

Министерство образования и науки России
Федеральное государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Казанский национальный исследовательский
технологический университет»

СИНТЕЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Учебно-методическое пособие

Казань
Издательство КНИТУ
2014

УДК 615.012.1

ББК 35.66я 73

Авторы: доц. Ф.Г. Хайрутдинов
доц. З.Г. Ахтямова
доц. В.В. Головин
доц. А.В. Князев
проф. А.Н. Гафаров
проф. Р.З. Гильманов
доц. Т.Н. Собачкина

Синтез лекарственных веществ : учебно-методическое пособие /Ф.Г. Хайрутдинов [и др.]: М-во образ. и науки России. Казан. нац. исслед. технол. ун-т. – Казань : Изд-во КНИТУ, 2014. – 136 с.

ISBN 978-5-7882-1620-1

Составлено в соответствии с Государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования по специальностям 240401, 240701, 240100, учебными и рабочими планами по дисциплинам «Производство лекарственных веществ», «Технология производства лекарственных веществ».

Изложены сведения о физико-химических и лечебных свойствах ряда широко распространенных лекарственных веществ. Основное внимание уделено методикам выполнения лабораторных работ по их синтезу.

Предназначено для студентов, обучающихся по специальностям 240401, 240701, а также магистров и бакалавров по направлению подготовки 240100.

Подготовлено на кафедре «Химия и технология органических соединений азота».

Печатается по решению редакционно-издательского совета Казанского национального исследовательского технологического университета.

Рецензенты: зав. каф. КГВАМ проф. *Т.В. Гарипов*,
директор КазхимНИИ *В.В. Уваев*

ISBN 978-5-7882-1620-1 © Хайрутдинов Ф.Г., Ахтямова З.Г.,
Головин В.В., Князев А.В., Гафаров А.Н.,
Гильманов Р.З., Собачкина Т.Н., 2014
© Казанский национальный
исследовательский технологический
университет, 2014

Предисловие

Химический синтез биологических активных соединений и, в частности, химический синтез лекарственных веществ и витаминов, является наиболее сложной областью тонкой химической технологии. Многостадийность синтезов, относительно малый тоннаж выпускаемой продукции, высокий материальный индекс производства, особые требования к чистоте продуктов, требования к стабильности продуктов при хранении, жесткая регламентация качества готовых продуктов по многим показателям (в соответствии с Государственной фармакопеей) создают особую специфику этого раздела органического синтеза. Поскольку практически все приводимые в пособии примеры взяты из практики синтеза лекарственных веществ, предлагаемое пособие будет полезно для изучения курсов химической технологии лекарственных веществ.

Предмет «Производство лекарственных веществ» является специальным курсом, который основан на знании студентами общей и неорганической, органической, физической химии, процессов и аппаратов химической технологии и ряда других дисциплин, изучаемых студентами на I-IV курсах.

Изучение студентами дисциплины «Производство лекарственных веществ» специализирует их как будущих инженеров химиков-технологов, бакалавров, магистров по химическому синтезу лекарственных веществ, развивает профессиональное химическое и инженерное мышление студентов, обеспечивает знание и понимание основных химических методов, используемых в промышленном синтезе лекарственных веществ.

Поскольку номенклатура синтетических и полусинтетических лекарственных веществ огромна и постоянно обновляется, курс построен на изучении типовых химических процессов, наиболее часто встречающихся в промышленном синтезе лекарственных веществ. Из таких типовых процессов может быть составлен многостадийный синтез практически любого биологически активного вещества, что позволяет классифицировать изучаемые процессы по технологическому признаку (по целевому продукту).

В настоящем пособии воплощен опыт многолетней работы коллектива кафедры химии и технологии органических соединений азота Казанского национального исследовательского технологического университета.

Авторы стремились к созданию учебного пособия, которое поможет практическому и экспериментальному усвоению сложного и богатого материала. В ряде экспериментов отражены результаты научных исследований кафедры.

Авторы благодарны коллегам по работе и рецензентам за содействие в создании пособия по синтезу лекарственных веществ и заранее признательны всем за полезные замечания и предложения.

