

Нитрофенилалкиламины

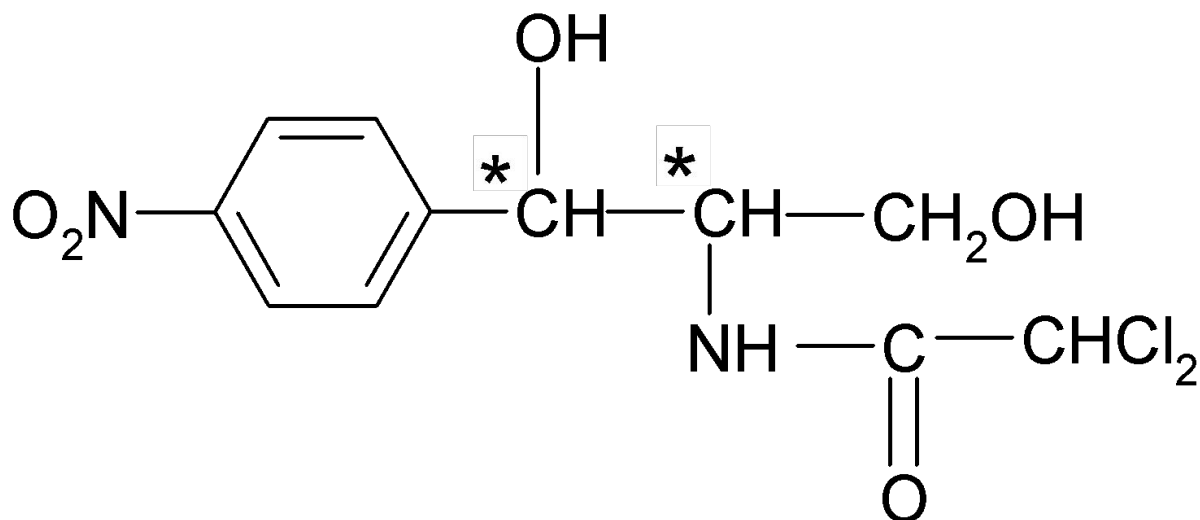
Впервые в 1947 г. из почвы Венесуэлы был выделен хлорамфеникол – антибиотик широкого спектра действия

В 1949 г была установлена его структура и осуществлен синтез в США

В 1950 г в нашей стране под руководством Шемякина был получен рацемат – синтомицин, из которого был выделен левовращающий изомер D(–)-трео-изомер – левомецетин, полностью соответствующий природному антибиотику хлорамфениколу

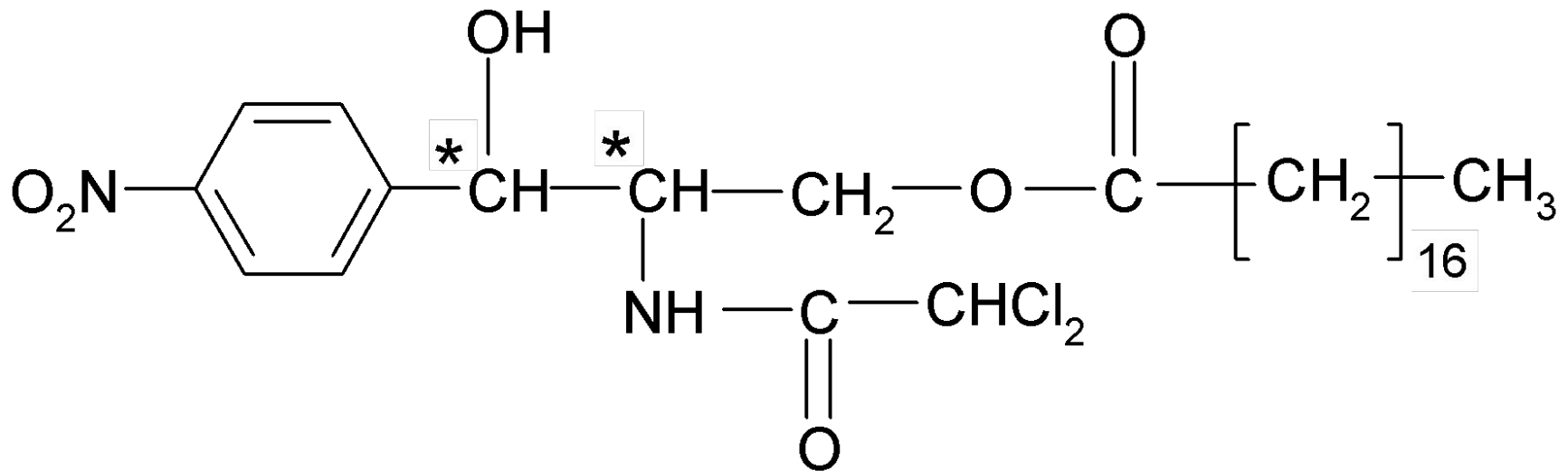
Хлорамфеникол (Chloramphenicol)

Левомицетин



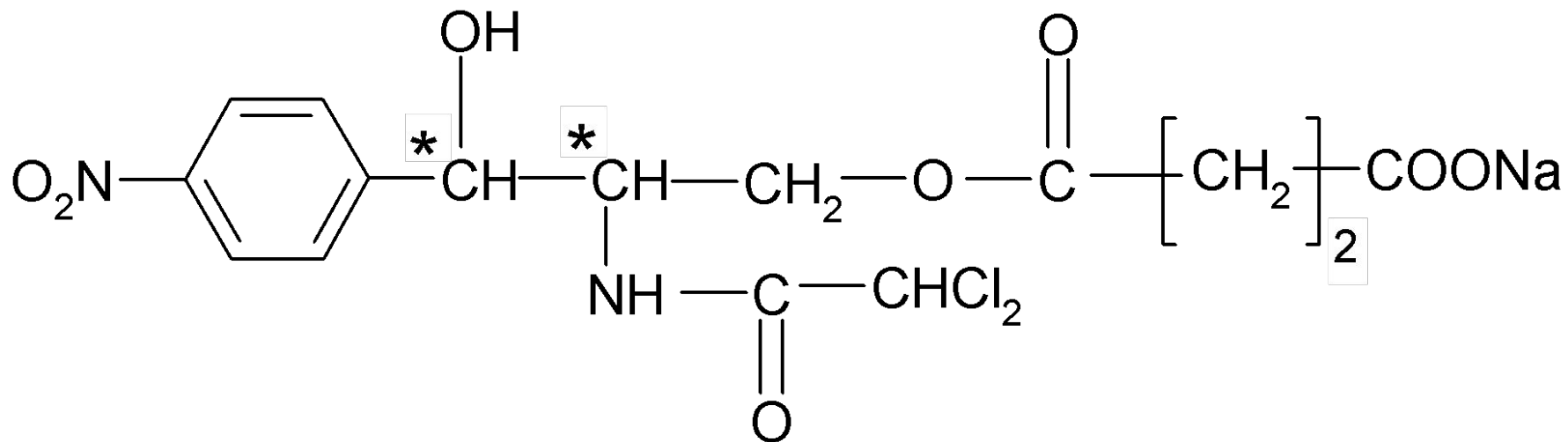
D(-)-трео-1-*n*-нитрофенил-2-дихлорацетил-аминопропандиол-1,3

Хлорамфеникола стеарат (Chloramphenicolum Stearatum)



**D(–)-трео-1-*n*-нитрофенил-2-дихлорацетил-
аминопропандиола-1,3-стеарат**

Хлорамфеникола натрия сукцинат растворимый (Chloramphenicolum Sodium Succinatum)



**D(–)-трео-1-*n*-нитрофенил-2-дихлорацетил-
аминопропандиол-1,3-3-сукцинат натрия**

Физические свойства

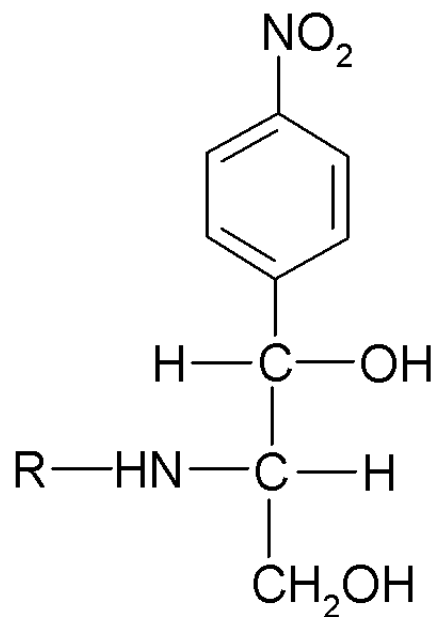
Хлоамфеникол и хлорамфеникола стеарат – белые или белые с желтовато-зеленоватым оттенком

Хлорамфеникол – крист. порошок горького вкуса, без запаха. м.р. воде, л.р. спирте

Хлорамфеникола стеарат – порошок без вкуса и запаха, п.н.р. воде, р. спирте, хлф, эфире с образованием мутных растворов

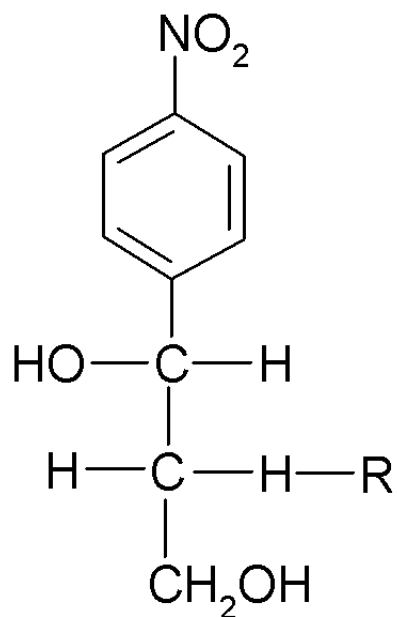
Хлорамфеникола натрия сукцинат - пористая масса белого или со слегка желтоватым цветом горького вкуса со слабым специфическим запахом, л.р. воде, м.р. спирте

В структуре хлорамфеникола имеется два асимметрических атома углерода, п/э возможно существование 4-х пространственных изомеров По характеру конфигурации асс. атома С в положении 1 оптически активные соединения относят к D- или L-ряду

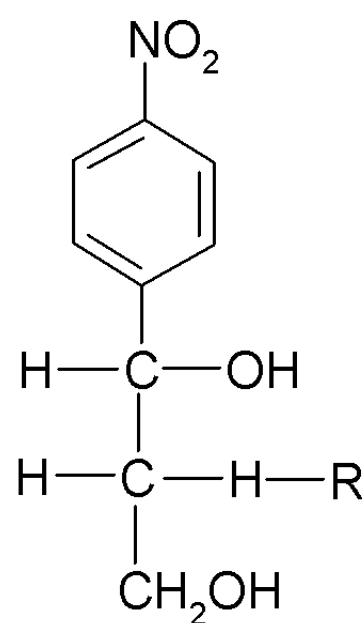


D(−)-

-трео- изомеры

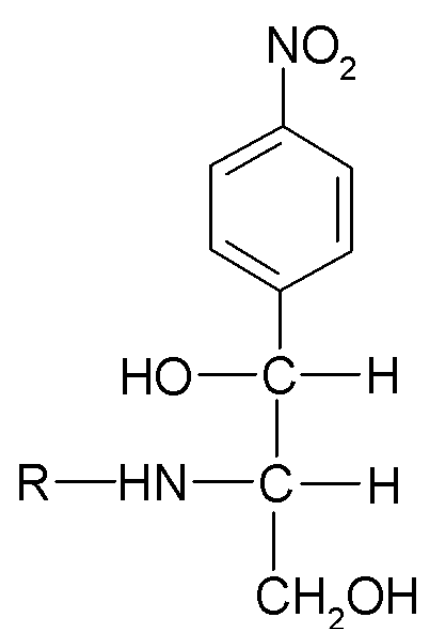


L(+)



