (примеры и механизм).

Реакции гетероциклизации. Реакции замыкания цикла. Методы синтеза гетероциклических соединений. Синтез

оксиранов. Синтез фурфурола из альдопентозы. Конденсация α -галогенкетонов с β -кетокислотами. Синтез пирролов. Синтез пирролов из 1,4-дикарбонильных соединений и первичных аминов (синтез по Паалю-Кнорре). Синтез тиафенов из 1,4- и 1,3-дикарбонильных соединений. Синтез тиазолов конденсацией α -галогенкетонов с тиамидами. Синтез других гетероциклов: пиразола (1,2-диазола), имидазола (1,3-диазола), индола.

Синтез пиранов. Синтез пиридина по Ганчу. Синтез хинолина: синтез по Скраупу, синтез по Дебнеру-Миллеру, синтез Фридлендера. Синтез изохинолинового ядра (Бишлер-Напиральский, Пиктэ-Шпенглер, Померанц-Фрич).

Синтез акридина и карбазола.

Теоретическая подготовка

Синтез циклических соединений для фармацевтической химии имеет большое значение. В последнее время синтезировано много лекарств, структура которых содержит циклические фрагменты. Большинство новых лекарств имеет гетероциклические структуры в своей основе.

Особое место занимают азотсодержащие гетероциклы. И это не случайно, поскольку азот входит в состав многих важных «молекул жизни», таких как белки, нуклеиновые кислоты, витамины.

Существует много способов синтеза гетероциклов, но условно можно выделить два основных направления – синтез кольца с помощью реакции циклизации и получение гетероциклов по реакции циклоприсоединения.

Для планирования синтеза проводят ретросинтетический анализ. Например, для синтеза тиазолов можно предложить следующие исходные соединения (см. рис. 5 и 6).

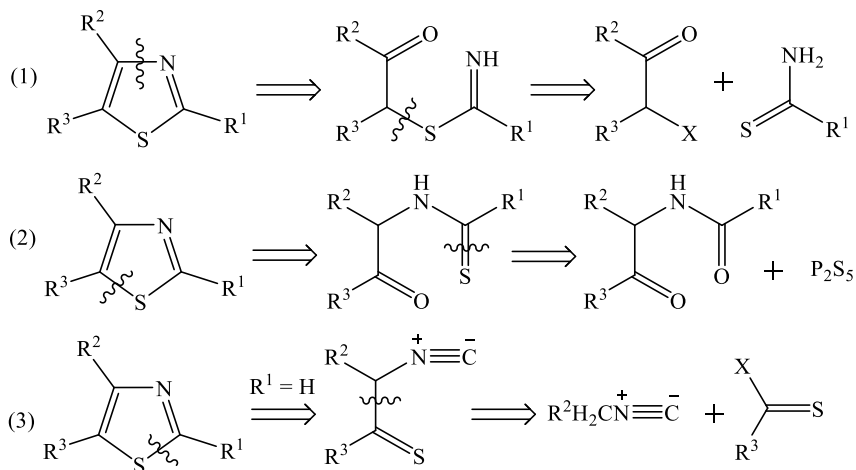


Рис. 5. Ретросинтетический анализ тиазолов

Но в синтезе тиазолов совсем не обязательно выделять соединения-предшественники тиазольного кольца, поэтому можно выделить сразу готовый тиазол в так называемом «one-pot» синтезе:

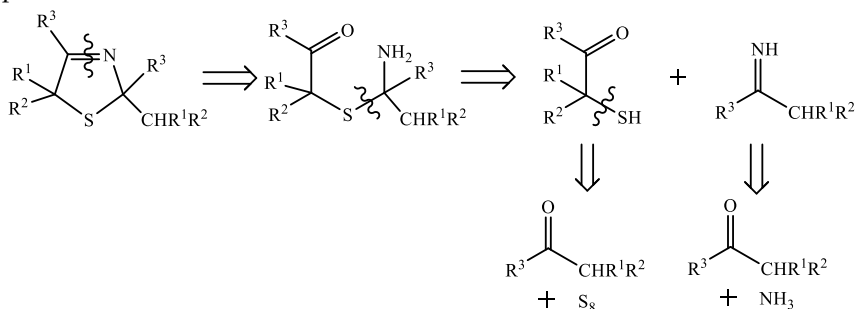


Рис. 6. Ретросинтетический анализ тиазолов

Таким образом, циклические молекулы можно синтезировать различными путями из фрагментов, которые входят в его состав.

Задания для самостоятельной работы

1. Предложите ретросинтетический анализ пиридазинового и хинолинового кольца.
 2. Предложите методы синтеза пиридинового кольца пятью различными путями.
 3. Объясните механизм индолизации по Фишеру.
 4. Определите продукт реакции гетероциклизации:
 - а) $\text{MeCOCH}_2\text{NH}_2$ и $\text{CH}_2(\text{CN})_2$;
 - б) $\text{H}_2\text{NCH}=\text{CHCN}$ и $\text{H}_2\text{NCH}=\text{NH}$;
 - в) $\text{OHCC}\equiv\text{CH}$ и NH_2NH_2 ;
 - г) MeCN и PhCN (BuLi).
 5. Предложите 4 электроциклические реакции.
- Литература:** [5], [6], [16], [19], [23], [27].

Лабораторная работа № 4 НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Программные вопросы

Использование элементов-органогенов, макроэлементов, микроэлементов, ультрамикроэлементов в фармацевтической химии.

Седьмая группа периодической системы: фтор, хлор, бром, йод. Использование и значение соединений галогенов: бескислородных кислот, солей бескислородных кислот (анализ 10% йодида калия, анализ хлорида натрия), хлорной извести. Их лечебные формы.

Шестая группа периодической системы – кислород (вода, перекись водорода – анализ 3% раствора), сера (тиосульфат натрия – анализ 3% раствора).

Пятая группа периодической системы – соединения азота (оксид азота (I), нитрит натрия), соединения мышьяка (ангидрид мышьяка, арсенат натрия). Антидот мышьяка.

Третья группа периодической системы – соединения бора (борная кислота – анализ борной кислоты, тетраборат натрия).

Вторая группа периодической системы – соединения магния (сульфат магния – анализ 10% раствора), соединения кальция (хлорид кальция – анализ 10% раствора), соединения бария (сульфат бария), соединения цинка (сульфат цинка, оксид цинка), соединения ртути (дихлорид ртути (I), оксид ртути (II), амидохлорид ртути). Антидот ртути.

Первая группа периодической системы – соединения меди и серебра (нитрат серебра – анализ 2% раствора).

Восьмая группа периодической системы – соединения железа (железо восстановленное).

Теоретическая подготовка

Среди элементов седьмой группы периодической системы главную подгруппу составляют водород и галогены: фтор, хлор, бром, йод и астат. Фтор, бром и йод являются микроэлементами в организме человека. Галогены имеют высокую реакционную способность и в реакциях выступают как окислители. Их используют, главным образом, как дезинфицирующие вещества, но фтор и бром очень токсичны (если сравнивать с хлором, то фтор более токсичен, а бром менее летуч), поэтому они не используются в медицинской практике.

Хлор применяют в качестве антисептика для обеззараживания воды. Йод – единственный из всех галогенов является фармацевтическим препаратом и в виде спиртовых растворов (5% и 10%) используется в медицине. Чаще галогены находят применение в медицине в составе соединений с другими элементами – водородом (галогенсодержащие кислоты), металлами (соли галогенсодержащих кислот).

Кислород является фармацевтическим препаратом. Его используют для дыхания при различных типах кислородного голодания. Количественное определение кислорода проводят с помощью поглощающего раствора, содержащего аммиачный комплекс меди на приборе Гемпеля.

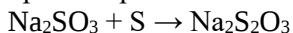
В фармацевтической практике применяется перегнанная вода (а также дважды перегнанная вода), которая не содержит органических и неорганических веществ. Такая вода должна

быть: бесцветная, прозрачная, без запаха и без вкуса; pH должен быть в пределах 5,0–6,8; плотность при 4°C – 1,000 г/см³; температура кипения – 100°C при давлении 760 мм рт. ст. Эти свойства определяют качество перегнанной воды.

Фармакопейным препаратом перекиси водорода является раствор перекиси водорода, который содержит 2,7–3,3% H₂O₂. Его готовят из концентрированного раствора H₂O₂ – пергидроля. Перекись водорода – это бесцветная прозрачная жидкость, слабокислой реакции. Вкус жгучий, терпкий, смешивается с водой в любых соотношениях.

Официальным препаратом серы является сера осажденная. Это мелкий аморфный порошок бледно-желтого цвета, без запаха, нерастворимый в воде. Применяется в виде мазей 5%, 10%, 20% как мягкое раздражающее и антимикробное средство при лечении кожных заболеваний.

Кислородные соединения серы (MgSO₄·7H₂O, Na₂SO₄·10H₂O) применяются как слабительные средства. Среди других соединений серы в медицине применяется тиосульфат натрия как детоксицирующее и десенсибилизирующее средство. Тиосульфат натрия был получен уже в 1799 году при кипячении раствора сульфита натрия с серой:

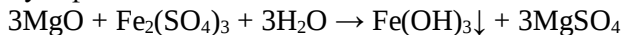


Из соединений азота используется раствор аммиака в воде, соли аммония, оксид азота (I), нитрит натрия.

Мышьяк также используется в фармацевтической практике. Раствор арсенита калия – KAsO₂ – используется в медицине под названием «Фаулеров раствор». Гидроарсенат натрия Na₂HAsO₄·7H₂O – также является фармакопейным препаратом. Соединения мышьяка используются, главным образом, для лечения кожных заболеваний и в стоматологической практике.

Все соединения мышьяка очень ядовиты. При отравлении наблюдается резкий упадок сил, мышечная слабость, паралич и смерть. При острых отравлениях мышьяком вводят апоморфин под кожу как рвотное средство, промывают желудок. В качестве антидота мышьяка используют средство *Antidotum Arsenici* – это

смесь оксида магния и сульфата железа (III), которые хранятся отдельно, а при необходимости сливаются вместе. При взаимодействии этих двух веществ образуется гидроксид железа (III) и сульфат магния:



Свежеосажденный гидроксид железа (III) является антидотом, потому что образует с мышьяком нерастворимый в желудке арсенит железа (III) – FeAsO_3 . Кроме того, гидроксид железа (III) действует как слабительное средство и способствует выведению яда из организма.

В медицине соединения бора применяются в качестве борной кислоты и буры, которым свойственны дезинфицирующие свойства.

Магний является антагонистом кальция. Соединения магния вызывают наркоз и паралич, кальция – снимают эти явления. Из соединений магния используют оксид магния, основной карбонат магния, сульфат магния. Первые два препарата проявляют антацидное действие – применяются при повышенной кислотности желудочного сока, также действуют как очень слабые слабительные средства. Магний сульфат используют как успокаивающее, спазмолитическое и слабительное средство.

Растворы солей кальция снимают аллергический зуд, поэтому их относят к антиаллергическим средствам.

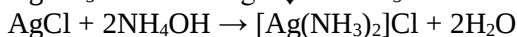
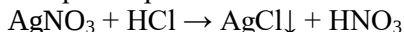
Неорганические препараты ртути находят применение как антисептические, диуретические и слабительные средства. Антисептическое действие соединений ртути базируется на способности иона ртути осаждать белки. Диуретическое действие некоторых солей ртути связано с тем, что, когда они выделяются через почки, они раздражают почечный эпителий и способствуют диурезу.

Лабораторный практикум

Задание 1. Определение соляной кислоты

1. Качественная реакция на хлорид-анион. При добавлении к соляной кислоте раствора нитрата серебра

выпадает белый осадок хлорида серебра, который растворяется в избытке раствора аммиака:



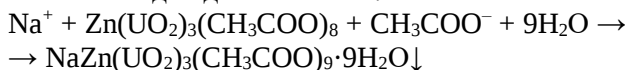
2. При нагревании с оксидом марганца (IV) выделяется свободный хлор, который имеет резкий, неприятный запах:



3. Проверка на наличие примесей солей железа (III): взаимодействие соляной кислоты с KSCN (красный цвет – $\text{Fe}(\text{SCN})_3$) или с $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (образуется берлинская лазурь – $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ – синий осадок).

Задание 2. Определение хлорида натрия

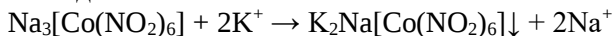
1. Качественная реакция на катион натрия – образуется желтый осадок двойной соли:



2. Окрашивает пламя в желтый цвет.

Задание 3. Определение хлорида калия

1. Качественная реакция на катион калия – образуется желтый осадок:



Реакцию проводят в уксусной кислоте – протирая палочкой стенки сосуда. Соли аммония также будут давать осадок, поэтому предварительно нужно прокалить хлорид калия.

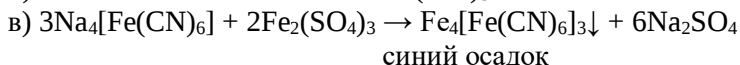
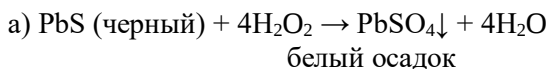
2. Окрашивает пламя в фиолетовый цвет.

Задание 4. Определение галогенов в составе солей

1. Взаимодействие солей NaCl, NaBr, NaI с нитратом серебра дает осадки – белого, светло-желтого, желтого цветов соответственно. Опыт проводят в трех пробирках для сравнения цвета осадков.

Задание 5. Определение качества перекиси водорода

1. Качество перекиси водорода определяется в реакциях окисления:

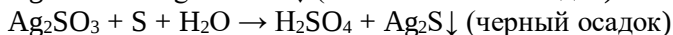
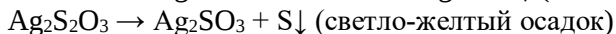
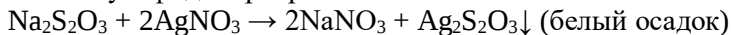


Задание 6. Определение тиосульфата натрия

1. При добавлении к раствору тиосульфата натрия соляной кислоты наблюдается образование светло-желтого осадка элементарной серы:

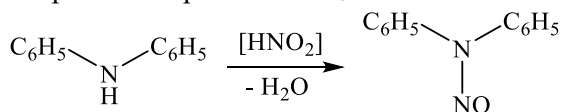


2. При взаимодействии раствора тиосульфата натрия с раствором нитрата серебра образуется осадок белого цвета (тиосульфат серебра), который достаточно быстро желтеет. При стоянии под действием влаги воздуха осадок чернеет вследствие образования сульфида серебра:

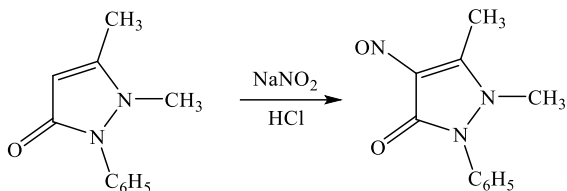


Задание 7. Определение нитрита натрия

1. Реакция с дифениламино в кислой среде – происходит образование красителя ярко-синего цвета:



2. Реакция с антипирином в кислой среде – происходит образование нитрозоантипирина, который придает раствору изумрудно-зеленую окраску:



Задания для самостоятельной работы

1. Можно ли заменить хлорид натрия хлоридом калия? Ответ объясните. Можно ли вводить бромид калия и натрия интравенозно? Объясните почему.

2. Почему спиртовые растворы йода 10% должны храниться не более одного месяца? Дайте химическое обоснование.

3. Почему при взаимодействии с раствором нитрата серебра, тиосульфат натрия дает сначала осадок белого цвета, а затем черного? Напишите уравнения реакций.

4. Какой pH имеют глицериновые и водные растворы тетрабората натрия? Какое это имеет значение при приготовлении и продаже лекарственных форм?

5. Как объяснить, почему восстановленное железо применяется при анемии?

6. Влияет ли нитрит натрия на сердечно-сосудистую систему, как, например, нитроглицерин?

Литература: [11], [12], [15], [21], [25], [26].

Лабораторная работа № 5 АЦИКЛИЧЕСКИЕ И КАРБОЦИКЛИЧЕСКИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Программные вопросы

Галогенпроизводные углеводороды алифатического ряда: хлороформ, фторотан, йодоформ.

Спирты. Этиловый спирт. Производные аминспиртов: адrenalина гидротартрат, мезатон, эфедрин гидрохлорид.

Альдегиды. Раствор формальдегида. Формалин. Уротропин. Хлоральгидрат.

Карбоновые кислоты и аминокислоты. Лактат кальция. Цитрат натрия. Гидроцитрат натрия. Глутаминовая кислота. Аминалон. Ароматические кислоты и их соли – бензойная кислота, бензоат натрия. Производные аминокислот: анестезин, новокаин, дикаин, *n*-аминосалицилат натрия, бепаск.

Эфиры. Димедрол. Эфиры: нитроглицерин.

Амиды угольной кислоты и их производные: мепротан, бромизовал.

Фенолы: резорцин. Фенолокислоты и их производные: салициловая кислота, салицилат натрия, фенилсалицилат, ацетилсалициловая кислота.

Сульфаниламиды: стрептоцид, стрептоцид растворимый, сульфацил-натрия, норсульфазол, норсульфазол-натрия, сульфадимезин, фталазол, сульфадиметоксин, сульфален.

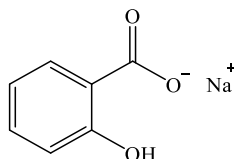
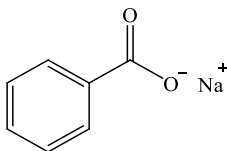
Терпеноиды. Моноциклические терпеноиды: ментол, валидол, терпингидрат. Бициклические терпеноиды: камфора, бромкамфора.

Теоретическая подготовка

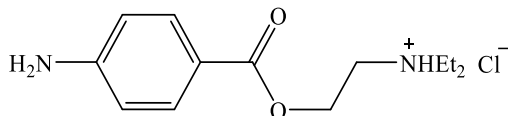
Методы анализа органических лекарственных препаратов отличаются от методов анализа неорганических лекарственных препаратов и имеют свои особенности.

В отличие от неорганических большинство органических соединений не является электролитами, поэтому реакции ионного типа не применяют. Исключением являются:

а) соли органических кислот (бензоат и салицилат натрия):



б) соли, образованные органическими основаниями и минеральными кислотами, которые диссоциируют на ионы (новокаин):



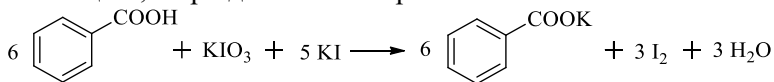
Особенностью органических лекарственных препаратов является наличие в их молекулах функциональных групп – реакционноспособных атомов или групп атомов. Определение функциональных групп возможно с помощью химических реакций, и таким образом возможна идентификация органических соединений.

Карбоксильная группа. Лекарственные вещества из группы карбоновых кислот могут быть алифатического, ароматического и гетероциклического строения.

Подтвердить наличие карбоксильной группы в молекулах кислот можно следующими реакциями:

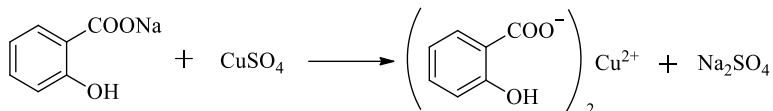
1) *реакция среды (лакмус или другой индикатор)* – водные или водно-спиртовые растворы карбоновых кислот имеют кислую реакцию на лакмус или другой соответствующий индикатор;

2) *реакция с растворами йодата и йодида калия* – при действии на карбоновые кислоты смесью растворов йодата и йодида калия выделяется йод, который окрашивает раствор в желтый цвет, а при добавлении крахмала – в синий:

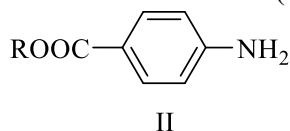
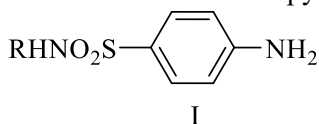


3) *образование эфиров* – небольшое количество кислоты или ее соли растворяют в воде, добавляют эквивалентное количество концентрированной серной кислоты и несколько капель этанола: при нагревании чувствуется фруктовый запах эфира;

4) *реакция с солями тяжелых металлов (CuSO₄, CoCl₂, FeCl₃ и др.)* – карбоновые кислоты и их соли с растворами солей тяжелых металлов образуют окрашенные растворы или осадки, которые используют для идентификации веществ (в данном случае зеленое окрашивание):

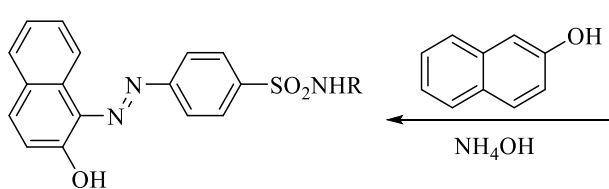
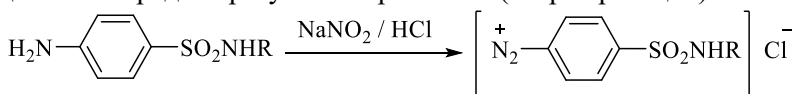


Ароматическая аминогруппа встречается довольно часто в молекулах лекарственных веществ. Например, в молекулах сульфаниламидных препаратов (I), эфирах *n*-аминобензойной кислоты – группе местных анестетиков (II):



Наличие аминогруппы в ароматических соединениях доказывается следующими реакциями:

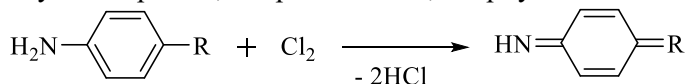
1) реакция образования азокрасителей – ароматические амины в кислой среде под действием нитрита натрия легко образуют бесцветные или бледно-желтого цвета соли диазония (первая реакция), которые при сочетании с фенолами в щелочной среде образуют азокрасители (вторая реакция):



Эта реакция является групповой, так как азокрасители бывают очень близкими по цвету, независимо от строения ароматического амина;

2) реакция конденсации с альдегидами – лекарственные вещества, которые имеют первичную ароматическую аминогруппу, реагируют с альдегидами в кислой среде с образованием окрашенных продуктов конденсации (основания Шиффа или азометины);

3) *реакции окисления* – некоторые первичные амины ароматического ряда легко окисляются с образованием окрашенных продуктов окисления. В качестве окислителей используют хлорамин, дихромат калия, хлорную известь:

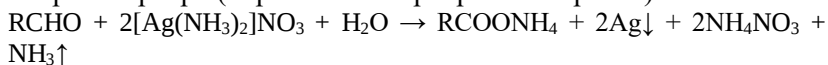


Альдегидная группа. К лекарственным препаратам, содержащим альдегидную группу, можно отнести: формалин, хлоральгидрат, глюкозу, цитраль и др.

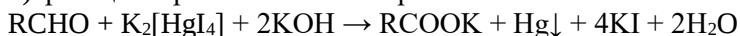
Для идентификации этих соединений по альдегидной группе пользуются свойством этой группы легко окисляться (проявлять восстановительные свойства).

Пользуются такими реакциями:

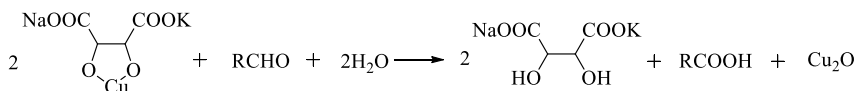
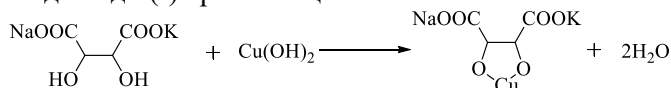
1) восстановление серебра из аммиачного раствора нитрата серебра (образование серебряного зеркала):



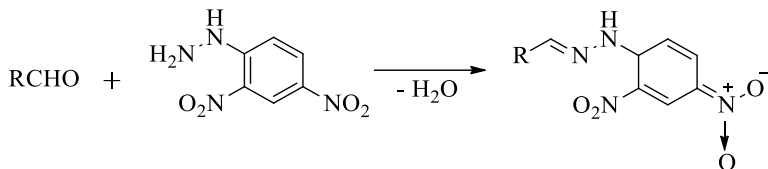
2) реакция с реактивом Несслера:



3) реакция с реактивом Фелинга – к раствору препарата добавляют раствор Фелинга и нагревают, постепенно выпадает осадок оксида меди (I) красного цвета:



4) реакция с 2,4-динитрофенилгидразином приводит к продуктам, окрашенным в вишнево-красный цвет:



Лабораторный практикум

Задание 1. Определение этилового спирта

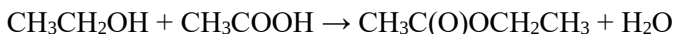
1. Образование йодоформа при взаимодействии этилового спирта с раствором йода в щелочной среде:



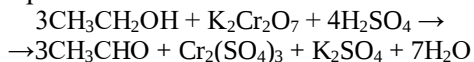
Реакция недостаточно специфическая для этилового спирта, ее дают соединения, которые имеют в молекуле этоксильную

($-\text{OC}_2\text{H}_5$) группу, ацетогруппу ($\text{CH}_3\text{CO}-$) и α -гидроксиэтильную ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-$) группу, например, ацетон, молочная кислота и др.