Введение

Развитие отечественной промышленности по производству лекарственных веществ и выпуск современных конкурентоспособных лекарственных препаратов неразрывно связаны с подготовкой высококвалифицированных специалистов, хорошо владеющих основами технологии лекарственных веществ и освоивших необходимые для работы практические навыки. Наряду с теоретическими лекционными курсами «Технология производства лекарственных веществ», «Производство лекарственных веществ» важную роль при обучении будущих технологов, бакалавров и магистров этой отрасли играет учебно-методическое пособие по синтезу лекарственных веществ.

Работа посвящена синтезу, выделению и идентификации лекарственных веществ. Каждый синтез представляет собой комплексную экспериментальную работу, включающую различные виды операций по проведению реакций (нагревание, охлаждение, перемешивание и др.) и выделению веществ из реакционной смеси и их очистке (кристаллизация, перегонка). Студент к этому моменту должен ознакомиться с оснащением лаборатории и правилами работы в ней, знать основные виды лабораторной посуды, владеть навыками сборки приборов, уметь определять физические константы органических веществ. Несмотря на несложное лабораторное оформление, студент должен научиться вдумчивому отношению к наблюдаемым явлениям, понимать их химическую сущность, уметь выразить ее через схемы протекающих реакций.

В работе представлены физико-химические и фармакологические свойства, применение, методы получения лекарственных веществ, относящихся к классу алифатических, ароматических и гетероциклических соединений. Подробно описан ход синтеза каждого из веществ, приведены уравнения реакции, списки необходимых реактивов, оборудования. В начале пособия приведены общие указания по технике безопасности, которые необходимо соблюдать при синтезе лекарственных веществ.

Техника безопасности при работе в химической лаборатории

Практическая работа в лаборатории должна быть построена в соответствии с определенными и обязательными для всех правилами. Каждый работающий в лаборатории должен изучить инструкцию по технике безопасности, разработанную на основе общих «Правил по технике безопасности и производственной санитарии при работе в химических лабораториях учебных заведений». Кроме того, необходимо изучить правила пожарной безопасности и меры оказания первой помощи при несчастных случаях. Следует ознакомиться с имеющимися в лаборатории средствами пожаротушения и знать их местонахождение.

Перед началом работы в химической лаборатории каждый студент проходит инструктаж по технике безопасности, после чего оформляется соответствующая запись в специальном журнале с обязательной распиской студента и преподавателя, проводшего инструктаж.

Правила безопасности при работе с химической посудой. В лабораториях используется только специальная химическая посуда.

Все сосуды с реактивами должны иметь четкую надпись, которую необходимо периодически обновлять.

Использование собранных установок и приборов без предварительной проверки его исправности не допускается.

Оставлять работающие установки без присмотра не разрешается.

При работе с водяными холодильниками необходимо постоянно контролировать непрерывность тока воды.

При перегонке веществ с температурой кипения выше 150°C необходимо применять холодильник с воздушным охлаждением.

В тех случаях, когда реакция идет при нагревании реакционной смеси до кипения или при перегонке, следует пользоваться круглодонными тонкостенными колбами. Толстостенную посуду нагревать нельзя. Для перегонки жидкостей используют специальные круглодонные колбы, например колбы Вюрца, Кляйзена, двух- или трехгорлые колбы.

Плоскодонные колбы нельзя применять для работы в вакууме, а также для работы при температуре выше 100°C. Для отсасывания в вакууме используют толстостенные колбы Бунзена.

Нагревая жидкость в пробирке или колбе, их нужно держать специальным держателем и отверстие должно быть направлено от работающего.

Перенося сосуды с горячей жидкостью, нужно держать их двумя руками: одной за дно, другой – за горловину, используя при этом полотенце (во избежание ожога рук) или х/б перчатки.

При закрывании тонкостенного сосуда пробкой следует держать его за верхнюю часть горла как можно ближе к пробке. Нагретый сосуд нельзя закрывать притертой пробкой до тех пор, пока он не охладится.

При переливании жидкостей нужно пользоваться воронкой, поставленной в кольцо штатива над сосудом-приемником переливаемой жидкости.

Химическая посуда должна быть сухой и чистой. Грязную посуду следует мыть сразу же после окончания работ. Для этого можно применять мыло, кальцинированную соду, современные моющие средства. Для удаления из посуды, нерастворимых в воде органических веществ пользуются органическими растворителями. Для очистки посуды химическими методами чаще всего применяют хромовую смесь: серную кислоту и растворы щелочей. После тщательной очистки и мытья посуду высушивают в сушильном шкафу.

