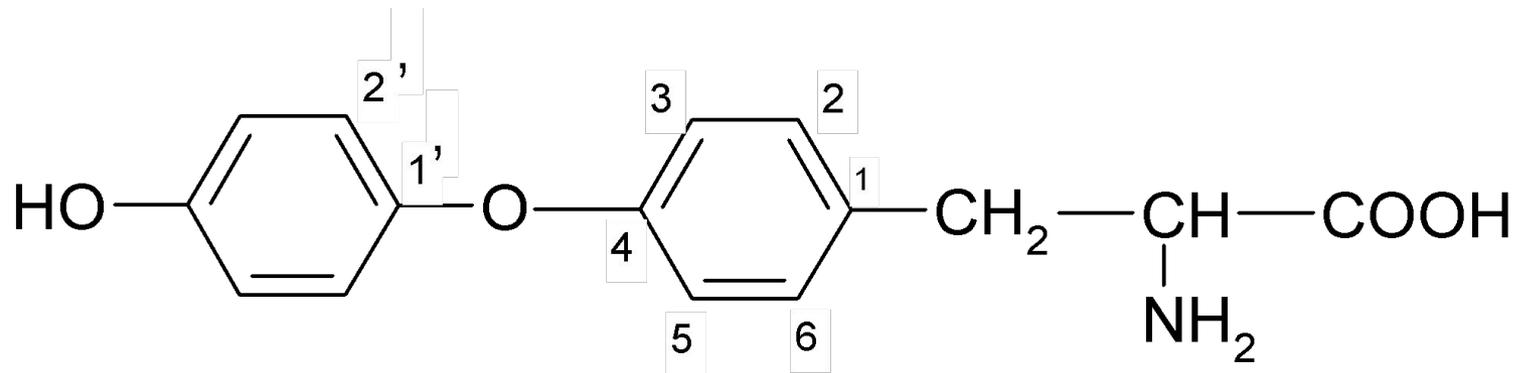


# **Йодированные производные арилалифатических и ароматических аминокислот**

К данной группе ЛВ относятся:

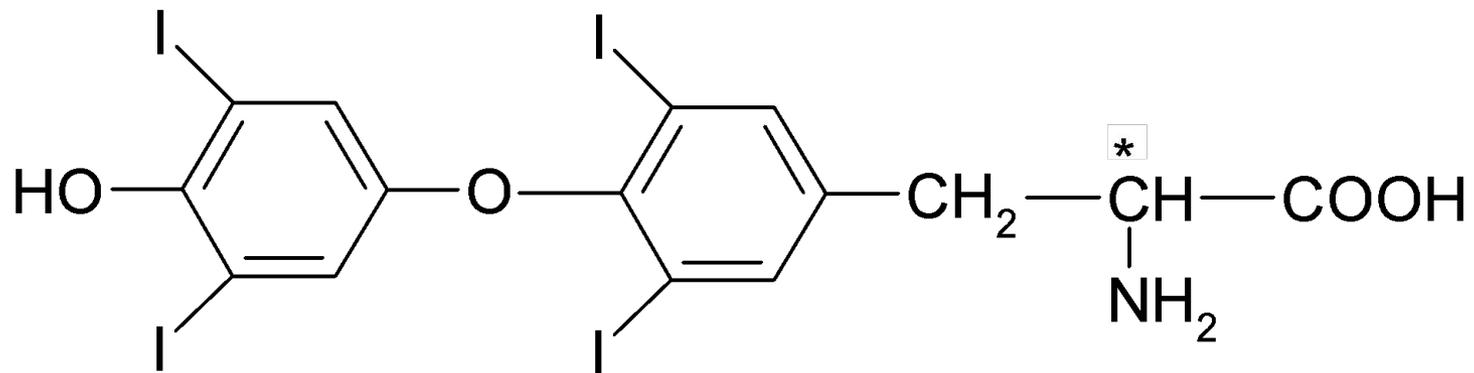
- Гормоны щитовидной железы
- Рентгеноконтрастные средства

Нормальная деятельность щитовидной железы связана с вырабатываемыми ею гормонами, которые все являются производными тиронина



В 1914 г Кендалл выделил из щитовидных желез скота йодсодержащее вещество и назвал его тироксин.

Структура тироксина была установлена в 1927 г. Это производное тиронина, имеющее 4 замещенных атома йода - 3, 3',5,5'-тетрайодтиронин

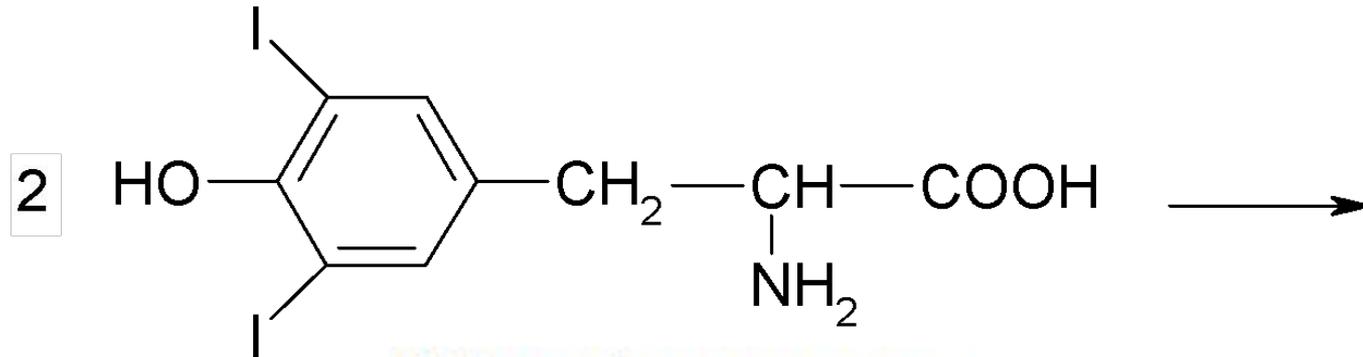
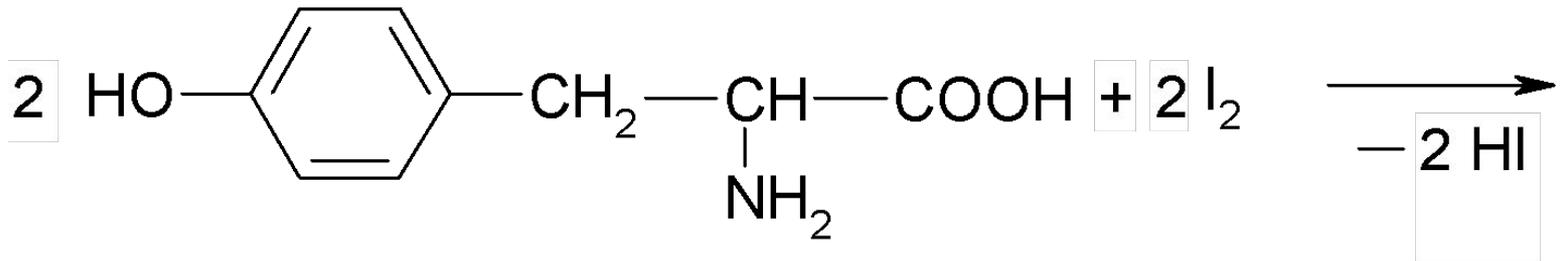