2. Реакция образования эфиров при взаимодействии этилового спирта с кислотами – при взаимодействии спирта с ледяной уксусной кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты образуется эфир, который имеет характерный запах:



3. Окисление этилового спирта бихромата калия в присутствии серной кислоты с образованием уксусного альдегида, который имеет запах свежих яблок:



Задание 2. Определение формальдегида

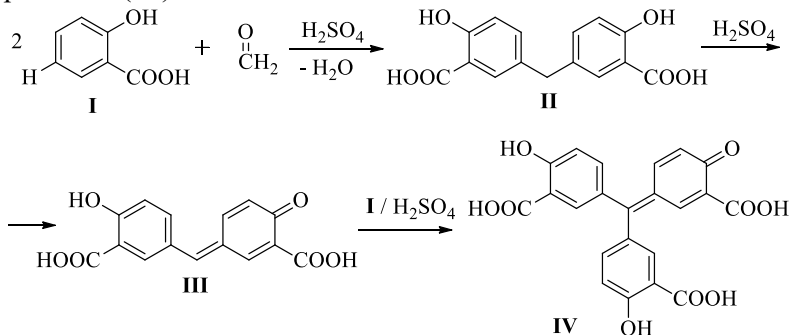
1. Реакция формальдегида с аммиачным раствором нитрата серебра. При добавлении к аммиачному раствору нитрата серебра раствора формальдегида при нагревании на стенках сосуда образуется налет восстановленного серебра в виде зеркала (см. теоретическую подготовку).

2. Реакция формальдегида с реактивом Фелинга. К раствору исследуемого формальдегида добавляют реактив

Фелинга и нагревают, при этом постепенно выпадает осадок оксида меди (I) кирпично-красного цвета (см. теоретическую подготовку).

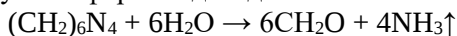
3. Реакция формальдегида с реактивом Несслера в щелочной среде. Выпадает осадок – восстановлена ртуть темного цвета (см. теоретическую подготовку).

4. Реакция формальдегида с салициловой кислотой. На первой стадии реакции концентрированная серная кислота играет роль водоотнимающего средства, в результате чего происходит конденсация фенола с формальдегидом с образованием метиленбис-салициловой кислоты (II), которая окисляется серной кислотой до хиноидной структуры (III). Она вступает в реакцию с остатками кислоты (I), образуя ауриновый краситель (IV):

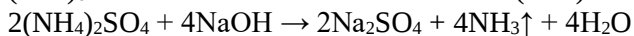
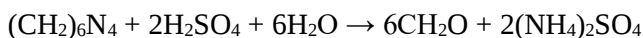


Задание 3. Определение уротропина

1. При нагревании водного раствора уротропина образуются формальдегид и аммиак:



2. В кислой среде уротропин разлагается с выделением формальдегида. При добавлении раствора щелочи чувствуется запах аммиака:

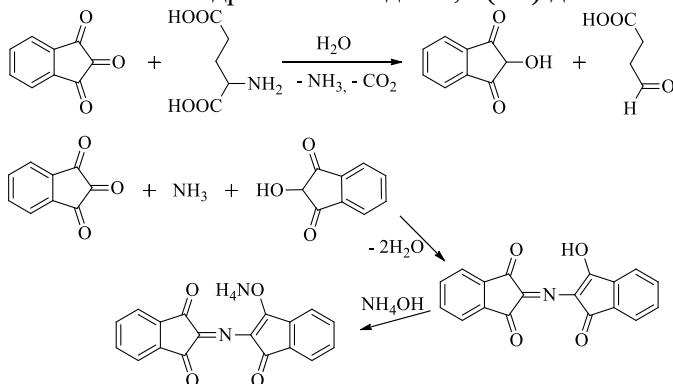


3. При нагревании уротропина с салициловой кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты возникает

фиолетово-красное окрашивание раствора. Причиной этому является выделение формальдегида, который с салициловой кислотой в присутствии серной кислоты образует ауриновый краситель (см. выше задание 2, 4).

Задание 4. Определение глутаминовой кислоты

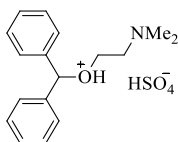
1. Взаимодействие с 1*H*-инден-1,2,3-трионом. Глутаминовая кислота (ГК) под действием 1*H*-инден-1,2,3-триона окисляется и распадается на альдегид, диоксид углерода и аммиак. Аммиак, который выделился, конденсируется со второй молекулой 1*H*-инден-1,2,3-триона и с продуктом его восстановления – 2-гидрокси-1*H*-инден-1,3-(2*H*)-дионом:



2. Взаимодействие ГК с сульфатом меди (II) в щелочной среде приводит к образованию окрашенного медного комплекса.

Задание 5. Определение димедрола

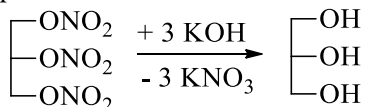
1. При взаимодействии димедрола с концентрированной серной кислотой образуется оксониевая соль от желтого до кирпично-красного цвета (при добавлении воды окраска исчезает, что связано с разложением оксониевой соли):



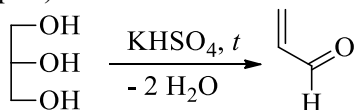
2. Качественная реакция на хлорид ион – взаимодействие с нитратом серебра.

Задание 6. Определение нитроглицерина

1. При гидролизе нитроглицерина в присутствии щелочи образуются глицерин и соль азотной кислоты:



2. Если к продуктам реакции добавить гидросульфат калия и нагреть до 180°C, появится резкий запах акroleина (реакция на глицерин):



Остаток азотной кислоты определяют действием раствора дифениламина в серной кислоте, при этом смесь окрашивается в интенсивно синий цвет.

Задание 7. Определение салициловой кислоты

1. При нагревании салициловой кислоты выделяется оксид углерода (IV), и образуется фенол.

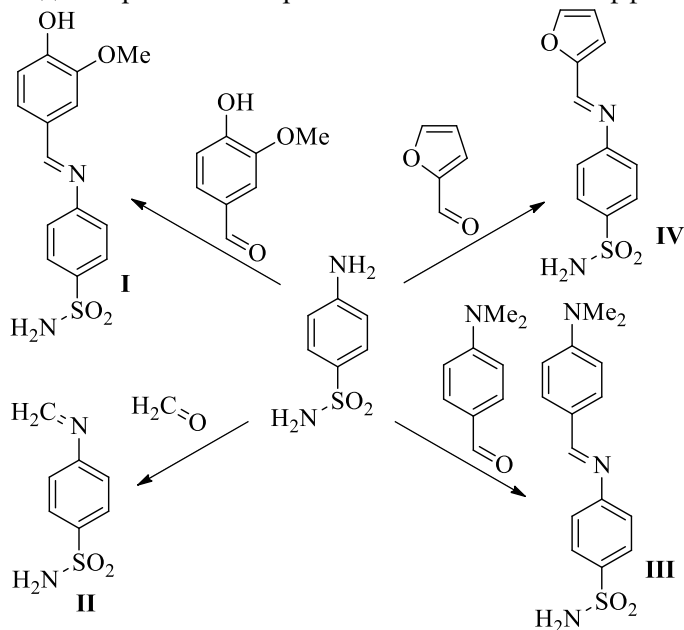
2. Взаимодействие с реактивом Марки (раствор формальдегида в конц. серной кислоте) – образуется красное окрашивание, которое связано с образованием ауринового красителя.

Задание 8. Определение сульфаниламидов

1. Реакция диазотирования сульфаниламидов (нитрит натрия и соляная кислота) и реакция азосочетания с фенолами (β -нафтол) в щелочной среде приводит к образованию азокрасителя. Эту реакцию можно проводить с сульфаниламидами, в которых водороды аминогруппы замещены различными радикалами (стрептоцид растворимый,

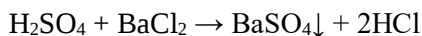
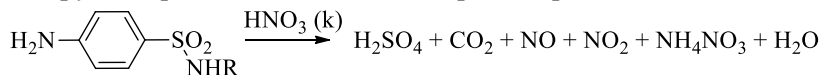
фталазол, фтазин), но сначала проводят гидролиз (нагревают в разведенной соляной кислоте).

2. Реакция конденсации с альдегидами в кислой среде – происходит образование окрашенных оснований Шиффа.



Окраска оснований Шиффа зависит от исходного альдегида. Так в случае (I) – желтое; (II) – желто-оранжевое или розовое; (III) – желтое, или оранжевое; (IV) – красное, или малиновое окрашивание.

3. Реакции по сульфогруппе. Для открытия серы окисляют органическую часть молекулы концентрированной азотной кислотой, при этом сера переходит в сульфатную группу, которую открывают с помощью хлорида бария:



4. Взаимодействие сульфаниламидов с солями тяжелых металлов. В этих реакциях образуются окрашенные внутрикомплексные соединения. В качестве солей тяжелых металлов применяют соли железа (III), кобальта (II), меди (II) и другие. Типичным реагентом для определения сульфаниламидов является раствор сульфата меди (II).

При взаимодействии сульфадиметоксина с раствором хлорида кобальта (II) – образуется ярко-розовый с лиловым оттенком аморфный осадок, это отличает препарат от других.

Специфической является реакция сульфадимезина с раствором сульфата меди (II). В результате реакции выпадает осадок желто-зеленого цвета, который очень быстро переходит в коричневый.

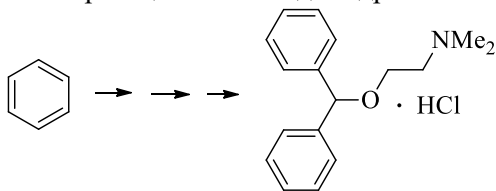
Задания для самостоятельной работы

1. Как влияет на физиологическую активность спирта: длина углеродной цепи, положения гидроксила в молекуле, наличие ненасыщенной связи в молекуле, введение галогенов в молекулу?

2. Какие требования к хранению формалина?

3. Как влияет карбоксильная группа на физиологическую активность веществ?

4. Напишите реакции синтеза димедрола из бензола:



5. Какими физико-химическими методами можно проводить количественное определение фенолов?

6. Какие преимущества имеют сульфаниламидные препараты пролонгированного действия по сравнению с сульфаниламидами короткого действия?

7. Как объясняется антимикробное действие сульфаниламидных препаратов? Теория действия сульфаниламидов.

Литература: [11], [15], [21], [24], [25], [26].

Лабораторная работа № 6 **СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ** **ЗАМЕНИТЕЛИ**

Программные вопросы

Стероидные гормоны. Определение гормонов. Определение стероидных гормонов. Основа строения стероидных гормонов.

Группы стероидных гормонов. Классификация половых гормонов. Мужские половые гормоны. Химические признаки андрогенов. Применение мужских гормонов в фармацевтической химии. Тестостерон пропионат – синтез, органолептические свойства, методы идентификации. Тестостерон энантат – строение, применение. Метилтестостерон – реакции идентификации. Антиандрогены. Финастерид, флютамид.

Анаболические средства. Отличие анаболиков от андрогенов. Методы снижения андрогенной активности. Метиландростендиол, метандростенолон – реакции идентификации, органолептические свойства.

Женские половые гормоны и их синтетические заменители. Химические признаки эстрогенов. Применение эстрогенов. Эстрон – синтез из холестерина, реакции идентификации. Этинилэстрадиол, эстрадиолдипропионат – строение, фармакологическое применение. Синтетические эстрогены нестероидного строения: синестрол (синтез, идентификация, действие), диэтилстильбэстрол и диместрол.

Эстрогены как противоопухолевые средства – эстрацит, хлортрианизен (синтез, реакции идентификации).

Антиэстрогены. Кломифенцитрат, тамоксифен.

Гормоны беременности и их синтетические заменители. Прогестерон и синтетические заменители гестагенов. Препараты, предотвращающие беременность – ригевидон, нон-

овлон, бисекурин, инфекундин, и другие пероральные контрацептивы.

Преобразование и биосинтез гормонов в организме. Особенности метаболизма гормонов мужчин и женщин в организме. Гормональная терапия.

Теоретическая подготовка

К стероидным гормонам относятся половые гормоны (эстрогены, гестагены, андрогены), гормоны надпочечников (кортикостероиды), гормоны линьки насекомых (экдизоны). Основу их строения составляет стероидная система разной степени насыщенности (см. рис. 7):

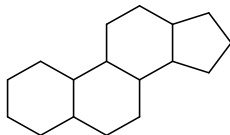


Рис. 7. Стероидная система

Считают, что стероиды имеют один путь биосинтеза, в основе которого соответствующая последовательная трансформация уксусной кислоты в ацетил-коэнзим А и мевалоновую кислоту, изопентенил пирофосфат и диметилаллил пирофосфат, которые при конденсации образуют общий биогенетический предшественник стероидов — сквален (см. рис. 8, Приложение В).

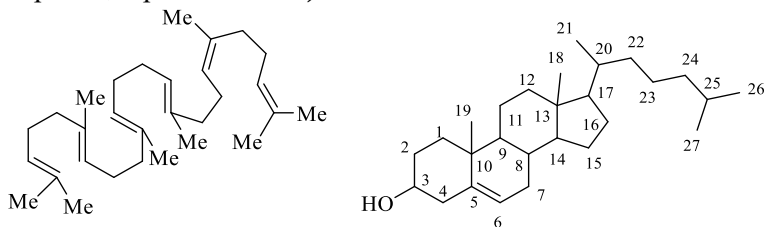


Рис. 8. Строение сквалена и холестерина с нумерацией положений

Молекула сквалена легко принимает пространственную конфигурацию, близкую к пространственной конфигурации стеролов. В зависимости от условий биогенеза в организме

позвоночных холестерол трансформируется в гестагены, прогестерон или прегненолон, что открывает путь к образованию кортикостероидов и из них, последовательно, половых гормонов андрогенов и эстрогенов, или по другому направлению – желчных кислот и витамина D₃. Например, для половых гормонов можно привести такую последовательность: холестерол → прогестерон и прегненолон → кортикостероиды → андрогены → эстрогены. В результате таких ферментативных превращений в организме позвоночных появляются более ста промежуточных, физиологически активных стероидных гормонов, образование которых, обусловлено возрастными и половыми факторами и задано генетически. Для нужд медицины разработаны промышленные методы синтеза некоторых гормонов. Например, в 1962 году – синтез эстрона (И. Торгов); синтез глюкокортикостероидов из диосгенина или соласодина.

Некоторые препараты (кортизон) негативно влияют на организм человека. Это стимулировало поиск синтетических заменителей. С этой целью были изобретены соответствующие аналоги:

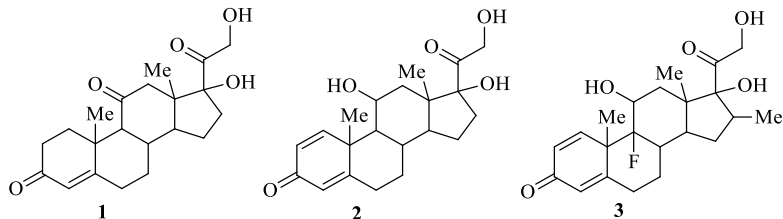


Рис. 9. Кортизон (1) и его аналоги – преднизолон (2) и дексаметазон (3)

Лабораторный практикум

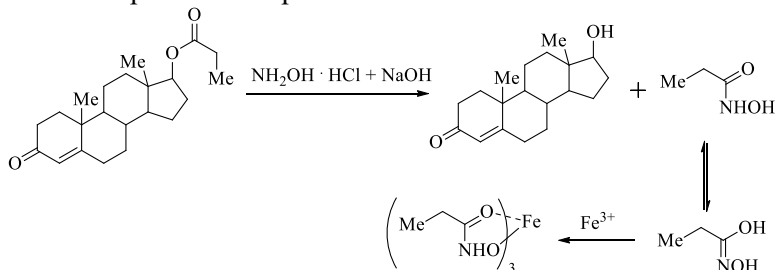
Стероидные лекарственные препараты следует использовать в аналитических реакциях в небольших количествах, достаточных для того, чтобы было заметно изменение цвета, раздел фаз и т. д. Следует избегать попадания препаратов на открытые участки кожи, и пользоваться медицинскими перчатками.

Задание 1. Определение тестостерон пропионата

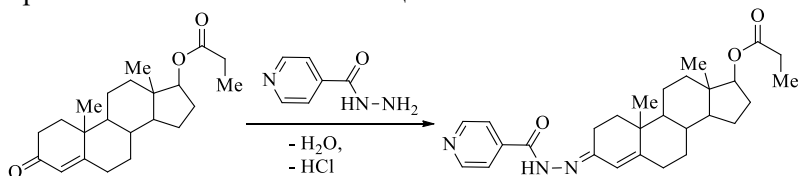
1. Для доказательства наличия стероидной системы проводят реакцию Боскотта. Тестостерон пропионат растворяют в смеси 88% H_3PO_4 и концентрированной CH_3COOH , раствор нагревают 2 мин при температуре 100°C и оставляют при комнатной температуре на 1 час, а затем разбавляют CH_3COOH . Под действием УФ-лучей (лампа Баха) возникает интенсивная флуоресценция.

2. Тестостерон пропионат растворяют в концентрированной CH_3COOH и добавляют по каплям бромную воду – бромная вода обесцвечивается (реакция на двойную связь).

3. К 2 мл 0,5% спиртового раствора тестостерон пропионата добавляют 2 мл щелочного раствора гидроксилamina. Взбалтывают в течение 5 мин, добавляют 2 мл разбавленной соляной кислоты и 0,5 мл 10% раствора хлорида железа (III) в 0,1 н. растворе соляной кислоты. Появляется вишнево-коричневое окрашивание.

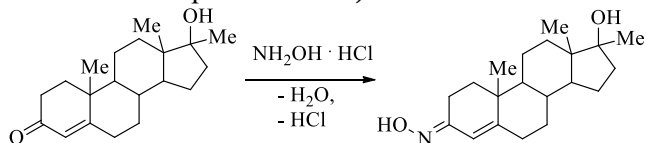


4. К 2 мл 1% спиртового раствора препарата добавляют 4 мл 0,2% спиртового раствора изониазида. Через 10 мин желтая окраска становится более насыщенной:



Задание 2. Определение метилтестостерона

1. Для выявления оксогруппы кипятят метилтестостерон в метаноле с $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ – выпадает осадок оксима (Т. пл. = 173–176°C с разложением).



2. С концентрированной H_2SO_4 метилтестостерон образует желто-оранжевую окраску с флюоресценцией.

Задание 3. Определение метиландростендиола

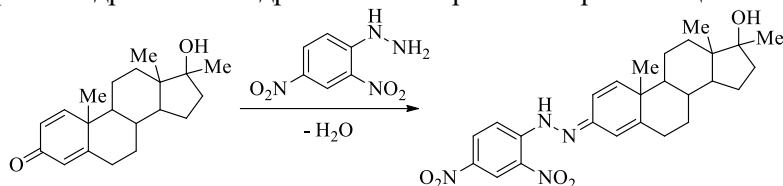
1. Растворяют небольшое количество метиландростендиола в концентрированной H_2SO_4 – образуется желто-оранжевая окраска с флюоресценцией.

2. К раствору метиландростендиола в 80% CH_3COOH осторожно добавляют концентрированную H_2SO_4 – на границе фаз возникает оранжевая окраска; верхняя фаза характеризуется желто-зеленой флюоресценцией.

Задание 4. Определение метандростенолона

1. Растворяют небольшое количество метандростенолона в концентрированной H_2SO_4 – появляется темно-красная окраска.

2. При взаимодействии метандростенолона с 2,4-динитрофенилгидразином образуется 2,4-динитрофенилгидразон метандростенолона оранжево-красного цвета:

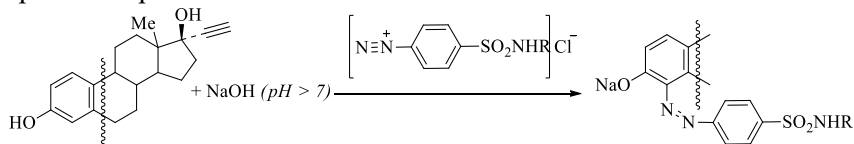


Задание 5. Определение эстрона

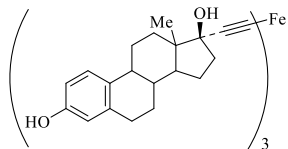
1. Проводят реакцию Боскотта (см. Задание 1, п. 1).
2. Проводят реакцию образования азокрасителя (см. ниже – этинилэстрадиол).

Задание 6. Определение этинилэстрадиола

1. Вещество растворяют в смеси 2 мл раствора 10% гидроксида натрия и 1 мл воды и добавляют 2 мл свежего диазореактива (0,1 г стрептоцида растворяют при нагревании в 8 мл разбавленной соляной кислоте и добавляют после охлаждения 2 мл 0,1 М раствора нитрита натрия) – появляется красное окрашивание:



2. Этинилэстрадиол растворяют в серной кислоте и добавляют раствор $FeNH_4(SO_4)_2$ – выпадает осадок красновато-бурого цвета, а после разбавления водой выпадает розово-красный осадок:

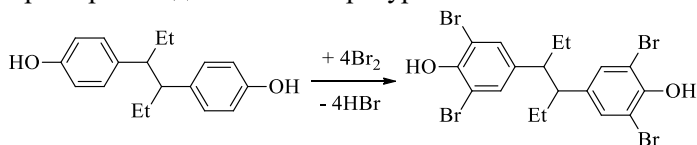


Задание 7. Определение синэстрола

1. Растворяют небольшое количество синэстрола в концентрированной H_2SO_4 и нагревают – появляется бурое окрашивание с зеленой флюоресценцией.
2. Небольшое количество синэстрола растворяют в хлороформе, добавляют раствор $FeCl_3$ и пиридина – появляется синее окрашивание, которое от избытка пиридина становится зеленым.

3. Добавляют концентрированную H_2SO_4 к раствору синэстрола в хлороформе: при наличии формальдегида образуется вишнево-красное окрашивание.

4. При добавлении бромной воды к раствору синэстрола в концентрированной CH_3COOH – выпадает осадок тетрабромпроизводного с температурой плавления $224\text{--}227^\circ\text{C}$.



Задание 8. Определение хлортианизена

1. Небольшое количество порошка хлортианизена нагревают в разбавленной H_2SO_4 (2:1) – образуется вишнево-красное окрашивание.

2. Кипятят порошок хлортианизена с цинковой пылью в щелочном растворе. Хлорид-ионы, которые появляются в растворе определяют реакцией с нитратом серебра в присутствии азотной кислоты.

Задание 9. Определение фосфэстрола

1. Небольшое количество фосфэстрола растворяют в концентрированной H_2SO_4 – появляется оранжевое окрашивание, которое исчезает при нагревании.

2. Качественная реакция на фосфат-ионы. Фосфэстрол кипятят в смеси азотной и серной кислот. Фосфат-ионы высвобождаются и их идентификацию проводят с молибдатом аммония – $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Образуется желтый осадок.

Задание 10. Определение прогестерона

1. Продукты реакции Боскотта (см. Задание 1, п. 1) имеют голубую флюоресценцию.

2. Раствор прогестерона в метаноле при нагревании с $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ в присутствии ацетата натрия дает осадок оксима.

3. Реакция на двойную связь – взаимодействие прогестерона в уксусной кислоте с бромной водой или с раствором KMnO_4 . Происходит обесцвечивание растворов.

4. Реакция прогестерона с концентрированной H_2SO_4 – появляется желто-зеленое окрашивание с зеленой флюоресценцией.

Задание 11. Определение прегнина

1. При проведении реакции Боскотта (см. Задание 1, п. 1) появляется зелено-фиолетовое окрашивание, которое через 1 час изменяется на красное, а после добавления уксусной кислоты наблюдается интенсивная желто-розовая флюоресценция.

2. Раствор прегнина в метаноле кипятят с гидрохлоридом гидроксилamina и ацетатом натрия. После разведения водой выпадает осадок оксима с температурой плавления 226–232°C.

3. С концентрированной серной кислотой прегнин образует малиновое окрашивание раствора с флюоресценцией.