Правила безопасности при работе с кислотами и щелочами.

Неорганические (хлороводородная, азотная, серная, фосфорная), а также сильные органические кислоты при попадании на кожу вызывают химические ожоги. Концентрированные кислоты могут выделять пары, вызывающие раздражение дыхательных путей. Все работы с концентрированными кислотами и щелочами проводят в вытяжном шкафу.

Разбавлять концентрированные кислоты можно только в термостойкой посуде путем приливания кислоты к воде, а не наоборот.

Щелочи растворяют путем постепенного прибавления к воде небольших кусочков, которые берут пинцетом. Разлитые кислоты и растворы щелочей засыпают песком и после этого производят уборку.

Правила безопасности при работе с токсичными веществами. Большинство химических веществ в той или иной мере токсичны. Меры предосторожности при работе с ними направлены на предотвращение случаев проникновения их в организм через носоглотку, легкие или кожу. В производственной санитарии химические вещества характеризуют значениями *предельно допустимых концентраций* (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей

зоны, т. е. такими концентрациями, которые при ежедневной работе не могут вызвать заболеваний или отклонений состояния здоровья. Сведения о ПДК некоторых химических веществ приведены в таблице. В более общем виде по степени вредности для человеческого организма химические вещества подразделяют на четыре класса опасности (самый опасный – 1-й класс, наименее опасный – 4-й класс).

Все работы с ядовитыми и сильнодействующими веществами 1-й 2-го класса опасности производят в вытяжном шкафу.

При работе с токсичными веществами необходимо ознакомиться с правилами оказания первой медицинской помощи при отравлениях.

Таблица

Предельно допустимые концентрации некоторых веществ в воздухе рабочей зоны с указанием их класса опасности

Вещество	ПДК, мг/м ³	Класс опасно сти	Вещество	ПДК, мг/м ³	Класс опасно сти
Амины первичные (C ₇ -C ₉)	1	2	Метанол	5	3
			Муравьиная кислота	1	2
Аммиак	20	4	β-Нафтол	0,1	2
Анилин	0,1	2	Пиридин	5	2
Ацетон	200	4	Пропанол-1	10	3
Ацетонитрил	10	3	Серная кислота	1	2
Бензальдегид	5	3	Тетрагидрофуран	100	4
Бензилхлорид	0,5	1	Тетрахлорометан	20	2
Бензол	5	2	Толуол	50	3
Бром	0,5	2	Триэтиламин	10	3
Бутанол-1	10	3	Уксусная кислота	5	3
Бутилацетат	200	4	Фенол	0,3	2
Диметиламин	1	2	Формальдегид	0,5	2
N,N-Диметиланилин	0,2	2	Хлороводородная кислота	5	2
Диметилформамид	10	2			
Диоксан	10	3	Хлорбензол	3	3
1,2-Дихлорэтан	10	2	Циклогексан	80	4
Диэтиламин	30	4	Этанол	1000	4
Камфора	3	3	Этилацетат	200	4
Ксилолы	50	3	Этилхлорид	50	4

Многие органические соединения – ароматические (анилин) и алифатические (диметиламин) амины, ароматические углеводороды (бензол, толуол), галогенопроизводные (хлоробензол, тетрахлорометан) – оказывают вредное воздействие, проникая через дыхательные пути и кожу. Необходимо осторожно обращаться с этими веществами, не вдыхать их пары, избегать попадания на руки. Если это все же произошло, следует вымыть руки теплой водой с мылом, при вдыхании паров немедленно выйти на свежий воздух.

При работе с перечисленными, а также другими химическими веществами, используемыми при выполнении лабораторных опытов, необходимо соблюдать все меры предосторожности.

Категорически запрещается пробовать любые химические вещества на вкус.

При случайном попадании токсичного вещества внутрь рекомендуется вызвать рвоту, давая пострадавшему большое количество теплой воды с несколькими каплями нашатырного спирта. При первых симптомах отравления следует поставить в известность преподавателя или руководителя работ, обратиться к врачу или вызвать «скорую помощь».