Помимо тироксина гормональной активностью обладают и другие йодпроизводные тиронина (3,5,3'-трийодтиронин; 3,3'-дийодтиронин)

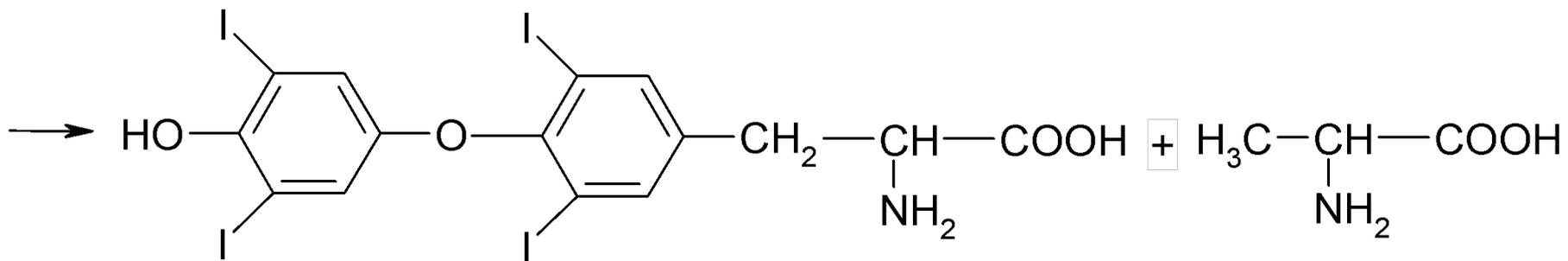
Их можно рассматривать как производные  $\alpha$ -аминопропионовой к-ты, которые имеют ассим. атом углерода  $\overset{*}{\text{C}}$  и могут существовать в виде правовращающего, левовращающего изомеров и рацематов

Активность природных *l*-изомеров в 10 раз выше *d*-изомеров

В организме биосинтез этих гормонов осуществляется из аминокислоты тирозина и йода:



3,5-дйодтирозин



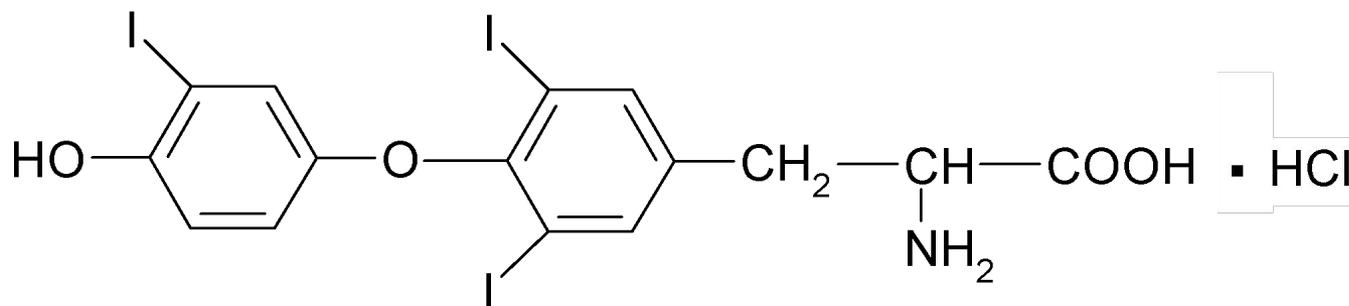
левотироксин

аланин

# Лекарственные вещества

## Лиотиронин (Liothyroninum)

### Трийодтиронин



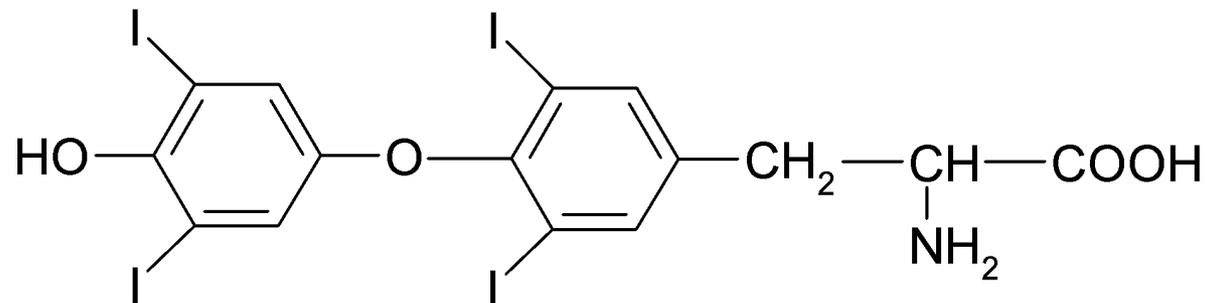
**L-α-амино-β-[3,5-дийод-4-(3'-йод-4'-гидрокси-фенокси)фенил]пропионовой кислоты г/хл**

Белый или белый с желтов. оттенком крист.

порошок без запаха. Пр. не р. в воде, р. в спирте

# Левотироксин (Levothyroxinum)

## Тироксин



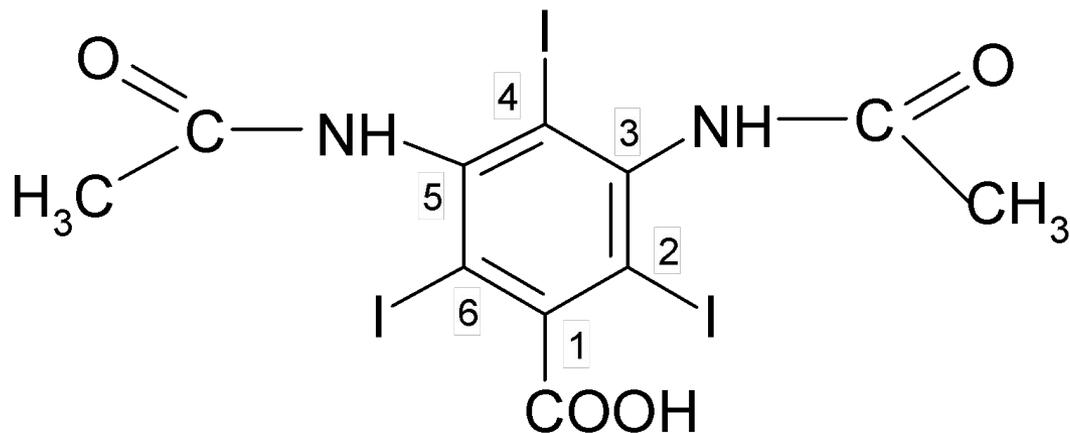
**L-α-амино-β-[3,5-дийод-4-(3',5'-дийод-4'-гидроксифеноксифенил)]пропионовая кислота**

Белый или белый с желтов. оттенком крист. порошок без запаха. Пр. не р. в воде, р. в спирте

## **Рентгеноконтрастные препараты**

- Должны накапливаться в органах для создания контрастности
- Должны быть достаточно химически стойкие, чтобы при хранении не отщеплялся ковалентно связанный йод (обуславливает их рентгеноконтрастные свойства)