4. Раствор прегнина в концентрированной серной кислоте разводят водой и взбалтывают с хлороформом, после чего раствор окрашивается в красный цвет.

Задание 12. Определение дезоксикортикостерона ацетата

1. Проводят реакцию Боскотта (см. Задание 1, п. 1), в результате которой появляется фиолетовое окрашивание с флюоресценцией.

2. При взаимодействии дезоксикортикостерона ацетата (ДОКСА) с концентрированной серной кислотой образуется вишневое окрашивание.

3. Взаимодействие ДОКСА с реактивом Фелинга – образуется осадок оксида меди (I) – красного цвета.

4. Взаимодействие ДОКСА с реактивом Толленса (аммиачным раствором AgNO_3) – выпадает осадок металлического серебра.

5. Раствор ДОКСА в метаноле взаимодействует с щелочным раствором гидрохлорида гидроксилamina – образуется ацетогидроксамовая кислота, которая с раствором хлорида железа (III) образует темно-вишневое окрашивание (см. Задание 1, п. 3).

6. Раствор ДОКСА в метаноле кипятят с гидрохлоридом гидроксиламина и ацетатом натрия, из которого, после разведения водой, выпадает осадок оксима.

Задание 13. Определение кортизона ацетата

1. При нагревании кортизона ацетата в метаноле с раствором сульфата фенилгидразина на водяной бане раствор приобретает ярко-желтое окрашивание вследствие образования фенилгидразона.

Раствор кортизона ацетата взаимодействует с 2,4-динитрофенилгидразином. Образуется гидразон с температурой плавления 240°C.

2. На эфирную группу проводят реакцию образования ацетогидроксамовой кислоты, которая с Fe^{3+} образует красно-коричневое окрашивание (см. Задание 1, п. 3).

Задание 14. Определение преднизолона

1. Раствор преднизолона в этаноле с концентрированной H_2SO_4 образует розовое окрашивание.

2. Раствор преднизолона в этаноле с дифениламином в присутствии серной и уксусной кислот образует зеленое окрашивание.

3. Раствор преднизолона в этаноле с фенилгидразином в присутствии серной кислоты дает желтое окрашивание.

4. Раствор преднизолона в этаноле с хлоридом трифенилтетразолия в присутствии гидроксида калий образует красное окрашивание.

Задание 15. Определение гидрокортизона ацетата

1. Гидрокортизона ацетат, взаимодействуя с гидроксидом калия и хлоридом трифенилтетразолия в течение 1 мин, вызывает появление красного цвета в связи с образованием красного формазона.

2. Гидрокортизона ацетат взаимодействует с концентрированной серной кислотой и образует желтую окраску с флюоресценцией.

3. Образование гидразонов (см. Задание 1, п. 3).

Гидрокортизона ацетат взаимодействует с фенилгидразином при наличии H_2SO_4 . Образуется желтое окрашивание.

С изониазидом при наличии соляной кислоты гидрокортизона ацетат образует желтое окрашивание – образование гидразона (эту реакцию не дают преднизолон и дексаметазон).

4. При нагревании гидрокортизона ацетата с разбавленной серной кислотой (2:1) и этанолом появляется запах этилацетата.

Задание 16. Определение дексаметазона

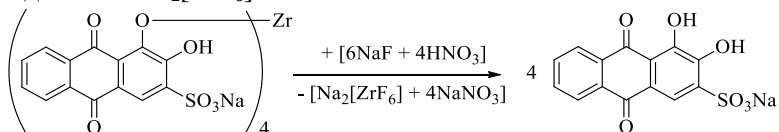
1. Раствор дексаметазона в этаноле при смешивании в течение 1 мин с хлоридом трифенилтетразолия и раствором гидроксида калия окрашивается в красный цвет.

2. Раствор дексаметазона в этаноле при смешивании с изониазидом и концентрированной соляной кислотой остается бесцветным.

3. При нагревании раствора дексаметазона в этаноле с гидрохлоридом фенилгидразина и раствором серной кислоты в течение 5 мин появляется желтое окрашивание.

4. Раствор дексаметазона с концентрированной серной кислотой остается бесцветным и при воздействии УФ-лучей флюоресценции не наблюдают.

5. Атомы фтора, непосредственно связанные с атомами углерода, с помощью минерализации переводят во фторид-ионы, которые обладают способностью обесцвечивать ализариновый красный лак (ализаринат циркония). Ализариновый красный лак является комплексным соединением ализарина с цирконием. При взаимодействии со фторид-ионами он обесцвечивается до бледно-желтого цвета ализарина, вследствие образования устойчивого бесцветного комплексного соединения $\text{Na}_2[\text{ZrF}_6]$:



Задания для самостоятельной работы

1. Предложите классический синтез эстрогена.
2. Используют ли эстрогены для лечения мужчин, если да, то при каких заболеваниях?
3. Сравните действие препаратов хлортрианизена и преднизолона с природными аналогами. Из чего и как синтезируют преднизолон при поточном производстве?
4. Какие структурные элементы молекул стероидов определяют их биологическую активность? Сравните природные и синтетические гормональные препараты.
5. Какие структурные изменения молекул андрогенов уменьшают их андрогенную активность?

Литература: [9], [10], [11], [13], [14], [21], [24].

Лабораторная работа № 7 ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ПРОИЗВОДНЫЕ ФУРАНА, БЕНЗОФУРАНА, ПИРАНА И БЕНЗОПИРАНА

Программные вопросы

История открытия гетероциклических лекарственных препаратов. Классификация гетероциклических препаратов. Основные классы наиболее распространенных препаратов.

Классификация кислородсодержащих гетероциклических соединений, которые используются в фармацевтике. Кислородсодержащие гетероциклы в природе.

Производные нитрофурфурола как лекарственные препараты. Использование и реакции идентификации фурацилина. Изменение окраски нитрофурфуролов в щелочной среде.

Фурадонин – реакции идентификации и применение. Особенности использования фурагина и фурагина растворимого.

Синтез фуразолидона и реакции идентификации.

Производные фурана и бензофурана. Фуросемид и бензобромарон – особенности действия и реакции идентификации.

Производные бензофурана – антиаритмические средства (кордарон). Реакции идентификации.

Гиполипидемические средства: зокор, ловастатин. Понятие «пролекарства». Особенность действия этих препаратов.

Производные 4-оксикумарина. Витамин К₃ – значение в организме, участие в метаболических процессах. Сходство структуры витамина К₃ и производных 4-оксикумарина. Неодикумарин – синтез, реакции идентификации, применение. Фепромарон – реакции идентификации, применение. Синтез синкумара.

Производные фурукумарина как фотосенсибилизаторы. Синтез фурукумаринов. Псорален. Использование псоралена.

Производные дигидробензопирана – хромановые витамины. Токоферилацетат – синтез, реакции идентификации и применение. Значение витаминов группы Е.

Производные флавана (2-фенилхроман). Кверцетин и рутин – реакции идентификации и применение.

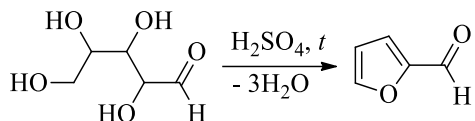
Группа ангиопротекторов (троксевазин). Гепатопротекторы (катерген).

Теоретическая подготовка

Подавляющее большинство современных лекарственных средств являются гетероциклическими соединениями. К ним относятся некоторые витамины (тиамин, рибофлавин, цианокобаламин и др.), антибиотики – полусинтетические пенициллины (амоксциллин, амоксиклав, сультамициллин и др.), цефалоспорины (цефуроксим, цефотаксим, цефоперазон и др.), новые синтетические химиотерапевтики (пифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин и др.), противовирусные (ацикловир, ганцикловир, азидотимидин и др.), противоопухолевые (фосфемид, имифос, метотрексат, фторафур и др.), сердечно-сосудистые (кордарон, предуктал, нонахлазин,

нифедипин, форинон и др.), антигипертензивные (клофелин, каптоприл, эналаприл и др.), спазмолитические (компламин, трентал, но-шпа и др.), антиадренергические (пиндолол, тимолол и др.), гиполипидемические (зокор, мевакор и др.), ноотропные (ноотропил, пиридитол и др.), анальгетические (пентазоцин, нальбуфин и др.), нейролептики (левомепрамазин, этаперазин, азалептин и др.) средства, транквилизаторы (хлордиазепоксид, диазепам, феназепам и др.), антидепрессанты (пиразидол, инказан, фторацизин и др.) и другие важные лекарства.

Впервые гетероциклическое соединение выделил шведский аптекарь Карл Шееле в 1776 г. Он получил в кристаллическом состоянии мочевую кислоту. Большим событием в химии было выделение в 1822 г. фурфурола. Он образуется при кипячении сырья, содержащего сахара пентозы (шелуха подсолнечника, коробочки хлопчатника, отходы древесины при производстве бумаги), с разбавленными минеральными кислотами:



Гетероциклические соединения классифицируют на отдельные группы в зависимости от гетероатомов, которые входят в состав циклов, а именно: на гетероциклические соединения с атомами кислорода, серы, азота и др. Некоторые гетероциклические соединения содержат два или более гетероатомов.

Производные нитрофурфурола характеризуются антимикробной активностью и их применяют для лечения инфекционных заболеваний. Они действуют на грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, некоторые крупные вирусы, трихомонады, лямблии, а также на микроорганизмы, устойчивые к сульфониламидам и антибиотикам.

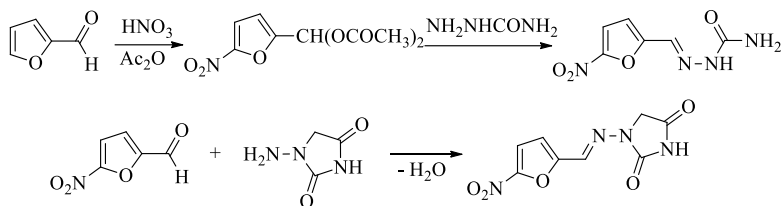


Рис. 10. Синтез фурацилина и фурадонина

Спектр их действия зависит и от других заместителей в молекулах. Например, фурацилин действует на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, фуразолидон (содержит оксазолидиновый фрагмент) – на грамотрицательные микроорганизмы, трихомонады и лямблии, а фуразолин, который кроме оксазолидинового, имеет еще и морфолиновый фрагмент – на грамположительные микроорганизмы.

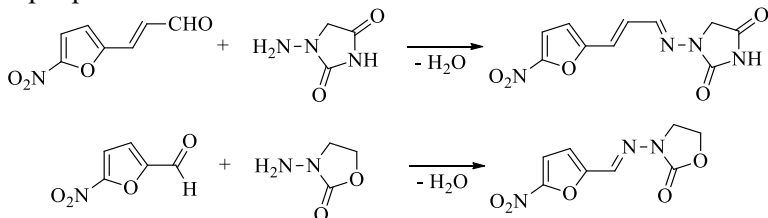
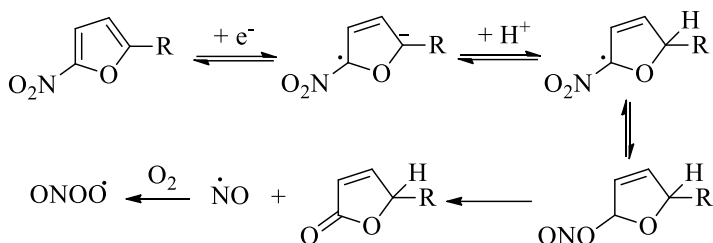


Рис. 11. Синтез фурагина и фуразолидона

В молекулах фурадонина и фурагина содержатся остатки гидантоина. Они активны при инфекциях мочевых путей.

Недавно было установлено, что в восстановительных условиях средства нитрофуранового ряда подвергаются превращению, в результате которого высвобождается оксид азота (II) и частицы состава ONOO:



Действие нитропроизводных связано с такими преобразованиями в организме человека. Известны¹ также природные производные фурана, которые являются антибиотиками. Усниновая кислота (рис. 12, 1) – антибиотик растительного происхождения, выделяется из лишая *Ramalina reticulata*, где ее может быть до 20% от сухой массы.

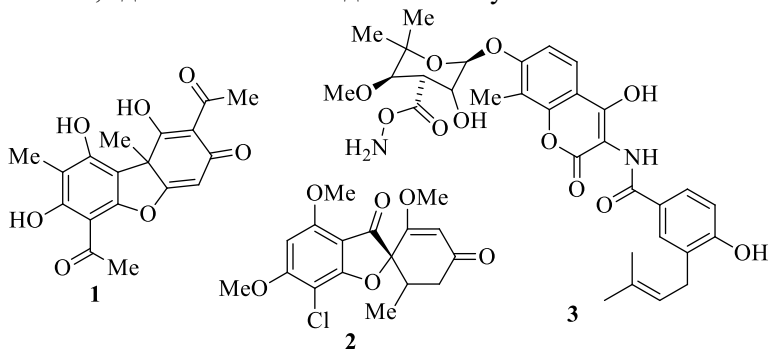


Рис. 12. Природные производные фурана и пирана

Растворимость в горячей воде – 0,5%, спирте – 5%. В виде натриевой соли проявляет антибактериальные свойства в отношении грамположительных бактерий. Гризеофульвин (рис. 12, 2) продуцируется плесневыми грибами. Практически не растворим в воде и петролейном эфире, но хорошо растворяется в спирте, бензоле и уксусной кислоте. Его

¹ В последнее время появляется интерес к таким антибиотикам, в связи с тем, что микроорганизмы уже имеют резистентность к антибиотикам, которые применяются, а разработка новых, более эффективных препаратов очень дорого стоит.

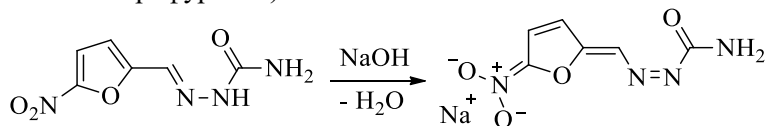
биологическая активность существенно зависит от дисперсности порошка, эффективное действие наблюдается для высокодисперсной формы с размерами частиц не более 4 мкм. Гризеофульвин является эффективным противомикробным средством при лечении кожных заболеваний человека, а также используется для борьбы с некоторыми болезнями овощей.

Новобиоцин (см. рис. 12, 3) является гликозидным антибиотиком, и содержит в своем составе бензопирановый цикл. Он подавляет в основном грамположительные бактерии и применяется при лечении пневмонии, некоторых инфекционных заболеваний, вызванных стафилококками.

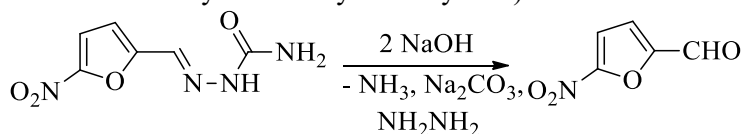
Лабораторный практикум

Задание 1. Определение фурацилина

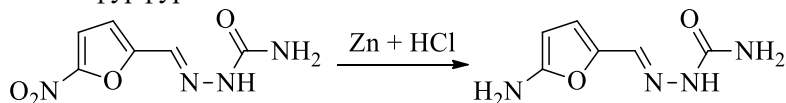
1. Растворяется в растворах щелочей с появлением оранжево-красного окрашивания вследствие образования соединения с хиноидной структурой (эта реакция характерна для всех нитрофуранов):



2. Нагревание щелочного раствора фурацилина приводит к появлению сильного запаха аммиака (при слабом выделении аммиака – используется лакмусовая бумага):



3. При нагревании кислого раствора фурацилина с цинковой пылью происходит растворение фурацилина и обесцвечивание вследствие образования семикарбазона 5-аминофурфура:



Задание 2. Определение фурадонина

1. В щелочной среде фурадонин образует красное окрашивание (хиноидная структура, как и у фурацилина).

Задание 3. Определение фурагина

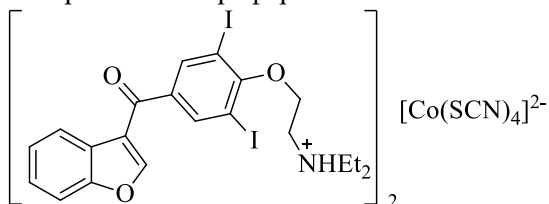
1. В щелочной среде фурагин образует красное окрашивание (хиноидная структура, как и у фурацилина).

Задание 4. Определение фуразолидона

1. При нагревании фуразолидона с раствором гидроксида натрия появляется бурое окрашивание.

Задание 5. Определение кордарона

1. На диэтиламинную группу проводят реакцию с $K_2Co(SCN)_4$ в кислой среде – образуется голубой осадок, который растворяется в хлороформе:



2. Минерализуют кордарон сплавляя его с металлическим натрием и полученные ионы йода проявляют раствором $AgNO_3$ в HNO_3 (разб.).

3. При осторожном нагревании кордарона с концентрированной серной кислотой выделяются фиолетовые пары йода.

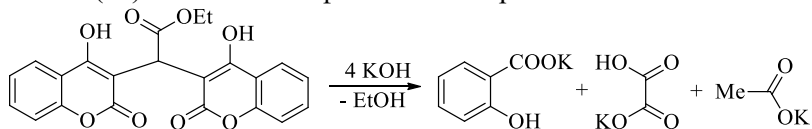
Задание 6. Определение неодикумарина

1. На фенольную группу проводят реакцию взаимодействия раствора неодикумарина в этаноле с $FeCl_3$ – появляется красно-бурая окраска.

2. При нагревании с концентрированной серной кислотой отщепляется этанол и образуется 3,3'-карбоксиметилен-бис-(4-

оксикумарин), который выпадает в виде белого осадка при разбавлении реакционной смеси водой.

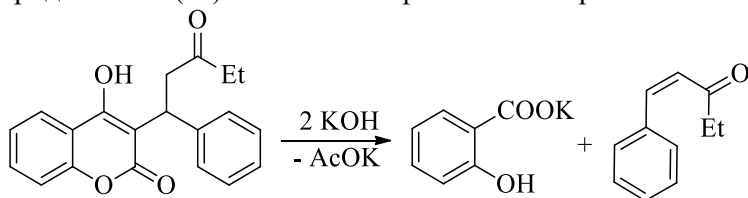
3. Сплавление с гидроксидом калия приводит к разрушению молекулы неодикумарина. Один из продуктов – салицилат калия обнаруживают реакцией с раствором хлорида железа (III) – появляется фиолетовое окрашивание.



Задание 7. Определение фепромарона

1. На фенольную группу проводят реакцию с раствором хлорида железа (III) – образуется красно-бурое окрашивание.

2. Фепромарон сплавляют с гидроксидом калия. Один из продуктов – салицилат калия определяют реакцией с раствором хлорида железа (III) – появляется фиолетовое окрашивание:

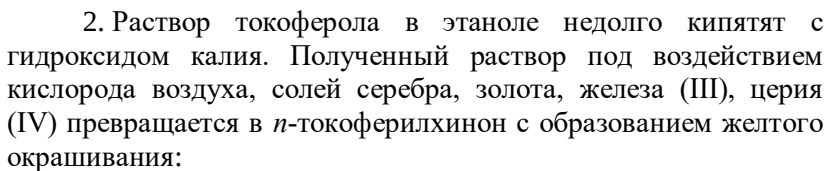


Задание 8. Определение синкумара

1. Реакция на фенольную группу и на продукт разложения, как и при фепромароне и неодикумарине.

Задание 9. Определение токоферилацетата

1. При нагревании до температуры $\sim 80^{\circ}\text{C}$ раствора токоферилацетата в этаноле с дымящейся азотной кислотой образуется *o*-токоферилхинон, окрашенный в красно-оранжевый цвет.



1. Кверцетин растворяется в концентрированной серной кислоте, образуя оксониевую соль, ярко-желтого цвета с зеленой флюоресценцией.

2. Раствор кверцетина в щелочах окисляется на воздухе с возникновением бурой окраски.

Задание 11. Определение рутина

1. При добавлении к рутину раствора хлорида железа (III) образуется темно-зеленая окраска.

2. Гидролиз рутина в сильных минеральных кислотах при нагревании, и дальнейшее взаимодействие с реактивами Фелинга или Толленса (реакция на восстановительный углеводород).

3. При взаимодействии рутина с раствором гидроксида натрия раскрывается пирановый цикл с образованием халкона, окрашенного в желто-оранжевый цвет (см. рис. 13, слева).

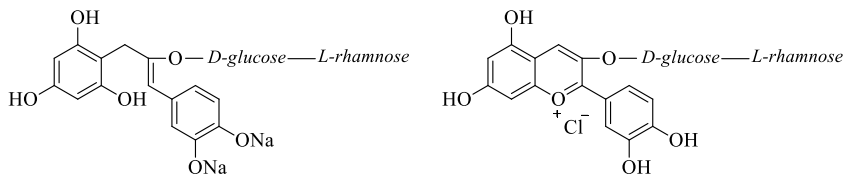
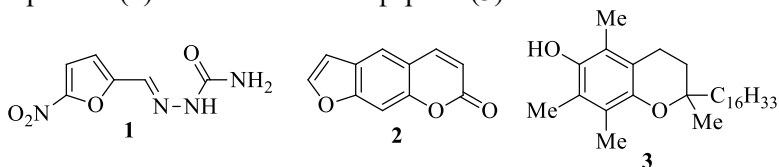


Рис. 13. Образование халкона и цианидин хлорида

4. Взаимодействие этанольного раствора рутина с порошкообразным магнием в концентрированной соляной кислоте приводит к образованию цианидин хлорида с красной окраской (см. рис. 13, справа).

Задания для самостоятельной работы

1. К каким препаратам по действию принадлежат кислородсодержащие гетероциклы?
2. С чем связана окраска растворов фуразолина и фурацилина в щелочной среде?
3. Приведите удобные методы синтеза фурацилина (1), псоралена (2) и биосинтез токоферола (3):



4. Распространены ли кислородсодержащие гетероциклы в природе? Приведите примеры кислородсодержащих гетероциклов в природной среде.
5. Природный источник рутина. Его идентификация и использование.
6. С чем связана антимикробная активность производных 5-нитрофурфурола?
7. Сравните производные 5-нитрофурфурола по антимикробной активности.

Литература: [11], [13], [14], [15], [21], [24], [25], [26].

Лабораторная работа № 8 **ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАЗОЛА И ТИАЗОЛИДИНА.** **АНТИБИОТИКИ-ПЕНИЦИЛЛИНЫ**

Программные вопросы

Лекарственные препараты с тиазольными и тиазолидиновыми циклами. Средства, влияющие на центральную нервную систему. Противогистаминные препараты. Противодиабетические средства. Механизм действия противодиабетических препаратов.

Открытие и использование первых антибиотиков. Современная классификация антибиотиков.

Общая формула антибиотиков-пенициллинов. Номенклатура пенициллинов. Биосинтез молекул антибиотиков. Действие антибиотиков на микроорганизмы. Классификация воздействий антибиотиков в отношении пенициллин-связывающих белков. Аффинитет (сродство) антибиотиков.

Общие фармакопейные реакции на пенициллины (цветные реакции с муравьиным альдегидом и серной кислотой). Идентификация пенициллинов с помощью тонкослойной хроматографии.

Пенициллины I поколения. Представители и действие пенициллинов. Количественное определение пенициллина с помощью йодометрии. Бензилпенициллин натрия и бензилпенициллин калия – реакции идентификации и применение. Использование бензилпенициллин новокаина. Бициллин-1 – реакции идентификации и количественное определение. Бициллин-5. Феноксиметилпенициллин – особенности использования и реакции идентификации.

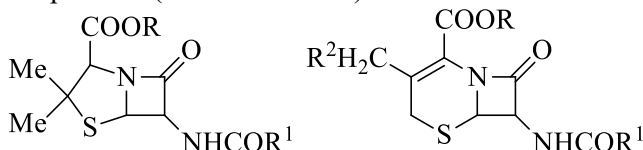
Пенициллины II поколения. Разница между I и II поколениями антибиотиков в строении и действии. Методы получения антибиотиков II поколения. Оксациллин натрия – определение препарата и применение. Диклоксациллин натрия. Устойчивость пенициллина II поколения к действию желудочной кислоты, пенициллиназы. Карбенициллин динатрия, карфециллин – применение. Ампициллин и

ампициллина тригидрат, ампициллин натрия – действие, реакции идентификации и отличия использования препаратов. Бакампициллин, пиперациллин натрия, мезлоциллин натрия – действие и использование препаратов. Амоксициллин – реакции идентификации.

Пенициллины III поколения. Химические основания, которые приводят к инаktivации β -лактамаз. Ингибиторы I и II классов. Амоксиклав – использование и действие на различные классы микроорганизмов. Сультамициллин – действие препарата, использование препарата в современной практике. Сравнительная характеристика пенициллинов I, II и III поколений.