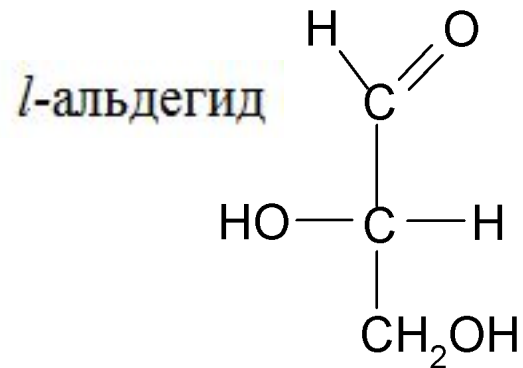
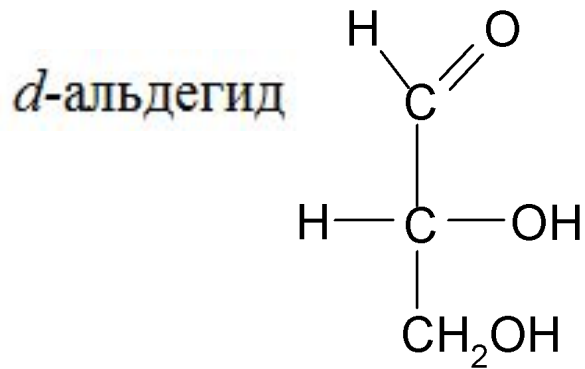
D(−)-

эритро-изомеры



L(+)-

Т.е., если соединение имеет конфигурацию, подобную *d*-глицериновому альдегиду, то его относят к D-ряду, если – *l*-глиц. альдегиду, то к L-ряду



Однако оптическая активность зависит от всех асс. ат. С, п/э как в L-, так и в D-ряду м.б. правовращающие (+) и левовращающие (–) изомеры

Изомеры хлорамфеникола

D(–)-трео-изомер – природный

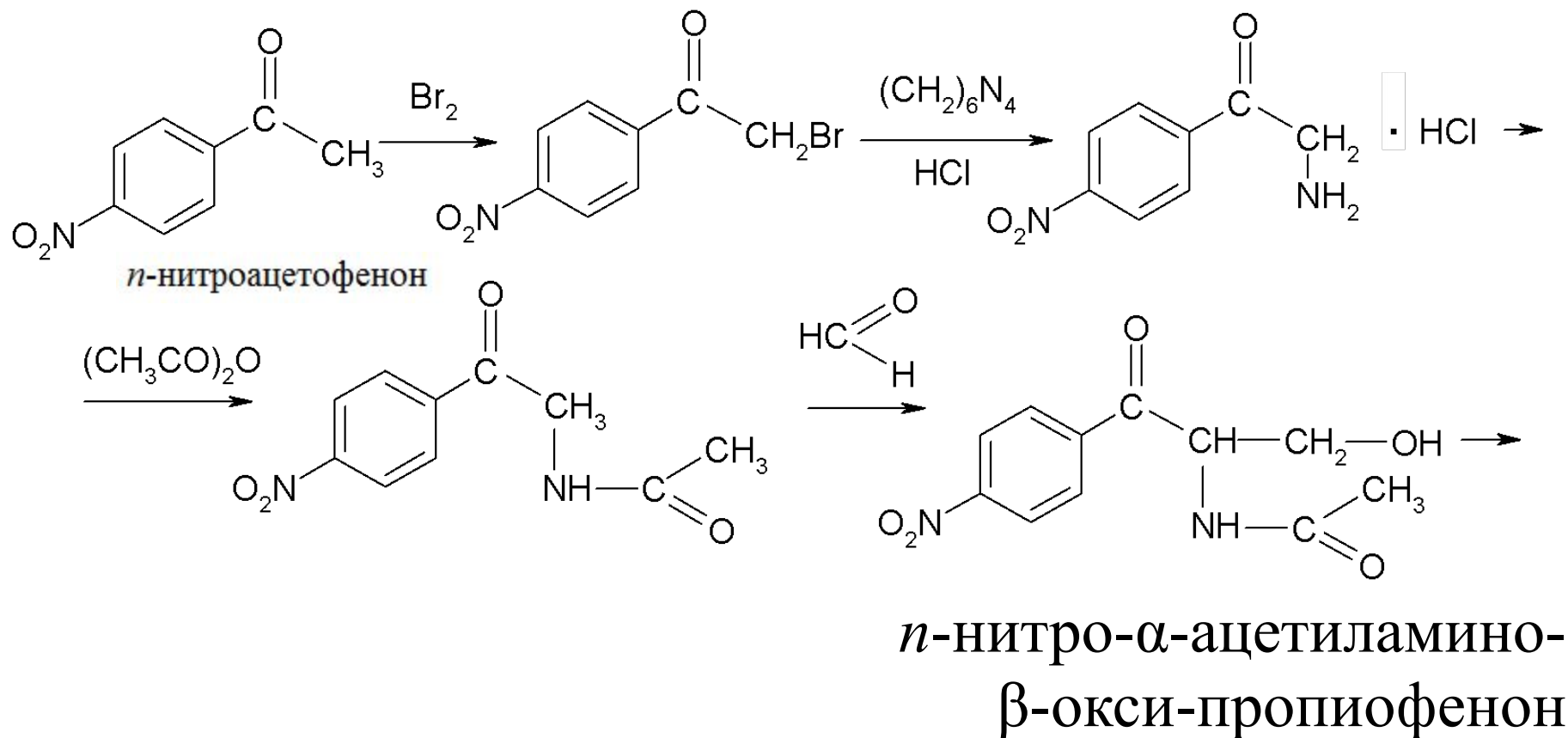
L(+)-трео-изомер - фармакологически
неактивное в-во

Смесь D(–)- и L(+)-трео-изомеры – синтомицин,
обладающий 50% биологической активностью
хлорамфеникола

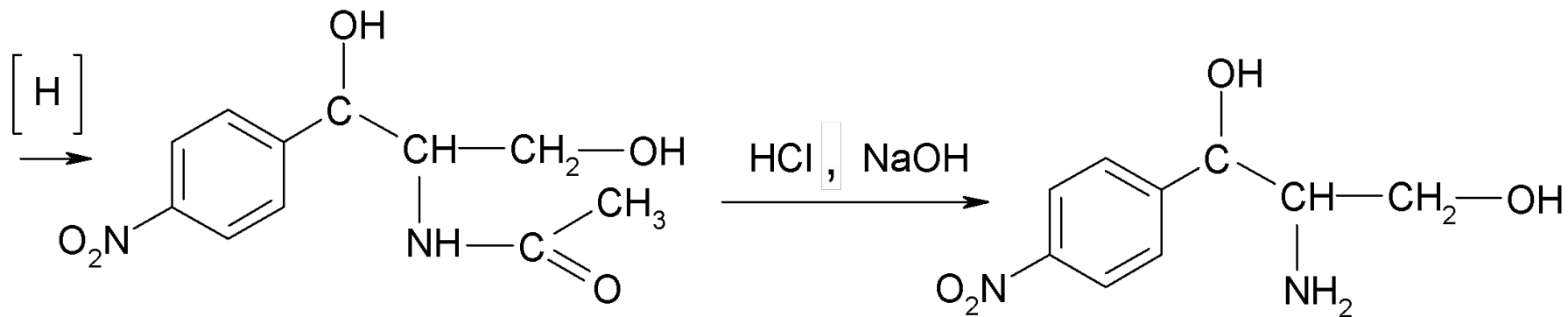
D(–)- и L(+)-эритро-изомеры – токсичные в-ва

Получение

Это первый антибиотик, хим. синтез которого внедрен в промышленном масштабе, большинство антибиотиков получают биосинтезом



