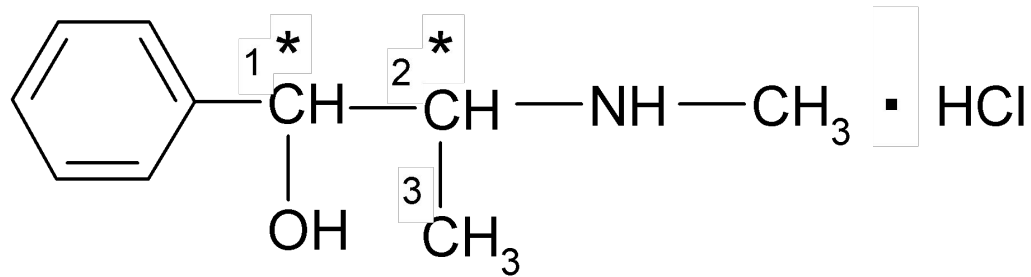


**Арилалкиламины,
гидроксифенилалкиламины
и их производные**

Эфедрин (Ephedrinum)



l-эритро-2-метиламино-1-фенилпропанола-1 гидрохлорид

Белый крист. порошок, без запаха, горького
вкуса. Л.р. в воде, р. в спирте

Эфедрин – алкалоид, содержащийся в различных видах эфедры, растущей в горных районах Средней Азии, Западной Сибири, Забайкалье.

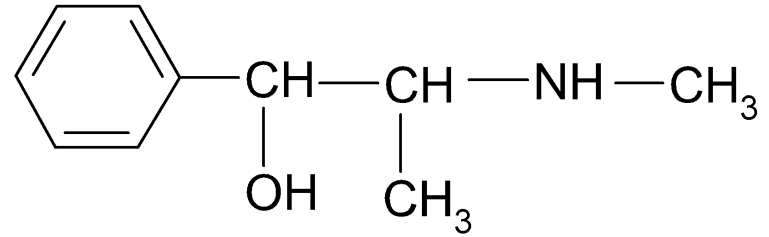
Применяется в виде эфедрина г/хл

Два асс. ат. С в его структуре обуславливают наличие 2 диастереоизомеров (*эритро-* и *трео-*)

Каждый из них является рацематом 2 оптических изомеров

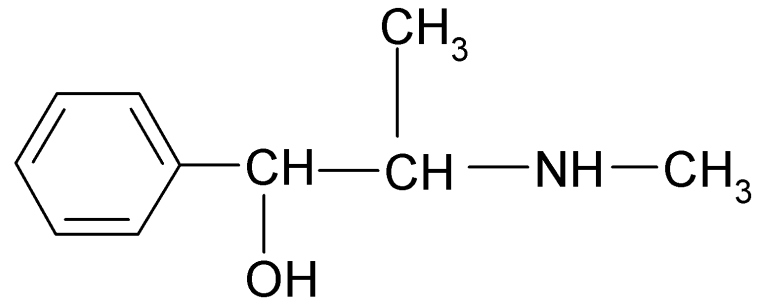
Эфедрин

(эритро-форма,
левоповорачивающий)



Псевдоэфедрин

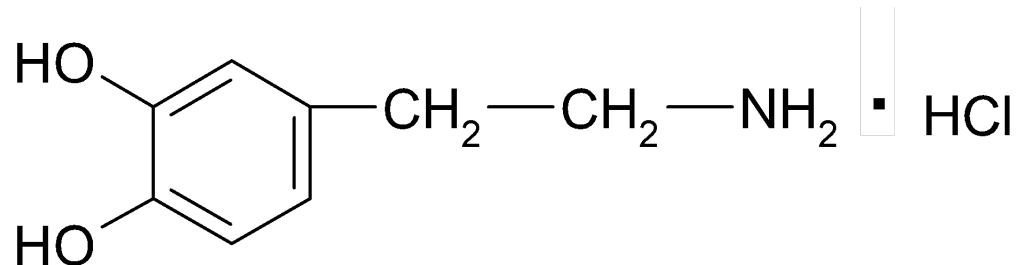
(трео-форма,
правоворачивающий)



Природный алкалоид является левоповорачивающим эритро-изомером эфедрина.

Допамин (Dopaminum)

Дофамин



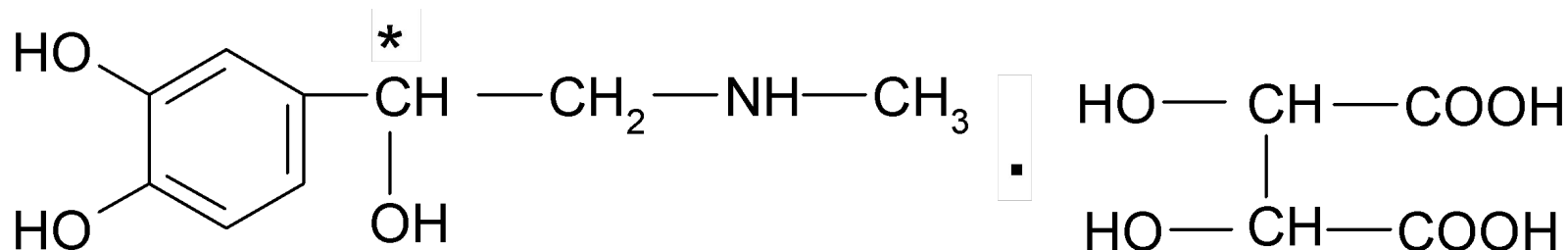
2-(3,4-дигидроксифенил)этиламина г/хл

Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха

Биогенный амин, образуется из *l*-тирозина и является предшественником норадреналина в организме

Эпинефрин (Epinеphrinum) (применяется в виде гидрохлорида и гидротартрата)

Адреналин

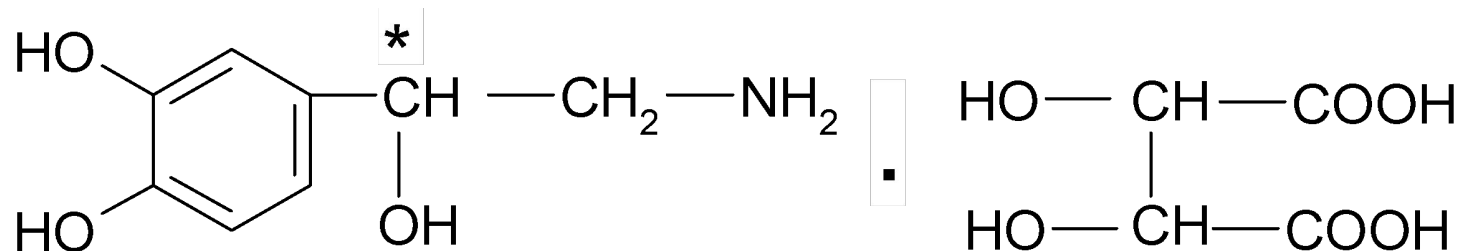


l-1-(3',4'-дигидроксифенил)-2-метиламино-этанол-1 гидротартрат (или г/хл)

Белый или белый с сероватым оттенком крист. порошок без запаха, горького вкуса. Л.р. в воде, м.р. в спирте

Норэпинефрин (Norepinephrinum)

Норадреналин

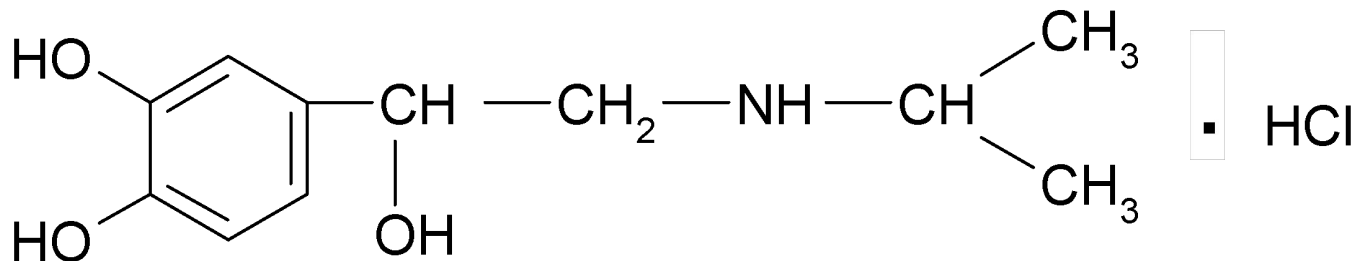


l-1-(3',4'-дигидроксифенил)-2-аминоэтанол гидротартрат

Белый или белый с сероватым оттенком крист.
порошок без запаха, горького вкуса. Л.р. в воде,
м.р. в спирте