# Кислота амидотризоевая (Amidotrizoicum acidum) **Триомбрин**

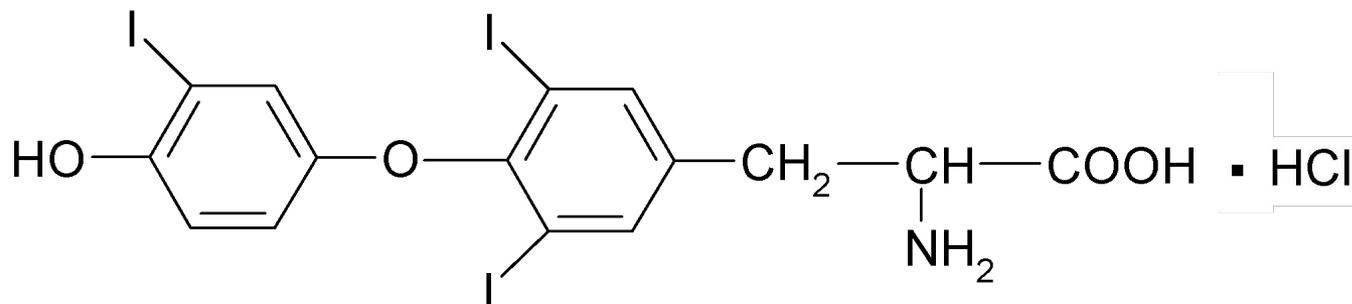


## 3,5-диацетиламино-2,4,6-трийодбензойная кислота

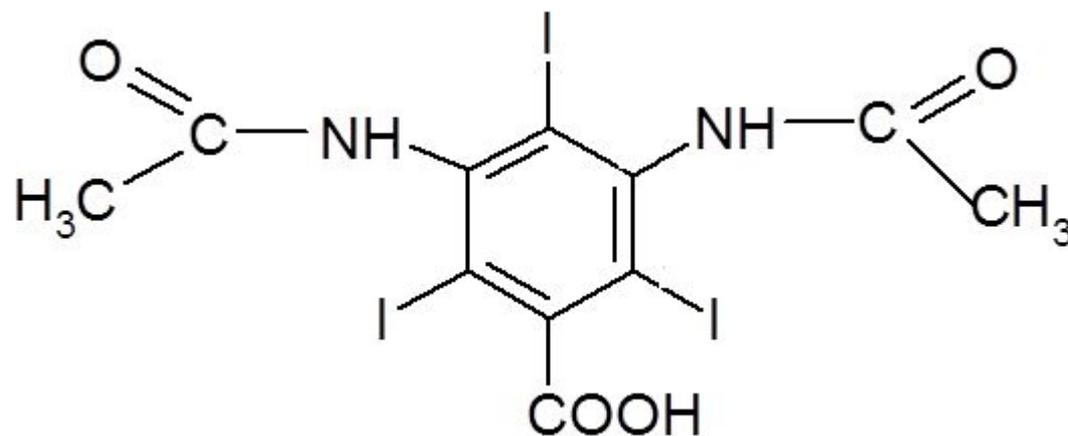
Белый крист. порошок, оч. мало р. в воде, пр. не р. в эфире и хлф. Легко растворим в растворах щелочей (за счет карбоксильной группы)

# ФГ-?

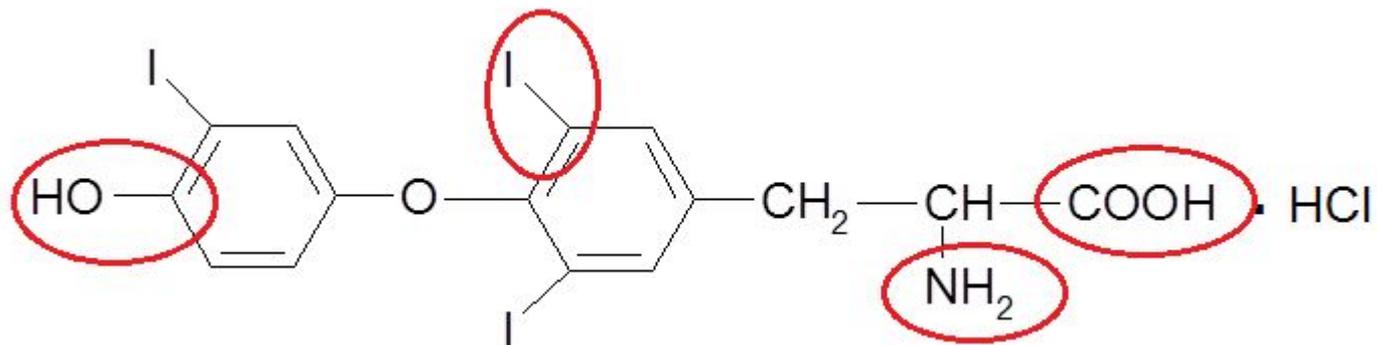
Гормоны:



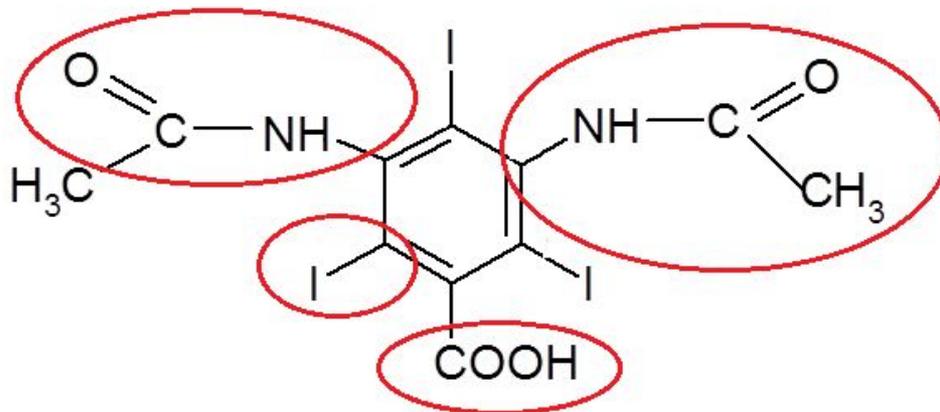
Рентгеноконтрастные средства:



## ФГ: Гормоны:



## Рентгеноконтрастные средства:



# ФГ

**Гормоны:** ковалентно связанный йод (связь С–I)

карбоксильная группа

фенольный гидроксил

алифатическая аминогруппа

**Рентгеноконтр. вещества:** амидная группа

ковалентно связанный йод

замещенная аром. аминогруппа

карбоксильная группа

# Качественный анализ

1. СПФ в УФ- и видимой областях.
2. Спектроскопия в ИК-области.
3. ВЭЖХ

# Реакции подлинности

## 1. По ковалентно связанному йоду:

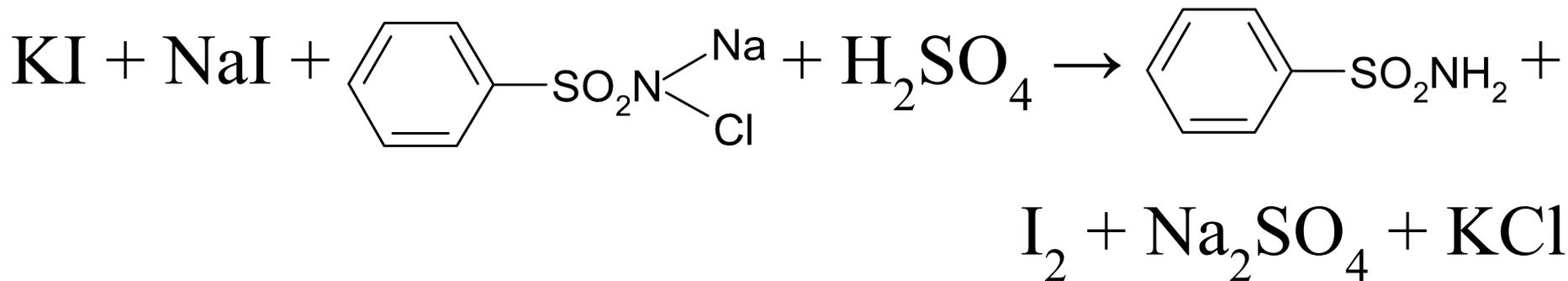
1.1. проба Бейльштейна: вещество наносят на предварительно прокаленную медную проволоку и нагревают в несветящемся пламени



образуются летучий йодид меди(I)  $CuI$  – наблюдается зеленое окрашивание пламени

- при нагревании кристаллических ЛВ в пробирке наблюдаются фиолетовые пары йода
- при нагревании ЛВ с конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow$  фиолетовые пары йода

1.2.минерализация со смесью для спекания в тигле: ЛВ с  $\text{KNO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  прокаливают до обугливания, охлаждают, добавляют воду, фильтруют. К фил-ту +  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , хлф, хлорную воду или хлорамин → после встряхивания хлф слой окрашивается в розовый или фиолетовый цвет (в зависимости от концентрации йода)



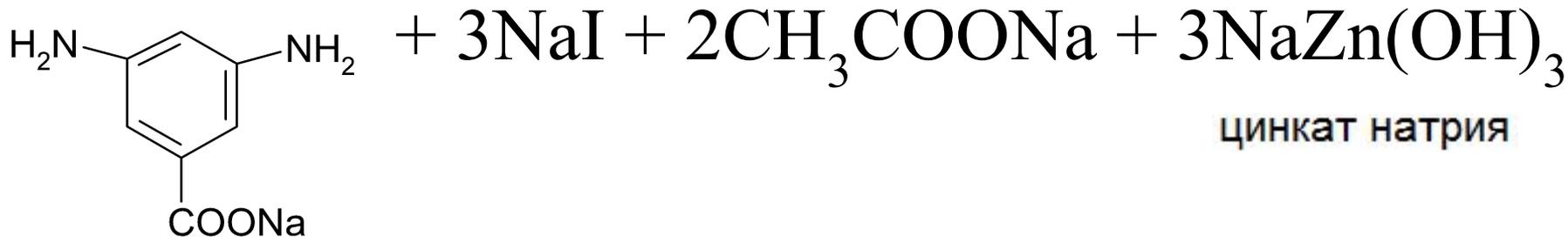
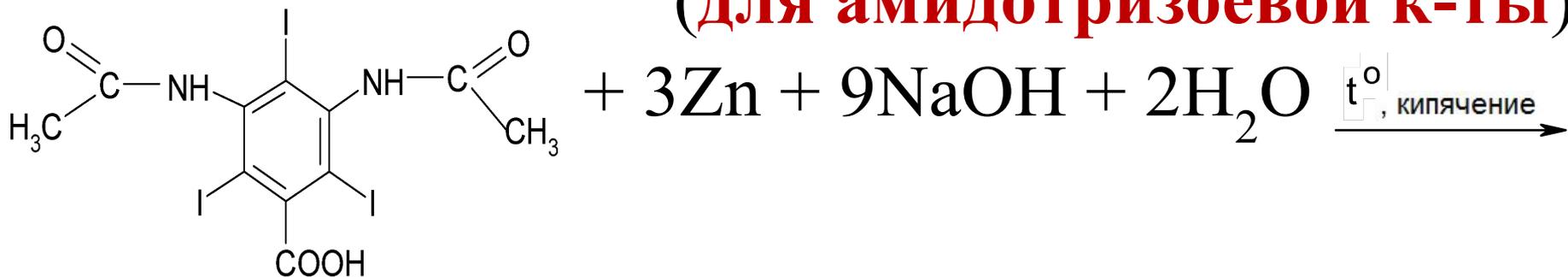
### 1.3. Окислительная минерализация – метод сжигания в колбе с кислородом:



Поглощающая жидкость – раствор крахмала. После сжигания колбу встряхивают, раствор окрашивается в синий цвет.

# Восстановительная минерализация

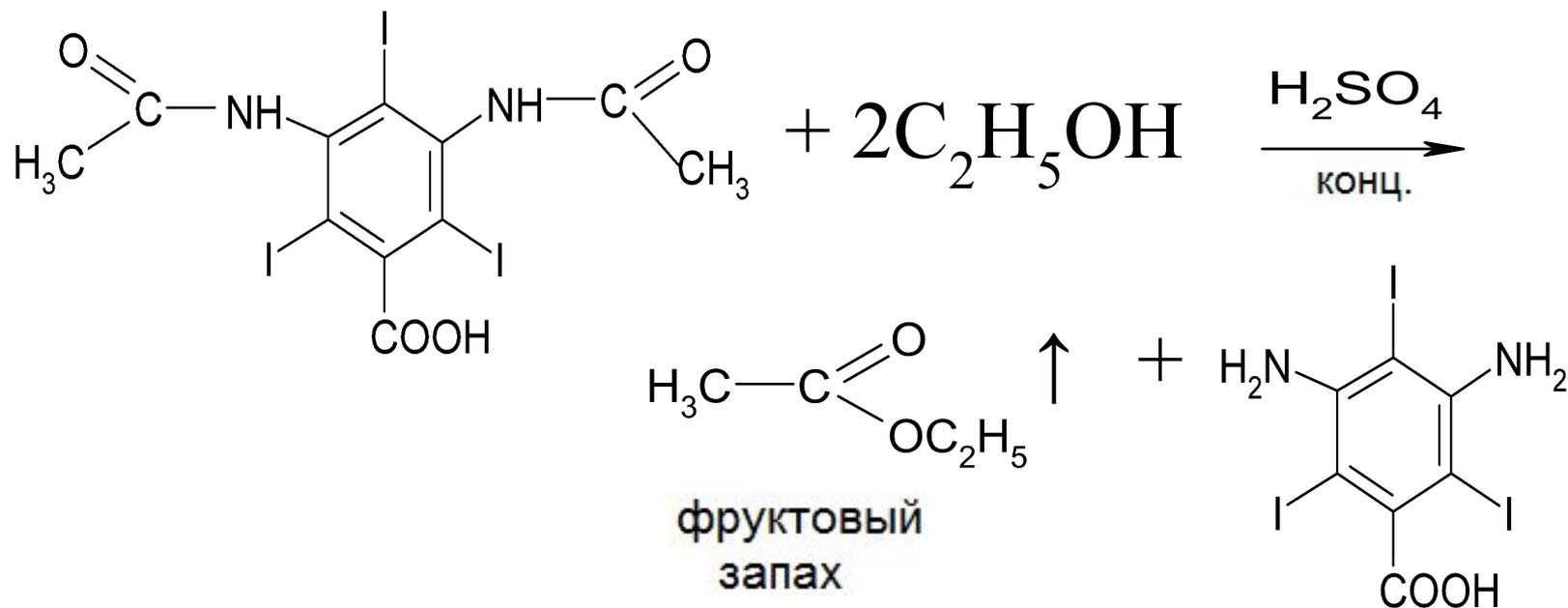
(для амидотризоевой к-ты)