Теоретическая подготовка

Подавляющее большинство современных антибиотиков является или пенициллинами (I-III поколений), или цефалоспорины (I-IV поколений):



Группа тетрациклиновых антибиотиков не входит в эти ряды и включает ряд антибиотиков и их полусинтетических производных, к которым относят тетрациклин, окситетрациклин и другие:

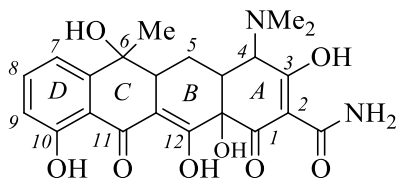


Рис. 14. Строение тетрациклина

Для идентификации тетрациклина используют реакцию образования окрашенных фенолятов и енолятов железа (III).

Кроме того, можно провести реакции на фенольный гидроксил, например, реакцию образования азокрасителя.

Тетрациклины, вследствие наличия алициклической структуры колец А, В, С их молекулы, а также фенольного гидроксила, неустойчивые к щелочам, карбонатов щелочных металлов, сильных минеральных кислот ($\text{pH} < 2,0$), света. При хранении могут образовываться неактивные или токсичные продукты: 4-эпитетрациклины, ангидротетрациклины, которые необходимо учитывать при оценке качества препаратов.

Эти примеси можно определить методом тонкослойной хроматографии с использованием соответствующих стандартных образцов. Ангидропроизводные, кроме того, определяют по поглощению света при 437 нм.

Тетрациклин – старый (но очень дешевый) антибиотик и в современной медицинской практике для лечения людей практически не используется.

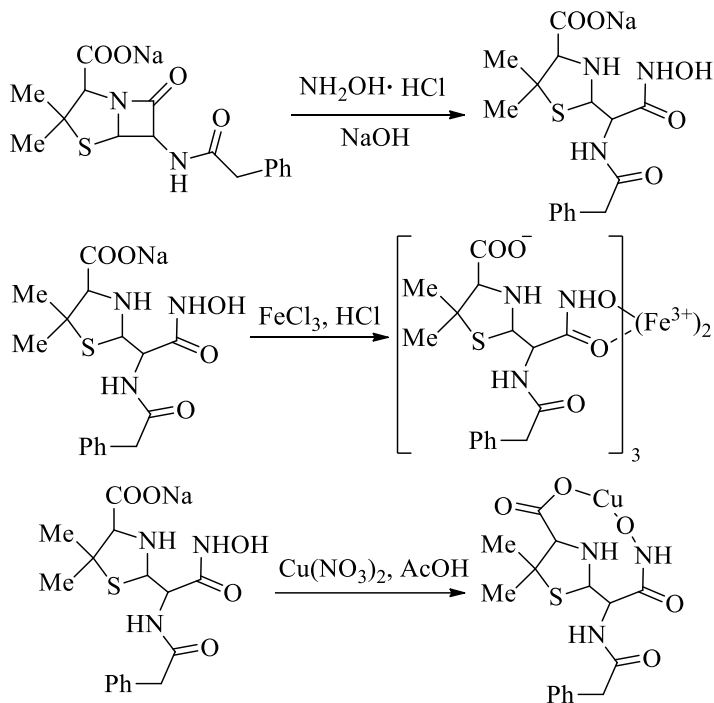
Лабораторный практикум

Задание 1. Определение бензилпенициллина

Белый кристаллический немного гигроскопический порошок горький на вкус, растворимый в воде, практически нерастворимый в хлороформе, эфире, маслах и жидком парафине. Медленно разлагается в водных растворах, очень быстро – при взаимодействии с кислотами, щелочами, спиртами, окислителями. Нагревание значительно ускоряет разложение, а сухое вещество, по стандартам, хранится не более 2 лет.

1. 25 мг бензилпенициллина помещают в пробирку, смоченную 0,5 мл воды и добавляют 2 мл смеси CH_2O и H_2SO_4 , перемешивают и определяют цвет (бесцветный). Пробирку помещают на водяную баню, нагревают в течение 1 мин и снова определяют цвет раствора (красно-коричневый).

2. Проводят гидроксамовую реакцию. К 25 мг бензилпенициллина добавляют 1 мл $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ в NaOH . Затем добавляют или FeCl_3/HCl , или $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{AcOH}$ и получают красную и зеленовато-голубую соль соответственно:



Задание 2. Определение бициллина-5

Смесь, содержащая 1 ч. бензилпенициллин новокаина (300000 ЕД) и 4 ч. бициллина-1 (1200000 ЕД). Белый или желтоватый порошок, нерастворимый в воде. При добавлении воды образует суспензию.

1. 25 мг бициллина-5 помещают в пробирку, смоченную 0,5 мл воды и добавляют 2 мл смеси CH_2O и H_2SO_4 , перемешивают и определяют цвет (бесцветный). Пробирку помещают на водяную баню, нагревают в течение 1 мин и снова определяют цвет раствора (красно-коричневый).

2. Проводят гидроксамовую реакцию. К 25 мг бициллина-5 добавляют 1 мл $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ в NaOH . Затем добавляют или FeCl_3/HCl , или $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{AcOH}$ и получают красную и зеленовато-голубую соль соответственно.

Задание 3. Определение ампициллина

Белый мелкокристаллический порошок горький на вкус. В воде растворяется мало, не растворим в этаноле и органических растворителях. В кислой среде не разрушается.

1. При взаимодействии препарата в H_2SO_4 с CH_2O раствор остается бесцветным. Нагревание этого раствора приводит к темно-желтой окраске. 25 мг ампициллина помещают в пробирку, смоченную 0,5 мл воды и добавляют 2 мл смеси CH_2O и H_2SO_4 , перемешивают и определяют цвет. Пробирку помещают на водяную баню, нагревают в течение 1 мин и определяют цвет раствора.

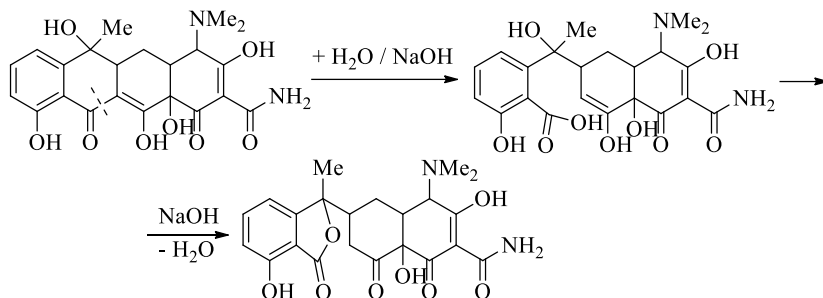
Задание 4. Определение амоксициллина

Кристаллический порошок белого цвета малорастворимый в воде, этаноле, нерастворим в эфире и маслах, растворим в разбавленных растворах минеральных кислот и гидроксидов щелочных металлов.

1. При взаимодействии препарата в H_2SO_4 с CH_2O раствор остается бесцветным. Нагревание этого раствора приводит к темно-желтой окраске. 25 мг амоксициллина помещают в пробирку, смоченную 0,5 мл воды и добавляют 2 мл смеси CH_2O и H_2SO_4 , перемешивают и определяют цвет (бесцветный). Пробирку помещают на водяную баню, нагревают в течение 1 мин и снова определяют цвет раствора (темно-желтый).

Задание 5. Определение тетрациклина

1. 20 мг тетрациклина растворяют в 25 мл 10% NaOH. Образуется коричнево-желтый раствор. Нагревают на водяной бане в течении 1–2 мин – появляется синяя флуоресценция при УФ-облучении.



2. Тетрациклин массой 20 мг растворяют в 2 мл HCl (конц.) и нагревают на водяной бане в течение 2–3 мин. Тетрациклин дает желтую окраску и желто-зеленую флюоресценцию при УФ-облучении.

3. К 20 мг тетрациклина добавляют 2 мл H₂SO₄ (96%) – появляется фиолетовая окраска.

4. К 20 мг тетрациклина добавляют 2 капли 3% раствора хлорида железа (III) и 10 мл воды. Появляется бурно-красное окрашивание.

5. Проводят реакцию образования азокрасителя. 20 мг тетрациклина растворяют в 2 мл 10% раствора NaOH и добавляют 1–2 мл раствора соли диазония – появляется красная окраска.

Для приготовления диазореактива смотри Приложение Б.

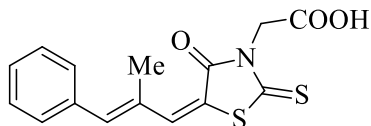
Задания для самостоятельной работы

1. Сравните действие антибиотиков по таким факторам: устойчивость к желудочной кислоте, устойчивость к β-лактамазам, устойчивость к пенициллиназам, побочные явления, действие на микроорганизмы.

2. Приведите схему биосинтеза пенициллина.

3. Какие побочные явления вызывают различные группы антибиотиков пенициллина.

4. Объясните действие противодиабетических препаратов тиазолидинового ряда. Приведите синтез эпалрестата из CS₂ и бензола:



5. Что служит главным источником тетрациклинов?

6. Сведите в общую сравнительную таблицу цветные реакции пенициллина с муравьиным альдегидом и серной кислотой.

Литература: [7], [9], [13], [14], [24], [25], [26].

Лабораторная работа № 9 АНТИБИОТИКИ-ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Программные вопросы

Открытие и использование первых цефалоспоринов. Современные направления синтеза и модификации антибиотиков.

Общая формула антибиотиков-цефалоспоринов. Номенклатура цефалоспоринов. Синтез цефалоспоринов. Особенности действия антибиотиков-цефалоспоринов на микроорганизмы. Синтез цефалоспоринов из пенициллинов.

Цефалоспорины I поколения. Количественное определение цефалоспоринов. Определение качества цефалоспоринов на поточном производстве. Цефалоридин – реакции идентификации, действие и применение препарата. Цефазолин – реакции идентификации и количественное определение. Особенности использования и реакции идентификации цефалотина натрия. Цефалексин – действие и применение антибиотика. Фармакологическое назначения цефадроксила. Другие препараты (цефрадин, цефепим натрия) – действие и назначение.

Цефалоспорины II поколения. Разница между I и II поколениями цефалоспоринов в строении и действии. Цефаклор – определение препарата и назначение. Цефамандол – ограничение к употреблению и назначение. Цефуросим, цефуросима аксетил – применение. Цефалоспорины III

поколения. Цефтриаксон натрия – реакции идентификации, применение. Цефтизоксим, цефотаксим, цефиксим, цефтазидим, цефпирамид, цефоперазон, сульперазон – действие, назначение, дозы препаратов, общее и отличное в строении препаратов.

Цефалоспорины IV поколения. Цефметазол, цефокситин, цефпиром – особенности действия и применение.

Сравнительная характеристика цефалоспоринов I, II, III и IV поколений. Перспективы синтеза новых антибиотических препаратов на основе цефема.

Теоретическая подготовка

Цефалоспорины делят на 4 поколения (достаточно условная классификация). Основная особенность цефалоспоринов I поколения – высокая антистафилококковая активность, активность против микроорганизмов, продуцирующих пенициллиназу, против пенициллиноустойчивых штаммов, а также всех видов стрептококков, гонококков. Препараты группы цефалоспоринов применяют при хронических и тяжелых формах заболеваний (см. рис. 15).

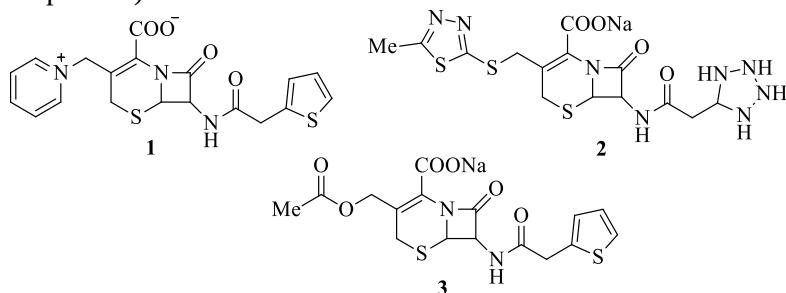


Рис. 15. Цефалоспорины I поколения: цефалоридин (1), цефазолин (2), цефалотин натрия (3)

Полусинтетические цефалоспорины II поколения имеют разнообразную химическую структуру (см. рис. 16). Среди них есть аналоги цефалексина (цефаклор), соединения с фурановым циклом (цефуроксим натрия) и др. В положении 3 они имеют

разные заместители (атом хлора, тетразольный цикл, карбаминоилоксиметильную группу).

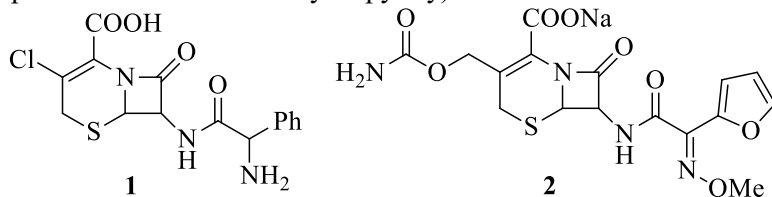


Рис. 16. Цефалоспорины II поколения: цефаклор (1) и цефуроксим натрия (2)

В положении 7 цефалоспорины II поколения имеют ацильные остатки – производные уксусной кислоты, которые не встречаются в природе. Цефалоспорины II поколения характеризуются высокой антистафилококковой активностью, а также активностью к пенициллиноустойчивым штаммам. Они высокоактивны к эшерихиям, клебсиеллам, протеем, значительно активнее чем цефалоспорины I поколения.

Цефалоспорины III поколения имеют значительно более широкий спектр действия, чем цефалоспорины I и II поколений, они характеризуются большей активностью к грамотрицательным микроорганизмам.

подавляющее большинство этих полусинтетических антибиотиков содержит в своих молекулах в положении 7 α -метоксииминную группу или ее производные и тиазольный цикл. В положении 3 они содержат разные заместители: ацетоксиметильную, этинильную группы, триазиновый, тетразольный, пиридиновый циклы (см. рис. 17).

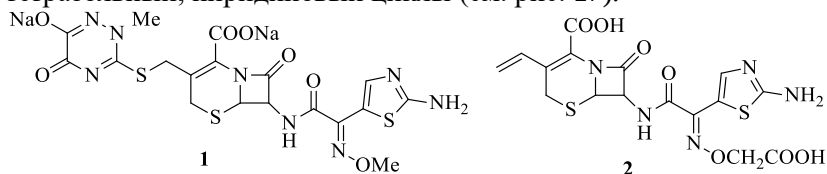


Рис. 17. Цефалоспорины III поколения: цефтриаксон натрия (1) и цефиксим (2)

Подобно цефалоспорином II и III поколений цефалоспорины IV поколения устойчивы к плазмидным β -лактамазам грамотрицательных бактерий (см. рис. 18).

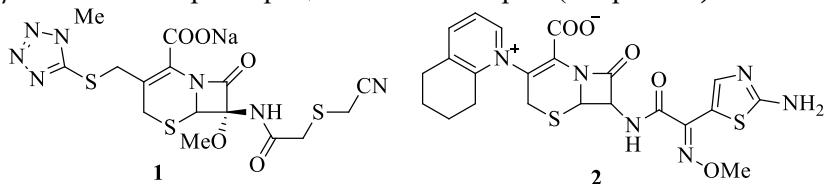


Рис. 18. Цефалоспорины IV поколения: цефметазол (1) и цефпиром (2)

Кроме этого, они устойчивы к действию хромосомных β -лактамаз. В отличие от других цефалоспоринов, они высокоактивны в отношении всех анаэробных бактерий и бактероидов.

Кроме цефалоспоринов и пенициллинов известно еще много других групп антибиотиков, среди которых: полиеновые, макролидные, аминогликозидные, ансамициновые и другие.

Лабораторный практикум

Задание 1. Определение цефазолина

Белая лиофилизированная масса растворима в воде.

1. Ион натрия определяют по окраске пламени газовой горелки в желтый цвет, или реакцией с $K[Sb(OH)_6]$, в результате которой выпадает белый осадок.

2. Взаимодействие с 80% H_2SO_4 и 1% HNO_3 дает цветное окрашивание раствора.

Задание 2. Определение цефтриаксона

Белое (желтоватое) кристаллическое вещество, растворимое в воде.

1. Ион натрия определяют по окраске пламени газовой горелки в желтый цвет, или реакцией с $K[Sb(OH)_6]$, в результате которой выпадает белый осадок.

2. С раствором формальдегида в серной кислоте образуется зеленовато-желтое окрашивание, которое при нагревании на водяной бане меняется на желтое.

Задания для самостоятельной работы

1. С чем связана антибиотическая активность цефалоспоринового кольца.

2. Сравните действие антибиотиков-цефалоспоринов по таким факторам: устойчивость к желудочной кислоте, устойчивость к β -лактамазам, устойчивость к пенициллиназам, побочные явления, действие на микроорганизмы.

3. Синтезируются ли цефалоспорины микроорганизмами?

4. Сравните побочные явления антибиотиков-цефалоспоринов и антибиотиков-пенициллинов.

5. С чем связан синтез новых групп антибиотиков? Предложите другие по принципу средства борьбы с микробными инфекциями.

6. Напишите полный биосинтез цефалоспоринового кольца.

Литература: [7], [9], [13], [14], [24], [25], [26].

Лабораторная работа № 10 ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

Программные вопросы

Строение молекулы фенотиазина. Лекарственные препараты производные фенотиазина. Основные фармакологические группы препаратов на основе фенотиазина. Классификация препаратов-фенотиазинов.

Соединения, не содержащие атомов фтора в молекулах. Фенотиазины с диалкиламиноалкильными заместителями в положении 10.

Нейролептические средства. Хлорпромазина гидрохлорид – синтез, физические свойства, реакции идентификации, назначение и особенности действия препарата. Промазин гидрохлорид – реакции идентификации, сравнение с

хлорпромазин гидрохлоридом. Левомепромазин – реакции идентификации, особенности действия и назначения препарата. Алимемазин – реакции идентификации, назначение. Противогистаминные препараты. Прометазина гидрохлорид – синтез, реакции идентификации, применение препарата.

Средства для лечения паркинсонизма. Динезин – взаимодействие с бромной водой, фармакологическое действие препарата. Техника работы с динезином.

Производные фенотиазина с пиперазиновыми циклами в боковых цепях. Нейролептики: прохлорперазина малеат – реакции идентификации, назначение; тиопроперазин; перфеназина гидрохлорид – реакции идентификации, действие и применение препарата; метофеназат – действие препарата.

Противорвотные средства. Тиэтилперазин – особенности действия. Фенотиазины с пиперидиновыми циклами в боковых цепях в положении 10. Перициазин – особенности действия и назначения. Тиоридазин – реакции идентификации, действие препарата.

Фенотиазины с атомами фтора в молекулах. Трифлуоперазина гидрохлорид, флуфеназина гидрохлорид, флуфеназина деканоат – реакции идентификации, применение. Фенотиазины с ацильными заместителями в положении 10. Антидепрессанты – фтораизин. Сердечно-сосудистые средства – этмозин, наонахлазин – реакции идентификации и действие препаратов.

Теоретическая подготовка

Фенотиазин в древние времена использовали в медицине как антигельминтное средство и антисептик при воспалительных заболеваниях мочевых путей. Теперь его применяют как противогельминтное средство в ветеринарной медицине, а технический продукт – для уничтожения личинок комаров (см. рис. 19).

В 1945 г. ученые установили, что при замещении в молекуле фенотиазина атома водорода в положении 10 диалкиламиноалкильными заместителями можно получить важные лекарственные средства. К ним относятся седативные и

нейролептические (хлорпромазин, левомепромазин, флуфеназин), холинолитические (динезин), антигистаминные (промазин, пипольфен), противорвотные (алимемазин, тиопроперазин), антидепрессанты (фторацизин), сердечно-сосудистые (этмозин, наонахлазин) средства.

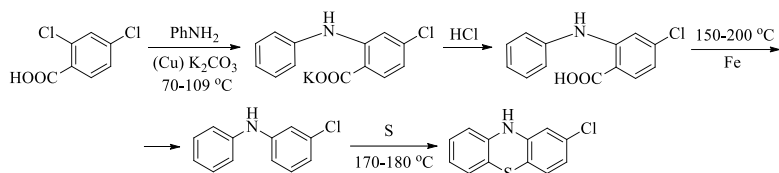


Рис. 19. Синтез фенотиазинового фрагмента

Для усиления активности и возникновения избирательного действия на центральную нервную систему синтезированны производные фенотиазина с атомом хлора, метоксильными, трифторметильными и другими заместителями в положении 2 (хлорпромазин, левомепромазин, флуфеназин). В это же время фенотиазины, незамещенные в положении 2, проявляют умеренное седативное, антигистаминное, адреномиметическое и холинолитическое действия (промазин, пипольфен, алимемазин, динезин) (см. рис. 20).

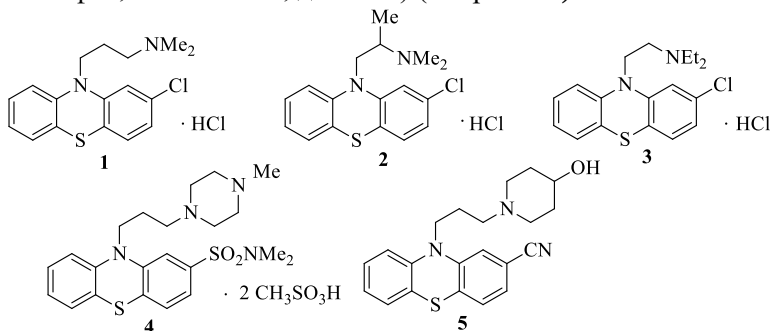


Рис. 20. Некоторые представители лекарств фенотиазинового ряда: хлорпромазина гидрохлорид (1), прометазина гидрохлорид (2), динезин (3), тиопроперазин (4), перициазин (5)

Производные фенотиазина с пиперазиновыми циклами в боковых цепях в положении 10 характеризуются сильным седативным и противорвотным действиями. В отличие от хлорпромазина, промазина, левомепромазина, они не вызывают угнетение центральной нервной системы, а проявляют активирующий (стимулирующий) эффект.

Задания для самостоятельной работы

1. В чем заключается физиологическое действие седативных препаратов?
2. Предложите синтез хлорпромазина гидрохлорида.
3. Разделите фенотиазиновые препараты по действию.
4. С чем связан активирующий эффект производных фенотиазина с пиперазиновыми циклами в боковых цепях в положении 10?
5. В чем заключается физиологическое действие средств для лечения паркинсонизма?

Литература: [2], [4], [13], [14], [25], [26].

Лабораторная работа № 11 ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАЗИНА, ЭТИЛЕНИМИНА И ПИРРОЛИДИНА

Программные вопросы

Производные 1,2-бензотиазина. Пироксикам – действие, применение.

Производные 1,2,4-бензотиадиазина. Диуретики: гипотиазид – синтез, особенности действия и применения препарата; циклометиазид – синтез, применение.

Гетероциклические соединения с атомами азота в молекулах. Этиленимины как противоопухолевые средства. Сущность действия препаратов, содержащих этиленимины. Тиофосфамид – синтез, реакции идентификации, применение. Гексафосфамид – реакции идентификации, применение. Бензотэф – синтез, реакции идентификации, применение. Фторбензотеф – применение. Имифос – синтез, реакции

идентификации, применение. Дипин – синтез, реакции идентификации. Фосфемид, фотрин – применение.

Производные пирролидина. Концепция ноотропных средств. Ноотропил – синтез, реакции идентификации и применение препарата. Дезинтоксикационные средства: поливинилпирролидон – анализ препарата, механизм действия гемодеза; поливинилпирролидон как плазмозаменитель. Энтеродез – применение.

Цианокобаламин и его аналоги. Средства, регулирующие метаболические процессы. Витамин В₁₂ – синтез (получение витамина В₁₂ в фармацевтической промышленности, получение витамина В₁₂ Вудвордом), физические свойства, нахождение в природе и биосинтез, реакции идентификации, действие на организм человека. Применение витамина В₁₂ в современной медицинской практике.

Оксикобаламин. Применение и особенности действия препарата. Кобамамид – физические свойства и превращения в организме. Кобамамид как анаболик.

Теоретическая подготовка

Производные этиленимина являются цитостатиками. Их действие связано с алкилирующими свойствами – способностью легко реагировать с нуклеиновыми кислотами, белками, ферментами. Механизм действия этих соединений состоит в образовании комплексных связей с ДНК и блокаде митотического деления злокачественных клеток. Как противоопухолевые средства применяют этиленимиды фосфорной и тиофосфорной кислот. Самым простым из них является тиофосфамид (см. рис. 21).

Ноотропы – это группа психотропных средств. Их название происходит от греческого «ноос», что означает мышление, разум, познание, память и «тропос» – стремление, родство.