Получают рацемат,

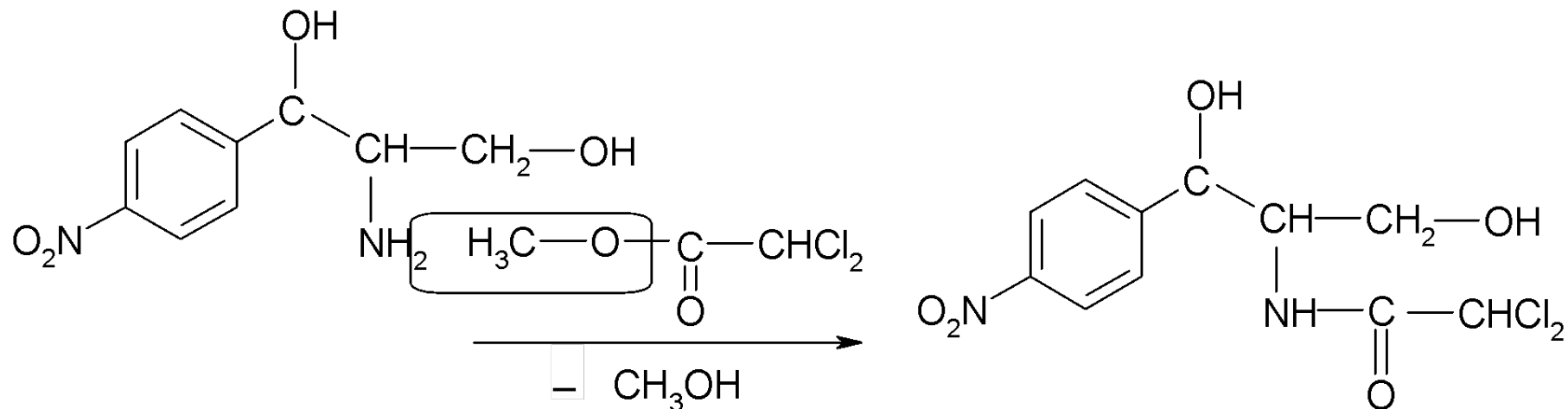


D,L-трео-1-*p*-нитрофенил-2-
ацетиламинопропандиол-1,3

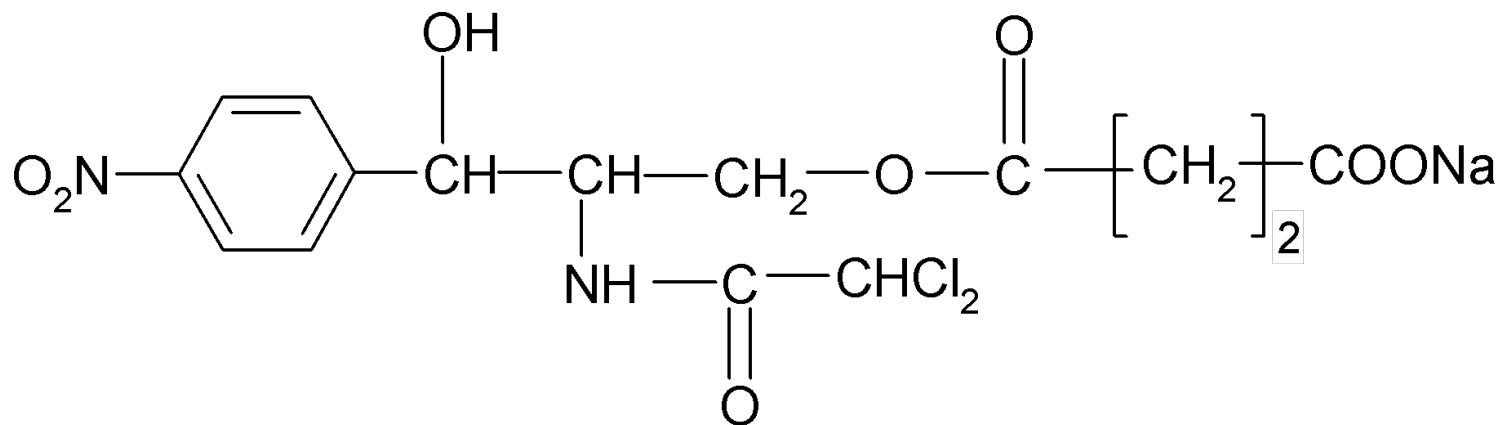
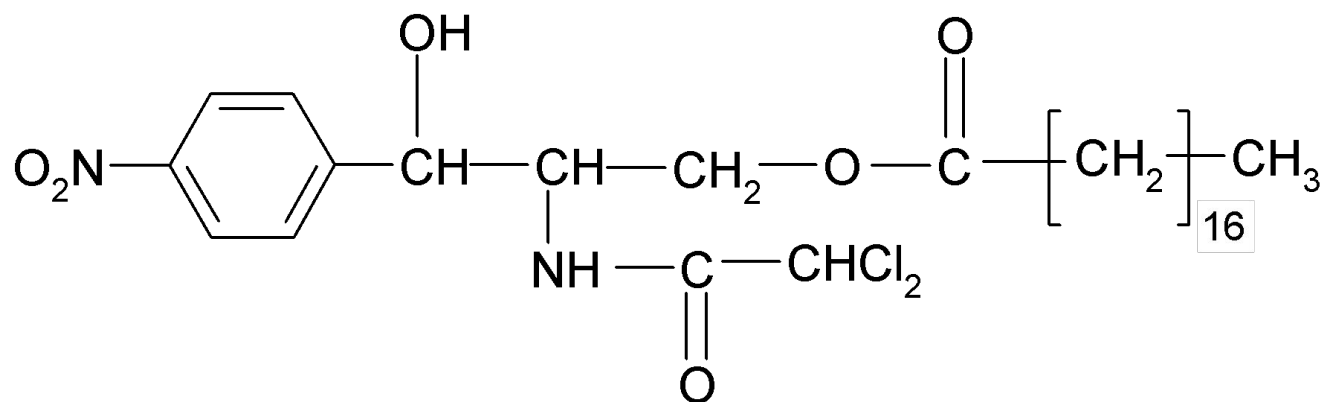
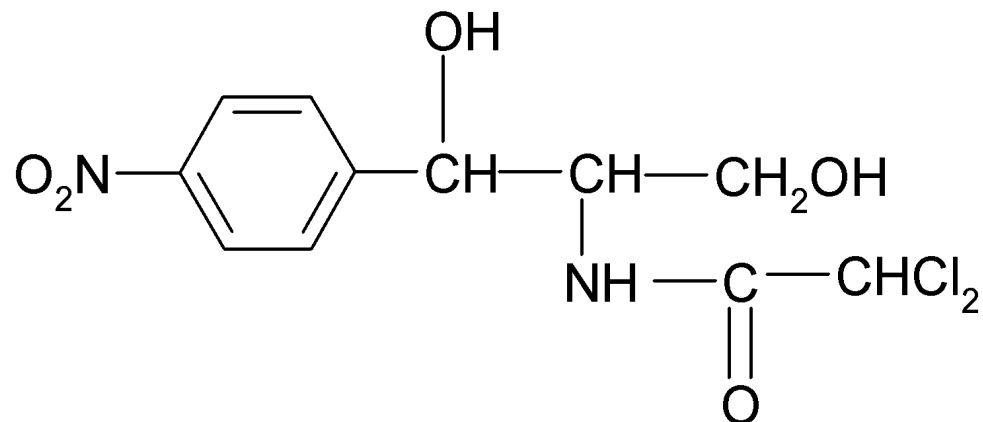
D,L-трео-1-*p*-нитрофенил-2-
аминопропандиол-1,3

рацемат

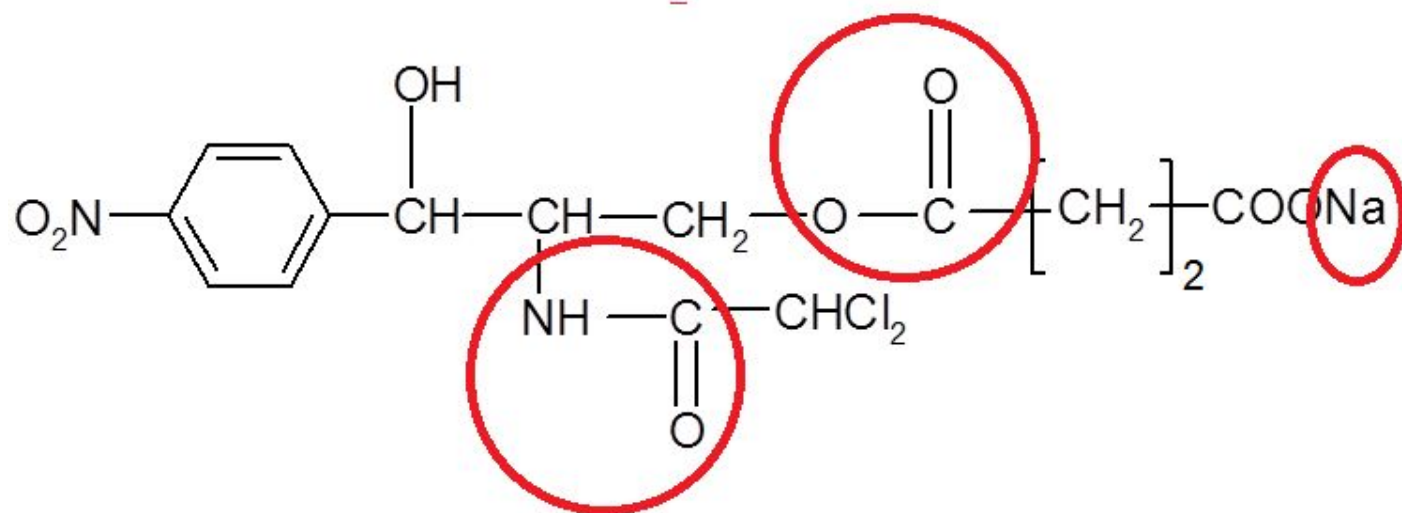
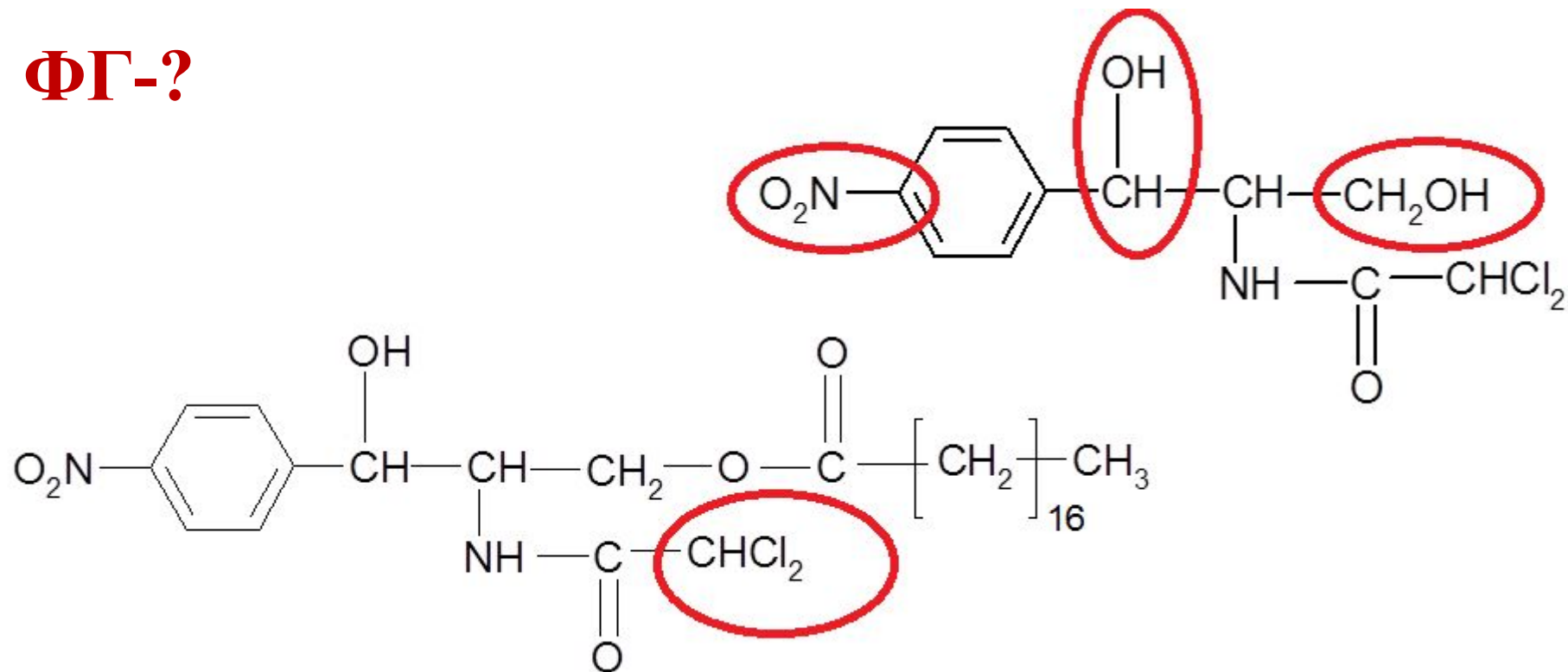
который разделяют на оптические антиподы последовательной перекристаллизацией водных растворов и на D-изомер действуют метиловым эфиром дихлоруксусной кислоты



ΦΓ-?



ΦΓ-?