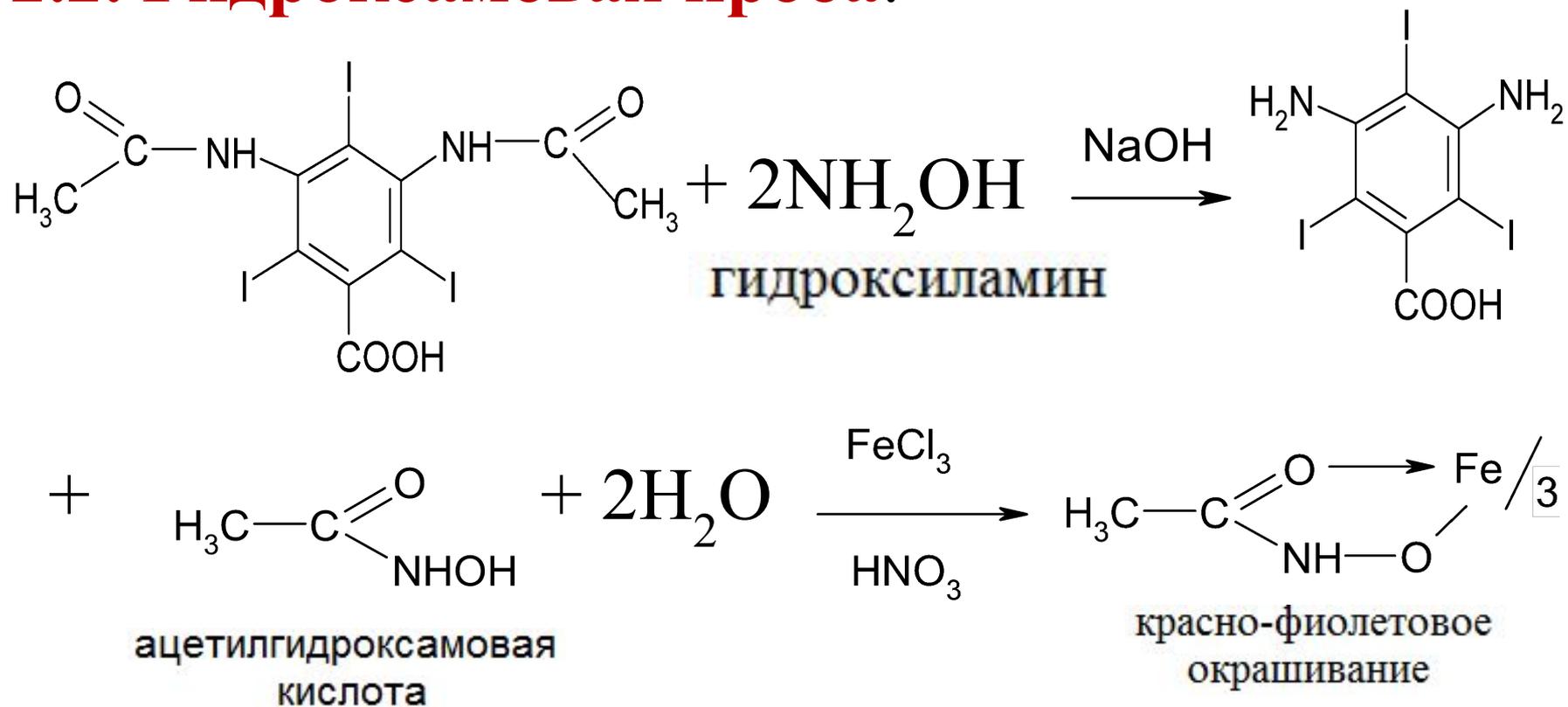
После охлаждения р-р фильтруют. В фильтрате определяют I<sup>-</sup> нитратом серебра в кислой среде или реакцией окисления до йода

## 2. По амидной группе

**2.1. Кислотный гидролиз:** при нагревании с этиловым спиртом в среде  $\text{H}_2\text{SO}_4$  образуется этилацетат

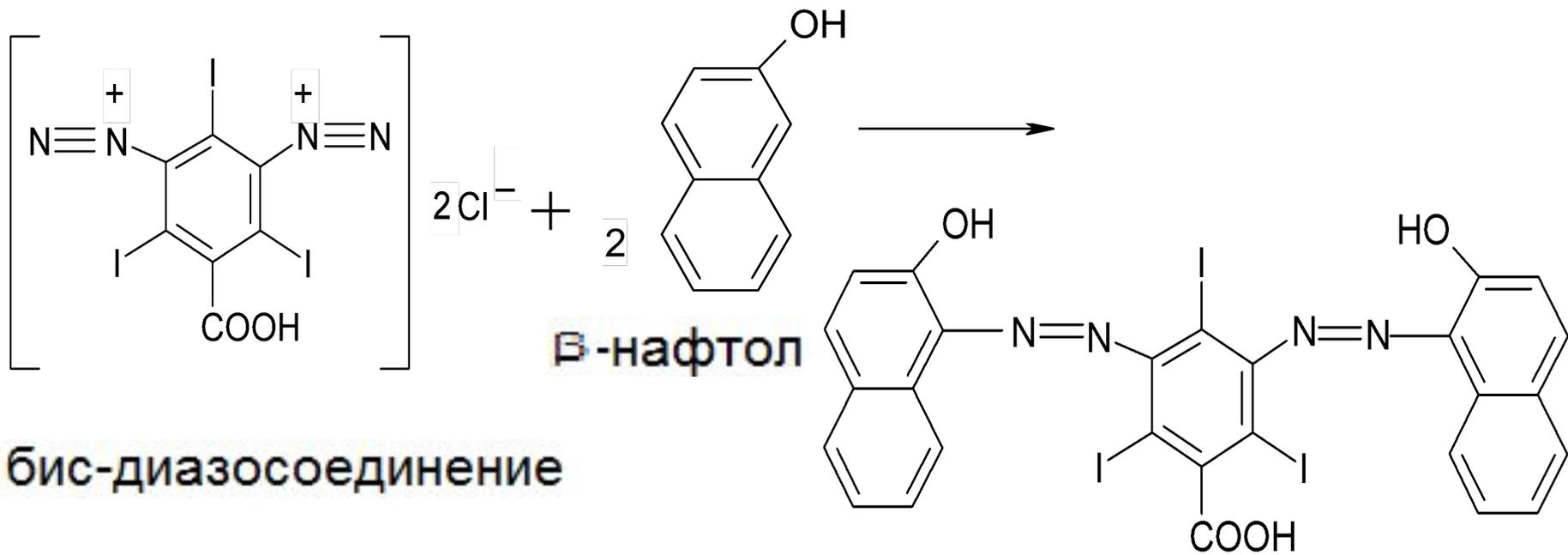
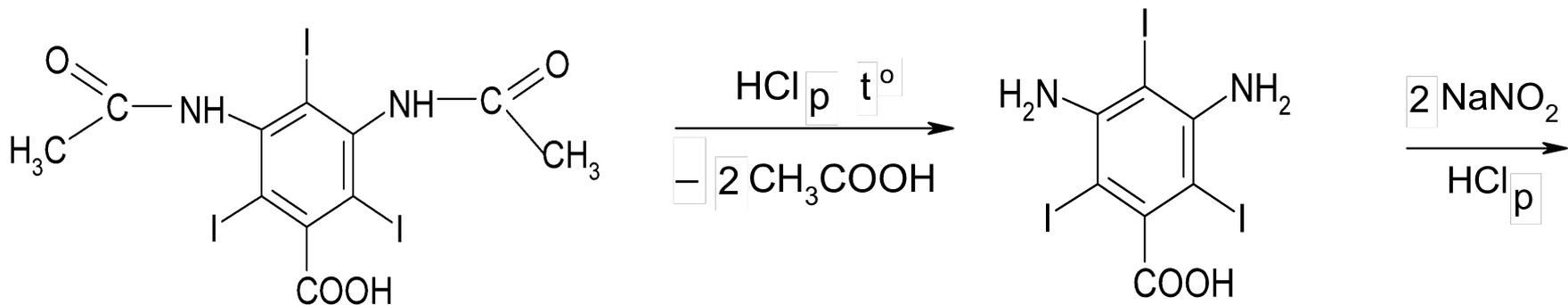