Концепция ноотропов возникла в начале 70-х годов XX в. и ее учредителем считают К. Джурджеа, сотрудник бельгийской фирмы "UCB", который разработал и внедрил первый препарат

из группы – ноотропил. Ноотропы обнаруживают непосредственно активирующее действие на процессы обмена в мозге, улучшают умственную деятельность и память, стимулируют обучение.

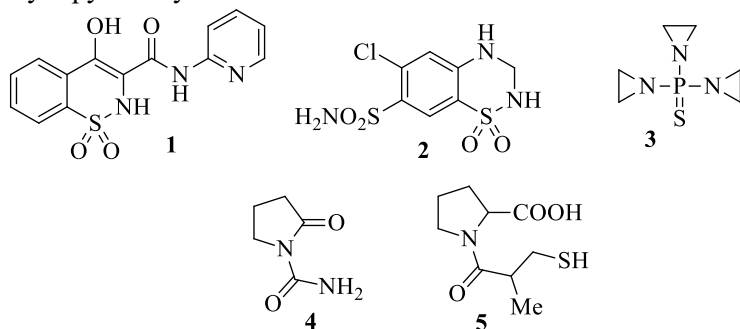


Рис. 21. Представители бензотиазинов (1 – пироксикам, 2 – гипотиазид), этилениминов (3 – тиофосфамид) и пирролидинов (4 – ноотропил, 5 – каптоприл)

Характерной особенностью молекулы витамина В₁₂ является наличие кобальта, который образует координационные связи с корином, и цианогруппы. В состав его молекулы входит также рибофураноза и фосфорная кислота. С наличием 5,6-диметилбензимидазола связано антианемическое действие. По химической структуре витамин В₁₂ относится к нуклеотидам.

Витамины В₁₂ относятся к таким витаминам, которые в организме синтезируют микроорганизмы, находящиеся в кишечнике. Цианокобаламин синтезируют и другие микроорганизмы, которые находятся в природе, например, актиномицеты, бактерии, сине-зеленые водоросли и др. Потребность в витамине В₁₂, синтезированном микрофлорой кишечника полностью не обеспечивается, что вызывает необходимость его дополнительного введения с продуктами животного происхождения.

Витамины В₁₂ найдены практически во всех тканях животных, богатые ими являются печень, почки и яичный желток.

Добывают цианокобаламин как побочный продукт при производстве стрептомицина. После выделения стрептомицина из ферментационной жидкости *Streptomyces griseus* витамин В₁₂ адсорбируют с помощью глин. Из адсорбционных глин его элюируют этанолом и очищают методом хроматографии. Второй источник добычи – сточные воды, откуда витамин В₁₂ выделяют также адсорбцией или экстракцией.

Синтез витамина В₁₂ совершил Р. Вудворд (США) и А. Эшенмозер (Швейцария) в 1972 г. Общий план двух разработанных вариантов синтеза заключается в конденсации двух бис-пиррольных частей в кориновую систему.

Цианокобаламин – кристаллический порошок темно-красного цвета, без запаха, гигроскопичен, трудно растворим в 96% этаноле и ДМСО, растворимый в 80 частях воды с образованием красных или розовых растворов, практически нерастворимый в эфире, хлороформе и ацетоне. При нагревании свыше 300°C разлагается. Устойчив при рН = 6. Легко разлагается в щелочной среде. Группу –CN в молекуле витамина В₁₂ можно заменить на группу –ОН (оксикобаламин) или –NO₂ (нитрокобаламин). Оба продукта превращения относятся к группе витаминов В₁₂.

Задания для самостоятельной работы

1. В чем заключается действие препаратов, содержащих этиленимины? Какие негативные последствия имеет терапия с использованием этилениминов?

2. Какие альтернативные противораковые препараты вам известны?

3. Предложите синтез витамина В₁₂.

4. Опишите значение витамина В₁₂ в природе.

5. Опишите механизм действия ноотропных препаратов.

Какие ноотропы другого строения вам известны?

Литература: [2], [9], [24], [25], [26].

Лабораторная работа № 12

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА И ИЗОИНДОЛА

Программные вопросы

Молекула индола и изоиндола в природе. Фармацевтические группы производных индола. Применение адроксона как гемостатического средства. Индометацин как противовоспалительное средство – реакции идентификации, применение. Сходство индометацина с серотином и триптофаном. Физостигмина салицилат как ингибитор холинэстеразы: нахождение в природе, реакции идентификации, медицинское применение и особенности действия.

Вещества, действующие на ЦНС. Ондансетрон, тропisetрон, индапамид – механизм действия и применение препарата. Резерпин – нахождение в природе. Метод экстракции, как способ выделения резерпина из природного сырья. Синтез по Вудворду и реакции идентификации резерпина. Влияние резерпина на ЦНС, особенность действия препарата. Ограничения к применению препарата.

Пиразидол и инказан как представители антидепрессантов – механизм действия и применение.

Кавинтон – механизм действия, применение препарата, ограничения к употреблению препарата.

Диазолин и димебон как представители антигистаминных препаратов – механизм действия и применение.

Производные изоиндола. Хлорталидон – применение. Производные лизергинатной кислоты – нахождение в природе, открытие и применение. Антиадренергические средства – диgidроэрготамин, эрготамин гидротартрат, эргометрин малеат, метилэргометрин – реакции идентификации, применение.

LSD-25 – галлюциногенные свойства; применение и последствия долгого употребления LSD-25. Вещества структурно подобные LSD-25. Дофаминергические средства. Бромкриптин – действие, применение, реакции

идентификации. Лизурид и метисергид как антисеротониновые средства. Сермион – применение.

Теоретическая подготовка

Производные индола достаточно распространены в природе. Известно более 1300 алкалоидов индольного строения (см. рис. 22). К этой группе относятся соединения разнообразного строения с индольным (бензо[*b*]пиррольным) циклом в молекуле:

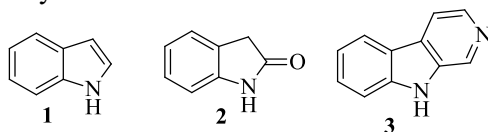


Рис. 22. Индол (1), 2-оксоиндол (2), 9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол (3)

Кроме индола, молекулы алкалоидов этой группы могут содержать его производные, например, 2,3-дигидроиндол, 2-оксиндол и 3-оксиндол (псевдоиндоксил).

Систематизировать индольные алкалоиды достаточно трудно, поскольку они в основном содержат еще второй азотсодержащий циклический фрагмент или систему конденсированных циклов. Поэтому целесообразно индольные алкалоиды разделить на группы, отличающиеся общим количеством циклов (см. рис. 23).

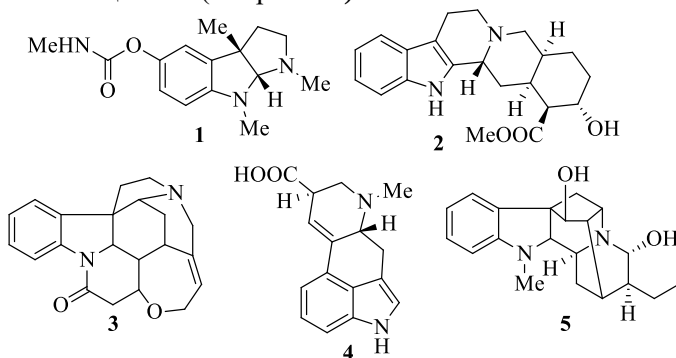


Рис. 23. Группы индольных алкалоидов: (-)-физостигмин (1), 3-эпи- α -йохимбин (2), стрихнин (3), лизергиновая кислота (4), аймалин (5)

Выделяют следующие группы: 1) алкалоиды с трициклическим строением (физостигмин, гармин, гармалин); 2) алкалоиды с тетра- и пентациклическим строением (подгруппа *a*: коринантеин, адирубин; подгруппа *b*: резерпин, йохимбин, десерпидин, ресцинамин, семпервирин; подгруппа *c*: аймалицин, альстонин, серпентин); 3) алкалоиды с гептациклическим строением (стрихнин, бруцин); 4) эргоалкалоиды (около 60); 5) полициклические соединения, конденсированные другим образом (нитраин, винбластин, С-токсицерин-1).

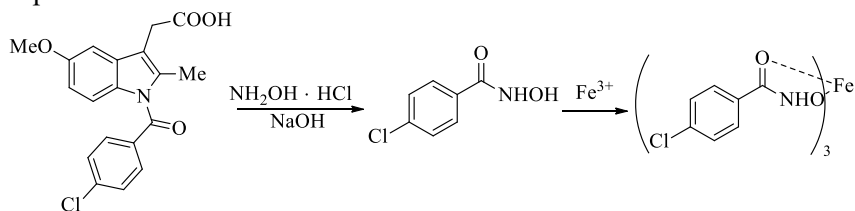
Некоторые из этих алкалоидов были синтезированы в прошлом веке. Некоторые были известны в древности, например, попадания ржи, пораженного грибом *Claviceps purpurea*, в хлеб может привести человека к эпилепсии, гангрены конечностей и отравления, что вызывало издавна эпидемию. Такую эпидемию знали в народе как огонь святого Антония.

Лабораторный практикум

Задание 1. Определение индометацина

1. При добавлении индометацина к раствору NaHCO_3 выделяются пузырьки CO_2 (наличие карбоксильной группы).

2. Растворяют 50 мг индометацина в 10 мл этанола, при необходимости немного нагревают. К 0,1 мл образованного раствора добавляют свежеизготовленную смесь 25% раствора гидроксилamina гидрохлорида и 2 М раствора NaOH 1:3. Через некоторое время добавляют 2 мл 2 М раствора HCl и 1 мл раствора FeCl_3 и перемешивают. Образуется бледно-фиолетовая окраска.



3. Для выявления атома хлора, связанного ковалентной связью, сначала проводят реакцию минерализации, а после этого к образованным хлорид-ионам добавляют растворы AgNO_3 и HNO_3 – выпадает осадок AgCl .

4. При кипячении с растворами щелочей отщепляется *n*-хлорбензойная кислота.

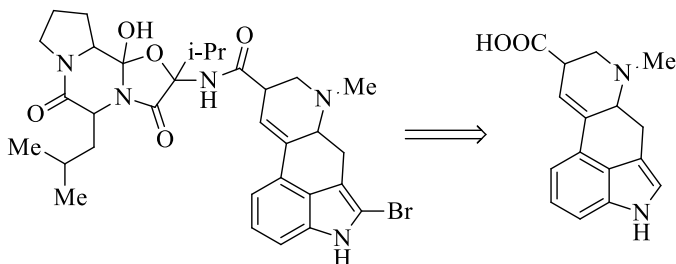
Задание 2. Определение бромокриптина

1. При добавлении к раствору бромокриптина раствора хлорида бария осадок не образуется, однако после прокаливания вещества с безводным карбонатом натрия и растворения в воде порошка, который образовался, реакция на сульфат-ионы и бромиды положительная.

Задания для самостоятельной работы

1. Приведите методы синтеза индольных и изоиндольных препаратов.

2. Приведите ретросинтез бромокриптина из лизергиновой кислоты:



3. Приведите синтез резерпина по Вудворду.

4. Опишите механизм действия антигистаминных препаратов.

5. Какие другие галлюциногенные вещества вам известны, кроме LSD?

Литература: [2], [9], [15], [24], [25], [26].

Лабораторная работа № 13

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА, БЕНЗИМИДАЗОЛА И СИДНОНИМИНА

Программные вопросы

Фармакологические группы производных имидазола и имидазолина. Миотические средства – пилокарпина гидрохлорид – нахождение в природе, реакции идентификации, применение. Этимизол как психомоторный стимулятор – синтез, реакции идентификации, применение. Антигипертензивные средства – клонидина гидрохлорид (клофелин) – реакции идентификации, применение. Средства для лечения протозойных инфекций – метронидазол, тинидазол – реакции идентификации, применение. Клотримазол как средство для лечения грибковых заболеваний – качественное и количественное определение, действие и применение. Миконазол – реакции идентификации, применение. Иммуностимуляторы (левамизол) – реакции идентификации, действие и применение. Средства для наркоза (этомидат) – особенности действия и применения. Миорелаксанты – представители фармацевтической группы в ряду производных имидазола и применение препаратов этой группы.

Синтез производных бензимидазола. Производные бензимидазола как сердечно-сосудистые (дибазол), антигистаминные (астемизол, оксатомид), противоязвенные (омепразол), противорвотные (домперидон), антигельминтные (мебендазол) средства – действие, применение, реакции идентификации.

Мезоионные соединения в органической химии. Особенности строения мезоионных соединений и сиднонимина. Синтез производных сиднонимина. Антидепрессанты и психостимуляторы. Сиднофен – синтез, реакции идентификации, действие и применение. Сиднокарб – реакции идентификации, особенности действия и применения. Производные сиднофена как сердечно-сосудистые средства – сиднофарм – особенности действия, применение.

Теоретическая подготовка

Сидноны – это гетероциклические соединения (см. рис. 24). Они являются небензоеидными ароматическими системами².

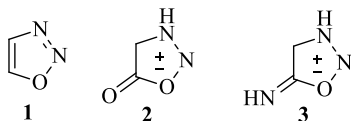


Рис. 24. 1,2,3-Оксадiazол (1), сиднон (2) и сиднонимин (3)

Сидноны – это довольно реакционноспособные соединения. Для них наиболее характерны реакции расщепления кольца, а также реакции замещения атома водорода в положении С-4 и расщепление сиднонового цикла под действием кислот или щелочей. В молекулах сиднона есть два атома азота, один из которых в положении 3 имеет неподеленную пару электронов; он может быть нуклеофилом в реакциях нуклеофильного замещения. Например, при взаимодействии с галогеналканами образуются соли. Вероятно, что сиднон и другие мезоионные соединения можно считать ароматическими, потому что их структуры могут быть представлены как циклические системы *p*-орбиталей с 6 электронами. В случае *N*-фенилсиднона 6- π -электронная система содержит 4 электрона фрагмента $C=N-N$ и 2*p*-электрона атома кислорода. Доказательство, основанное на химической активности, неубедительно: сидноны вступают в реакции как замещения, так и присоединения. Например, 3-фенилсиднон электрофильно хлорируется, бромруется, нитруется в положение 4. Однако циклическая система раскрывается при каталитическом восстановлении и гидролитически под действием соляной кислоты средней концентрации. Также

²Можно привести такие примеры небензоеидных ароматических соединений: катион циклопропенилия, анион циклопентадиенила, азулен, катион тропилия, анулен-18, гетероциклические ароматические соединения, однако понятие «ароматичность» очень широкое и известно уже несколько видов ароматичности.

возможно окислительное раскрытие цикла при взаимодействии с дымящейся азотной кислотой, перманганатом калия и другими окислителями (см. рис. 25).

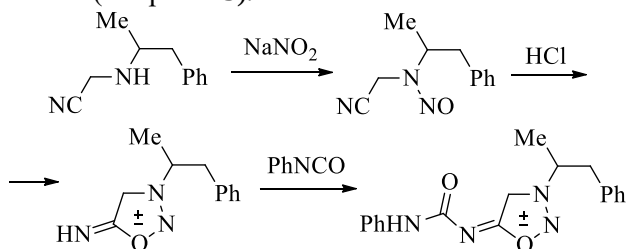


Рис. 25. Синтез производных сиднонимина

В ИК-спектрах частота валентных колебаний карбонильной группы большинства сиднонов проявляется близко к значениям для других γ -лактонов – в области 1770-1750 см⁻¹. Рентгеноструктурный анализ показывает, что длина экзоциклической связи C=O, равна длине нормальной связи C=O. Следовательно, не надо классифицировать сидноны и другие мезоионные соединения как ароматические, несмотря на наличие циклической системы *p*-орбиталей.

Лабораторный практикум

Задани 1. Определение дибазола

1. Дибазол массой 0,02 г растворяют в 5 мл воды, добавляют 2-3 капли соляной кислоты, затем добавляют 2-3 капли 0,1 н. раствора йода и взбалтывают. Образуется осадок комплексных соединений дибазола красновато-серебристого цвета (перйодид дибазола – C₁₄H₁₂N₂·I₂·HI).

2. Дибазол массой 0,02 г растворяют в 5 мл воды, добавляют 1 мл раствора NH₄OH и отфильтровывают осадок. Фильтрат подкисляют азотной кислотой и добавляют раствор нитрата серебра. Образуется осадок хлорида серебра.

Задания для самостоятельной работы

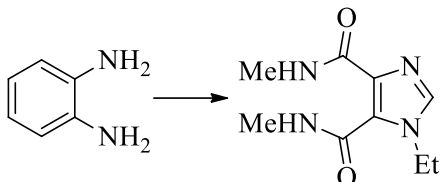
1. В чем заключается иммуностимулирующее действие левамизола?

2. Опишите строение мезоионных соединений. Определите реакционные центры.

3. Что такое небензоидные ароматические системы? Есть ли еще какие-либо небензоидные ароматические системы, кроме сиднона?

4. С чем связано действие сиднофена на сердечно-сосудистую систему? Предложите механизм действия.

5. Предложите синтез этимизола:



Литература: [13], [14], [24], [25], [26].

Лабораторная работа № 14 ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛИДИНА И ПИРАЗОЛОНА

Программные вопросы

Средства, тормозящие образование мочевых конкрементов – кебузон, сульфинпиразон.

Ненаркотические анальгетики. Анальгин – синтез, физические свойства, реакции идентификации, количественное определение анальгина. Применение и ограничения к применению препарата. Методы введения в организм. Комплексные препараты, содержащие анальгин. Антипирин – синтез, применение. Производные пиразолидина как противовоспалительные средства. Бутадион – синтез, физические свойства, реакции идентификации, действие и применение.

Синтез пиразолонна из кетозэфиров и гидразинов. Синтез пиразолидинового цикла из производных диэтилового эфира малоновой кислоты и замещенных фенилгидразинов. Синтез пиразолинов из халконов по схеме [3+2], где второй составляющей выступает гидразин или его производное.

Фармацевтическая группа анальгетиков – представители, механизм действия, применение.

Теоретическая подготовка

Антипирин представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. Очень легко растворим в воде (1:1), легко – в спирте. Растворы (pH 6,0–7,5) стерилизуют при 120°C в течении 20 мин.

Антипирин является одним из производных пиразолона. Препараты этой группы имеют анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие (см. рис. 26). По анальгезирующей и жаропонижающей активностью эти препараты близки к производным салициловой кислоты.

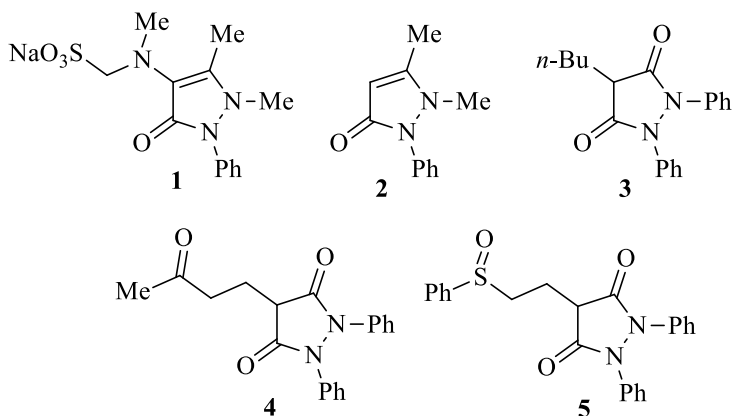


Рис. 26. Препараты группы пиразолидина и пиразолона (1 – анальгин, 2 – антипирин, 3 – бутадион, 4 – кебузон, 5 – сульфинпиразон)

Производные пиразолона снижают проницаемость капилляров и препятствуют в развитии воспалительной реакции. Механизм этого действия не выяснен. Эти соединения не действуют на систему гипофиз – надпочечники. Наиболее активный противовоспалительный препарат этой группы – бутадион, относительно сильно ингибирует биосинтез

простагландинов. Он относится, к нестероидным противовоспалительным препаратам.

Антипирин имеет умеренное анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. При длительном применении может подавляться кроветворение, поэтому при подобном лечении необходимо проводить исследование крови (могут наблюдаться гранулоцитопения, агранулоцитоз). Применяют антипирин при невралгии, хорее, простудных заболеваниях.

Механизм анальгетического действия ненаркотических анальгетиков связан с противовоспалительным действием. Вещества действуют, только если есть воспаление, а именно влияют на метаболизм арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота находится в мембране клеток и превращается по двум путям: лейкотриеновым и эндотелиальным. На уровне эндотелия действует фермент – циклооксигеназа, которая угнетает ненаркотические анальгетики. Механизм анальгезии связан с угнетением циклооксигеназы и уменьшения образования простагландинов-профакторов воспаления. Их количество уменьшается, уменьшается отек, соответственно уменьшается сжатие чувствительных нервных окончаний.

Другой механизм связан с влиянием на передачу нервных импульсов в центральную нервную систему и на интеграцию. По этому пути действуют сильные анальгетики. Центральные механизмы действия на передачу импульса у препаратов: анальгин, амидопирин, напроксен. На практике это действие анальгетиков усиливается при комбинации их с транквилизаторами (седуксен). Эти методы обезболивания называют атарактанальгезия.

При применении ненаркотических анальгетиков могут наблюдаться ulcerогенный эффект (особенно при применении в пожилом возрасте), аллергические реакции (сыпь, нападение бронхоспазма, синдром Лайелла – эпидермальный некролиз) и задержка жидкости (отек).

Лабораторный практикум

Задание 1. Определение анальгина

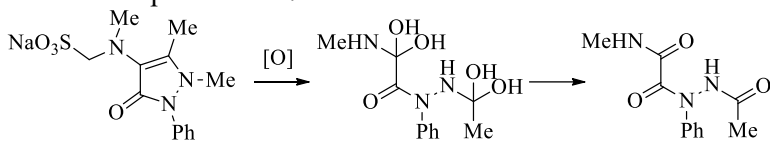
1. К 0,01 г анальгина добавляют 5 капель 0,1 н. раствора йода. Появляется красно-фиолетовое окрашивание. При избытке реактива – бурое.

2. К 0,01 г анальгина добавляют 5 капель 3% раствора хлорида железа (III). Появляется синяя окраска, которая переходит в зеленую, а затем раствор обесцвечивается.

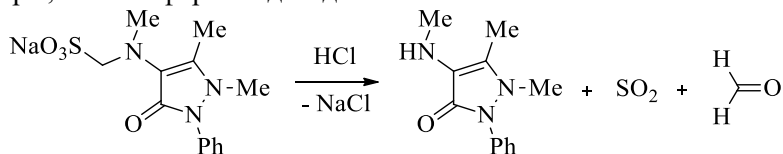
3. К 0,01 г анальгина добавляют 5 капель 1% раствора нитрита натрия. Появляется синяя окраска.

4. К 0,01 г анальгина добавляют 5 капель раствора хлорамина или хлорной извести. Появляется синее окрашивание, которое при нагревании переходит в желтое.

5. К 0,2 г анальгина добавляют раствор KIO_3 – появляется малиновое окрашивание:



6. Анальгин массой 0,2 г нагревают в 2 мл разбавленной соляной кислоты, сначала появляется резкий запах диоксида серы, а затем формальдегида:



Задание 2. Определение бутадиона

1. Бутадион массой 0,05 г нагревают с концентрированной серной кислотой и NaNO_2 – появляется оранжевая окраска, которая переходит в вишнево-красную.

2. Бутадион массой 0,05 г взбалтывают с 1,5 мл 0,1 н. раствора NaOH в течении 2 мин, отфильтровывают осадок и к фильтрату добавляют 0,5 мл раствора CuSO_4 – образуется осадок серого цвета, который переходит в бледно-голубой.

Задание 3. Определение антипирина

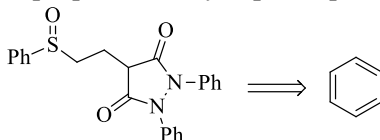
1. К 0,01 г антипирина добавляют 5 капель 0,1 н. раствора йода. Появляется коричневая окраска.
2. К 0,01 г антипирина добавляют 5 капель 3% раствора хлорида железа (III). Появляется оранжевая окраска.
3. К 0,01 г антипирина добавляют 5 капель 1% раствора нитрита натрия. Появляется зеленая окраска.

Задание 4. Определение амидопирина

1. К 0,01 г амидопирина добавляют 5 капель 0,1 н. раствора йода. Появляется фиолетовая окраска. При избытке реактива – бурая.
2. К 0,01 г амидопирина добавляют 5 капель 3% раствора хлорида железа (III). Появляется синяя окраска, которая переходит в зеленую.
3. К 0,01 г амидопирина добавляют 5 капель 1% раствора нитрита натрия. Появляется фиолетовая окраска.