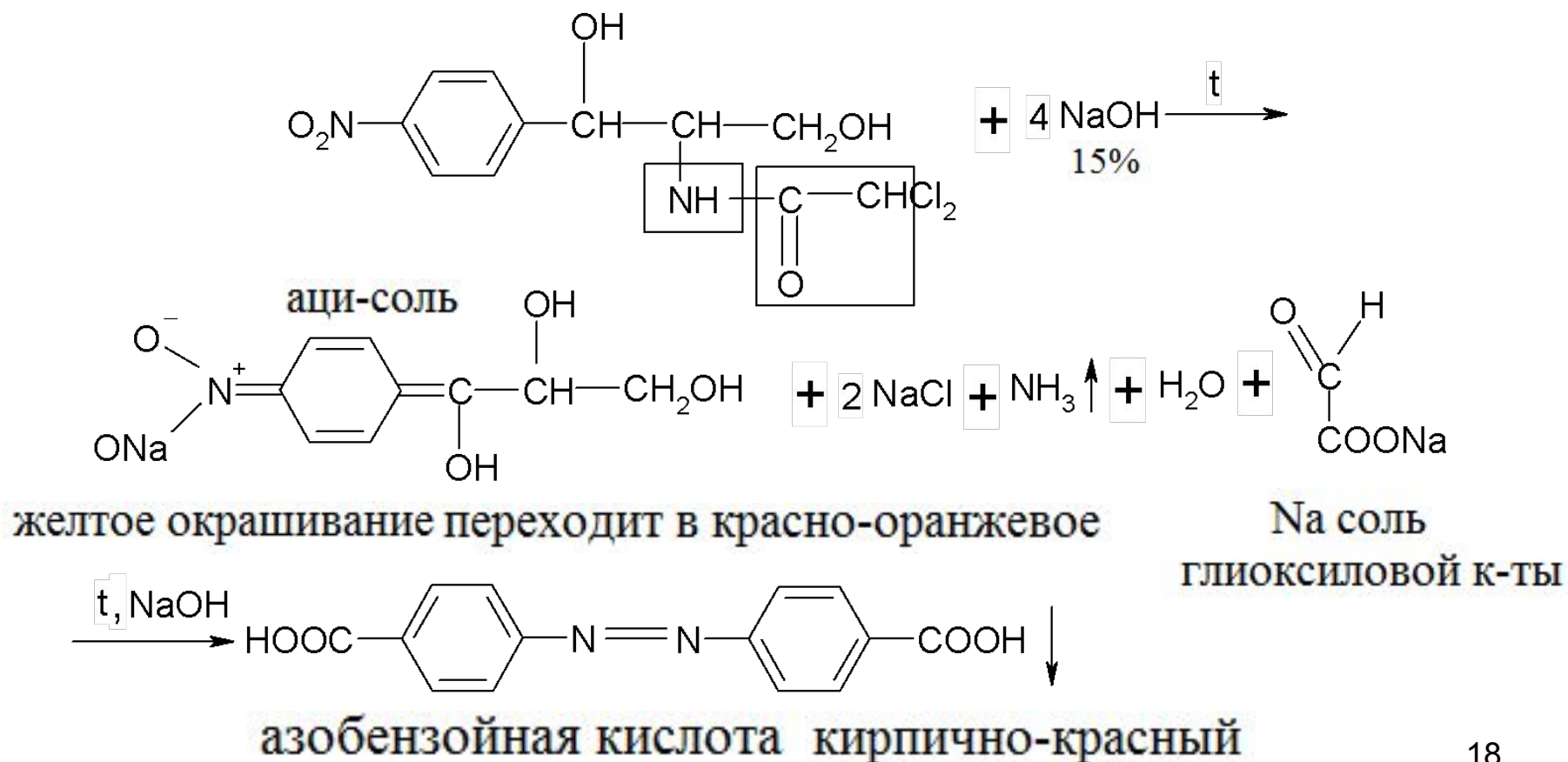
ФГ ароматическая аминогруппа
амидная группа
ковалентно связанный хлор
втор. и перв. спиртовые гидроксилы
сложноэфирная группа
ион натрия

Физико-химические свойства

1. Определяют T плавления (хлорамфеникол и хлорамфеникола стеарат)
2. Определяют величину удельного вращения (поляриметрия) – левовращающие изомеры
3. СПФ в УФ-области спектра (кетогруппа, бензольное кольцо)
4. ИК, ВЭЖХ

Реакции подлинности

1. Реакция щелочного гидролиза (позволяет подтвердить в хлорамфениколе наличие нитрогруппы, аминогруппы и ковалентно связанного хлора)



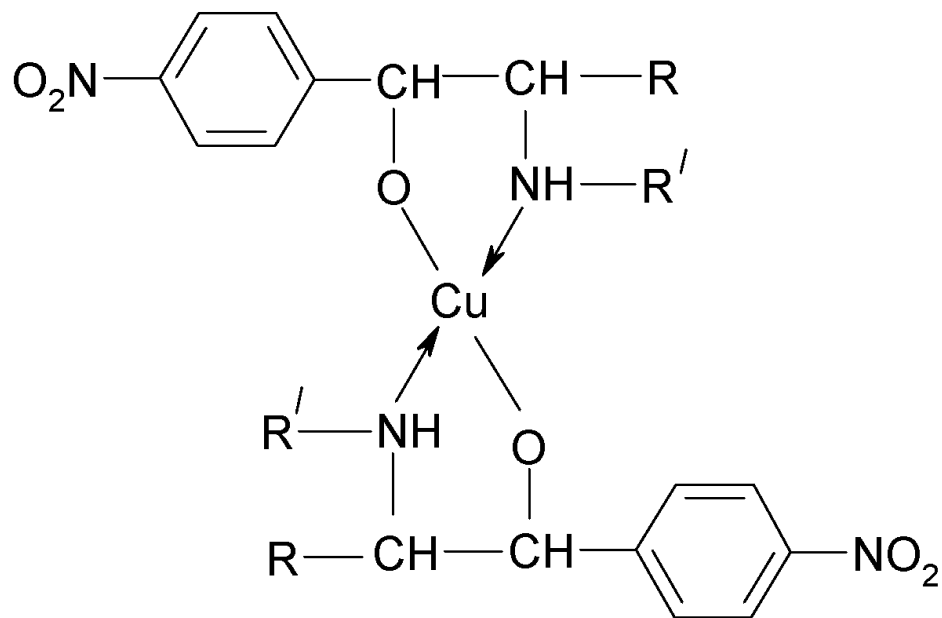
Образование азосоединения можно объяснить диспропорционированием хлорамфеникола. При этом спиртовые группы окисляются, а нитро-группа восстанавливается

Запах аммиака доказывает наличие аминогруппы

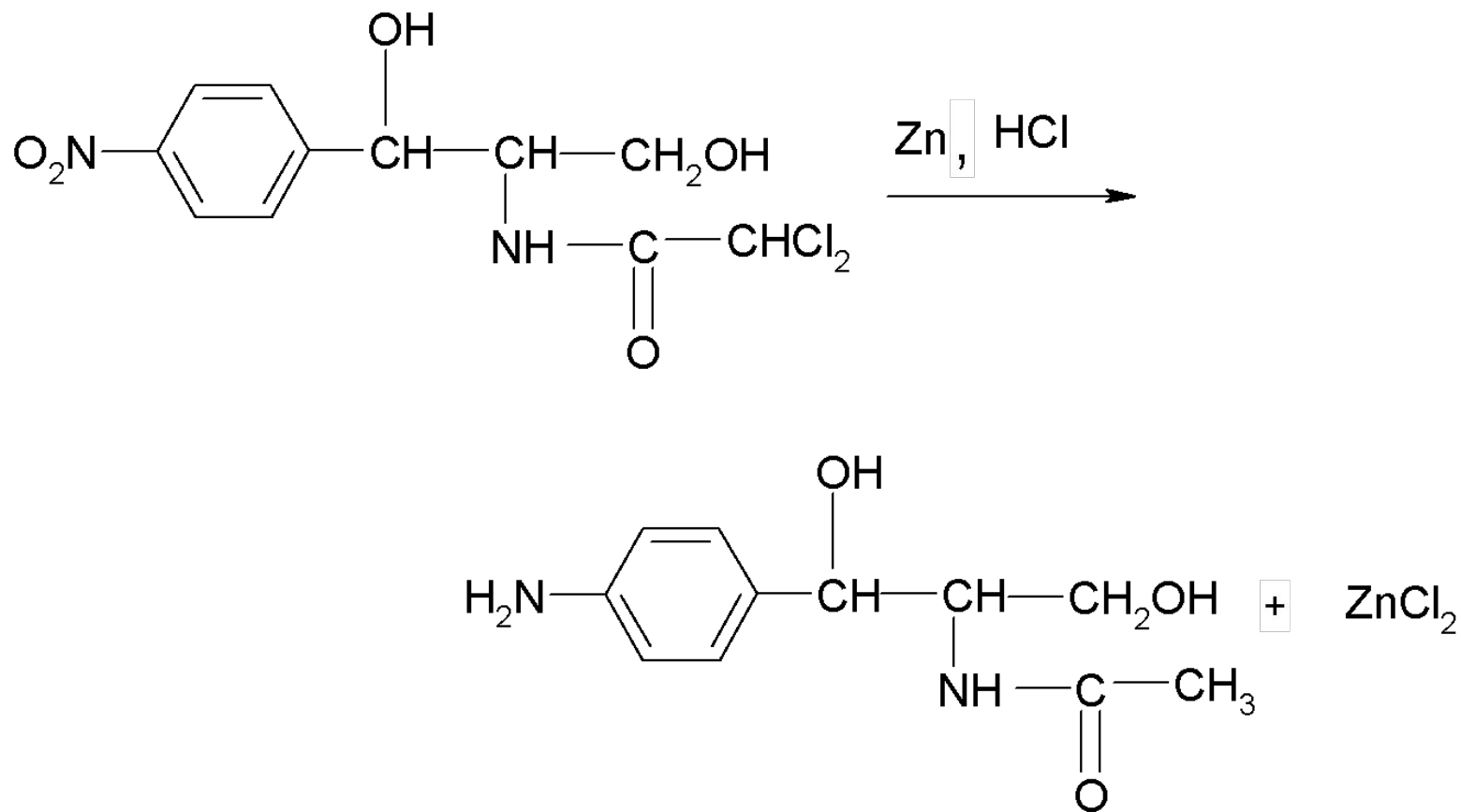
В фильтрате после подкисления азотной кислотой определяют хлорид-ионы

Хлорамфеникола стеарат при нагревании с 15% р-ром NaOH приобретает желтое окрашивание переходящее в красно-оранжевое