Правила безопасности при работе с легковоспламеняющимися жидкостями (ЛВЖ). Органические растворители, особенно ЛВЖ, – один из главных источников опасности при работе в лаборатории, так как они легко воспламеняются, быстро горят и трудно гасятся. Пары многих органических жидкостей могут образовывать с воздухом взрывоопасные смеси. В зависимости от температуры вспышки в открытом тигле ЛВЖ разделяются на три группы: особо опасные (температура вспышки до минус 13°C), постоянно опасные (от минус 13 до 27°C) и опасные при повышенной температуре (от 27 до 66°C). К первой группе относятся ацетон, бензин, гексан, диэтиламин, диэтиловый эфир, петролейный эфир, тетрагидрофуран. Ко второй группе – метиловый, этиловый, изопропиловый и трет-бутиловый спирты, гептан, диоксан, дихлорэтан, пиридин, толуол, триэтиламин, этилацетат, а к третьей – бензилхлорид, бутиловый спирт, диметилсульфат, уксусный ангидрид, хлорбензол, циклогексанол.

ЛВЖ нагревают на масляных, песчаных, водяных банях в колбах с обратными холодильниками (но не в открытой посуде). Все работы с ЛВЖ должны проводиться под тягой, вдали от открытого огня, в

других вытяжных шкафах. Во избежание отравления нельзя вдыхать пары ЛВЖ. Отходы ЛВЖ собирают в специальные емкости для слива.

Некоторые органические вещества, например эфиры – диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и т.д., при хранении на воздухе образуют пероксиды. Перед началом работы с этими веществами необходимо проверить их на отсутствие пероксидов. Для обнаружения пероксидов несколько миллилитров эфира или другого вещества встряхивают с равным по объему количеством 2%-го раствора иодида калия, подкисленного разбавленной хлороводородной кислотой. При наличии пероксидов эфирный слой окрашивается в бурый цвет, а добавление раствора крахмала дает сине-фиолетовое окрашивание.

Категорически запрещается работать с растворителями, в которых обнаружены пероксиды.

Растворители, способные при хранении образовывать пероксиды, нельзя перегонять досуха, даже если в них пероксиды не были обнаружены.

Правила безопасности при возникновении пожара. При возникновении пожара в лаборатории следует тотчас выключить вентиляцию, газ, электроэнергию и все нагревательные приборы, удалить с участка загорания все горючие вещества.

При загорании электрических проводов нужно немедленно отключить электроэнергию и тушить загоревшиеся провода песком или сухими огнетушителями (применение воды и пенных огнетушителей недопустимо), известив одновременно дежурного электрика.

Для тушения ЛВЖ используют асбестовые (противопожарные) одеяла, песок, порошковые составы, пенные и углекислотные огнетушители. При воспламенении ЛВЖ в каком-либо сосуде его накрывают противопожарным одеялом, чтобы перекрыть доступ воздуха к горящей жидкости. Разлитую горящую жидкость засыпают песком.

При загорании одежды на человеке нужно немедленно закатать его в огнестойкую накидку, одеяло. Пострадавший не должен бегать, метаться, так как это способствует горению.

Пожары, вызванные возгоранием щелочных металлов, нельзя тушить ни водой, ни углекислотными огнетушителями. Применяют сухой хлорид натрия.

Меры оказания первой помощи при несчастных случаях.

При порезе рук стеклом надо, прежде всего, удалить пинцетом кусочки стекла из ранки. Затем смазать рану спиртовым раствором йода (или раствором Люголя) и наложить повязку. При небольшом ранении после обработки раствором йода ранку можно закрыть кусочком лейкопластыря или замазать клеем БФ-6.

Если кровотечение сразу не прекращается, то прикладывают кусочек кровоостанавливающей ваты. Ее можно изготовить в лаборатории, пропитав гигроскопическую вату 10%-ным раствором хлорида железа (III) или 3%-м раствором пероксида водорода. При сильном кровотечении, связанном с ранением более крупных сосудов, надо временно перетянуть руку эластичным резиновым жгутом выше раны.

При термических ожогах следует поддержать обожженное место 10-15 мин в холодной воде, после чего смочить его 5%-м раствором танина в 40%-ном этиловом спирте. Лучше наложить небольшой компресс из ваты или марли, смоченной этим раствором.