## 2.2. Гидроксамовая проба:



После подкисления и добавления  $\text{FeCl}_3$  образуются гидроксаматы железа

## 2.3. После гидролиза - реакция образования азокрасителя



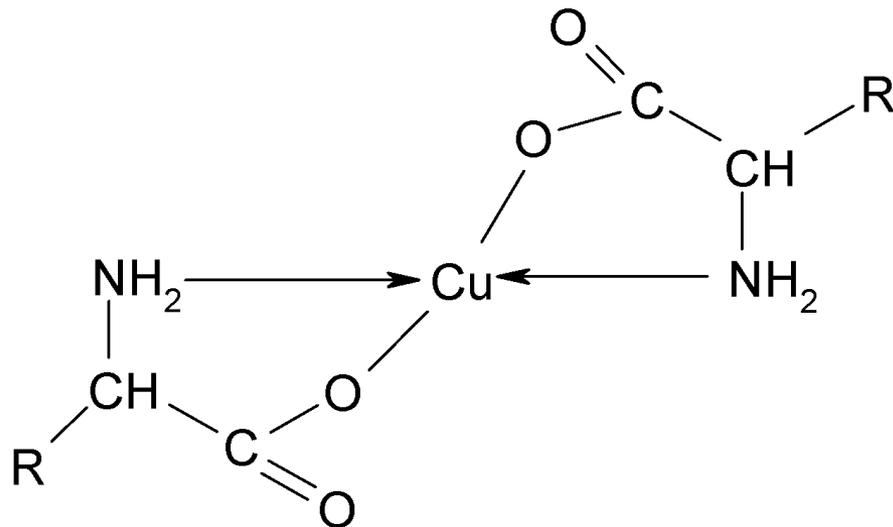
бис-дiazосоединение

красно-фиолетовый осадок

## **Гормоны щитов. железы -**

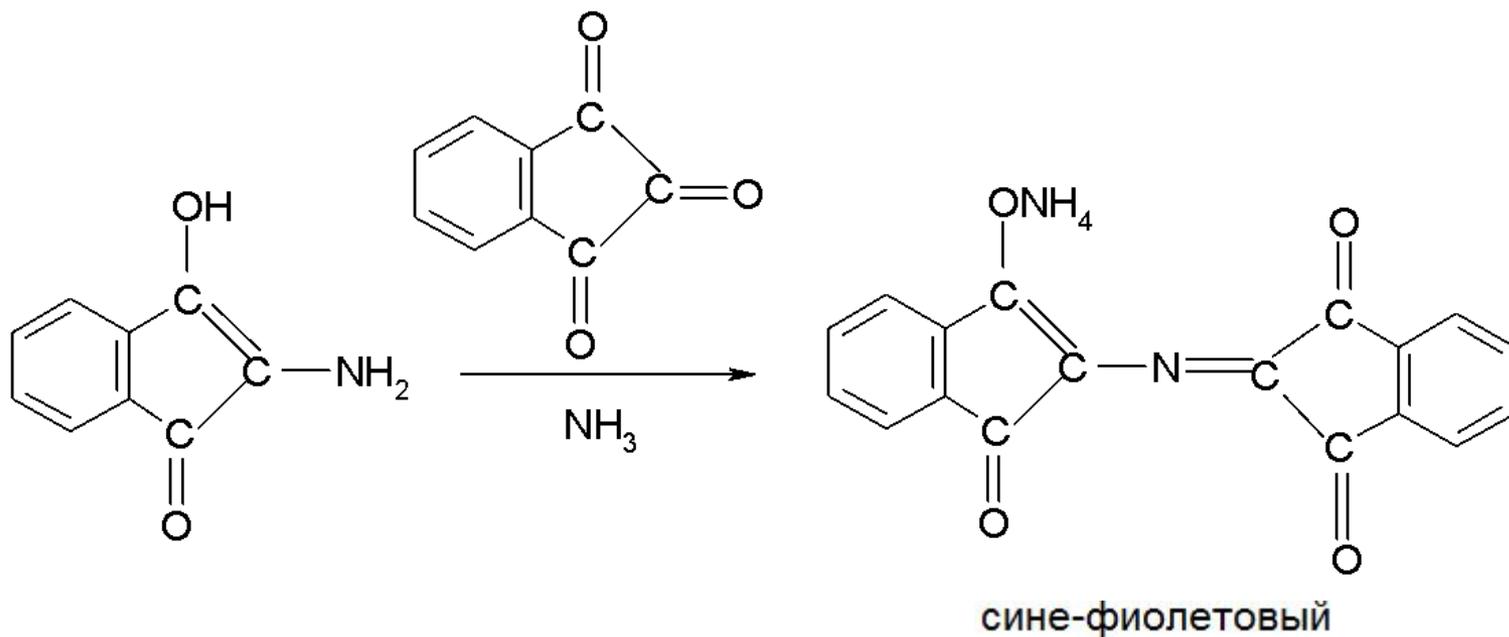
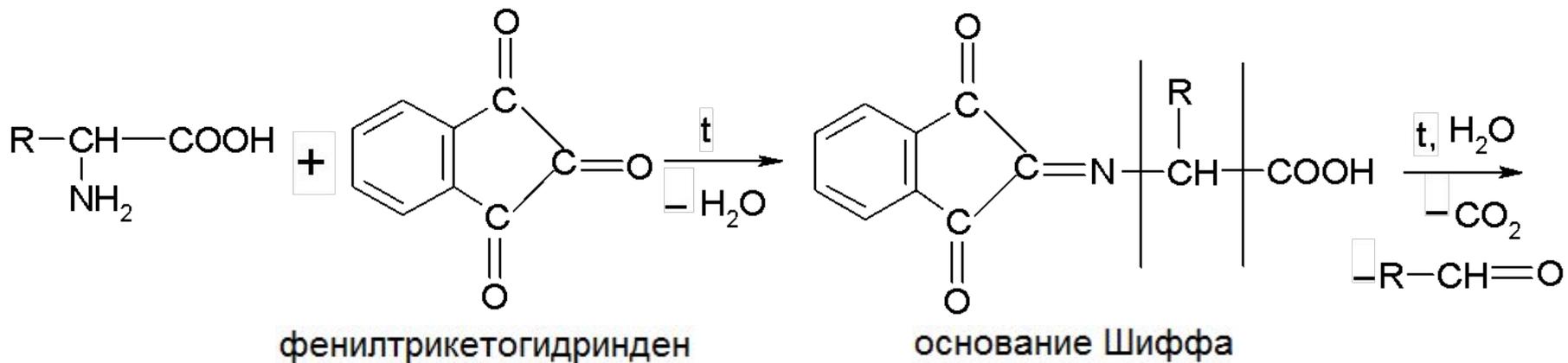
1. **На фенольный гидроксил** - образование комплекса фенолята железа сине-фиолетового цвета