Изопреналин (Isoprenalinum)

Изадрин

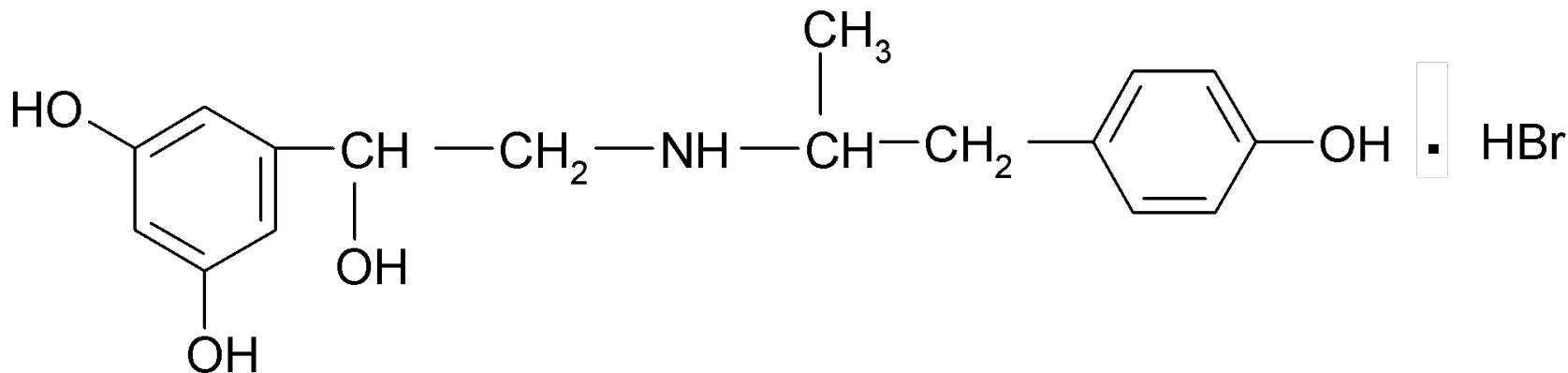


1-(3',4'-дигидроксифенил)-2-изопропиламино-этанол гидрохлорид

Белый крист. порошок без запаха, слабо горького вкуса. Л.р. в воде, ум.р. в спирте. Водные растворы имеют слегка зеленоватый оттенок, при стоянии раствор розовеет

Фенотерол (Fenoterolum)

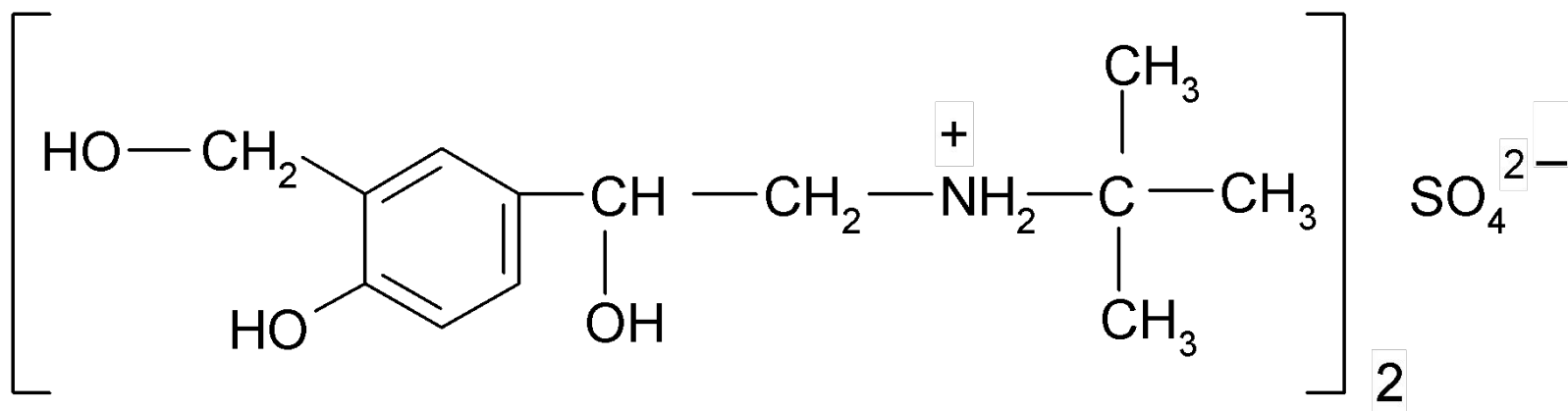
Беротек, партусистен



1-(3',5'-дигидроксифенил)-2-*n*-гидрокси- α -метилфенетиламино)этанола гидрохлорид

Белый крист. порошок. Р. в воде, м.р. в спирте

Сальбутамол (Salbutamol) (применяется в виде основания и в виде сульфата) **Вентолин**



2-трет-бутиламино-1-(4-гидрокси-3-гидрокси-метилфенил)этанола сульфат

Белый мелкокрист. порошок без запаха.

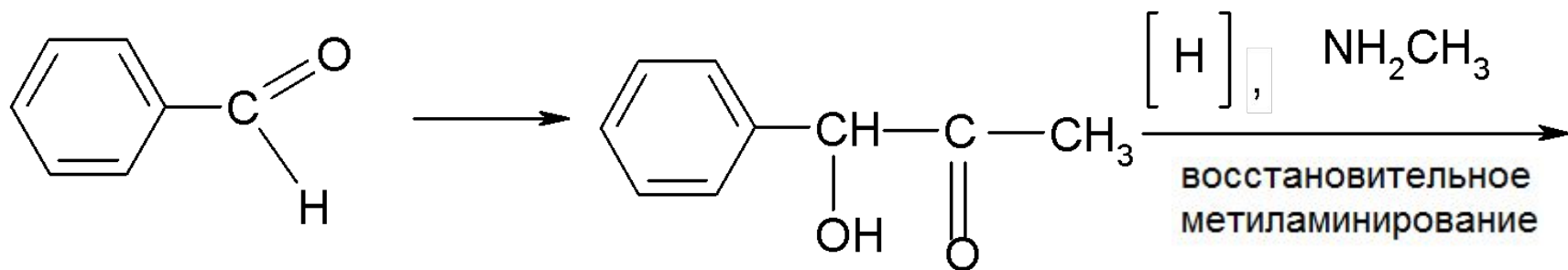
Основание: н.р. воде, р. спирте

Соль: ум.р. воде и спирте, пр. не р. эфире и хлф

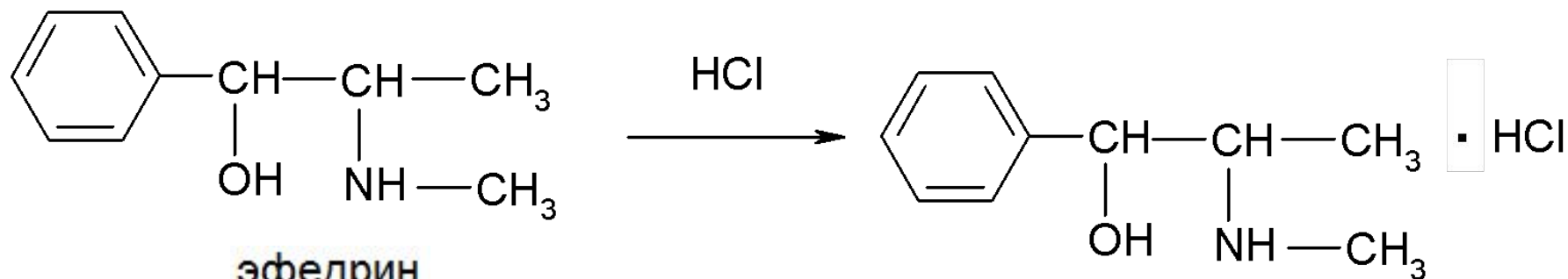
Получение

Эфедрин из эфедры забайкальской. Извлекают общими способами получения алкалоидов. Выделение эфедрина из рацемата основано на различной растворимости оксалатов в этаноле. Оксалат эфедрина выпадает в осадок, оксалат псевдоэфедрина растворим в этаноле. Получают эфедрин также с помощью биосинтеза.