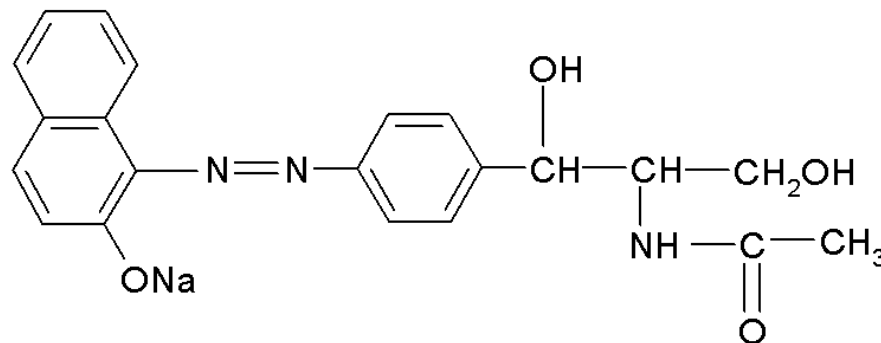
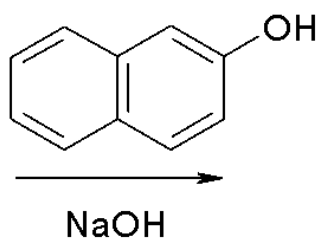
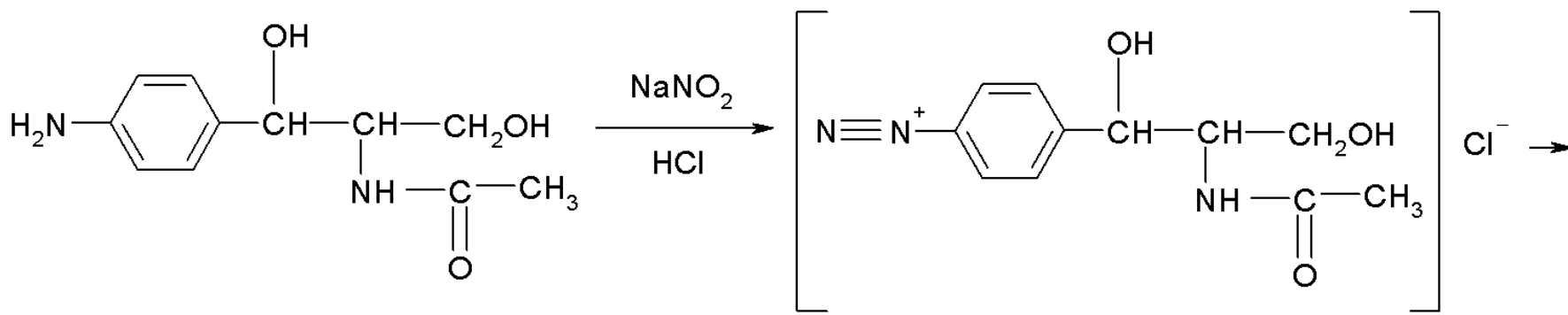
2. р. комплексообразования за счет ОН-гр. и NH-гр. – с CuSO_4 образуется синий осадок (через Na соль), р-римый в н-бутаноле и окрашивающий его в синий цвет



3. р. гидрирования нитрогруппы до аминогруппы (Zn пылью в кислой среде), одновременно идет минерализация по атому хлора



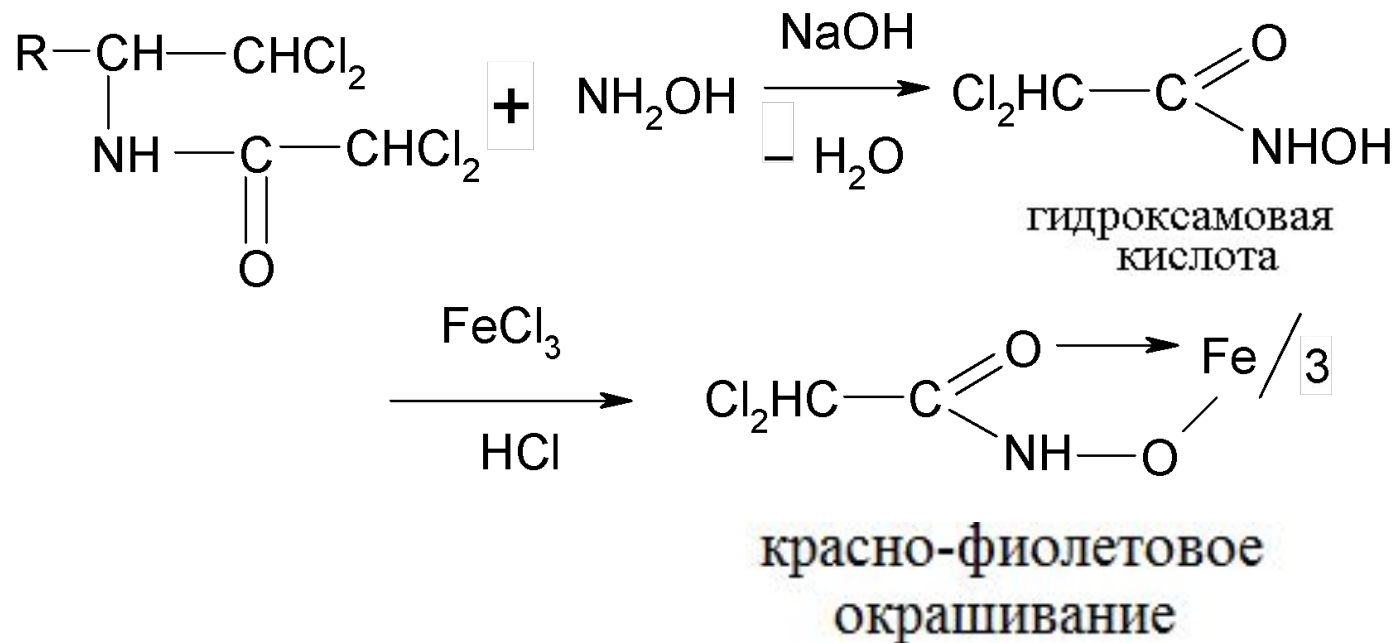
3.1. Аминогруппу открывают реакцией образ-я азокрасителя, сочетая диазосоединение с β -нафтолом, α -нафтиламином или другим амином или фенолом



красное окрашивание

3.2. также образовавшееся аминосоединение открывают *n*-диметилбензальдегидом → ярко-оранжевая соль основания Шиффа

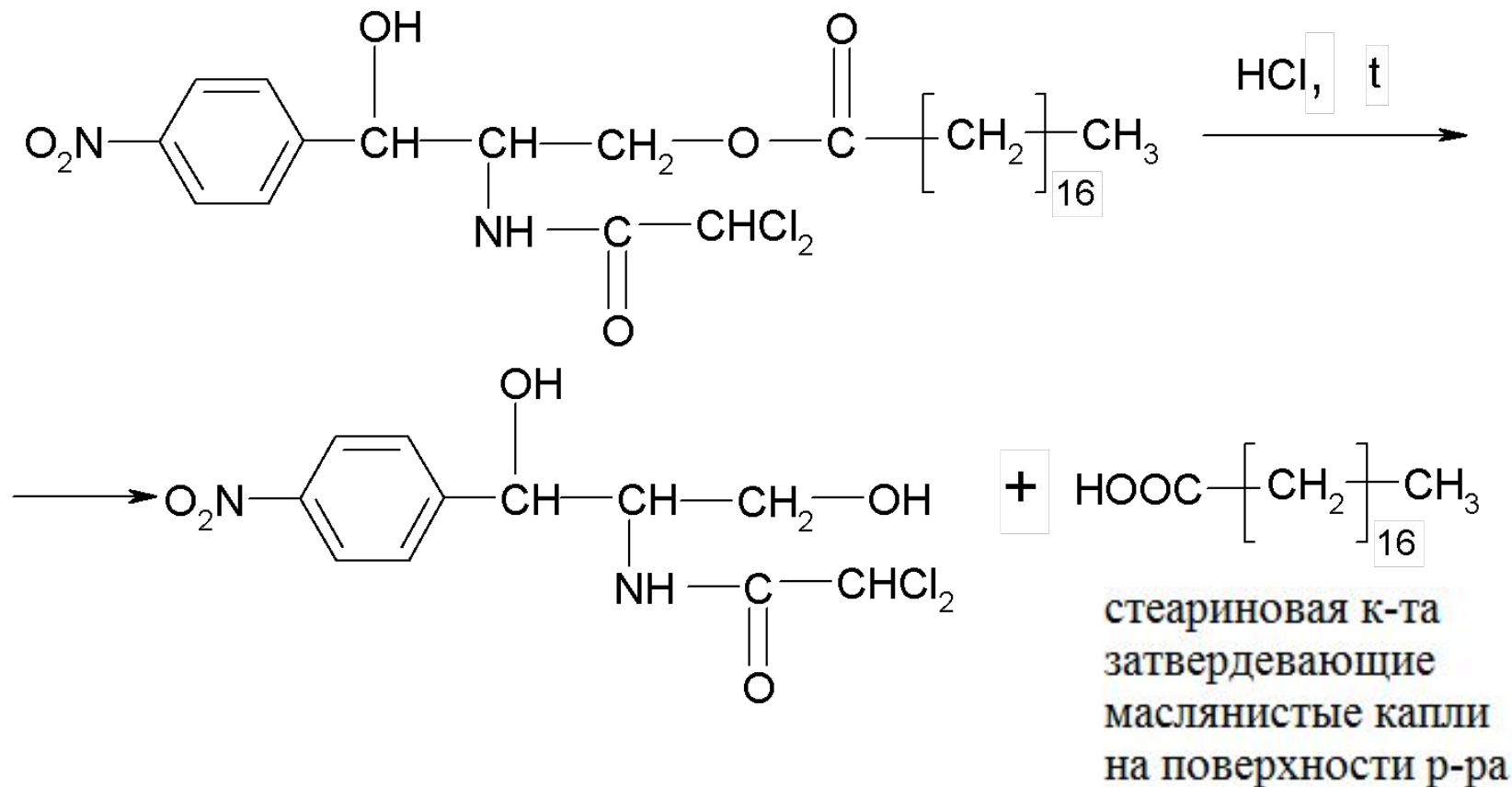
4. На амидную группу - гидроксамоновая проба