При химических ожогах крепкими кислотами надо немедленно промыть пораженный участок водой, 1%-ным раствором гидрокарбоната натрия (соды), а затем наложить компресс из ваты или марли, смоченной этим раствором. При ожогах крепкими щелочами нужно промыть пораженный участок водой и наложить компресс из ваты, смоченной 1%-м раствором уксусной кислоты.

Если кислота или щелочь попала в глаза, то следует их тщательно промыть водой, а затем либо 2%-ным раствором гидрокарбоната натрия (для нейтрализации кислоты), либо 2%-м раствором борной кислоты (для нейтрализации щелочи). Для промывания рекомендуется пользоваться специальной глазной ванночкой.

При ожогах кожи бромом следует быстро смыть его спиртом и смазать пораженное место мазью от ожогов.

При ожогах горячими органическими жидкостями необходимо промыть обожженное место подходящим органическим растворителем (но не водой), чаще спиртом. При ожогах жидким фенолом следует растирать побелевший участок кожи глицерином, пока не восстановится нормальный цвет кожи, и наложить компресс из ваты, смоченной глицерином.

При поражении электрическим током находящемуся в сознании пострадавшему необходимо обеспечить покой и чистый воздух. При

прекращении дыхания и сердечной деятельности следует применять искусственное дыхание и непрямой массаж сердца до прибытия «Скорой помощи».

При загрязнении помещения ртутью из разбитого термометра необходимо провести демеркуризацию, т. е. механическую очистку от шариков ртути и химическую обработку кашицей хлорида железа (III), а затем тщательно промыть загрязненную поверхность 20%-м раствором хлорида железа (III), мыльным раствором и чистой водой.

При острых отравлениях чрезвычайно важно оказать неотложную помощь, используя следующие основные принципы:

- вывести (или вынести) пострадавшего из зоны отравления на свежий воздух, удалить яд с кожи или слизистых оболочек, снять загрязненную одежду;
- восстановить нарушенные функции организма (искусственное дыхание, массаж сердца);
- попытаться вывести яд из организма (промывание желудка, рвотные средства, адсорбенты). Вызвать рвоту можно принятием теплого раствора поваренной соли (3 – 4 чайные ложки на стакан воды);
- применить соответствующие противоядия и медикаменты.

Помните, что действие многих химических веществ проявляется не сразу, а по истечении некоторого времени. Даже если меры первой помощи оказались достаточно эффективными и симптомы отравления исчезли, это вовсе не означает, что здоровью пострадавшего не угрожает опасность. Поэтому в случае острого отравления ядовитыми веществами следует немедленно вызвать врача.

Вопросы безопасной работы в лаборатории будут постоянно обсуждаться по ходу изложения дальнейшего материала.

1. Лекарственные вещества на основе ароматических кислот

1.1. Лекарственные вещества на основе салициловой кислоты

Широкое применение в фармакологии находят салициловая (о-оксибензойная) кислота и некоторые ее производные, объединенные общим названием – салицилаты.

Препараты этой группы характеризуются тремя основными видами действия – анальгетическим (обезболивающим), противовоспалительным и жаропонижающим.

В отличие от наркотических анальгетиков они не обладают седативным и снотворным эффектами; эйфория, привыкание и лекарственная зависимость при их применении не возникают.

Салицилаты оказывают влияние на функции многих систем и органов. Например, они стимулируют дыхание, что особенно четко проявляется при их введении в больших дозах. Связано это с прямым возбуждением центра дыхания, а также с повышенным образованием в тканях угольной кислоты. На сердечно-сосудистую систему салицилаты влияют незначительно. Лишь в больших дозах они обладают прямым сосудорасширяющим действием. Салицилаты могут влиять на печень, усиливая отделение желчи. Выделительную функцию почек салицилаты в целом не нарушают. На кроветворение салицилаты в терапевтических дозах не влияют, препятствуют агрегации тромбоцитов. При сахарном диабете салицилаты способствуют снижению содержания сахара в крови.

При введении внутрь салицилаты начинают всасываться в желудке, но их полное всасывание происходит в тонком кишечнике. Абсорбируются они быстро и полно. Легко проникают через тканевые барьеры. Химические превращения салицилатов происходят главным образом в печени. Образующиеся конъюгаты и неизмененные лекарственные вещества выделяются почками, 50% от введенной дозы экскретируются через 10–20 часов.