Патоку из сахара сбраживают дрожжами в присутствии бензальдегида. Контроль процесса брожения осуществляют по изменению оптического вращения реакционной массы. Затем левовращающий фенилацетилкарбинол подвергают восстановительному метиламинированию и полученное основание *l*-эфедрина (II) переводят в г/хл



фенилацетилкарбинол



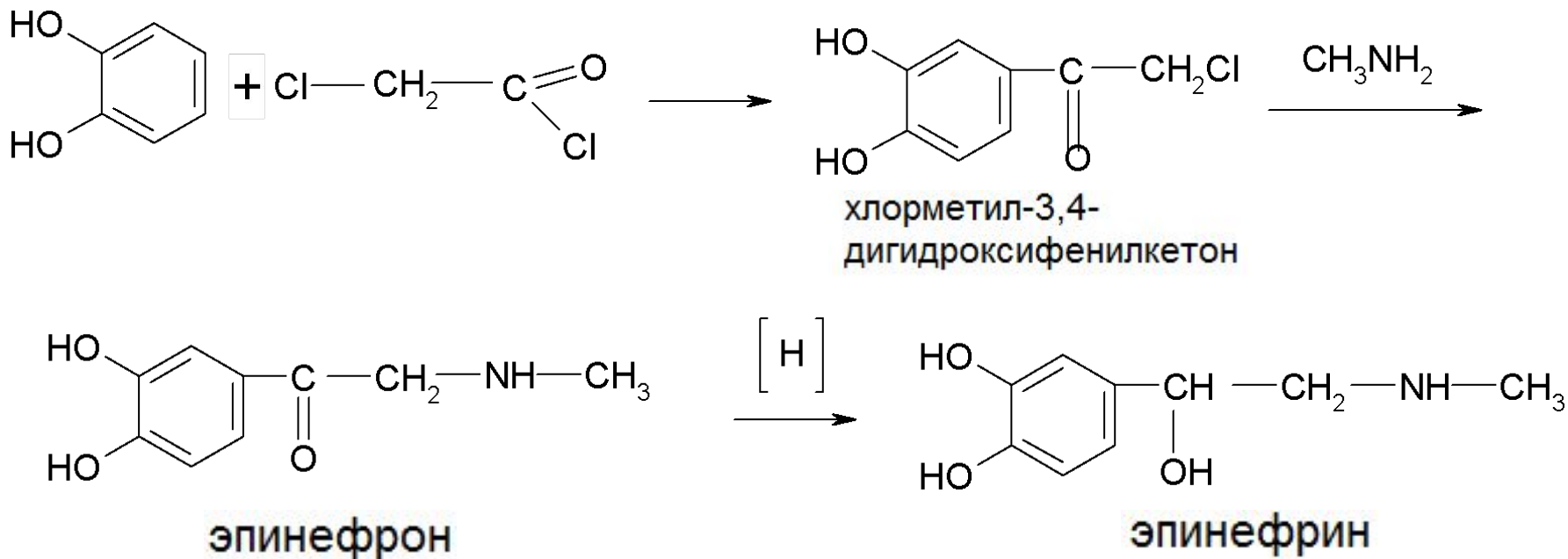
эфедрин

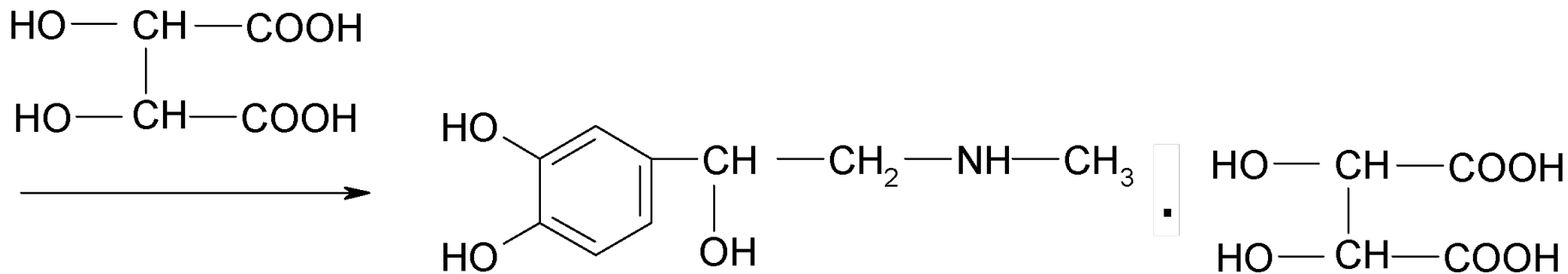
эфедрина г/хл

Эпинефрин и норэпинефрин получают из:

1. Надпочечников скота. Мало экономичен в виду низкого выхода

2. Пирокатехина и хлорангирида монохлоруксусной кислоты:

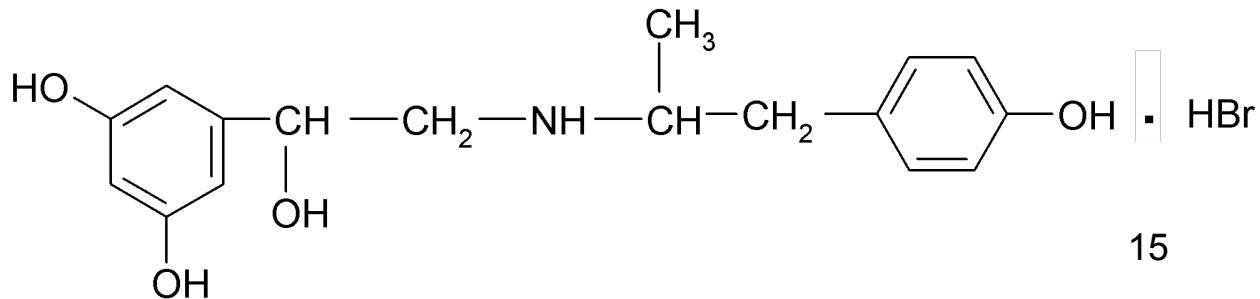
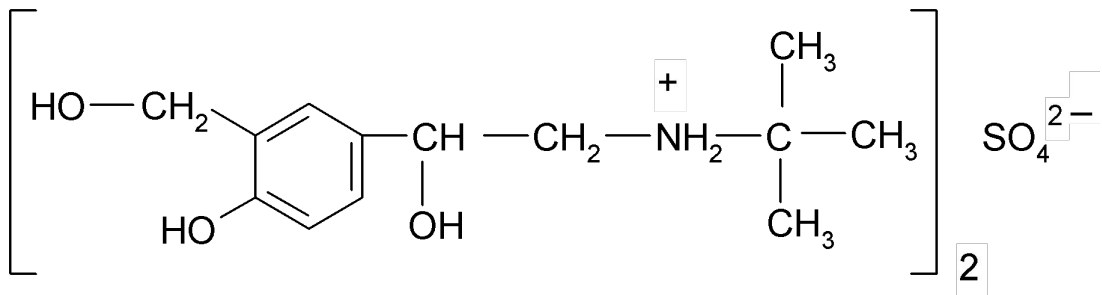
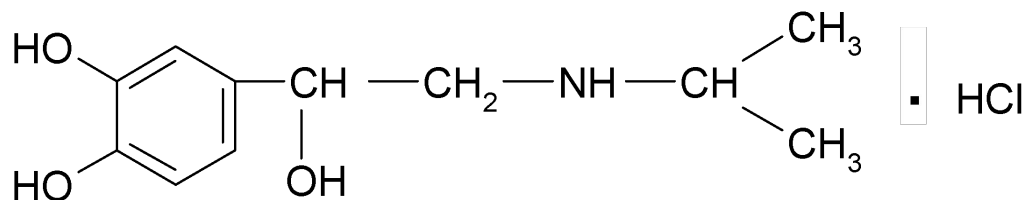
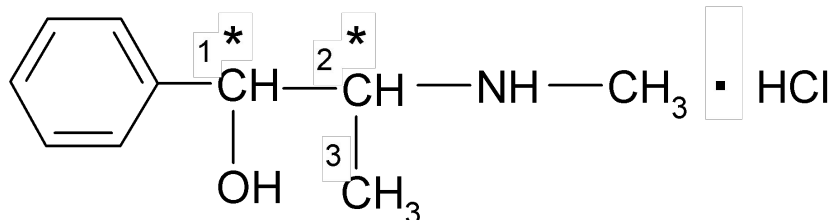
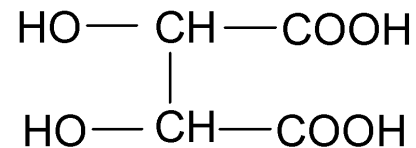
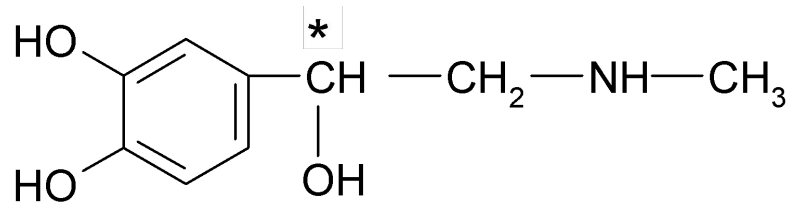