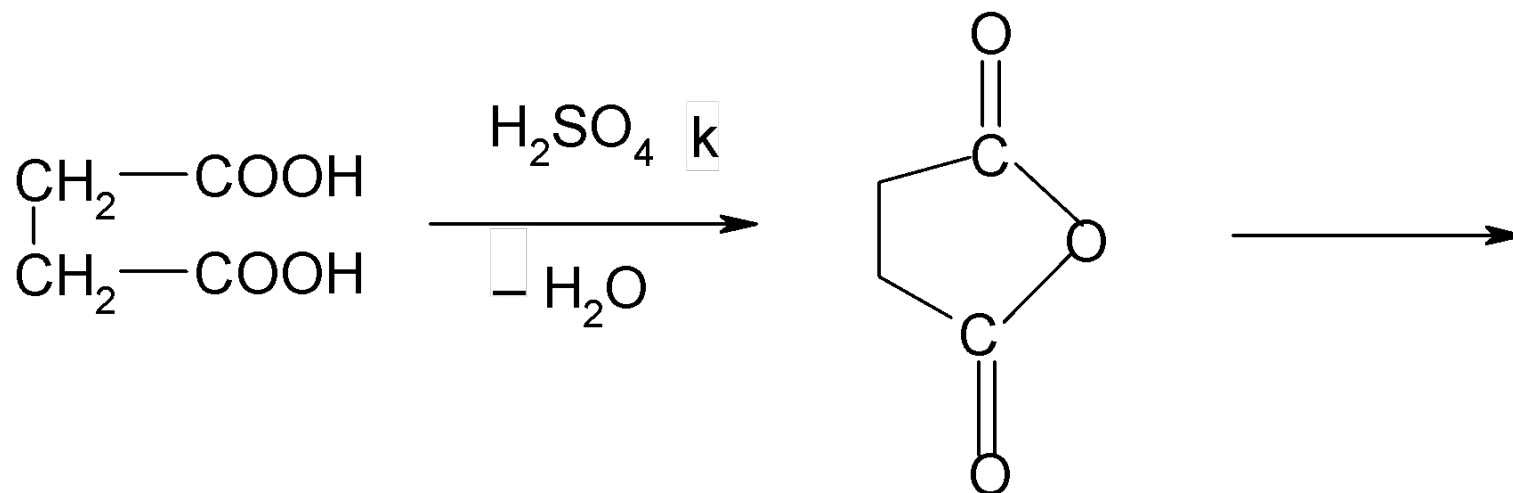
Нагревают со щелочью в присутствии гидроксид-амин, после подкисления и добавления FeCl_3 образуются гидроксаматы железа

5. На сложноэфирную группу

5.1. В результате гидролиза хлорамфеникола стеарата и хлорамфеникола сукцината можно обнаружить кислоты, которыми они образованы

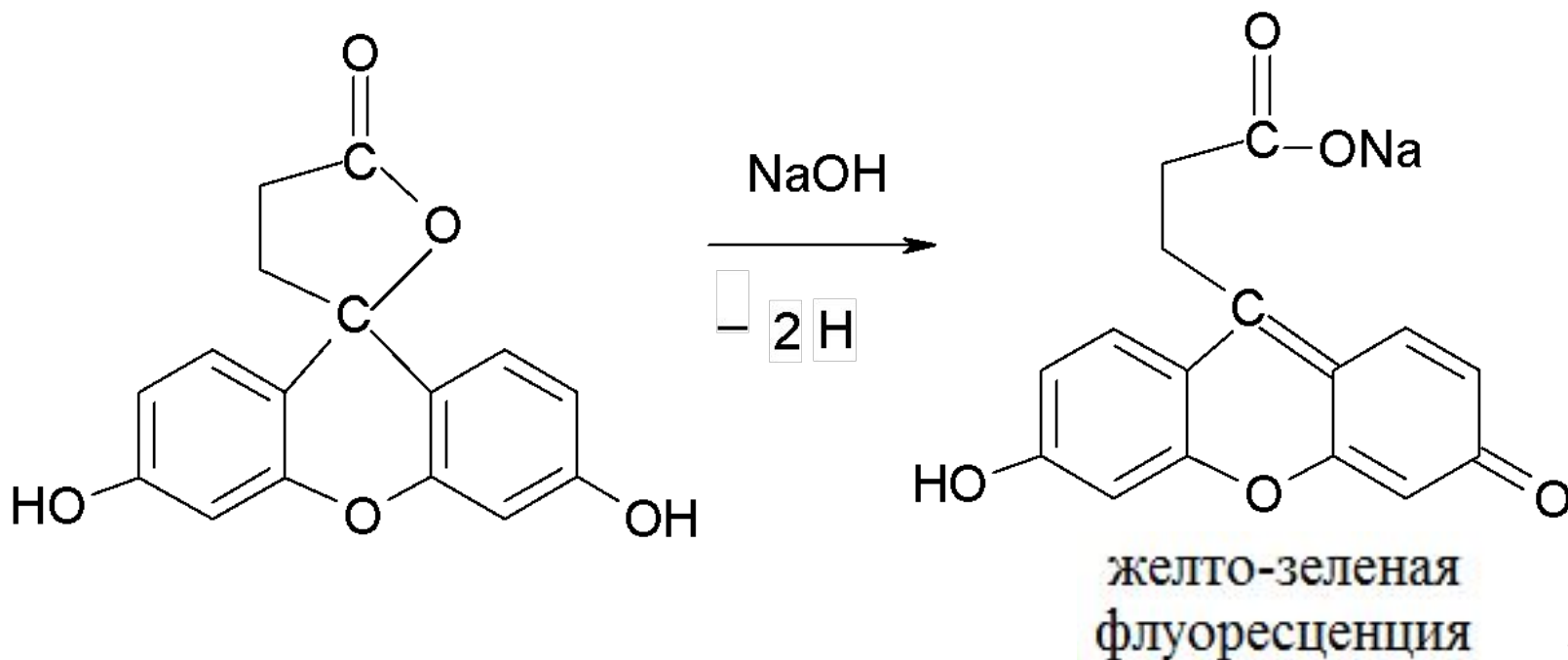


5.2. При гидролизе хлорамфеникола сукцината образуется янтарная кислота, которая при нагревании с резорцином и конц. серной к-той образует желтый р-р, имеющий в УФ-свете желтовато-зеленую флуоресценцию



ангидрид
янтарной кислоты

Образование флуоресцеина



6. Na^+ – желтое окрашивание пламени
– р-ция с цинкуранилацетатом

7. Проба Бейльштейна

Примеси

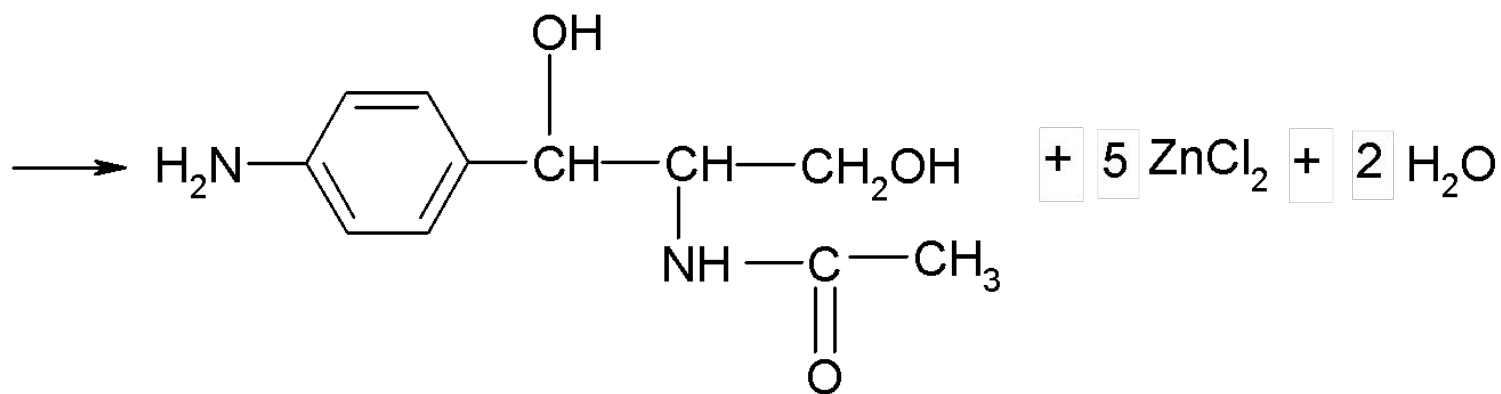
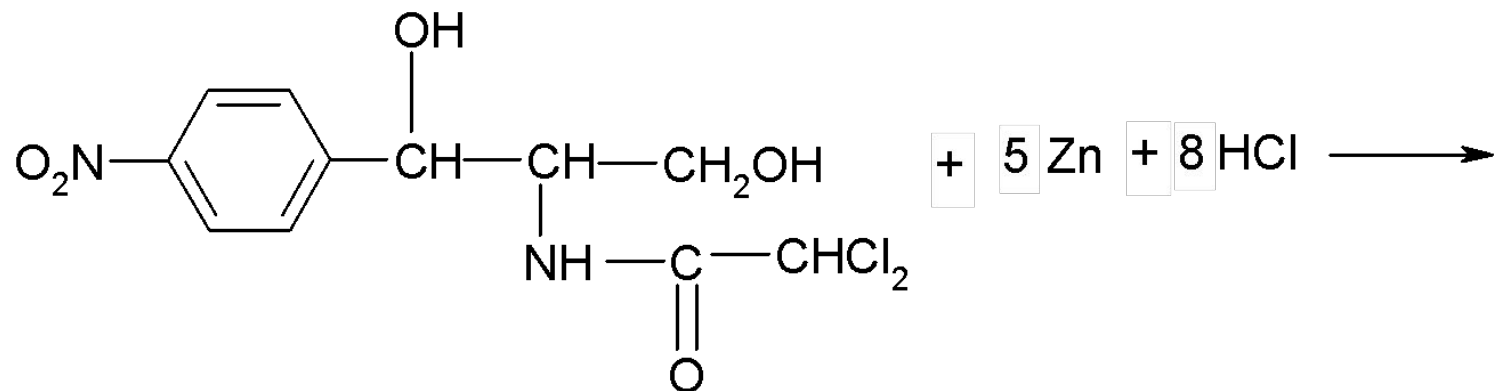
В **хлорамфениколе** определяют избыточную кислотность (ЛВ р-рют в нейтрализованном по ф/ф спирту, перемешивают, фильтруют – к фильтрату + ф/ф и NaOH → р-р д. окраситься в розовый цвет, не исчезающий 3 минуты)

В **хлорамфеникола стеарате** определяют свободную стеариновую к-ту (**доп**) титрованием NaOH по ф/ф

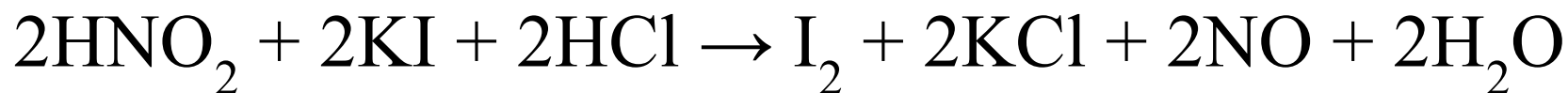
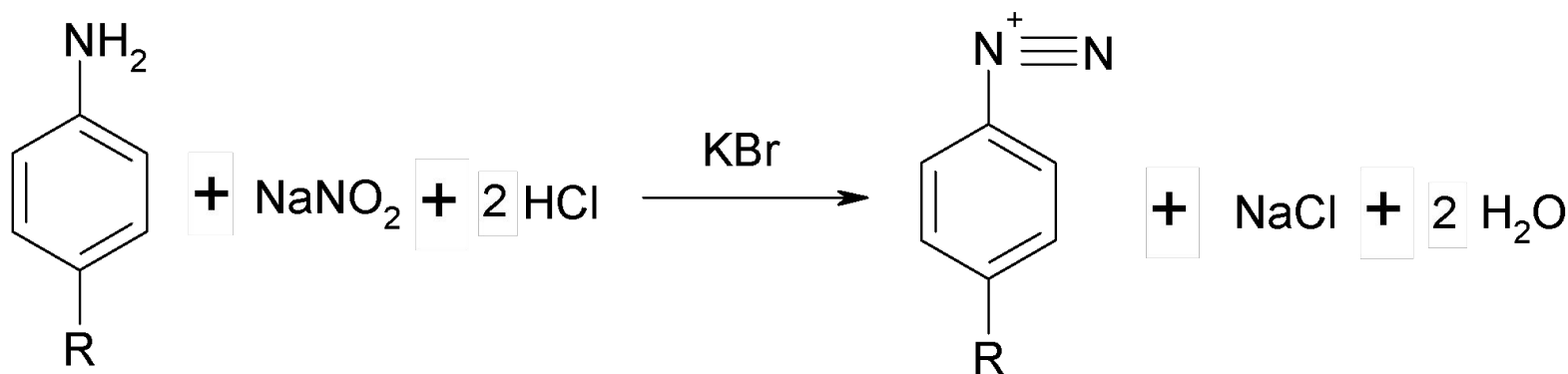
В **хлорамфеникола сукцинате** – свободный хлорамфеникол (**доп**) методом диффузии в агар, устанавливая антимикробную активность