Задания для самостоятельной работы

1. Приведите ретросинтез сульфинпиразона:



2. Приведите общую характеристику фармакологической группы анальгетиков.
3. Приведите примеры наркотических и ненаркотических анальгетиков.
4. Приведите первый синтез анальгина.
5. Опишите механизм анальгетического действия анальгетиков. Есть ли разница между механизмом действия наркотических и ненаркотических анальгетиков?

Литература: [13], [14], [24], [25], [26].

Лабораторная работа № 15

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

Программные вопросы

Общая характеристика препаратов, содержащих пиридин – фармакологические группы, представители.

Общие качественные реакции на пиридиновое кольцо.

Витамины и их аналоги. Применение витаминов группы В. Пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) – биосинтез, синтез, реакции идентификации. Пиридоксальфосфат – реакции идентификации. Средства, действующие на ЦНС – ноотропные средства. Пиридитол – действие и применение препарата.

Ангиопротекторы – общая характеристика фармакологической группы. Пармидин – реакции идентификации, применение.

Пиридин-3-карбоновая кислота и ее производные. Средства, регулирующие метаболические процессы. Никотиновая кислота (витамин РР) – нахождение в природе, получение, реакции идентификации, действие и применение. Никотинамид – реакции идентификации, действие по сравнению с витамином РР.

Средства для лечения анемий. Коамид – реакции идентификации, действие и применение. Ферамид.

Стимуляторы ЦНС. Диэтиламид никотиновой кислоты – применение водных растворов, реакции идентификации. Ноотропные средства. Пикамилон – применение.

Никодин как представитель желчегонных средств – реакции идентификации, применение.

Дональгин как противовоспалительное средство – синтез и применение.

Противотуберкулезные препараты. Изониазид – синтез, реакции идентификации, применение, побочные явления при лечении. Фтивазид – синтез, реакции идентификации, применение.

Нейролептические препараты – общая характеристика и механизм действия.

Производные ди(*n*-фторфенил)бутилпиперидина и пиперидинбутирофенона как нейрорептики. Пенфлуридол, пимозид, флуспирилен – синтез и применение препаратов. Галоперидол – синтез, реакции идентификации. Трифлуперидол, дроперидол – синтез и применение препаратов.

Производные 1,4-дигидропиридина как антагонисты ионов кальция, их общее применение. Нифедипин как антиангинальное средство – синтез, реакции идентификации и количественное определение. Применение препарата и явления, которые наблюдаются при длительном применении препарата. Применение и особенности действия других антиангинальных препаратов (амлодипин, нитроглицерин, нисолдипин, исландипин, фторидон, нитроглицерин).

Средства, улучшающие кровообращение в мозге (нимодипин).

Производные пиридина различной структуры – противорвотные средства (бутирофенон, метоклопрамид), реактиваторы холинэстеразы (дипириксим), ингибиторы холинэстеразы (пиридостигмина бромид, дистигмина бромид), аналептические средства (бемегрид, синтез и применение), средства, которые действуют преимущественно на ЦНС (промедол, синтез и применение; промедол; фентанил; пиритрамид), средства для лечения диареи (лоперамид), антигистаминные средства (кетотифен, ципрогептадин, лоратадин), антисеротониновые средства (пизотифен), ингибиторы диаминооксидазы (бетагистин), слабительные средства (бисакодил, гутталакс), негликозидные синтетические кардиотонические средства (амринон, милринон), средства местной анестезии (маркаин).

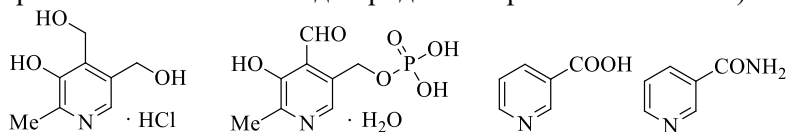
Значение производных пиридина для медицины.

Теоретическая подготовка

Значительная часть препаратов, содержащих пиридин, является витаминами.

Очень важное значение имеют витамины группы В (см. рис. ниже) – пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат,

производные пиридин-3-карбоновой кислоты (пиридин-3-карбоновая кислота и амид пиридин-3-карбоновой кислоты):



К витамину РР относится никотиновая кислота и ее амид, который иногда называют настоящим витамином РР. Несмотря на то, что структуру никотиновой кислоты установил К. Губер еще в 1867 г., только в 1937 г. К. Эльвегейм обнаружил ее витаминное (антипеллагрическое) действие, как и соответствующего амида. Так, введение никотиновой кислоты, добытой из экстракта печени, способствует предотвращению или излечению болезни кожи – пеллагры (от итал. *pelle agrá* – шершавая кожа). Природа этой болезни, как установил И. Горбачевский, связана с однообразным рационом питания продуктами, изготовленными, например, из кукурузы, вроде мамалыги, малым количеством молочных продуктов, мяса. Поэтому вещества, которые излечивают эту болезнь, получили название витамин РР (от итал. *preventive pelle agrá* – предотвращение пеллагры). Считают, что антипеллагрическое действие имеет только амид никотиновой кислоты, а сама никотиновая кислота является его провитамином. С другой стороны, витаминное действие приписывают также и самой кислоте потому, что *in vivo* эти соединения взаимно превращаются.

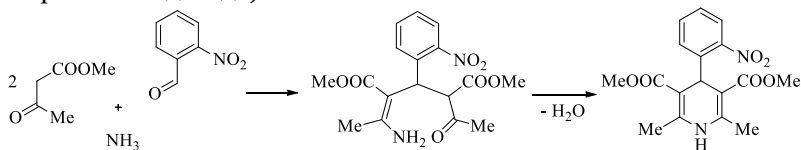
Никотиновая кислота является белым кристаллическим веществом с т. пл. 236–237°C, растворима в воде при 20°C (1,7 г кислоты в 100 г воды) и лучше при 100°C (9,76 г в 100 г воды). Кроме того, никотиновая кислота растворяется в водных растворах щелочи и в этаноле. В свободном состоянии она существует в виде цвиттер-иона благодаря основным свойствам атома азота. При нагревании до 250°C никотиновая кислота декарбоксилируется.

Амид никотиновой кислоты – кристаллическое вещество с т. пл. 128–131°C, растворяется в воде, ацетоне, хлороформе и других растворителях. В щелочных и кислых средах гидролизует до соответствующей кислоты.

Витамин РР достаточно распространен в природе, содержится в продуктах питания растительного и животного происхождения (хлебе и крупах, дрожжах, овощах, печени, мясе, молоке).

Нифедипин – основной представитель антагонистов ионов кальция, производных 1,4-дигидропиридина. Он не является нитратом, однако нитрогруппа в положении 2' важна для антиангинального действия. Подобно верапамилу и другим антагонистам ионов кальция, нифедипин расширяет коронарные и периферические (в основном артериальные) сосуды, оказывает отрицательное инотропное действие, уменьшает потребность миокарда в кислороде. В отличие от верапамила, не имеет угнетающего влияния на проводящую систему сердца и оказывает слабую антиаритмическую активность. По сравнению с верапамилом сильно уменьшает периферическое сосудистое сопротивление и снижает артериальное давление.

Производят препарат по реакции Ганча из ацетоуксусного эфира, аммиака и ароматического альдегида (*o*-нитробензальдегида):



Нифедипин быстро всасывается при приеме внутрь. Действие наступает через 20 мин, при введении измельченной таблетки под язык – через 5–10 мин. Имеет короткий период полувыведения – 2–4 ч. Более 80% нифедипина выводится почками в виде неактивных метаболитов, около 15% – с калом. Известны два основных неактивных продукта метаболизма нифедипина (см. рис. 26 I, II), в моче обнаруживают лишь следы неизмененного нифедипина.

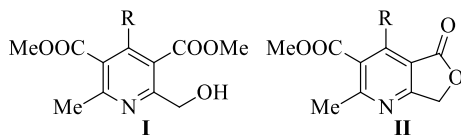


Рис. 27. Продукты метаболизма нифедипина

Установлено, что при длительном применении нифедипина у пациента развивается толерантность (в отличие от верапамила).

Применяют нифедипин как антиангинальное средство при ишемической болезни сердца, атаках стенокардии, для снижения артериального давления при различных формах гипертензии, а также при почечной гипертензии. Кроме этого, применяют его в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. Не рекомендуется при острой коронарной недостаточности (остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии).

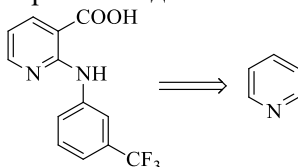
Выпускают в таблетках, покрытых оболочкой желтого цвета, по 10 мг, растворах для инъекций и для приема внутрь, а также в капсулах по 10 мг нифедипина и таблетках по 20 мг («Нифелат 20») микрокапсулированного нифедипина, которые действуют в течении 12-24 часов.

Задания для самостоятельной работы

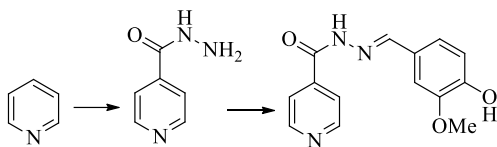
1. Приведите схему синтеза витамина В₆ по методу Преображенского М. А. из монохлоруксусной кислоты.

2. Объясните механизм действия никотиновой кислоты на организм человека.

3. Приведите ретросинтез дональгина:



4. Предложите схему синтеза изониазида и фтивазида:



5. Объясните механизм действия противотуберкулезных средств.

6. Опишите механизм действия антагонистов ионов кальция.

7. Основные фармакотерапевтические группы производных пиридина. Оформить в свободную схему, или таблицу.

8. Приведите все известные методы синтеза пиридинового кольца. Какие работы по этой тематике вам известны?

Литература: [2], [5], [24], [25], [26], [27].

Лабораторная работа № 16 ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПАНА И ХИНУКЛИДИНА

Программные вопросы

Тропановая система — сходство и отличие тропана от классических гетероциклов. Фармакологические группы препаратов тропанового ряда.

Атропина сульфат. Добыча атропина. Нахождение атропина в природе. Синтез атропина по Робинсону. Оптическая активность атропина.

Реакции идентификации атропина: реакция Витали-Морена на α -оксиметилфенилуксусную кислоту, гидроксая реакция на эфирную группировку, реакция с алкалоидными реактивами (реактив Драгендорфа, пикриновая кислота и другие), реакция с реактивом Марки, реакция с хлоридом бария.

Другие препараты тропановой природы: гиосциамина камфорат, скополамина камфорат, гоматропина гидробромид, атровент. Средство для лечения паркинсонизма — тропацин. Антиадренергическое средство — тропафен. Кокаина гидрохлорид как местный анестетик. Сходство структуры

кокаина и новокаина – общие фармакофорные группировки. Лидокаина гидрохлорид и тримекаин.

Хинуклидин. Фармакологические производные хинуклидина как холиномиметические средства (ацеклидин – синтез по Рубцову, реакции идентификации, применение). Транквилизаторы хинуклидинового ряда (оксилидин – реакции идентификации, применение, синтез по Рубцову). Фенкарол, бикарфен как антигистаминные средства. Миорелаксанты (квалидил) и ганглиоблокаторы (темехин, имехин) хинуклидинового ряда.

Теоретическая подготовка

Тропан – конденсированная система из двух гетероциклов пиперидинового и пиролидинового, с метильной группой при атоме азота; название тропана по систематической номенклатуре 8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан.

Производные тропана являются важными лекарственными средствами, к ним относятся холинолитики, средства против паркинсонизма, антиадренергические средства и другие.

Атропин добывают из различных растений, он находится и в *Atropa belladonna*, которая, видимо, была известна еще доисторическому человеку. Издавна знали, что красные ягоды этого растения ядовиты и вызывают смерть.

Атропина в растениях очень мало. Это вторичный алкалоид, продукт преобразования гиосциаминина. Для получения атропина используют растение *Scopolia carniolica*, корни которой размалывают с раствором аммиака и экстрагируют алкалоиды бензолом или дихлорэтаном. С добытого экстракта алкалоиды переводят в соли действием разбавленной соляной кислоты. Гидрохлориды алкалоидов (гиосциамин, атропин, скополамин, апоатропин, апогиосциамин, апоскополамин) разделяют хроматографически.

Атропин можно получить синтетически по методу Робинсона (1917 г.) Исходя из янтарного альдегида, метиламина и ацетона получают тропин.

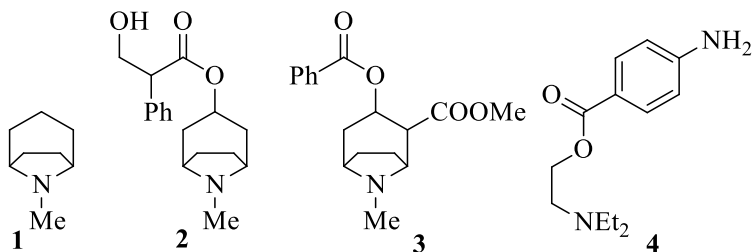


Рис. 28. Тропан (1), атропин (2), кокаин (3), новокаин (4)

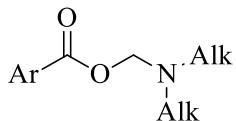
Атропина сульфат – это белый порошок с температурой плавления 187-191°C (с разл.), растворимый в 1 ч. воды и 3 ч. этанола, нерастворимый в эфире и хлороформе. Он состоит из активного левовращающего и малоактивного правовращающего стереоизомеров. Левовращающий стереоизомер называют гиосциамин и он вдвое активнее чем атропин.

Кокаин – алкалоид, который находится в листьях южноамериканского растения *Erythroxylon Coca*. Бесцветные игольчатые кристаллы горького вкуса, которые вызывают онемение языка. Легкорастворимые в воде и этаноле. Кокаин – первое природное соединение, которое является местным анестетиком. Вместе с тем, он обнаруживает отчетливое действие на ЦНС, может вызывать эйфорию, возбуждение, а затем угнетение ЦНС.

В связи с высокой токсичностью применяют редко – только как поверхностный анестетик для местной анестезии конъюнктивы и роговицы (1–3% растворы), слизистых оболочек полости рта, носа, гортани (2–5% растворы). Самая высокая одноразовая и суточная дозы для взрослых ~ 30 мг. Выпускают в порошке.

Исходя из структуры кокаина ученые начали создавать синтетические анестетики, к которым относится новокаин. Кокаин и новокаин имеют подобную химическую структуру.

Общим фармакофором для двух указанных анестетиков является группировка:

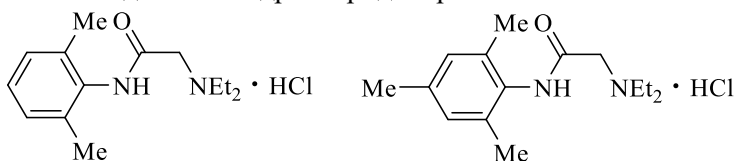


Если ввести аминогруппу в *n*-положение арильного заместителя, то действие усиливается (новокаин).

Кокаин – один из лучших анестетиков, однако основным недостатком его является то, что он может быть причиной тяжелого вида наркомании и кокаинизма. Действие зависит от размещения отдельных групп в молекуле, а особенно большое значение имеет изомерия. Так, L-изомер менее токсичен и более активный, а D-изомер – более токсичен и менее активен. Омыление эфирной группировки в положении 2 приводит к потере анестетической активности.

Новокаин и анестезин не вызывают наркомании, но являются антагонистами сульфаниламидов и их нельзя принимать больным, которые лечатся сульфаниламидами.

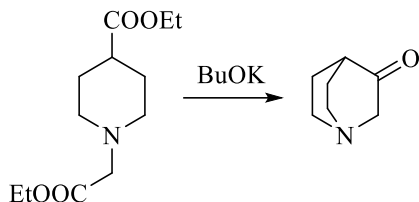
Если немного изменить структуру новокаина или анестезина, то получают анестетики, которые не являются антагонистами сульфаниламидов. К таким анестетикам относятся лидокаина гидрохлорид и тримекаин:



Хинуклидин добывают из коры хинного дерева.

Хинуклидин – бициклическая гетероциклическая система, которая содержит два конденсированных пиперидиновые цикла с четырьмя общими атомами в положениях 1, 2, 3, 4.

Хинуклидиновое кольцо синтезируют из замещенных пиперидинов:



Среди препаратов на основе хинуклидина применяют холиномиметические средства (ацеклидин); транквилизаторы (оксилидин), антигистаминные препараты (фенкарор, бикарфен), ганглиоблокаторы (темехин, имехин), миорелаксанты (квалидил) (см. рис. 29).

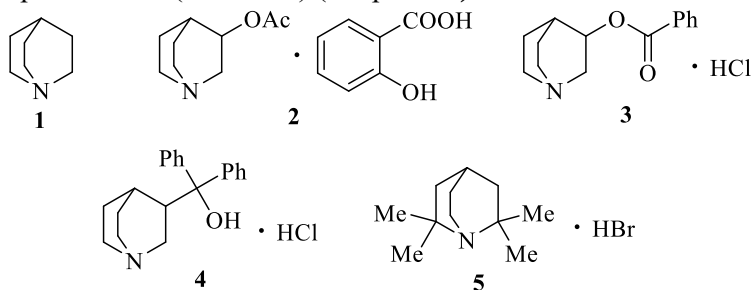
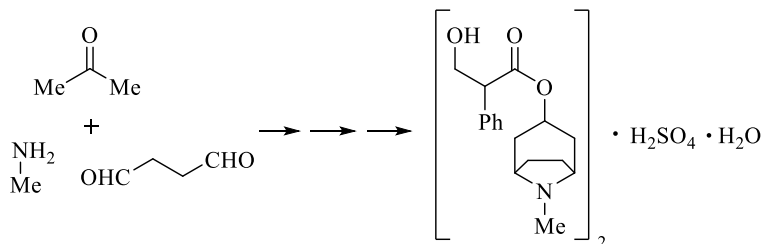


Рис. 29. Хинуклидин (1), ацеклидин (2), оксилидин (3), фенкарор (4), темехин (5)

Задания для самостоятельной работы

1. Какие природные алкалоиды тропанового ряда вам известны? Охарактеризуйте их действие.
2. Сравните действие алкалоидов тропановой группы с алкалоидами производными индола.
3. Как вы понимаете «новокаин и анестезин являются антагонистами сульфаниламидов»? Что такое антагонисты и протагонисты относительно фармацевтических препаратов?
4. Как происходит синтез ядра хинуклидина в природе? Какую роль играют производные хинуклидина в растительном мире?
5. Приведите синтез атропина по Робинсону:



6. Какие последствия вызывает длительное употребление кокаина? Как проводится лечение наркозависимых?

Литература: [2], [5], [23], [24], [26].

Лабораторная работа № 17 ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА И ИЗОХИНОЛИНА

Программные вопросы

Производные хинолина в природе. Добыча производных хинолина. Производные хинолина как противомаларийные средства (хинина сульфат, хинина гидрохлорид, хлорохин, мефлохин). Реакции идентификации хинин сульфата.

Производные хинолина как сердечно-сосудистые препараты (хинидина сульфат – применение).

Производные 8-оксихинолина как противомикробные, противопаразитарные и антипротозойные средства (хлорхинальдол, нитроксолин, интетрикс).

Особенности строения препаратов производных 6-фторхинолона-4. Действие препаратов. Синтез и применение группы 6-фторхинолона-4. Пефлоксацин, норфлоксацина гидрохлорид, ципрофлоксацин, офлоксацин.

Производные хинолона-4 без атомов фтора в молекулах. Синтез розоксацина.

Спазмолитические средства производные изохинолина. Папаверина гидрохлорид – синтез, реакции идентификации и применение. Синтез и применение препарата ношпа.

Теоретическая подготовка

Хинолин – бициклическая система, состоящая из конденсированных бензольного и пиридинового циклов.

Часто алкалоиды, которые добывают из коры хинного дерева, имеют, кроме хинолиновой, также хинуклидиновую систему.

Производные хинолина применяют для лечения малярии, сердечно-сосудистых, инфекционных и других заболеваний.

Хинин является одним из алкалоидов, которые находятся в коре хинного дерева *Cinchona Remija*. Это дерево выращивают на острове Ява. Когда хинное дерево росло только в Южной Америке, где индейцы использовали его кору как средство против малярии. Это было очень большой тайной, которую туземцы скрывали от испанцев. Было запрещено вывозить семена хинного дерева, но после обнаружения этой тайны семена вывезли на остров Ява и теперь этих деревьев там больше.

В XIX в. хинин впервые выделил из коры хинного дерева харьковский ученый – профессор Ф. И. Гизе. В чистом виде хинин получили французские фармацевты Пеллетье и Кавенту.

Важнейшими алкалоидами хинного дерева является хинин, хинидин, цинхонин, цинхонидин и др. В хинной коре алкалоидов содержится 2–15%.

В 1944 г. хинин впервые синтезировал профессор Р. Вудворд. Для лекарственных целей хинин добывают из коры хинного дерева. Кору измельчают и перемешивают со смесью $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и NaOH . Алкалоиды переходят в основания и их экстрагируют при 60–65°C органическими растворителями. Экстракт промывают разбавленной серной кислотой, при этом выпадает хинина сульфат в виде осадка, который очищают перекристаллизацией.

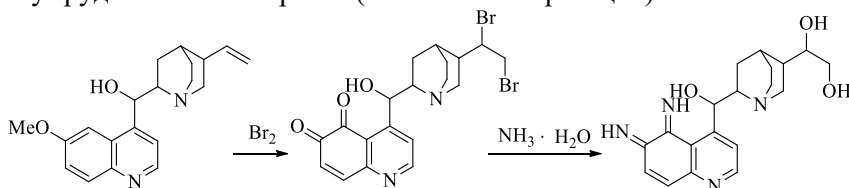
Хинина сульфат – белый мелкокристаллический порошок или бесцветные блестящие иглы горького вкуса. Температура плавления 205°C (с разл.). В воде растворяется трудно (1:800), лучше растворяется в кипящей воде (1:25) и воде, подкисленной

минеральной кислотой, растворяется в 100 ч. холодного и 6 ч. кипящего этанола, в хлороформе; оптически активен.

Хинина сульфат можно идентифицировать следующим реакциями:

1. Для водного раствора хинина сульфата, подкисленного серной кислотой, характерна сильная голубая флюоресценция.

2. Хинина сульфат растворяют в воде и добавляют бромную воду, а затем раствор аммиака – появляется изумрудно-зеленая окраска (талейохинная реакция):



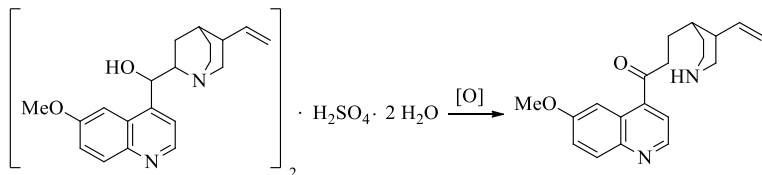
Бромная вода окисляет метоксильную группу в молекуле хинина с образованием *o*-хинона, который при взаимодействии с аммиаком превращается в *o*-дииминпроизводное (талейохинин), окрашенное в изумрудно-зеленый цвет.

3. Реакцию на сульфаты проводят с раствором BaCl_2 – выпадает осадок белого цвета.

4. Раствор хинина сульфата в этаноле подкисляют серной кислотой и добавляют несколько капель раствора йода в этаноле – выпадают блестящие зеленые чешуйки герепатита $(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2)_4 (\text{H}_2\text{SO}_4)_2 (\text{HI})_2 \cdot 4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

5. При взаимодействии хинина сульфата с HgCl_2 , пикриновой и фосфорновольфрамовой кислотами, танином, реактивом Майера образуются осадки.

При нагревании солей хинина с кислотами, содержащих кислород, образуется токсичное вещество хинотоксин (хинуклидиновый цикл раскрывается и карбинольная группа окисляется):



Принимают внутрь по 1,0–1,2 г в сутки для лечения малярии в случае устойчивости ее возбудителя к хлорохину и другим противомалярийным средствам.

В состав изохинолиновой системы входит пиридиновый цикл, конденсированный с бензольным кольцом в положениях 4', 5'. Простые производные изохинолина обладают спазмолитическим действием, а среди сложных производных – производных морфина – находятся наркотические, анальгетические, противокашлевые средства, антагонисты опиатных рецепторов, средства для успокоения кашля и др.

Папаверина гидрохлорид относится к спазмолитическим средствам. Впервые его выделил из опия Мерк в 1884 г. Опий – млечный сок незрелых плодов снотворного мака (*Papaver somniferum*). В состав опия входит более 20 (примерно 20–25%) различных алкалоидов, среди которых содержание папаверина составляет 0,4–1,5%.