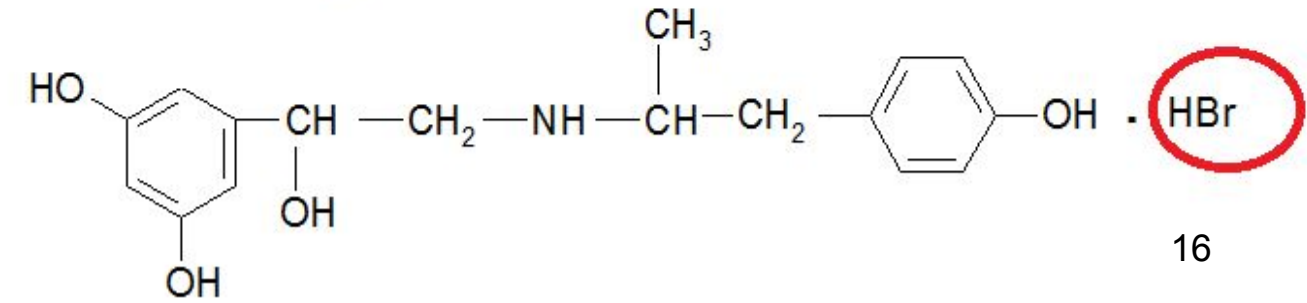
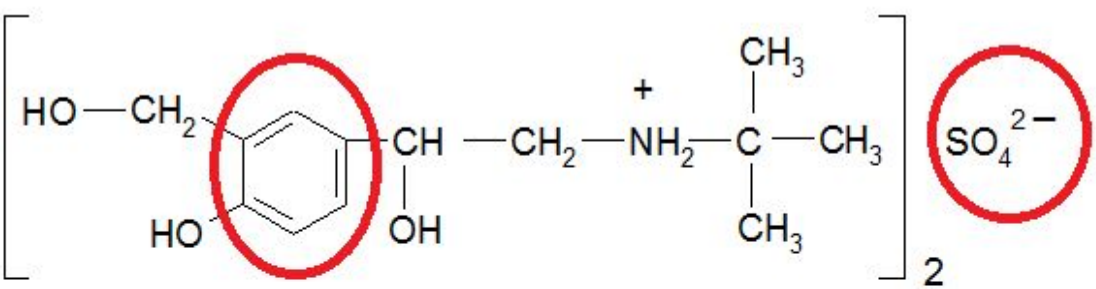
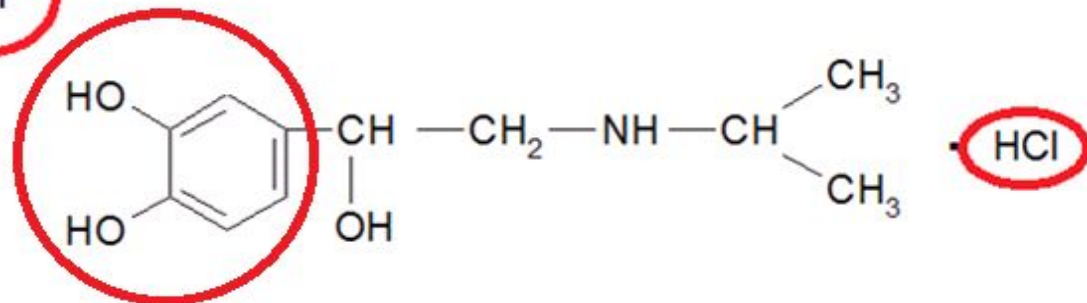
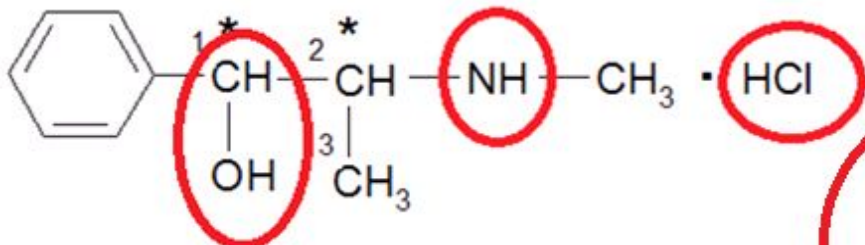
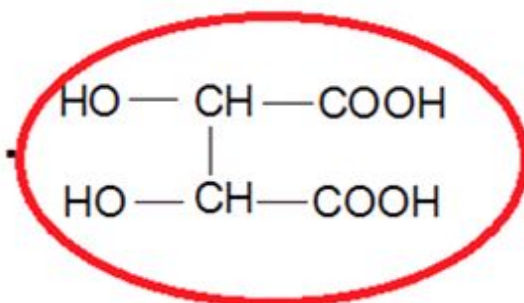
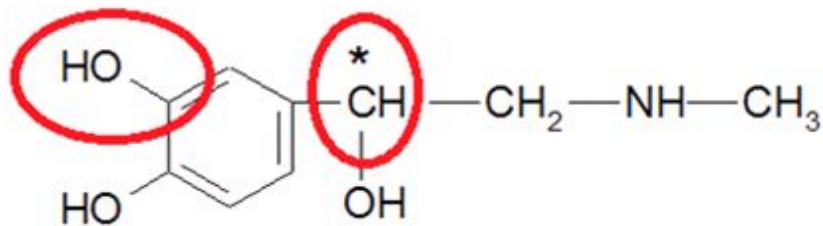
Получают рацемат эpineфрина, который разделяют с помощью винной кислоты и затем перекристаллизовывают.

В мед. практике применяют левовращающие изомеры, которые в 12 раз более активны правовращающих

ΦΓ-?



ФГ-?



ФГ: ароматическое кольцо

алифатическая аминогруппа

фенольный и спиртовый гидроксилы

пирокатехиновое кольцо

ассиметричные атомы углерода

тарtrat-, бромид-, хлорид- и сульфат-ионы

Качественный анализ

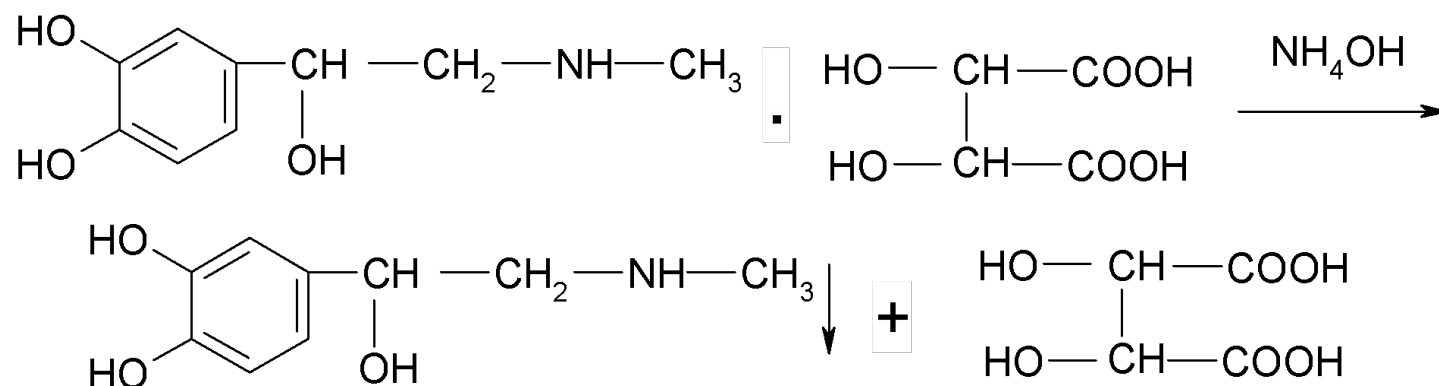
1. определяют T плавления
2. По величине удельного вращения – эфедрин, эпинефрин и норэпинефрин – *l*-изомеры
3. СПФ в УФ-области спектра (ароматическое кольцо, кето-группы)
4. Спектроскопия в ИК-области

Химические свойства и реакции подлинности

1. Кислотно-основные свойства

а) Выделение оснований

Соли слабых азотистых оснований неустойчивы и легко гидролизуются. Гидролиз в щелочной среде необратим и приводит к образованию основания, которые не растворимы в воде (исключение – эфедрин). Т.к. в избытке щелочи образуются растворимые феноляты, которые легко окисляются кислородом воздуха, для выделения основания используют раствор аммиака. Основания отделяют, высушивают и определяют $T_{\text{плав}}$