**2. По карбоксильной и аминогруппам -**  
образование комплексных солей с солями  
тяжелых металлов в щелочной среде (через  
натриевую соль)



Темно-синее окрашивание

### 3. По алифатич. аминогруппе - нингидриновая реакция (сине-фиолетовое окрашивание)



# ПРИМЕСИ

1. Во всех соединениях: **свободный йод (не доп)**

Навеску ЛВ взбалтывают с хлф или толуолом.

Слой органич. растворителя не должен окрашиваться в розовый или фиолет. цвет

2. **Примесь иодидов (не доп)** (для препаратов, не р. в воде – **левотироксин**)

К водной вытяжке, подкисл. HCl, добавляют хлорамин и хлф – не д.б. розового окрашивания хлф слоя

## **К-та амидотризоевая**

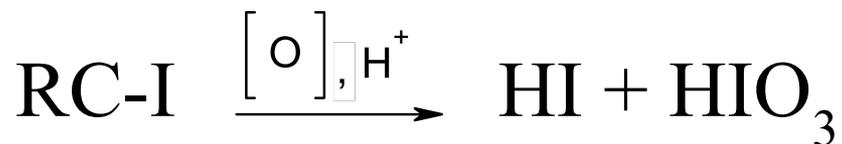
После подкисления азотной кислотой добавляют  $\text{AgNO}_3$  – р-р д.б. прозрачным

## Количественное определение

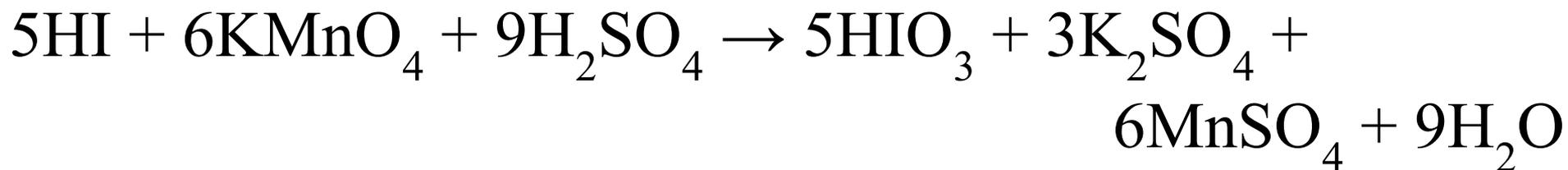
### 1. По ков. св. йоду - окисл. минерализация

Минерализуют пергидролом в среде конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$

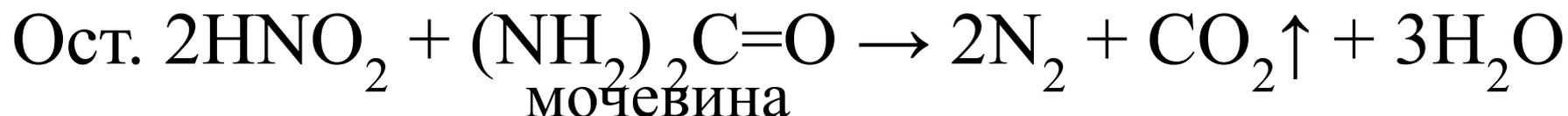
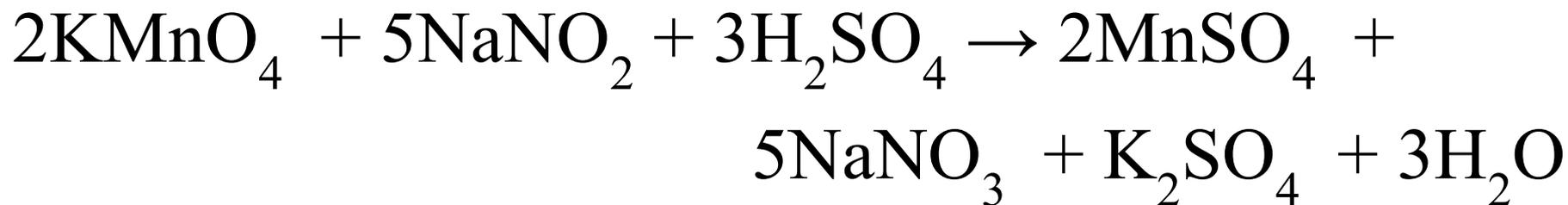
Связь С-І разрушается и образуются  $\text{I}^-$ , которые частично переходят в  $\text{IO}_3^-$ . В кисл ср. будут  $\text{HI}$  и  $\text{HIO}_3$



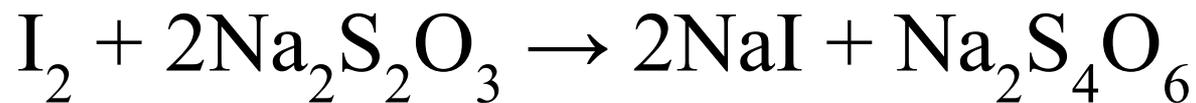
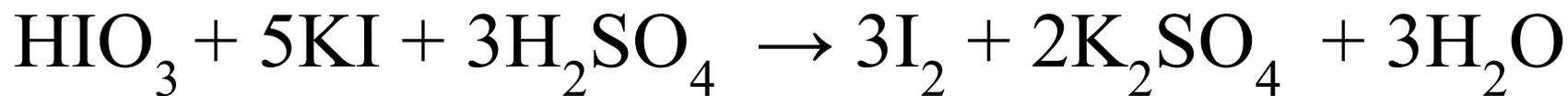
Окисляют  $\text{I}^-$  до устойчивых  $\text{IO}_3^-$  раствором  $\text{KMnO}_4$ :



Остаток  $\text{KMnO}_4$  удаляют, добавляя  $\text{NaNO}_2$



Весь йод переходит в иодноватую к-ту  $\text{HIO}_3$



Ind – крахмал, || к.о.