Количество папаверина, который добывают из опия, недостаточно для медицинских целей, поэтому теперь его синтезируют. Из разнообразных методов синтеза особого внимания заслуживает метод синтеза папаверина из ванилина (см. рис. 30).

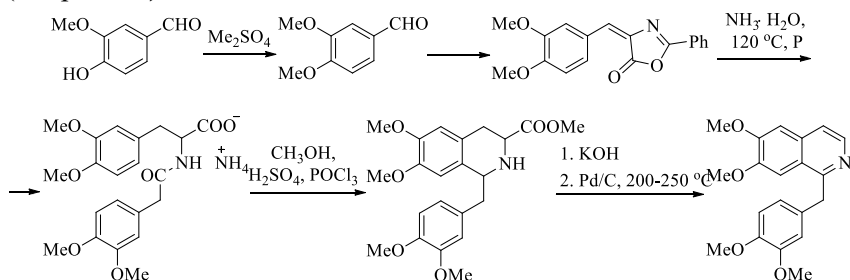


Рис. 30. Синтез папаверина

Применяют папаверина гидрохлорид как спазмолитическое средство при спазмах гладких мышц органов брюшной полости (пилороспазм, холецистит, спастические колиты, спазмы мочевыводящих путей), бронхов, периферических сосудов, сосудов головного мозга. Иногда вводят подкожно, внутримышечно, редко интравенозного вместе с промедолом или другими анальгетиками и спазмолитиками при приступах стенокардии.

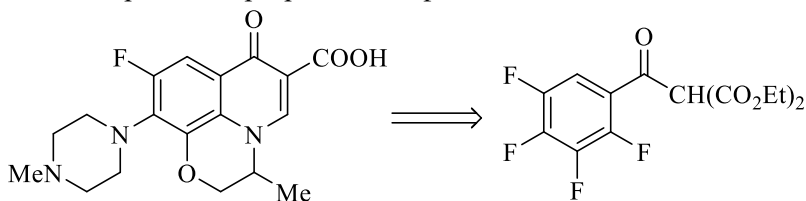
Задания для самостоятельной работы

1. В чем заключается различие между хинин сульфатом и хинидин сульфатом?

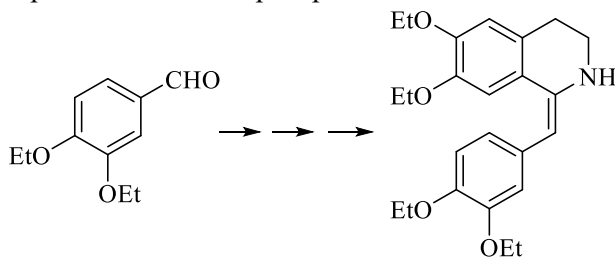
2. Можно синтезировать хлорхинальдол по Скраупу? Приведите схему синтеза хлорхинальдола.

3. Сравните противомикробную активность производных 8-оксихинолина и нитрофурфуrolа.

4. Приведите ретросинтез офлоксацина:



5. Приведите синтез препарата но-шпа:



Литература: [5], [9], [10], [24], [25], [26], [27].

Лабораторная работа № 18

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА И ХИНАЗОЛИНА

Программные вопросы

Нахождение и роль пиримидиновых оснований в природе. Противовирусные средства – антагонисты тимина и цитозина (азидотимидин, ламивудин, идоксуридин). Реакции идентификации идоксуридина. Синтез фторурацила. Применение противовирусных средств.

Средства, влияющие на тканевый обмен (калия оротат) – синтез и применение.

Витамины – производные пиримидина. Тиамин гидрохлорид (В₁) – нахождение в природе, синтез, реакции идентификации и применение. Кокарбоксилаза и фосфотиамин – применение препаратов. Рибофлавин (В₂) – распространение в природе, синтез и применение препарата. Препараты на основе рибофлавина – рибофлавин-моноклеотид, флавионат по сравнению с рибофлавином.

Средства для лечения проказы и иммунодефицитных состояний (диуцифон). Противомикробные средства (пипемидиевая кислота). Антигельминтные средства (пирантел). Противоопухолевые антибиотики (реумицин).

Производные хиназолина как антисеротониновые средства (кетансерин). Производные хиназолина как снотворные средства (метаквалон).

Производные барбитуровой кислоты как снотворные средства – история открытия, основные представители (веронал, гексенал, тиопентал натрий) и применение. Общая схема получения барбитуратов путем циклоконденсации замещенных эфиров малоновой кислоты с мочевиной (или гуанидином) в присутствии этоксида натрия.

Теоретическая подготовка

Пиримидин – шестичленный цикл с двумя гетероатомами азота в положениях 1 и 3. Соединения пиримидина очень широко распространены в природе. Пиримидиновые основания

входят в состав ДНК в качестве урацила, тимина и цитозина (см. рис. 31).

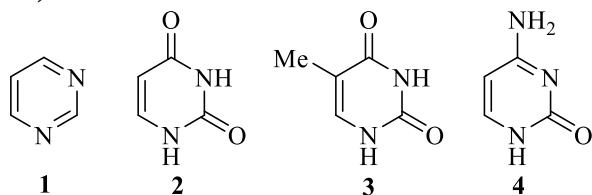


Рис. 31. Пиримидин (1), урацил (2), тимин (3), цитозин (4)

Структуру ДНК в 1953 г. установили американские ученые Ф. Крик и Дж. Уотсон. Согласно их открытию ДНК, являются полимерными веществами, а их молекулы имеют вид двойной спирали. После определения структуры ДНК ученые начали с помощью целенаправленного синтеза создавать лекарственные средства, которые подавляют синтез нуклеотидов в клетках организма. Эти средства структурно подобные урацилу, тимину или цитозину, но вследствие определенных изменений в молекулах являются их антагонистами и поэтому подавляют синтез ДНК, в результате чего прекращается рост злокачественных опухолей или репликация вирусов.

Встречаются случаи, когда наступают изменения в нуклеотидной последовательности ДНК (мутации). Они приводят к изменениям в молекулах синтезируемых белков, влияющих на их функцию и на наследственную информацию. Изменение наследственной информации может быть причиной наследственных болезней, например, серповидно-клеточной анемии, фенилкетонурии, альбинизма, диабета, агаммаглобулинемии, психических и других заболеваний.

Массовое генетическое заболевание фокомелии наблюдалось примерно 30–35 лет назад в Западной Германии. Причиной заболевания стало лекарственное средство контерган. Исследования показали, что контерган совсем нетоксичен и очень хорошо улучшал самочувствие беременных женщин, устраняя головокружения, тошноты, рвоты. Результатом

применения контергана стало рождение детей без рук или ног, или без рук и ног, в результате его антиметаболизма к фолиевой кислоте. Чернобыльская катастрофа – трагедия прошлого века – также стала причиной рождения детей-калек в результате повреждения генов.

К производным пиримидина относятся витамины и их производные, противовирусные, противоопухолевые, антимикробные и другие лекарственные средства.

Лабораторный практикум

Задание 1. Определение калия оротата

1. Небольшое количество препарата прокаливают и обнаруживают ионы калия в реакции с кобальтинитритом натрия.

2. Калия оротат сплавляют со щелочами, в результате чего выделяется аммиак.

3. Мурексидная проба дает малиново-красную окраску.

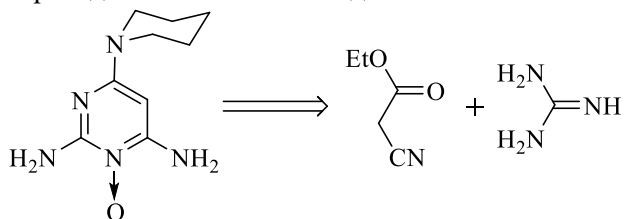
4. При добавлении раствора хлорида железа (III) в раствор калия оротата образуется красновато-коричневая окраска.

5. При добавлении к калию оротата солей кобальта появляется фиолетовое окрашивание, а с солями серебра и ртути образуются белые осадки.

Задания для самостоятельной работы

1. Какие есть предостережения относительно применения витамина В₁ вместе с другими препаратами?

2. Приведите синтез миноксидила:



3. Проведите ретросинтетический анализ пиримидинового и хиназолинового цикла. Приведите по две реакции синтеза.

4. Раскройте принципы лечения СПИДа с помощью противовирусных препаратов производных пиримидина.

5. АнтиСПИДовая терапия. Использование NARTIs, NNRTIs и ингибиторов протеазы при лечении больных СПИДом. «За» и «Против» подобной терапии. Какова основная цель при лечении СПИДа? Есть ли альтернатива препаратам, подобным AZT?

Литература: [7], [8], [10], [16], [20], [24], [25], [26], [27].

Лабораторная работа № 19 **ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА, ПИПЕРАЗИНА И** **ПТЕРИДИНА**

Программные вопросы

Пурин и его производные. Природный источник пуринов. Общая схема синтеза производных пурина.

Производные пурина – стимуляторы центральной нервной системы (кофеин). Открытие и производство кофеина. Полусинтетический и синтетический методы производства кофеина. Реакции идентификации и применения кофеина. Другие стимуляторы ЦНС (кофеина моногидрат, кофеин-бензоат натрия).

Спазмолитические средства на пуриновой основе – теобромин, теофиллин. Добыча и синтез препаратов. Реакции идентификации и применения. Средства, используемые при болезни Рейно (ксантинола никотинат).

Средства, влияющие на тканевый обмен. Аденозинтрифосфатная кислота и рибоксин – показания к применению.

Меркаптопурин и фопурин – как средства для лечения лейкоза. Применение иммунодепрессантов пуринового ряда (азатиоприн). Противовирусные средства – ацикловир, ганцикловир, фамцикловир – механизм противовирусного действия препаратов (см. рис. 32).

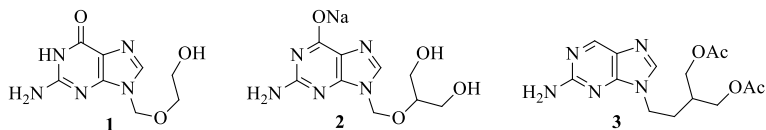


Рис. 32. Ацикловир (1), ганцикловир (2), фамцикловир (3) – эффективные противовирусные препараты

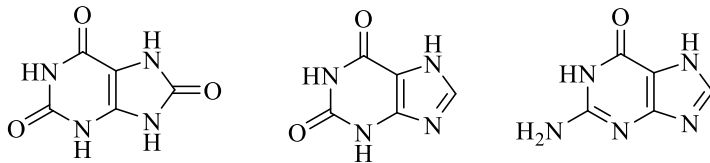
Производные пиперазина как средства для улучшения кровообращения – циннаризин, флунаризин. Антигистаминные препараты – цетиризин, оксатомид. Снотворные препараты – зопиклон. Сердечно-сосудистые – предуктал. Синтез циннаризина.

Производные птеридина как витамины и антиметаболиты. Фолиевая кислота и кальция фолинат – получение и реакции идентификации. Метаболизм фолиевой кислоты и фармацевтическое назначения. Препарат контерган. Метотрексат как антагонист фолиевой кислоты.

Теоретическая подготовка

Пурины – производные пурина, конденсированного азола (имидазола) и диазина (пиримидина), то есть имидазола[4,5-*d*]пиримидина. Основность пурина низкая (pK_1 2,4 и pK_2 9,0). Электрофильное замещение характерно в положении 8. Также свойственны электрофильные реакции по атомам азота с образованием N-алкильных и N-ацильных производных. Нуклеофильные реакции ведут к расщеплению имидазольного или пиримидинового кольца. Для amino- и гидроксипроизводных присуща прототропная таутомерия.

Как лекарственные средства алкалоиды пуринового ряда получают полусинтетически, исходя из таких веществ как – мочевая кислота, ксантин и гуанин соответственно (см. синтез оснований в Приложении Д):



Пуриновые основания входят в состав нуклеиновых кислот, некоторых коферментов, в свободном состоянии содержатся в тканях (например, кофеин, теofilлин). Некоторые из них имеют противоопухолевые свойства (например, 6-тиопурин, 6-тиогуанин).

Есть субстанции психомоторного действия, против ишемической болезни, сердечные стимуляторы, антиатеросклеротические, сосудорасширяющие, антииммунодепрессанты, противовирусные (антигерпесные, например, ацикловир), антиметаболиты. Основным источником кофеина являются отходы чайного производства (чайная пыль и непригодные для пищевых целей листья чая). Кофеин также содержится в зернах кофе. Также используют синтетические и полусинтетические методы получения. Кофеин представляет собой белые шелковистые игольчатые кристаллы слабогорького вкуса. На воздухе выветривается. В горячей воде и хлороформе растворяется хорошо, трудно – в холодной воде, бензоле, спирте. Очень мало растворим в эфире. Кофеин является слабым основанием, поэтому его солей с минеральными кислотами почти не существует, потому что они гидролизуются. Очень удобным является метод извлечения кофеина из ксантина, который образуется с 100% выходом при кипячении мочевой кислоты с водным раствором формамида. Полученный ксантин метилируют диметилсульфатом при pH 8–9 и получают кофеин (выход 90%).

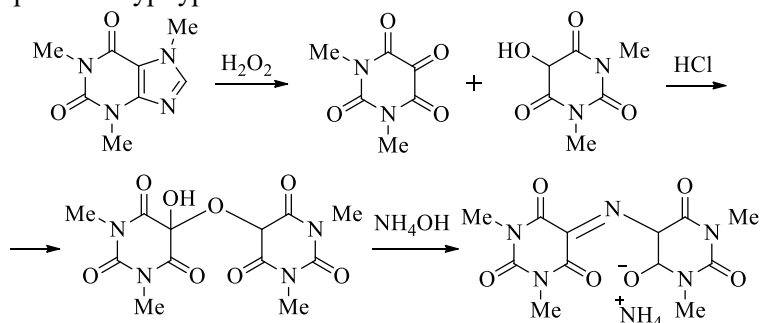
Кофеин содержится в кофе. Умеренное употребление кофе способствует улучшению настроения, повышает работоспособность. Чрезмерное потребление может провоцировать некоторые симптомы депрессии, дрожание пальцев рук, проблемы с засыпанием. При неконтролируемом, чрезмерном потреблении кофе человек может впасть в зависимость от кофеина. Кофеин, подобно амфетаминам или эфедрина ускоряет катаболизм. Он повышает потребность мозга, миокарда и скелетных мышц в кислороде и глюкозе. Это повышает работоспособность, однако уменьшается КПД – на единицу работы клетки тратят больше энергии. Результат –

истощение энергетических резервов ЦНС. Для преодоления состояния подавленности после окончания действия кофеина нужны большие дозы, так как вместе с истощением энергетических резервов увеличивается толерантность (уменьшается чувствительность) специфических аденозиновых рецепторов к кофеину.

Лабораторный практикум

Задание 1. Определение кофеина

1. *Мурексидная проба.* 0,5 мл раствора кофеина наливают в фарфоровую чашку, добавляют 10 капель разбавленной соляной кислоты, 10 капель пергидроля и полностью выпаривают на водяной бане – образуется смесь аллоксана и диметилдиалуровой кислоты. Остаток смачивают 1–2 каплями раствора аммиака; появляется пурпурно-красная окраска, которая объясняется образованием аммонийной соли тетраметилпурпуровой кислоты:



2. К 0,5 мл раствора кофеина добавляют по каплям 0,1% раствор танина (хлорид ртути (I), реактив Драгендорфа) появляется белый осадок, растворимый в избытке реактива.

3. К 0,5 мл раствора кофеина добавляют 10 капель 0,1 М раствора йода; не должно появляться ни осадка, ни помутнения. Если добавляют несколько капель разбавленной соляной кислоты, появляется бурый осадок, растворимый в избытке щелочи.

4. Количественное определение. 5 мл кофеина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют 5 мл 2 М раствора серной кислоты, 15 мл 0,1 М раствора йода (из бюретки). Доводят водой до метки, тщательно смешивают, дают отстояться 15 мин. Раствор быстро фильтруют через ватный фильтр в колбу; 10 мл фильтрата оттитровывают 0,1 М раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания раствора.

Массовую долю кофеина в процентах (x) в препарате рассчитывают по формуле:

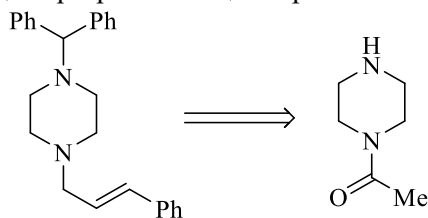
$$x = \frac{T \cdot (V_0 \cdot K_0 - V_1 \cdot K_1) \cdot V \cdot 100}{V_2 \cdot a} = \frac{0,0053 \cdot (V_0 \cdot K_0 - V_1 \cdot K_1) \cdot 100 \cdot 100}{10,5 \cdot 5,0}$$

где, V – объем раствора препарата первого разведения, мл; V_0 – объем 0,1 М раствора йода, мл; V_1 – объем 0,1 М раствора тиосульфата натрия, мл; V_2 – объем аликвотной части разведения, мл; K_0 – поправочный коэффициент для 0,1 М раствора йода; K_1 – поправочный коэффициент для 0,1 М раствора тиосульфата натрия; $T = 0,0053$ г/мл; a – объем раствора кофеина, взятый для анализа, мл.

Задания для самостоятельной работы

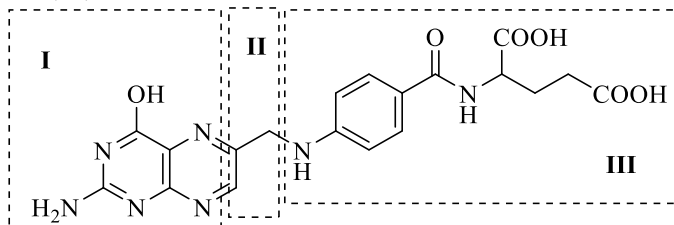
1. Выделите нуклеотид и нуклеозид в строении пуриновых препаратов. Приведите примеры.

2. Приведите ретросинтез циннаризина:

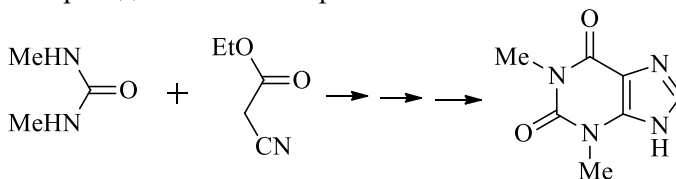


3. Классифицируйте препараты пуринового, пиперазинового и птеридинового ряда по действию. Можно ли выделить общие структурные признаки, которые определяют действие препаратов?

4. Приведите синтез фолиевой кислоты методом Труфанова и Кирсановой (промышленный синтез), включая синтез пиримидиновой части (I) и *n*-аминобензоилглутаминовой кислоты (III):



5. Приведите синтез теофиллина:



6. Сравните признаки кофеиновой зависимости с никотиновой и опиоидной. Какие биохимические основы этой зависимости?

7. Пурины входят в состав молекул ДНК, так же, как и пиримидины. Есть ли среди препаратов пуринового ряда противовирусные вещества, подобные зидовудину?

8. Как проходит лечение кофеиновой зависимости человека? Можно ли сразу запретить кофеин?

Литература: [3], [10], [17], [24], [25], [26], [27].

Лабораторная работа № 20 ДИБЕНЗОАЗЕПИНЫ И БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Программные вопросы

Применение антидепрессантов (имипрамин, дезипрамин, кломипрамин) дибензоазепинового ряда. Реакции идентификации и методы синтеза.

Карбамазепин как противосудорожный препарат – синтез и применение.

Синтез бензодиазепинов по реакции Барбье-Гриньяра (синтез из *o*-аминобензонитрилов). Синтез тиеноконденсированных бензодиазепинов. Синтез бензодиазепинов из ω -аминоэтилированного анилина с последующим окислением (привести механизм циклообразования). Синтез 1,4-бензодиазепинов с помощью реакций рециклизации.

Транквилизаторы группы 1,4-бензодиазепина (хлордiazепоксид, diaзепам, мезапам, оксазепам). Реакции идентификации diaзепама и оксазепама. Феназепам – история открытия, реакции идентификации и применение. Синтез лоразепама.

Снотворные препараты: нитразепам – реакции идентификации, флунитрозепам, триазолам.

Противосудорожные средства (клоназепам), средства для наркоза (мидазолам), нейролептические средства (азалептин).

Другие бензодиазепины (1,5-бензодиазепины).

Теоретическая подготовка

1,4-Бензодиазепины являются важнейшими представителями среди diaзепинов в фармации. Существует несколько важных схем построения 1,4-бензодиазепинового цикла в синтезе фармацевтических препаратов.

В одной из них выходят из производных *o*-аминобензофенона, который служит источником четырех атомов diaзепинового кольца, и эфира глицина, предоставляющего триаду атомов. При их нагревании в пиридине образуется соответствующий 1,3-дигидро-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-он.

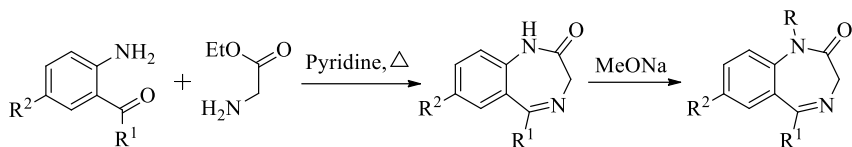


Рис. 33. Схема получения нордазепам, диазепам, пиназепам, тетразепам, бромазепам, нитразепам и других препаратов

N-Алкилирование бензодиазепинов осуществляют алкилгалогенидами или диметилсульфатом при щелочной обработке алкоголятом в спирте или в диметилформамиде, или гидридом натрия при нагревании в диметилформамиде.

Ряд лекарств – транквилизаторы, противотревожные, гипнотики, базовая структура которых 1,3-дигидро-2*H*-1,4-бензодиазепин-2-оны, получают по указанной выше схеме.

Имипрамин является основным представителем типичных трициклических антидепрессантов. Это один из первых антидепрессантов и в связи с высокой эффективностью он используется и по сей день.

По механизму действия препарат является ингибитором обратного захвата моноаминов – нейромедиаторов. Это действие не является избирательным, он одновременно блокирует захват норадреналина, дофамина, серотонина и других нейромедиаторов и приводит к их накоплению в синаптической щели и усилению их физиологической активности. В условиях эксперимента снимает или уменьшает эффекты резерпина, усиливает действие симпатомиметических веществ, имеет холинолитическое действие.

По характеру действия имипрамин относится к антидепрессантам с попутным стимулирующим эффектом.

Применяют имипрамин при депрессивных состояниях различного происхождения, особенно при астенодепрессивных состояниях, сопровождающихся моторной и идеаторной заторможенностью, в том числе и при эндогенной депрессии, климактерической депрессии, при алкогольных депрессиях и др.

Препарат уменьшает подавленное состояние, улучшает настроение, уменьшает движущую заторможенность, повышает психический и общий тонус организма.

Следует отметить, что слишком раннее прекращение лечения может привести к возобновлению депрессии, поэтому отменяют имипрамин постепенно (см. рис. 34).

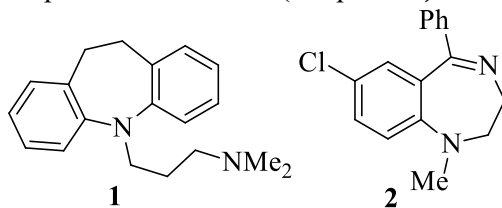


Рис. 34. Имипрамин (1) и мезапам (2) соответственно – представители дибензоазепинов и 1,4-бензодиазепинов

Мезапам как и другие транквилизаторы бензодиазепинового ряда обладает успокаивающим, миорелаксирующим, противосудорожным действием, однако миорелаксирующее и общеугнетающее влияние относительно менее выражены. Успокаивающее действие препарата сочетается с некоторым активирующим эффектом. В связи с этим он рассматривается как «дневной» транквилизатор, меньше нарушает работоспособность в течение дня.

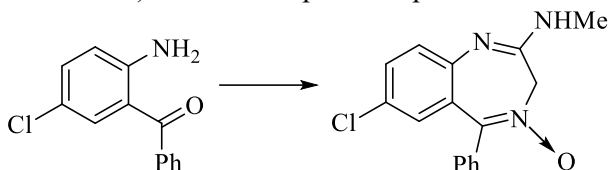
Мезапам назначают больным неврозами, психопатии с неврозоподобными и психоподобными нарушениями, которые сопровождаются повышенной возбудимостью, раздражительностью, напряжением, тревогой, страхом, эмоциональной лабильностью, а также при абстинентном синдроме.

Препарат назначают ослабленным больным, пожилым людям, детям (отсутствуют выраженные миорелаксирующие и гипнosedативные свойства).