Основание эpineфрина растворяют в HCl и определяют величину удельного вращения (т.к. винная кислота оптически активна)

б) на алифатич. аминогруппу

будучи солями азотистых оснований ЛВ образуют осадки с общеалкалоидными реактивами (с фосфорномолибденовой кислотой бурый или светло-желтый осадок и др. реактивы)

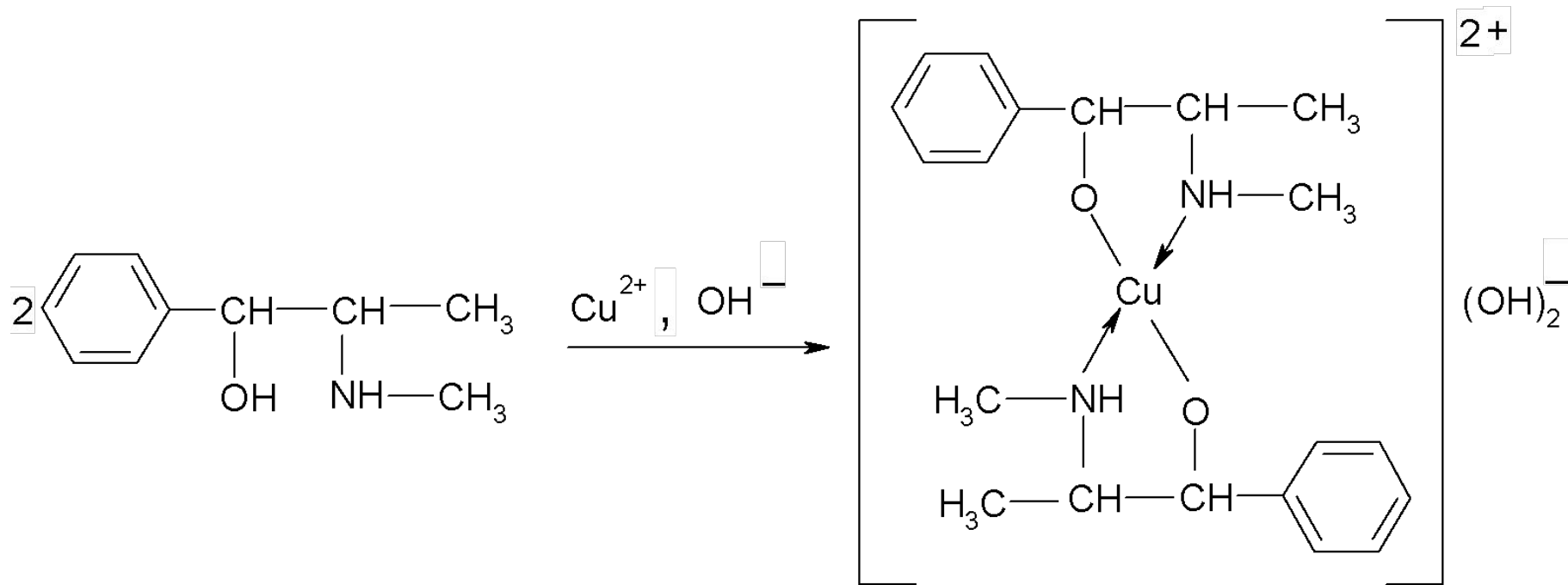
в) с реактивом Марки – темно-желтое окраше-

2. На фенольный гидроксил

а) с FeCl_3 образуют окрашенные в изумрудно-зеленый цвет феноляты, при добавлении аммиака – вишневое окрашивание (феноляты сальбутамола и фенотерола – синее окрашивание)

б) с солями диазония в щелочной среде образуют азокраситель красно-фиолетового цвета

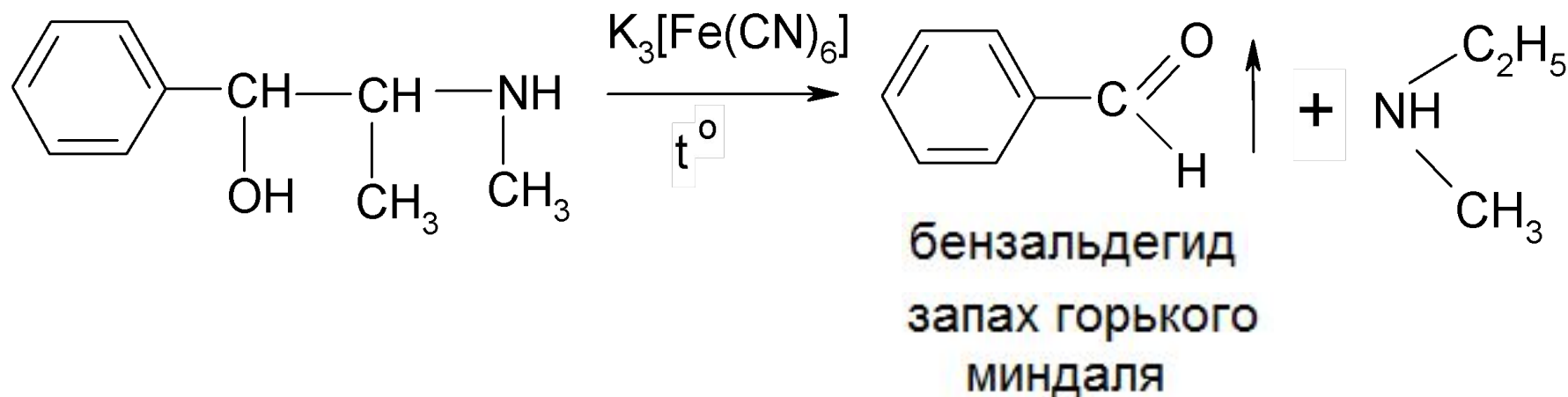
в) **Эфедрин** за счет спиртового гидроксила и алифатической аминогруппы с солями Cu в щелочной среде (через Na соль) образует комплексы (ГФ X)



При взбалтывании с эфиром
 (эфирный слой – розовое окрашивание,
 водный слой – синее)

3. Реакции окисления

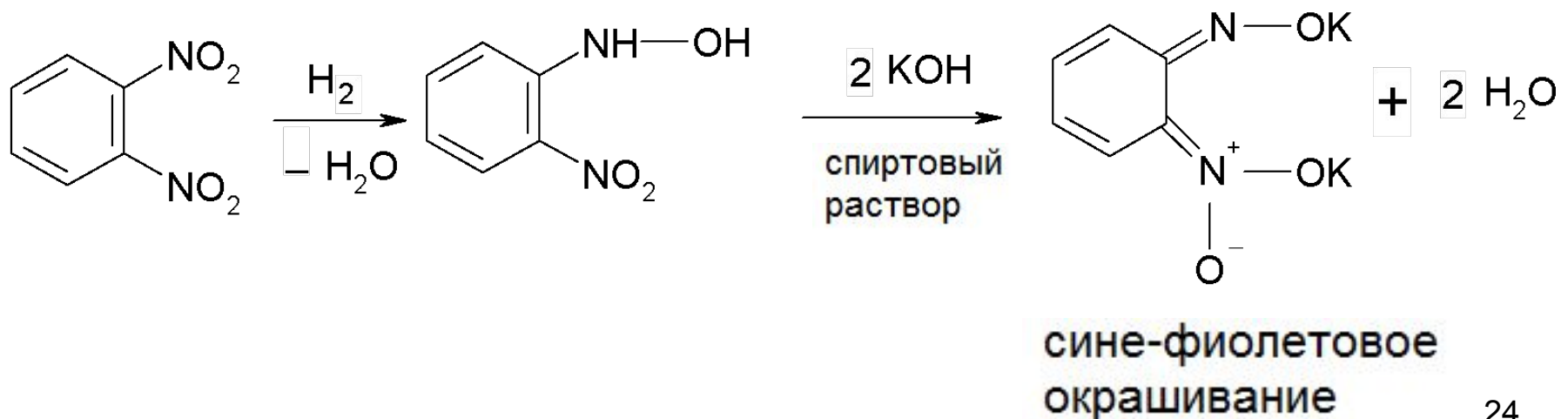
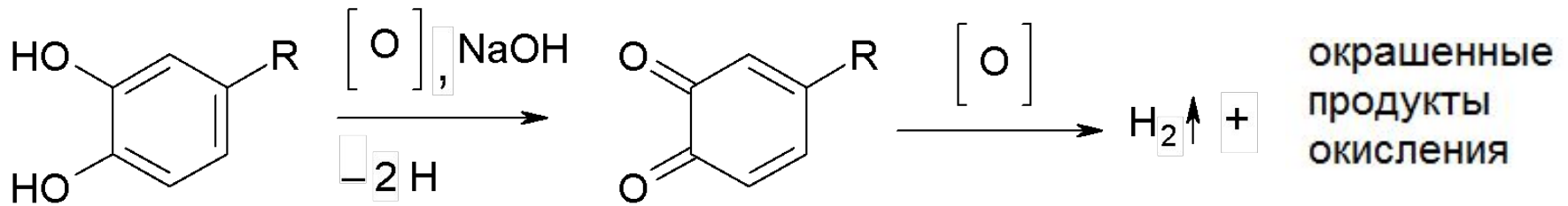
а) **Эфедрин** окисляется $K_3[Fe(CN)_6]$ при нагревании (ГФ Х).