Количественное определение

1. после восстановления цинком в кислой среде



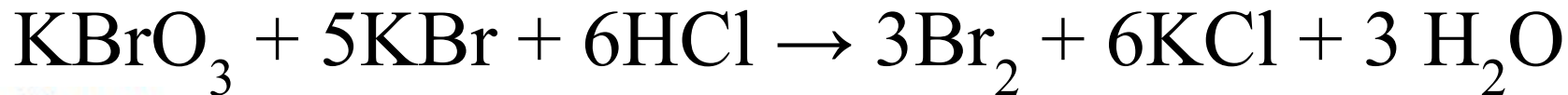
1.1. нитритометрия (при $T < 20^\circ$ во избежание разложения соли диазония и потерь азотистой к-ты)



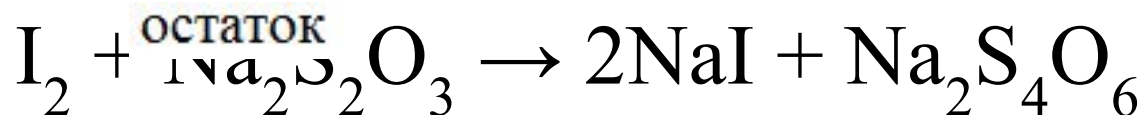
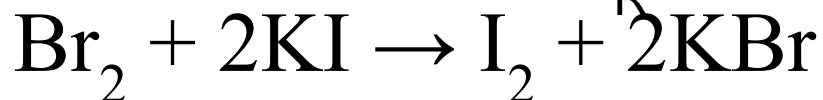
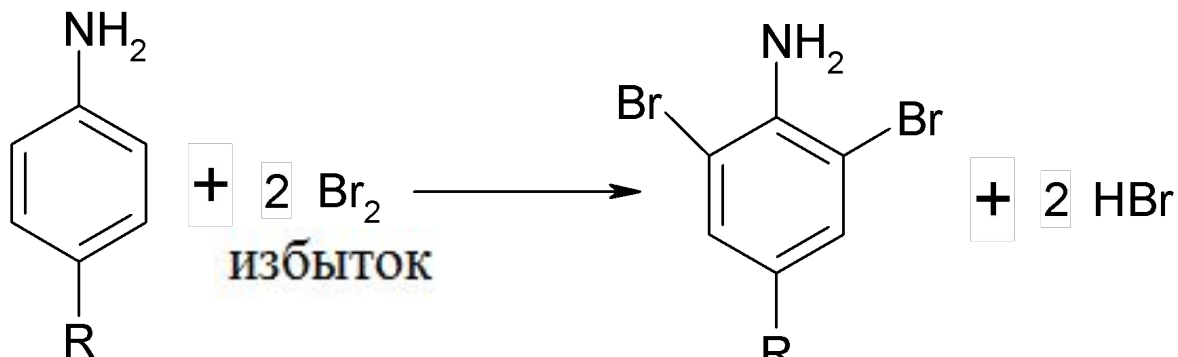
Ind – иодкрахмальная бумага, титруют до появления синего окрашивания, KBr - катализатор

$f(\text{хламф}) = 1$

1.2. обратная броматометрия



избыток



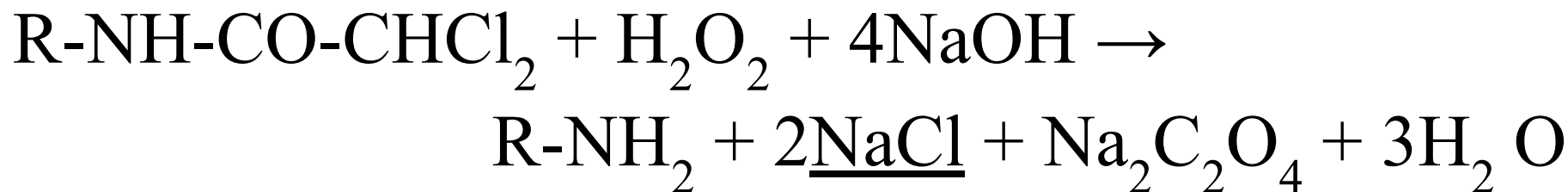
Ind – крахмал, || **к.о.**

$$f_{\text{ЭКВ}}(\text{хламф}) = 1/4$$

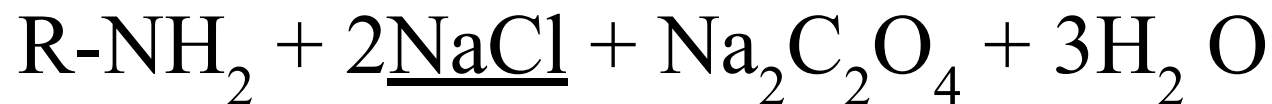
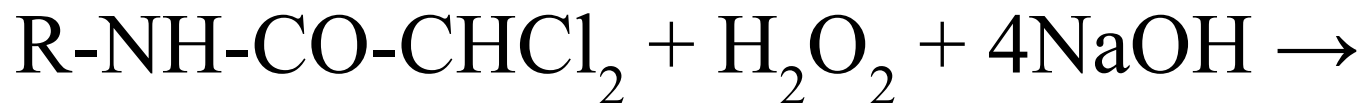
2. Прямое куприметрическое титрование

Навеску р-ют в воде, добавляют NaOH и титруют сульфатом меди по мурексиду до фиолетовой окраски, || к.о., $f_{\text{экв}}$ (хламф) = 2

3. После минерализации в щелочной среде



3. После минерализации в щелочной среде



3.1. Аргентометрия (подкисл-е, м-д Фольгарда)

3.2. Меркуриметрия

$f_{\text{ЭКВ}}$ (хламф) = 1/2, (на 1 моль хламф – 2 моль т-нта)

ДЗ: написать химизм 2 и 3 методов см

4. СПФ (сукцинат и стеарат)

5. ФЭК (р-ция с сульфатом меди)

Хранение

Список Б, в ХУТ, защищенном от света месте

Хл. сукцинат – гигроск. в-во, защищают от влаги (гидролиз по сложноэфирной и амидной группам)

Применение

Для лечения инфекционных заболеваний

Хлорамфеникол хорошо всасывается из ЖКТ

ФВ: 0,25 и 0,5 г – таблетки

0,25% р-р – глазные капли

0,25-1-3-5% спирт. р-ры для наруж. применения

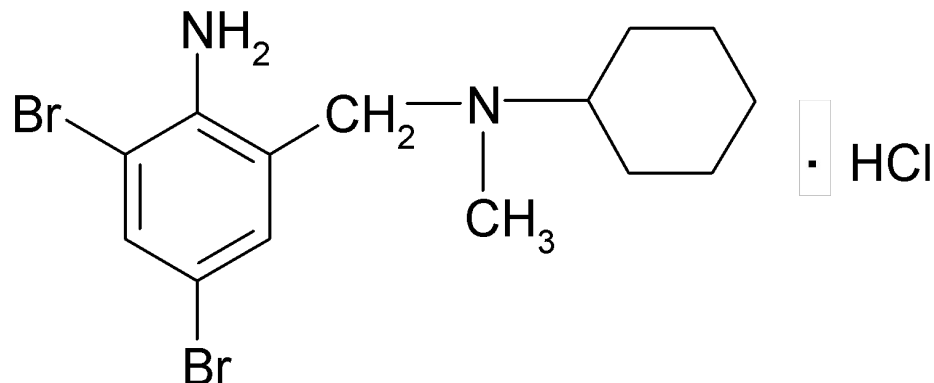
Хл. стеарат применяется в детсткой практике,
когда введение хлорамфеникола затруднено
из-за горького вкуса

ФВ: порошок, таблетки 0,25 г, суспензия 5%

Хл. сукцинат – внутрь (тб, капсулы) или в/в, в/м

Аминодибромфенилалкиламины

Бромгексин (Bromhexinum)

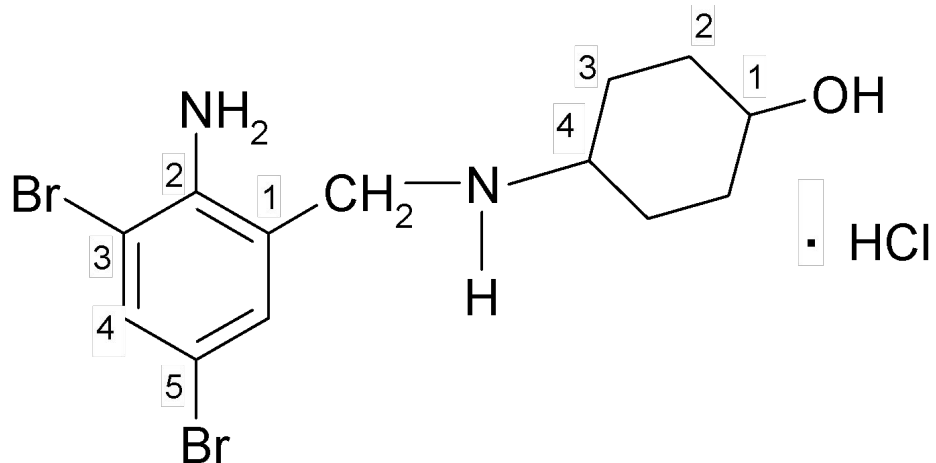


**N-(2-амино-3,5-дибромбензил)-N-метилцикло-
гексиламина гидрохлорид**

Белый кристаллический порошок без запаха

Л.р. воде, спирте, хлф

Амброксол (Ambroxolum)