Задания для самостоятельной работы

1. Приведите два принципиально разных синтеза дибензоазепинов.

2. Приведите синтез 1,4-бензодиазепинового препарата (хлордiazепоксида) с помощью реакции рециклизации:



3. Опишите действие транквилизаторов – 1,4-бензодиазепинов и 1,5-бензодиазепинов.

4. К каким фармацевтическим группам относят препараты на основе 1,4-бензодиазепина?

5. Проведите ретросинтетический анализ дибензоазепинового фрагмента. Сколько теоретически возможных методов синтеза вы можете предложить?

6. Можно ли заменить бензодиазепины препаратами других групп? Ответ обоснуйте.

Литература: [7], [8], [17], [20], [24], [25], [26], [27].

Лабораторная работа № 21 ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ ПРИРОДНОГО СЫРЬЯ

Программные вопросы

Общие тенденции развития фармацевтической химии и значительные достижения в синтезе лекарственных препаратов.

Влияние стереоизомерии на свойства лекарственных средств. Проблемы синтеза оптически чистых препаратов.

Сульфаниламиды как химиотерапевтические средства. Теория механизма антимикробного действия.

Средства для местной анестезии (кокаин, новокаин, норкокаин, бензоилэгонин, лидокаин, тримекаин).

Противотуберкулезные средства (натрия л-аминосалицилат, бепаск, изониазид). Противовоспалительные средства (мефенамовая кислота, диклофенак-натрий,

индометацин, ацетилсалициловая кислота, салициламид, диоксибензойная кислота).

Снотворные средства. Производные барбитуровой кислоты (барбитал, фенobarбитал, гексенал, эстимал, этаминал-натрий, тиопентал-натрий).

Маточные средства. Производные лизергиновой кислоты (эрготамина гидротартрат, дигидроэрготамин, эргометрина малеат, LSD-25). Антиметаболиты – производные пиримидина и пурина. AZT. Стероидные гормоны, их синтетические аналоги и заменители. Производные фенотиазина как лекарственные средства.

Природные вещества в фармацевтике. Антибиотики (тетрациклиновые, полиеновые, макролидные, аминогликозидные, нуклеозидные, ансамициновые, полипептидные, аценогликозидные антибиотики, антибиотики стероидного строения, кислород- и азотсодержащие гетероциклические антибиотики), энзимы, витамины, алкалоиды, нуклеиновые кислоты, аминокислоты и белки, углеводы. Преимущества и недостатки природных соединений. Препараты, состоящие исключительно из природных соединений в современной медицинской практике.

Концепция народной медицины.

Теоретическая подготовка

Для создания лекарственных средств в настоящее время используют методы направленного синтеза, комбинаторную химию и *Drug design*.

После возникновения органической химии как отдельной науки во второй половине XIX века, важное значение приобрел направленный синтез – синтез соединений с запланированной структурой молекул. Особенно больших достижений в области направленного синтеза природных веществ сложной структуры как лекарственных средств добился лауреат Нобелевской премии, доктор фармации, профессор Р. Вудворд, который синтезировал резерпин, стрихнин, тетрациклин и другие лекарственные средства. Совершив синтез витамина В₁₂, он

доказал, что синтетическая фармацевтическая химия является высоким искусством.

В последние десятилетия для выявления перспективных структур с целью направленного синтеза ученые начали использовать компьютеры, в которых заложены сведения об особенностях структуры молекул веществ, с характерной биологической активностью, а также влияние на нее отдельных группировок атомов (функциональных групп). Компьютерное моделирование стало еще более важным после установления структуры рецепторов молекул – частей клеточных мембран и молекул (например, ферментов), которые управляют обменом веществ и благодаря связыванию с которыми лекарственное средство и проявляет свое действие на организм.

Теперь с помощью компьютерных технологий за несколько минут можно предположить биологическую активность примерно 1000 гипотетических структур и выбрать среди них самые перспективные, а затем провести синтез, очистить от примесей, подтвердить идентичность и исследовать на животных. Такие опыты продолжаются месяцы, даже годы и на их проведение нужны большие средства. Комбинаторная химия, которая возникла в середине 80-х годов, отличается от традиционной синтетической фармацевтической химии тем, что ее целью является синтез не одиночных индивидуальных веществ, а целой группы соединений с подобной структурой в одной реакции. Из полученной группы синтезированных веществ отбирают биологически активные соединения как потенциальные лекарственные средства, посредством взаимодействия с рецепторами. Таким образом можно синтезировать полинуклеотиды, полипептиды, производные фенотиазина, бензодиазепина, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и другие лекарственные средства.

Комбинаторная химия для достижения своей цели использует методы направленного синтеза, в основе которого находятся закономерности связи между структурой и действием лекарственных средств. Однако действие лекарственных средств зависит не только от структуры их молекул, но и от

физических свойств, например, растворимости в воде и липоидах, способности проникать через гематоэнцефалический барьер и в глубину клеток, величины микрокристаллов и адсорбционной поверхности, величины молекулярной массы, способности к летучести, способности диссоциировать.

Задания для самостоятельной работы

1. Что значит кинетический и термодинамический контроль за ходом реакции?
2. Региоселективные и региоспецифические реакции – в чем заключается их отличие и сходство?
3. Что такое препаративный синтез? Используются ли реакции с выходами меньше чем 50% в промышленном производстве? При производстве лекарств?
4. Что такое «*one pot*» синтез? Приведите примеры «*one pot*» синтезов.
5. Приведите факторы, которые могут ускорять реакции в большинстве случаев, а также назовите оборудование, которое при этом применяется.
6. Какие методы выделения полезных веществ из природного сырья вам известны?
7. Сравните методы и средства народной медицины с методами и средствами научной медицины.

Литература: [7], [8], [17], [18], [19], [22], [23], [24], [27].

Заключение

Изучение дисциплины «Фармацевтическая химия» придает научно-практическую направленность общетеоретической подготовке студентов. Знание основных закономерностей связи структуры и свойств лекарственных средств, способов их получения, качественного и количественного анализа, прогнозирования их дальнейших превращений позволяет осознанно и направленно изучать далее специальные дисциплины химического профиля.

Изучение путей создания, оценки качества и влияния лекарственных препаратов на организм позволяет рационально и химически грамотно подходить к разнообразию химических веществ, осознанно применять сырье в органическом синтезе, вырабатывать оптимальную технологию с учетом экологических факторов и охраны окружающей среды.

Результатом освоения курса является выработка умений и навыков:

- использовать хроматографические, спектральные и другие физико-химические методы анализа для подтверждения подлинности лекарственных средств, обнаружения примесей и количественной оценки;
- интерпретировать результаты анализа лекарственных средств для оценки их качества;
- проводить качественные реакции для обнаружения действующих компонентов лекарственных средств;
- прогнозировать возможные рациональные пути технического получения лекарственных препаратов и предвидеть физические и химические свойства;

В новых стандартах высшего образования фармацевтическая химия, безусловно, остается одним из фундаментальных предметов и позволяет обеспечить высокое качество подготовки химиков. Данные методические рекомендации могут быть полезны для врачей, работников аптек, специалистов фармацевтической отрасли.

Список рекомендованной литературы

1. Анализ лекарственных смесей : учебное пособие / А. П. Арзамасцев, В. М. Печенников, Г. М. Родионова [и др.]. – М. : Компания Спутник+, 2000. – 275 с.
2. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия : учебное пособие в 2 ч. / В. Г. Беликов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 624 с.
3. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Под ред. Е. Е. Сироткиной. – Томск : Изд-во Томск. ун-та, 1987. – 184 с.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения и социального развития. – 12-е изд. – М. : Изд-во «Науч. центр Экспертизы и средств медицинского применения», 2008. – Ч. 1. – 704 с.
5. Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист. – М. : Мир, 1996. – 464 с.
6. Джоуль, Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс ; пер.с англ. Ф. В. Зайцевой, А. В. Карчава. – 2-е изд., перераб. – М. : Мир, 2004. – 728 с.
7. Егоров, Н. С. Основы учения об антибиотиках / Н. С. Егоров – М. : Изд-во Московского университета, Наука, 2004. – 528 с.
8. Казицына, Л. А. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицына, Н. Б. Куплетская. – М. : Моск.гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, 1971. – 292 с.
9. Коваленко, Л. В. Биохимические основы химии биологически активных веществ : учебное пособие / Л. В. Коваленко. – 5-е изд., электрон. – М. : Лаборатория знаний, 2020. – 232 с.
10. Ковалев, В. Н. Практикум по фармакогнозии: учеб. пособие для студ. вузов / В. Н. Ковалев, Н. В. Попова, В. С. Кисличенко. – Харьков : Изд-во НФаУ ; Золотые страницы, 2003. – 512 с.

11. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2012. – 1216 с.
12. Международная фармакопея. Общие методы анализа. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 1981. – Т. 1. – 242 с.
13. Международная фармакопея. Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 1983. – Т. 2. – 434 с.
14. Международная фармакопея. Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 1990. – Т. 3. – 436 с.
15. Мелентьева, Г. А. Фармацевтическая химия / Г. А. Мелентьева, Л. А. Антонова. – М. : Медицина, 1993. – В 2 т.
16. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. – М. Химия, 1981-1988. – В 12 т.
17. Орлов, В. Д. Медицинская химия / В. Д. Орлов, В. В. Липсон, В. В. Иванов. – Харьков : Фолио, 2005. – 461 с.
18. Племенков, В. В. Введение в химию природных соединений / Племенков В. В. – Казань, 2001. – 378 с.
19. Рубцов, М. В. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков. – М. : Медицина, 1971. – 328 с.
20. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : Медицина, 2001. – 384 с.
21. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : практикум / Под ред. Г. В. Раменской. – М. : Лаборатория знаний, 2021. – 335 с.
22. Соединения фтора: синтез и применение / Под ред. Н. Исикава. – М. : Мир, 1990. – 405 с.
23. Солдатенков, А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. – М. : Мир : Бионим. Лаб. знаний, 2007. – 190 с.
24. Фармацевтическая технология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / В. А. Быков,

Н. Б. Демина, С. А. Скатков, М. Н. Анурова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 340 с

25. Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Лаборатория знаний, 2021. – 640 с.

26. Фармацевтическая химия: учебное пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. – 2-е изд., испр. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2005. – 640 с.

27. Яхонтов, Л. Н. Синтетические лекарственные средства / Л. Н. Яхонтов, Р. Г. Глушков . – М. : Медицина, 1983. – 272 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Реактивы в фармацевтической химии и методики их приготовления

Именные реактивы в фармацевтической химии

Реактив Грисса. Для получения этого реактива готовят два раствора: 1% раствор сульфаниловой кислоты в 30% растворе уксусной кислоты (раствор А) и 0,1% раствор 1-нафтиламина в 30% растворе уксусной кислоты (раствор Б). Перед применением смешивают равные объемы растворов А и Б.

Реактив Драгендорфа. В 20 мл азотной кислоты (плотность 1,18 г/мл) растворяют 8 г основного нитрата висмута. Полученный раствор выливают в раствор, содержащий 27,2 г йодида калия в 30 мл воды. Через несколько дней жидкость фильтруют и разводят водой до 100 мл.

Реактив Майера. К 1,35 г хлорида ртути (II) добавляют 20 мл 25% раствора хлорида калия. После того как хлорид ртути (II) растворится, добавляют воду до 100 мл.

Реактив Марки. К 1 мл концентрированной серной кислоты добавляют каплю формалина и охлаждают. Используют только свежеприготовленный реактив.

Реактив Миллона. Этот реактив является смесью нитратов ртути (I) и (II), которая содержит примесь азотной кислоты. Несколько способов приготовления реактива:

А. 10 г Нитрата ртути (I) растворяют в 8,5 мл концентрированной азотной кислоты. Полученный раствор разводят двойным объемом воды.

Б. 10 г Металлической ртути растворяют в 15 мл концентрированной азотной кислоты и добавляют 30 мл воды. Прозрачный раствор сливают и используют в качестве реактива.

Методики приготовления реактивов

Приготовление диазореактива: 0,1 г стрептоцида растворяют при нагревании в 8 мл разбавленной соляной кислоты и добавляют после охлаждения 2 мл 0,1 М раствора нитрита натрия.

Приготовление раствора изониазида: растворяют 0,2 г гидразида изоникотиновой кислоты в 100 мл 95% спирта, добавляют 0,25 мл концентрированной соляной кислоты, перемешивают и доводят объем раствора до 200 мл 95% спиртом.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Структуры веществ по темам

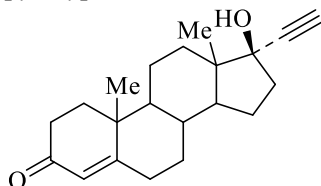


Рис. 35. Стероидный гормон (прегнин) (Тема 6)

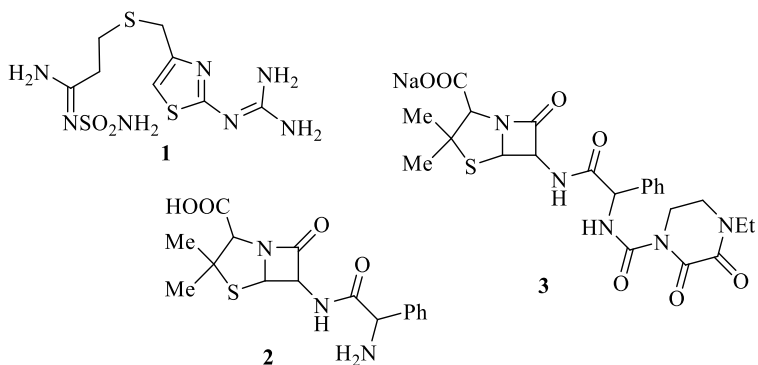


Рис. 36. Производные тиазола (1 – фамотидин) и пенициллинов (2 – ампициллин, 3 – пиперациллин натрия) (Тема 8)

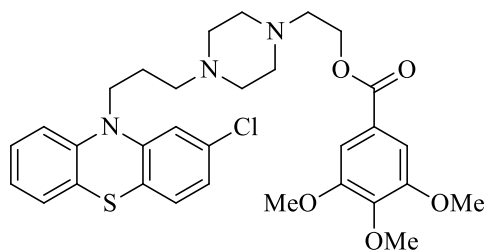


Рис. 37. Производное фенотиазина (метофеназат) (Тема 10)

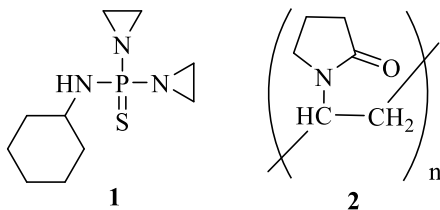


Рис. 38. Производные этиленimina (1 – гексафосфамид) и пирролидина (2 – поливинилпирролидон) (Тема 11)

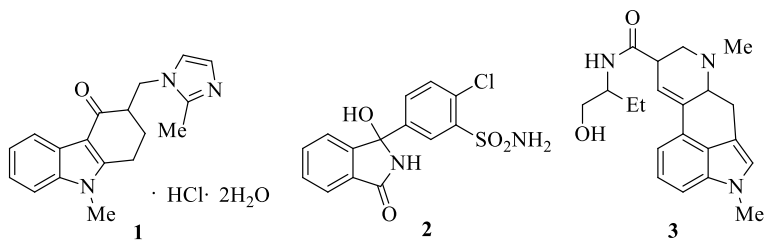


Рис. 39. Производные индола (1 – ондансетрон), изоиндола (2 – хлорталидон) и лизергиновой кислоты (3 – метисергид) (Тема 12)

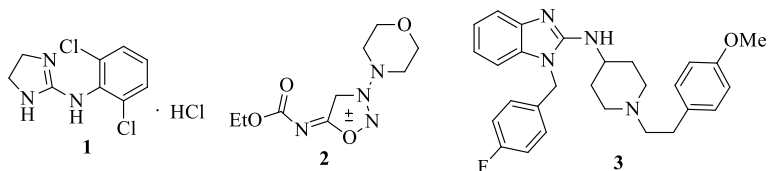


Рис. 40. Производные имидазола (1 – клонидина гидрохлорид), бензимидазола (2 – астемизол) и сиднонимина (3 – сиднофарм) (Тема 13)

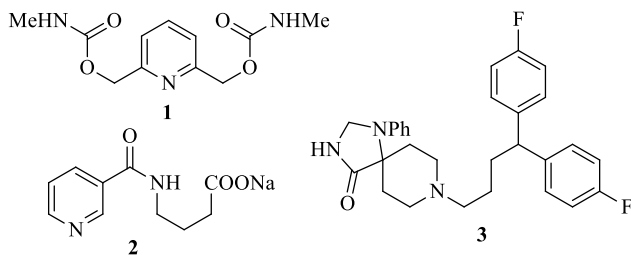


Рис. 41. Производные пиридина (1 – пармидин, 2 – пикамилон, 3 – флушипилен) (Тема 15)

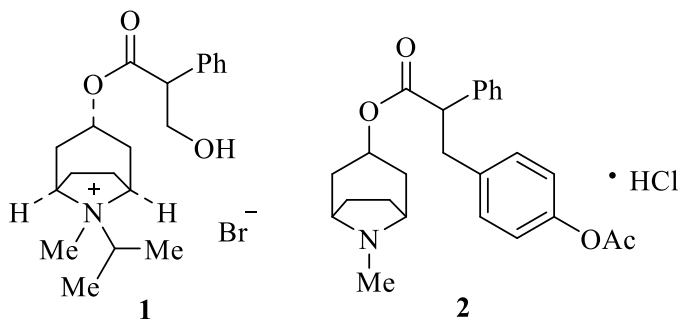


Рис. 42. Производные тропана (1 – атровент и 2 – тропafen) (Тема 16)

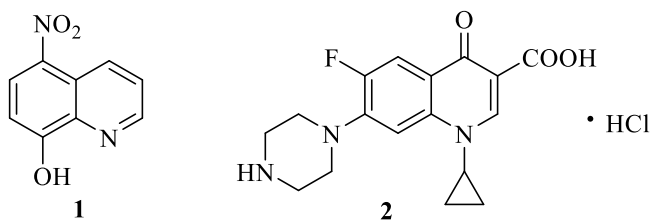


Рис. 43. Производные хинолина (1 – нитроксолин и 2 – ципрофлоксацин) (Тема 17)

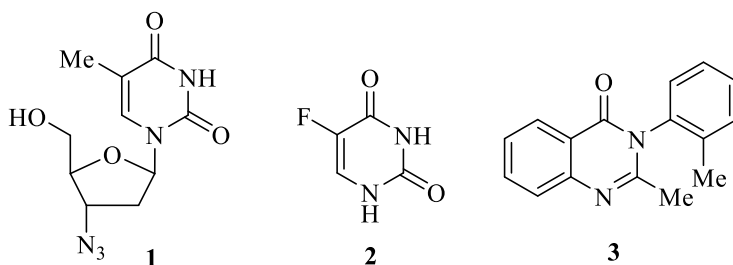


Рис. 44. Производные пиримидина (1 – азидотимидин, 2 – фторурацил) и хиазолина (3 – метаквалон) (Тема 18)

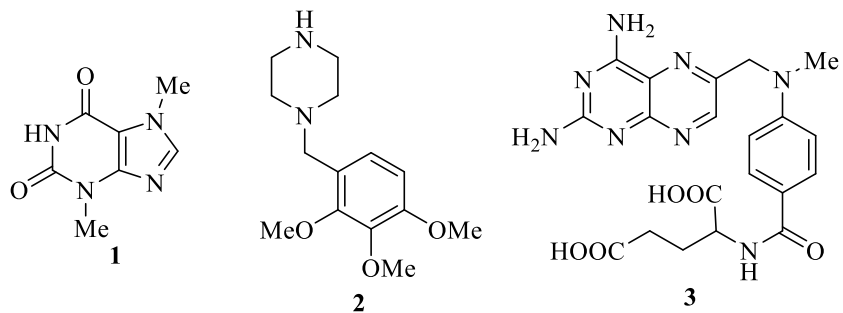


Рис. 45. Производные пурина (1 – теобромин), пиперазина (2 – предуктал) и птеридина (3 – метотрексат) (Тема 19)

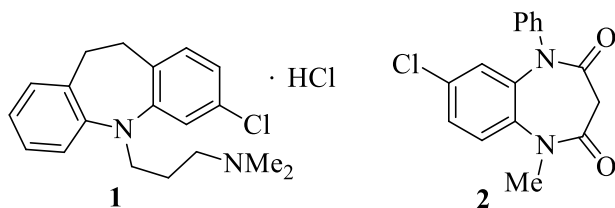


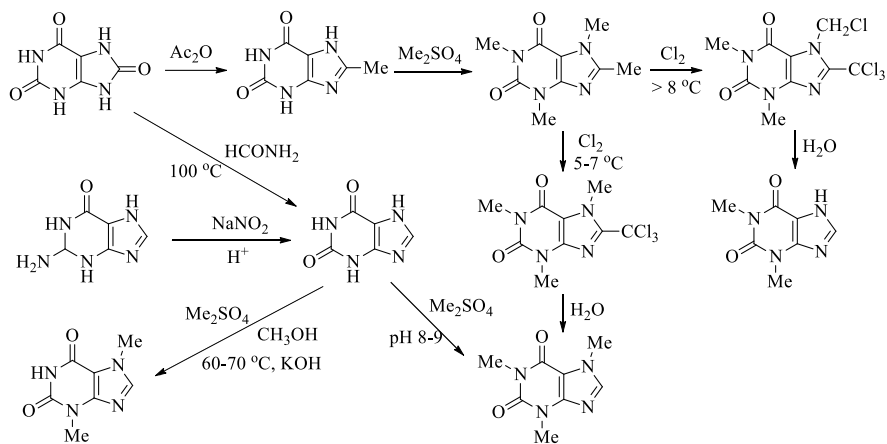
Рис. 46. Производные бензоазепина (1 – кломипрамин) и 1,5-бензодиазепина (2 – клобазам) (Тема 20)

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Пути биогенеза холестерина в организме

Ацетил-КоА	→	Мевалоновая кислота
		↓
Диметилаллилпирофосфат	↔	Изопентенилпирофосфат
	↓	
	Сквален	
	↓	
	Холестерин	
	↓	
Прогестерон	Прогестерон	
↓	↓	
11-Дезоксикортикостерон	17-Оксипрогестерон	→17-Оксикортикостерон
↓	↓	
Кортикостерон	Андростендион	↔Тестостерон
↓	↓	
Альдостерон	Эстрадиол	

ПРИЛОЖЕНИЕ Г Синтез производных пурина



ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Перечень тем рефератов

1. Проблемы создания современных лекарственных средств.
2. Сульфаниламиды как химиотерапевтические средства. Теория механизма антимикробного действия.
3. Влияние стереоизомерии на свойства лекарственных средств.
4. АнтиСПИДовые препараты. AZT.
5. Синтез современных сердечно-сосудистых препаратов.
6. Современные против онкологические препараты – механизм действия, перспективы.
7. Классификация алкалоидов.
8. Барбитуровая кислота и ее производные.
9. Биосинтез сердечных гликозидов.
10. Яды и токсины – характерные элементы строения и механизм действия.
11. Современные препараты, содержащие пиридин. Синтез препаратов с пиридиновым кольцом.
12. Средства для лечения болезни Паркинсона и Альцгеймера.
13. Современное состояние фармацевтической промышленности Донбасса.
14. Значение и механизм действия витамина С.
15. Фармацевтические препараты ароматического строения.
16. Наркотические препараты. Контроль оборота наркотических препаратов.
17. Ациклические фармацевтические препараты.
18. Производные морфина.
19. Тяжелый острый респираторный синдром (SARS): история открытия, возбудители и методы лечения больных.
20. Антибиотики в природе: классификация, биосинтез, применение.
21. Лекарственные препараты с неизвестным или непостоянным строением и составом. Мумие.
22. Пчелиный мед, как «эссенция» лекарственных веществ.
23. Фторсодержащие синтетические антибиотики.

Учебное издание

ДЯЧЕНКО Иван Владимирович
СУКАЧ Светлана Михайловна
ПЕРЕПЕЧАЙ Анастасия Алексеевна

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие

3-е изд., перераб., доп. и испр.

В авторской редакции
Редактор – И. В. Дяченко
Дизайн обложки – А. А. Перепечай
Корректор – Т. А. Сараева
Верстка – С. М. Сукач

Подписано в печать 17.06.2024. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman.
Печать ризографическая. Формат 60×84/16. Усл. печ. л. 7,44.
Тираж 100 экз. Заказ № 54.

Издательство ЛГПУ
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
ул. Оборонная, 2, г. Луганск, 291011. Т/ф: +7(857)2-58-03-20
e-mail: knitaizd@mail.ru