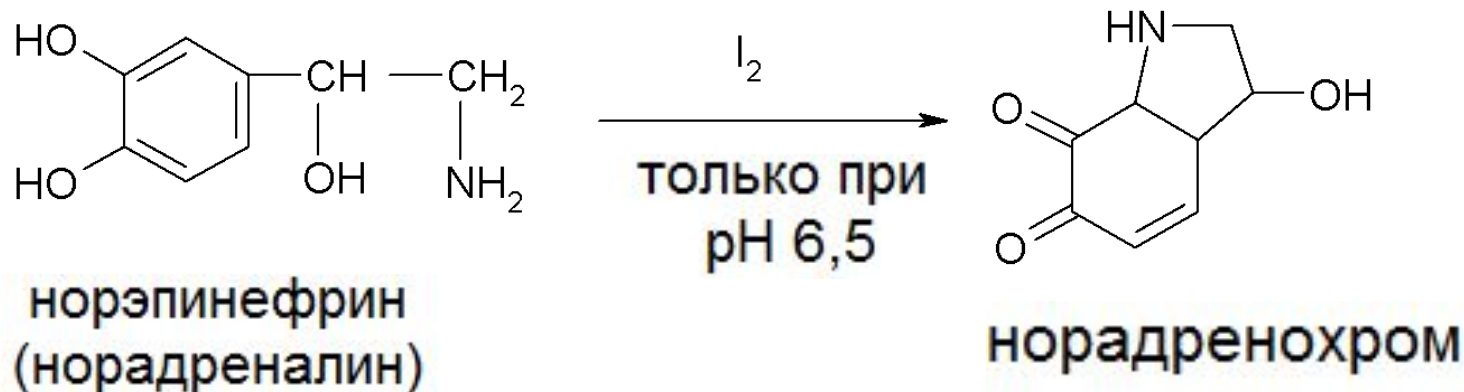
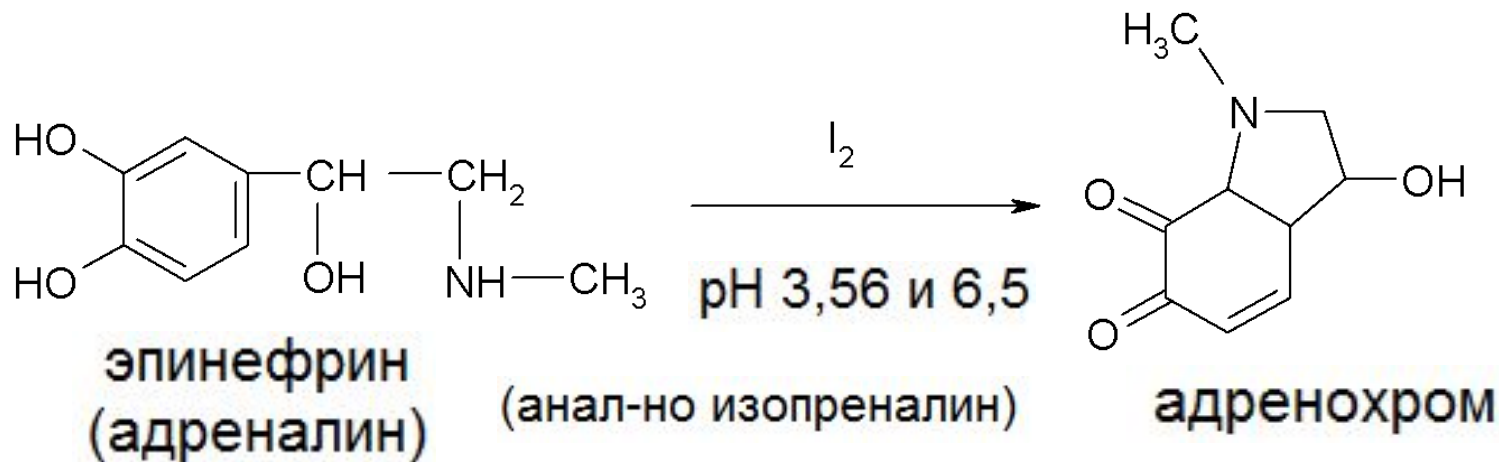
Можно использовать и др. окислители: $KMnO_4$, нингидрин в щелоч. ср.

б) окисление **по пирокатехиновому кольцу**

ЛВ окисляются в щелочной среде с образованием хинона и выделением водорода, который реагирует с *o*-динитробензолом в спиртовом р-ре КОН



в) окисление p-ром йода (ЛВ с пирокатехиновым кольцом) в буферных растворах → красн. окраш.



г) **Эпинефрин, норэпинефрин, изопреналин**

окисляются KIO_3 при нагревании \rightarrow красн. окр.
(подтверждает наличие двухатомного фенола)

Сальбутамол в среде тетрабората натрия окисляется $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ до соединения хиноидной структуры, при добавлении 4-аминоантипирина и взбалтывании с хлф \rightarrow хлф слой окрашивается в красно-оранжевый цвет

4. Гидраминное расщепление

Препараты группы арилалкиламинов подвергаются гидролизу в щелочной или кислой среде с отщеплением соответствующего амина (зависит от условий проведения реакции)

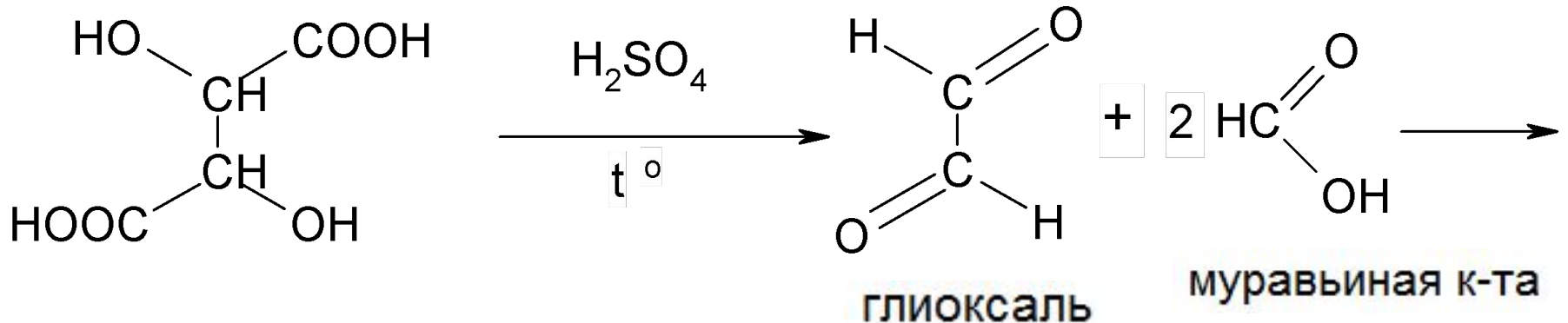
5. Реакции на анионы кислот

Cl^- , Br^- - открывают нитратом серебра, предварительно отделяя основание р-ром NH_4OH (иначе идет р. окисления)