Т. образом,  $f_{\text{ЭКВ}}$  (если в молекуле 1 атом I) = 1/6

$f_{\text{ЭКВ}}$  (амидотризоевой к-ты) = 1/18

$f_{\text{ЭКВ}}$  (левотироксина) = 1/24

## 2. Метод сжигания в колбе с кислородом

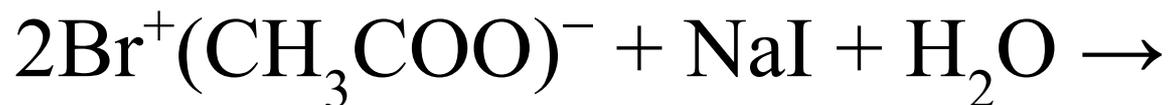


### Поглощающая жидкость – р-р NaOH

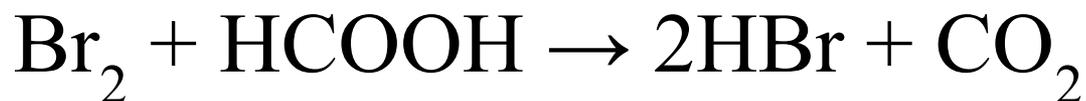
Сжигание в атмосфере кислорода приводит к окислению R-I до свободного  $I_2$ , растворяющегося в р-ре NaOH с образованием гипоиодита и иодид-ионов:



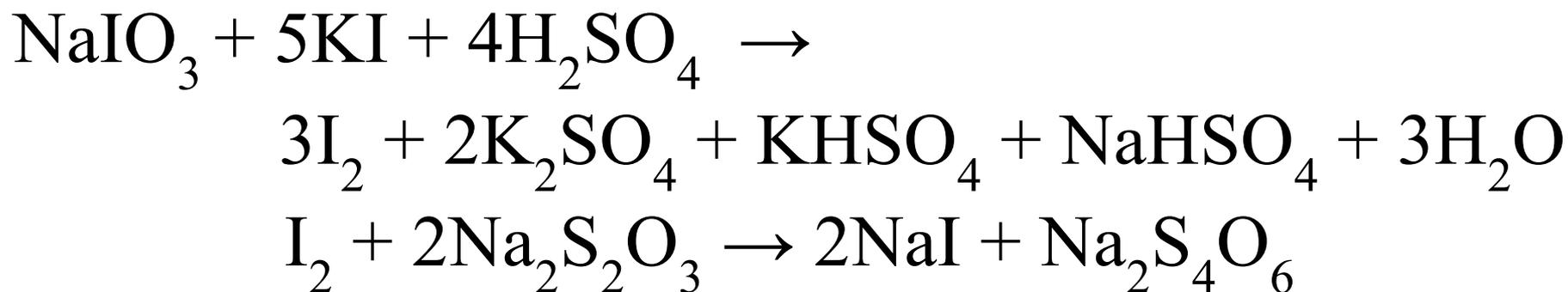
Для окисления образовавшихся  $I^-$  и  $IO^-$  в колбу вносят р-р ацетата брома до появления желтого окрашивания



Для удаления остатка  $Br_2$  добавляют конц.  $HCOOH$  до обесцвечивания р-ра



Добавляют KI и р-р  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , выдерживают 5 минут в темном месте и титруют выделившийся йод



Ind – крахмал, || к.о.

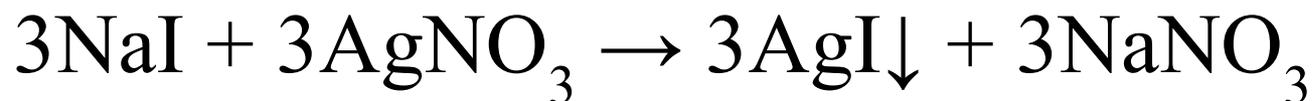
т.к.  $\text{I}^- - 6e \rightarrow \text{I}^{+5}$

Например:

$f_{\text{ЭКВ}}$  (лиотиронина г/хл) = 1/18 (в молекуле 3 ат. I)

### 3. Аргентометрия после восстановления. МИН-ЦИИ (**аминотризоевая к-та**)

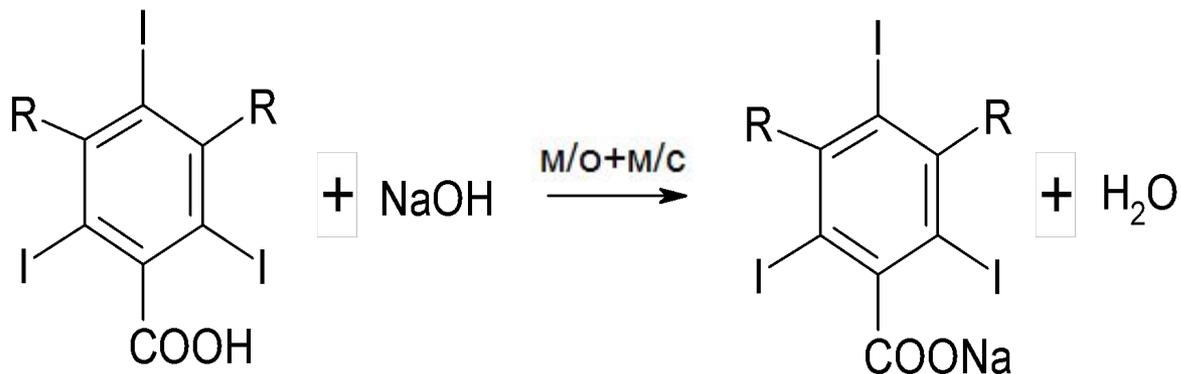
Смесь фильтруют. После подкисления уксусной к-той определяют титриметрически (**м-дом Фаянса**) по эозинату натрия:



$$f_{\text{ЭКВ}}(\text{амидотризоевой к-ты}) = 1/3$$

или конечную точку титрования определяют **потенциометрически** с серебряным электродом

#### 4. Алкалиметрия (**аминотризоевая к-та**) в среде метанола, || к.о.



$$f_{\text{ЭКВ}}(\text{амидотризоевой к-ты}) = 1$$

**5. СПФ** – по стандартному образцу

**6. ВЭЖХ** – сравнивая площади пиков  
испытуемого и стандартного растворов

**Все препараты хранят по списку Б в ХУТ  
темного стекла**

Под действием света кристаллы розовеют

Отщепление йода приводит к пожелтению

## Применение

**Гормоны** - при гипофункции щит. железы

**ФВ:**

**лиотиронина г/хл** – тб. по 20, 50 и 100 мкг

**левотироксин** – тб. по 25, 50, 100 и 150 мкг

**К-та амидотризоевая, триомбраст** – при рентген. исследованиях кровеносных сосудов, сердца, мочевых путей, вводят в/в или в полость

**ФВ: К-та амидотризоевая** - субстанция

**триомбраст** - ампулы по 20 мл

Лекарственная форма

**Триомбраст 60% или 76% для инъекций  
(Triombrastum 60% et 76% pro injectionibus)**

**Раствор смеси натриевой и  
метилглюкаминовой солей амидотризоевой  
кислоты**

Прозрачная бесцветная или светло-желтого  
цвета жидкость с рН 6,5-7,5