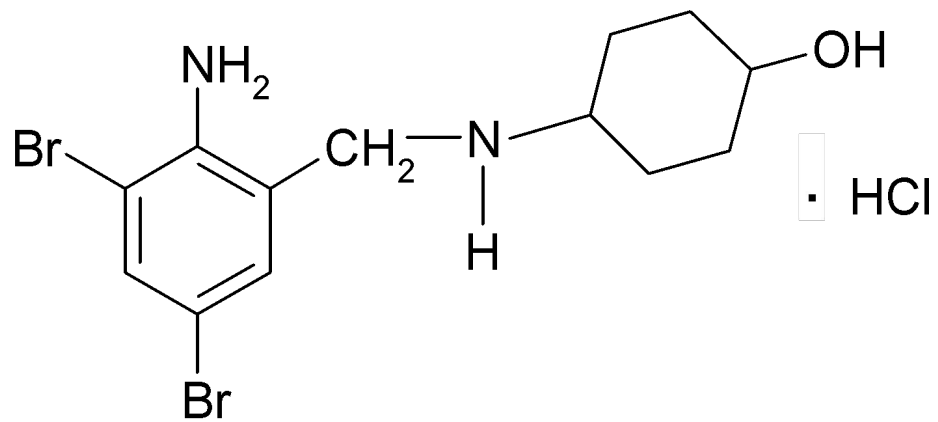
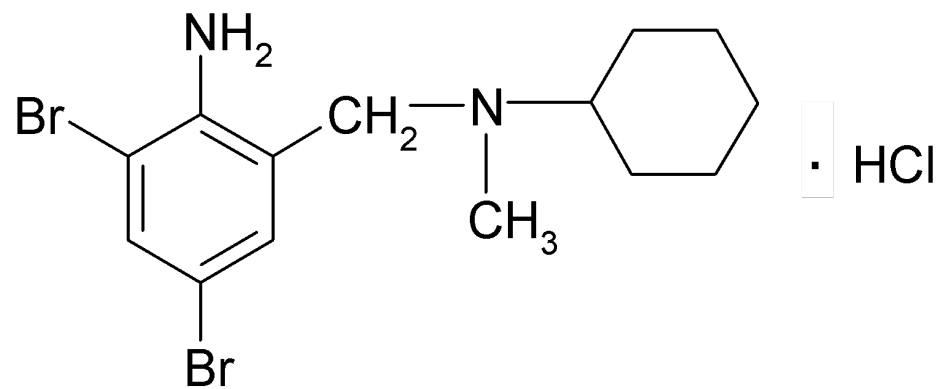


**Транс-4[(2-амино-3,5-дибромбензил)амино]-
циклогексанола гидрохлорид**

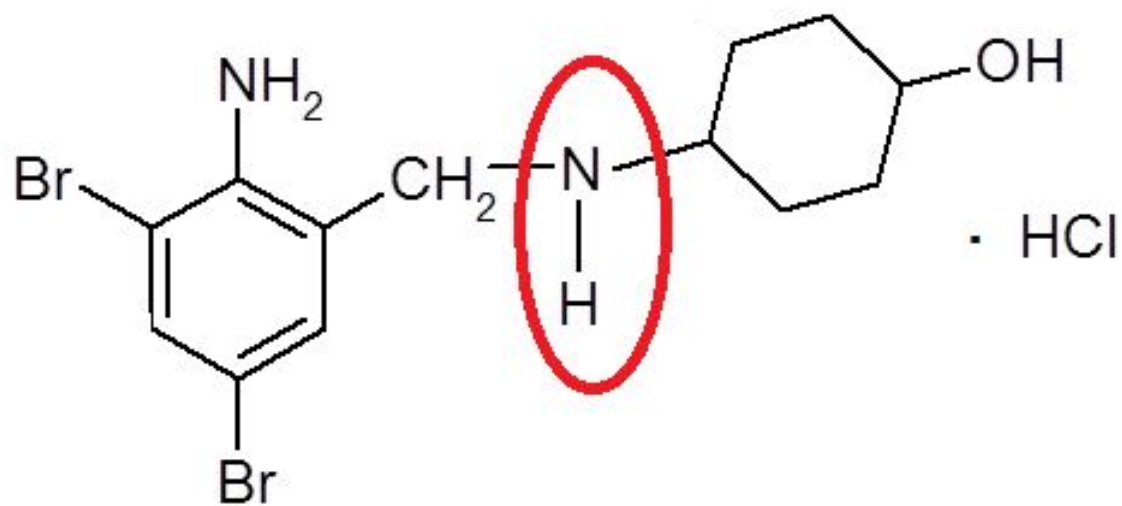
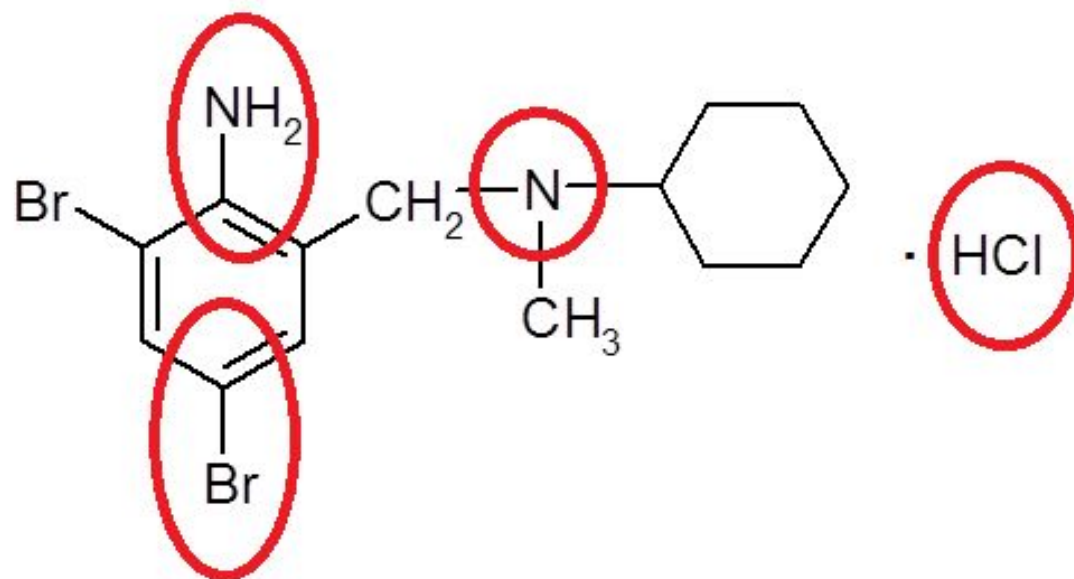
Белый кристаллический порошок без запаха

Л.р. воде, спирте, хлф

ΦΓ-?



ΦΓ-?



ФГ-?

**ковалентно связанный бром
ароматическая аминогруппа
вторичный и третичный атомы азота
хлорид-ион**

Качественный анализ

1. Определяют T плавления
2. СПФ в УФ-области спектра (бензольное кольцо)
3. ТСХ

Реакции подлинности

1. На ароматическую аминогруппу

1.1. образование азокрасителя (после р. диазотирования с β -нафтолом) $\rightarrow$ **красное окрашивание**

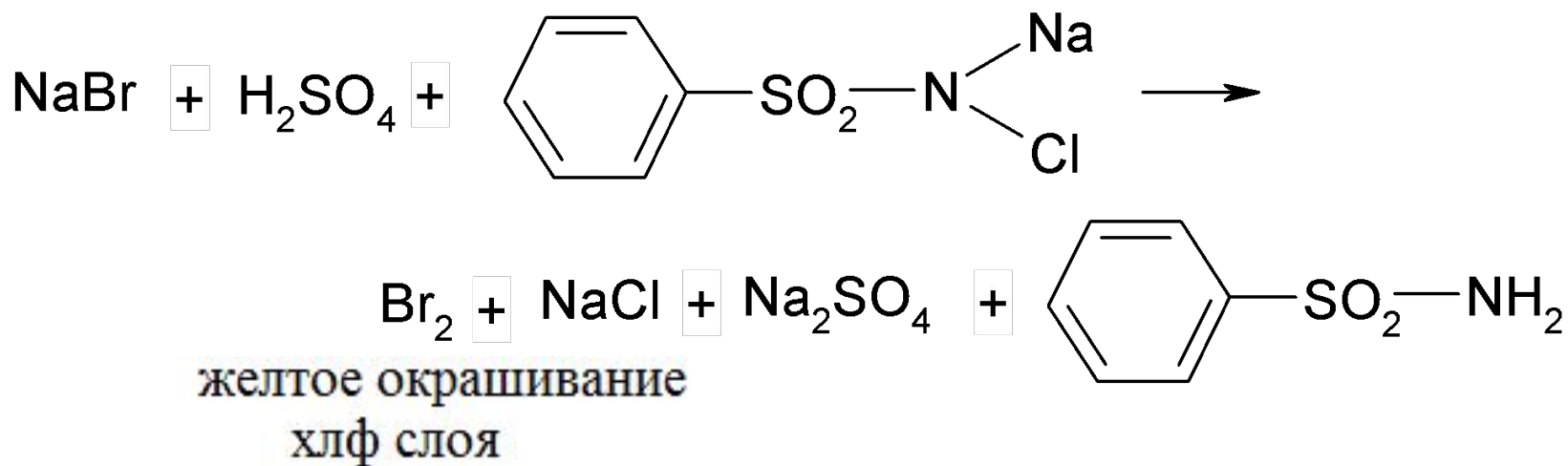
1.2. реакция с *n*-диметилбензальдегидом $\rightarrow$ **ярко-оранжевая соль основания Шиффа**

2. На вторичный и третичный атом азота –
реакция с общеалкалоидными реактивами,
например, реактивом Драгендорфа $\text{K}[\text{BiI}_4] \rightarrow$
оранжевый осадок

Наличие третичного атома N можно установить
нагреванием с лимонной кислотой в уксусном
ангидриде $\rightarrow$ **красно-фиолетовое окрашивание**

3. Ковалентно связанный бром открывают
после минерализации, для чего кипятят ЛВ с
30% р-ром NaOH $\rightarrow$ NaBr

К фильтрату, подкисленному H_2SO_4 добавляют
р-р хлорамина и органический растворитель
(хлф или CCl_4), который окрашивается в желтый
цвет



Примеси

Определение посторонних примесей проводят методом ТСХ, сравнивая полученные на пластинке хроматограммы испытуемого и стандартного образцов

Количественное определение

1. Неводное титрование

Титрант – 0,1 н. хлорная к-та

Среда – уксусный ангидрид

Ind – крист.фиолет. или потенциометрически

2. По HCl

2.1. Алкалиметрия

Ind – ф/ф, в присутствии органического растворителя

2.2. Аргентометрия

2.3. Меркуриметрия

3. По аминогруппе – нитритометрия

4. Метод сжигания в колбе с кислородом

Т.к. в растворе будут присутствовать хлорид-ионы, то перед сжиганием основание осаждают щелочью и фильтруют. Фильтрат промывают до отрицательной р-ции на Cl^- ,

После сжигания в поглощающей жидкости определяют Br^-

5. СПФ, ФЭК, ГЖХ, ВЭЖХ

ДЗ: Написать химизм титримет-ких методов

Хранение

Список Б, в сухом, защищенном от света месте

Применение

Муколитические средства

ФВ: Тб, драже по 8 мг - бромгекседина г/хл

по 30 мг - амброксола г/хл

Сироп, микстуры

Р-р для ингаляций (амброксола г/хл)