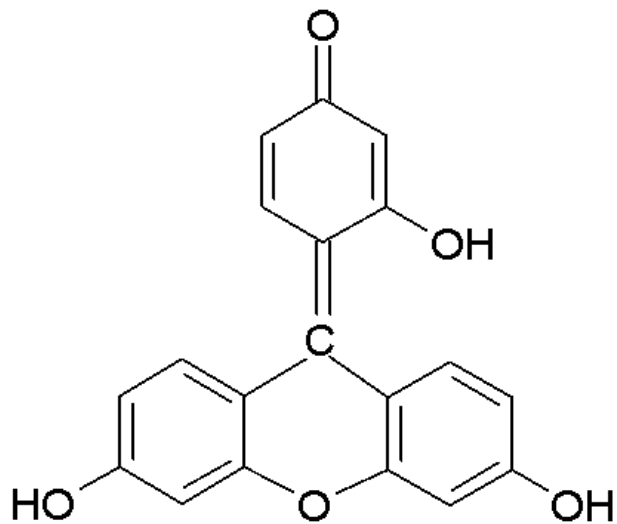
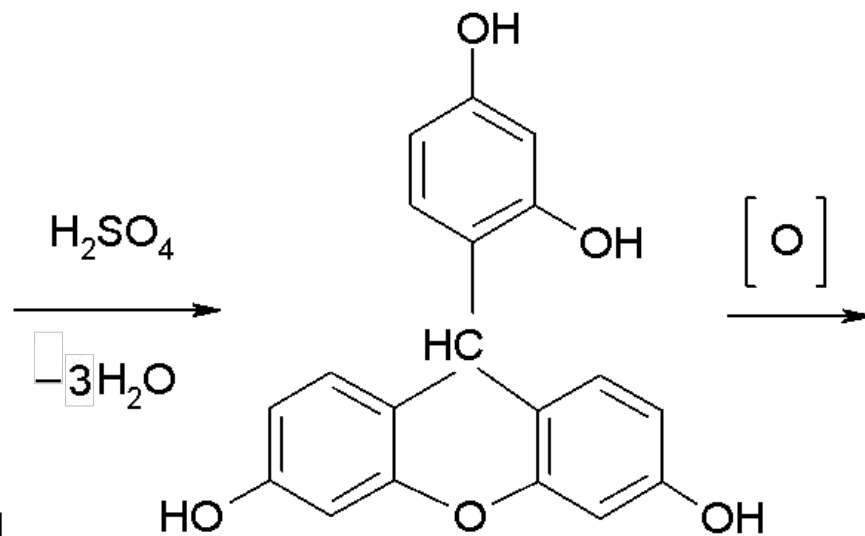
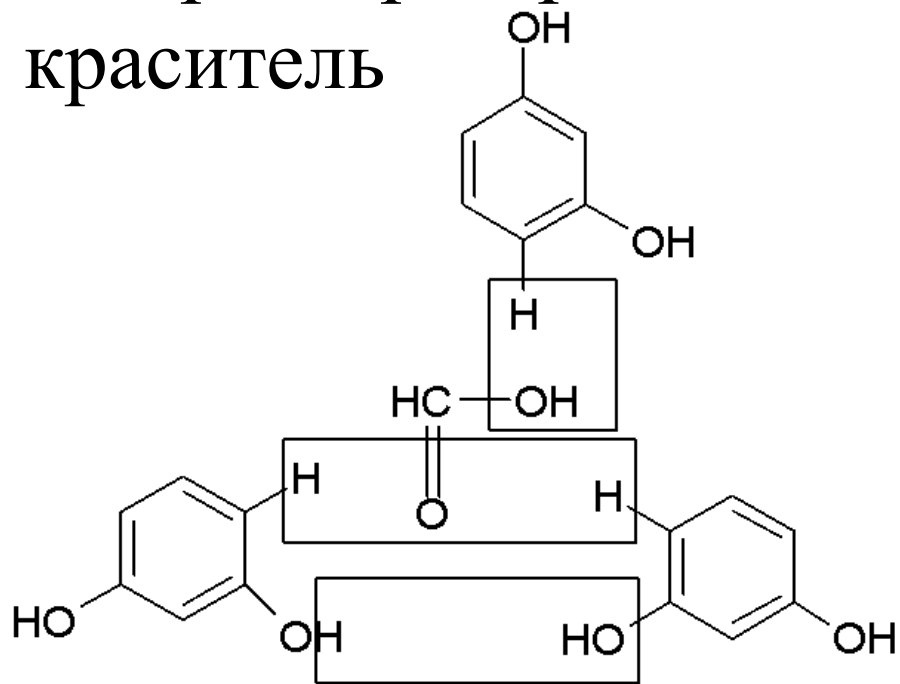
Сульфат-ион – с BaCl_2 после подкисления HCl

Тартрат-ион – 1. р. с KCl ;

2. р. образования ауринового красителя - после гидратации и окисления конц. серной кислотой при нагревании образуется муравьиная кислота,



которая с резорцином образует ауриновый краситель



желто-зеленое
окрашивание
с зеленой
флуоресценцией

Примеси

В **эпинефрине** обнаруживают адреналон, в **норэпинефрине** – норадреналон по оптической плотности при 310 нм (**доп**)

В эпинефрине – норэпинефрин реакцией с 1,2-нафтохинон-4-сульфонатом калия (ТСХ) (**доп**)

Посторонние примеси устанавливают методом ТСХ по наличию и расположению пятен

При хранении ЛВ под действием света и O_2 воздуха происходит изменение их цветности вследствие окисления

Также возможно влияние щелочности стекла, что приводит к изменению рН растворов и выпадению оснований, образованию фенолятов и окислению. Поэтому в ГФ введено, как показатель качества, определение рН, прозрачности и цветности

Количественное определение

1. Неводное титрование в лед. укс. к-те (ЛУК)

Титрант – 0,1 н. HClO_4 в ЛУК,

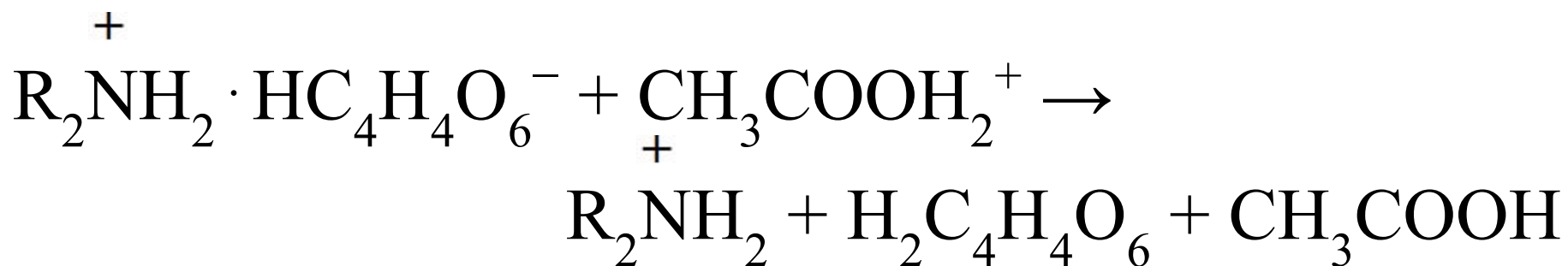
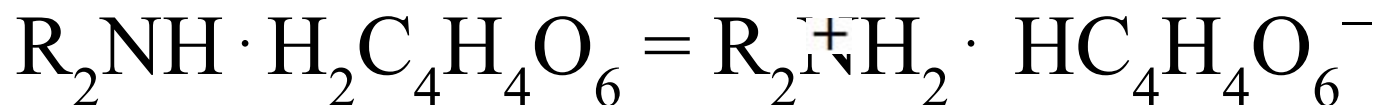
Ind – крист.фиол.,

титруют до зеленовато-голубого окрашивания,

$f_{\text{ЭКВ}}(\text{ЛВ}) = 1,$

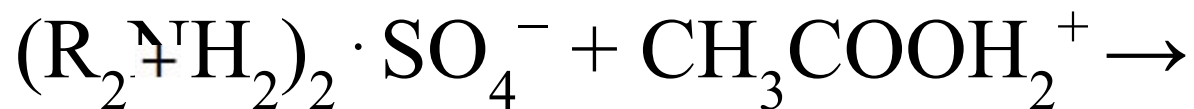
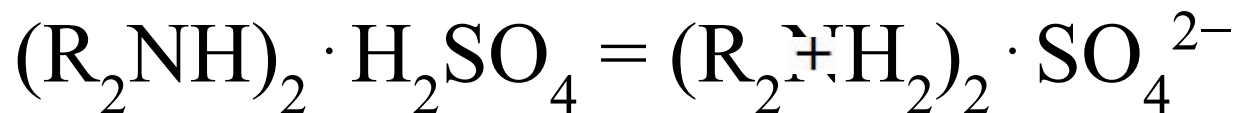
|| **к.о.**

Эпинефрина битартрат и норэпинефрина битартрат

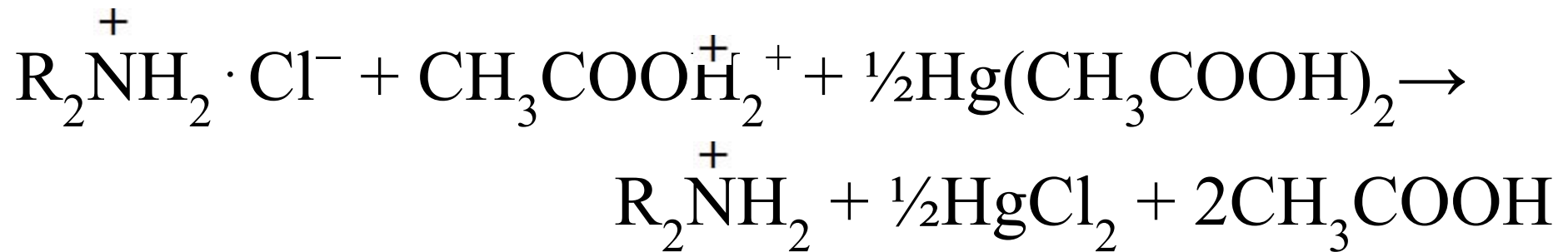
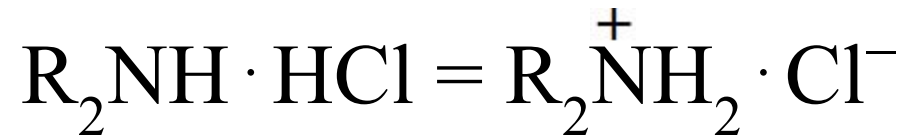


Расписать химизм полностью см

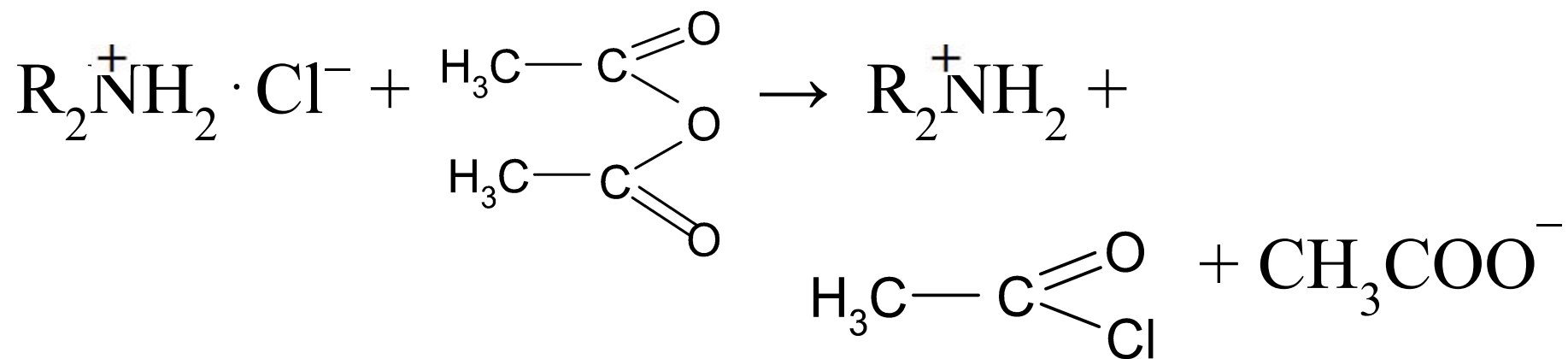
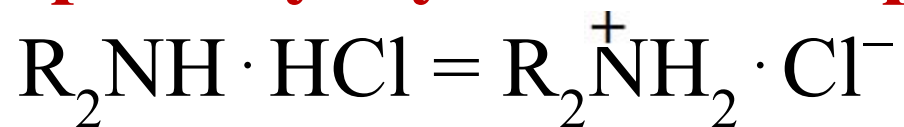
Сальбутамола сульфат:



Допамин, изопреналин:



Эфедрин в уксусном ангидриде



2. Алкалиметрия (слабое основание вытесняется из раствора его соли)

Титрант – 0,1 н. NaOH в спирто-хлороформной смеси (1:2), нейтрализованной по ф/ф или бромтимоловому синему

3. Аргентометрия (для г/хл и г/бр)

Метод Фаянса, среда уксуснокислая,

Ind – бромфеноловый синий

4. СФМ

5. ФЭК

Хранение

В защищенном от света и кислорода воздуха месте, т.к. легко окисл-ся, особенно в растворах. Поэтому растворы стабилизируют NaHSO_3 , натрия метабисульфитом $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ и 0,1 н. HCl (для предотвращения гидролиза)

Инъекц. р-ры готовят в асептич. условиях, т.к. нельзя стерилизовать.

Хранят по сп. Б в банках темного стекла, заполненных доверху

Применение

Эфедрин – как сосудосуживающее, бронхорасширяющее средство при бронх. астме, аллергических заб-ях, для сужения сосудов при травмах, потери крови, для повышения артериального давления (внутри тб по 25-50 мг, п/к, в/м, в/в 5% р-р в ам. 1 мл, местно - 2-5% р-р для расширения зрачка)

Допамин, эпинефрин и норэпинефрин –
сосудосуживающие средства.

Допамин – при шоковых состояниях, для
улучшения гемодинамики острой сердечно-
сосудистой недостаточности – в/в капельно,
0,5% и 4% р-ры в ам. 5 мл

Эпинефрин и норэпинефрин при коллапсе,
резком снижении АД при травмах, отравлениях,
кровопотерях.

Эпинефрин - п/к, в/м, в/в 0,18% р-р, ам. 1мл,

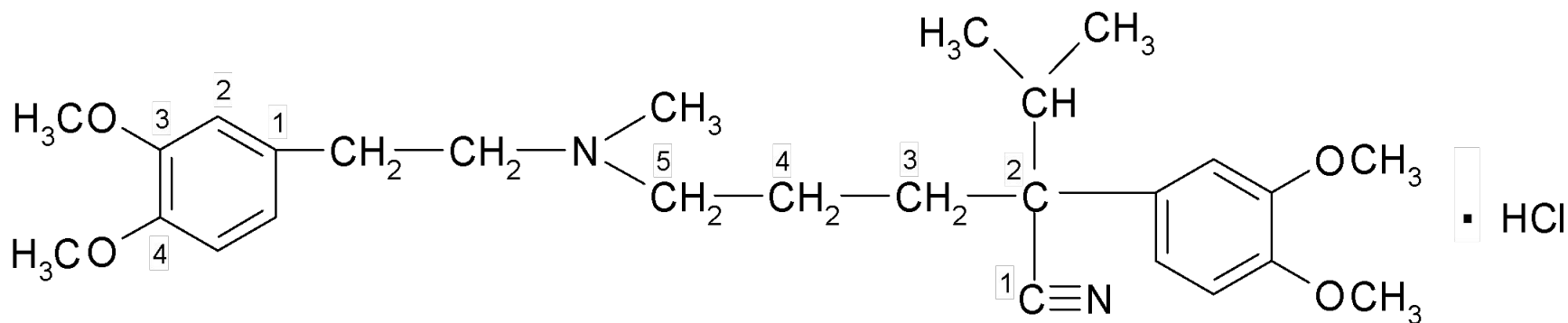
Норэпинефрин - в/в 0,2% р-р, ам. 1 мл

Изопреналин, фенотерол, сальбутамол – адреномиметические (сосудо- и бронхорасширяющие средства) – стимулируют работу сердца, расслабляют мускулатуру бронхов, желудка, кишечника. Используются при бронхиальной астме в виде 0,5-1% р-ров для ингаляций и аэрозолей

Внутрь в виде таблеток по 2-5 мг (изопреналина г/хл, сальбутамол)

Верапамил (Verapamilum)

ИЗОПТИН



**5-[(3,4-диметоксифенилэтил)-
метиламино]-2-(3,4-диметоксифенил)-2-
изопропилвалеро-нитрила гидрохлорид**

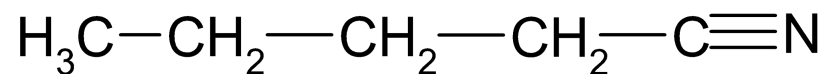
Белый крист. порошок без запаха

р. в воде и спирте

Валеронитрил – п.с. нитрил валериановой
кислоты

Валериановая кислота: $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

Нитрил валериановой кислоты:



Верапамил применяется для лечения и профилактики нарушений сердечного ритма, лечения и профилактики стенокардии, при повышенном давлении

ФВ: 40 мг, 80 мг - таблетки, драже, капсулы, р-р для в/в введения