При приеме салицилатов могут наблюдаться отрицательные явления: тошнота, рвота, шум в ушах с ослаблением слуха, потливость, кровоточивость, аллергические реакции в виде кожной сыпи. Длительное применение салицилатов может вызвать

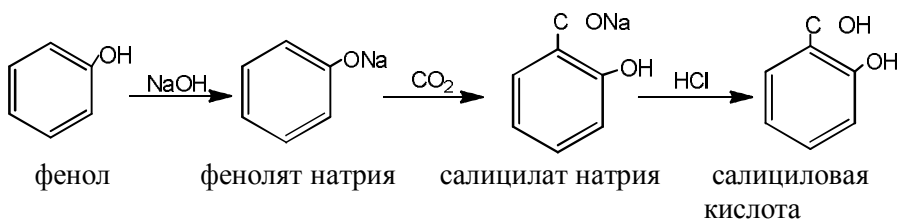
образование язв в желудке и кишечнике с желудочным и кишечным кровотечением. В связи с этим при длительном приеме салицилатов следует проводить анализы крови и проверять наличие крови в кале.

Не следует злоупотреблять жаропонижающим действием салицилатов. Как известно, лихорадка является защитной реакцией организма и поэтому подавление её в большинстве случаев дает не положительный, а отрицательный результат. Назначение салицилатов с целью снижения температуры тела целесообразно только при очень высокой температуре, которая сказывается неблагоприятно на состоянии организма.

Салицилаты рационально применять в основном за 20–30 минут до еды. При этом порошок или растолченную таблетку целесообразно смешать с водой, лучше с крахмальной слизью или молоком в объеме 1/3–1/2 стакана. При приеме ацетилсалициловой кислоты и других салицилатов раздражающее действие можно уменьшить одновременным приемом небольшой дозы натрия гидрокарбоната (0,25–0,30 г на прием) вместе с обволакивающими средствами.

Кислота салициловая широко распространена в природе как в свободном состоянии (цветы ромашки), так и в связанном виде во многих эфирных маслах (гвоздичное, туберозовое и др.).

Салициловую кислоту в промышленности получают карбоксилированием фенола по реакции Кольбе-Шмидта:

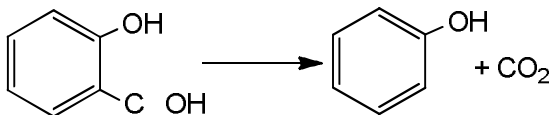


Выпаренную досуха смесь фенола и эквивалентного количества гидроксида натрия нагревают в автоклавах при 130°C с диоксидом углерода под давлением 450–500 кПа (4,5–5 атм.). Продукт реакции растворяют в воде, подкисляют соляной кислотой и выделившуюся салициловую кислоту перекристаллизовывают.

Салициловая кислота представляет собой мелкие игольчатые кристаллы или кристаллический порошок без запаха, $T_{\text{пл}}$ 158–161°C.

В вакууме она возгоняется без разложения при температуре 75°C, т.е. ниже температуры плавления.

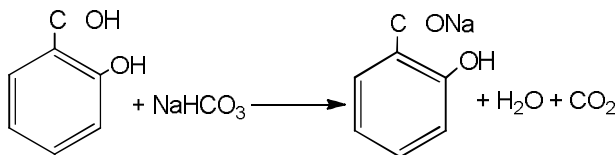
Сублимация, т.е. очищение возгонкой применительно к салициловой кислоте является довольно тонким химическим процессом, поскольку при осторожном нагревании имеют место плавление и возгонка без заметных следов разложения, при быстром же нагревании салициловая кислота разлагается с образованием фенола и углекислого газа:



Салициловая кислота незначительно растворяется в холодной воде (1:500), лучше – в кипящей (1:15); легко – в спирте (1:3), эфире (1:2), ацетоне, хлороформе и сероуглероде. Вкус у нее кисловато-сладкий. Она дает характерную и весьма чувствительную для фенолов реакцию с хлорным железом (сине-фиолетовое окрашивание). Поэтому при производстве ее и салицилатов нельзя пользоваться водой, содержащей железо.

Салициловую кислоту применяют только наружно в качестве антисептического средства в виде спиртовых растворов, присыпок (2–5%-ных), мазей и паст (1–10%-ных).

Салицилат натрия получают выпариванием досуха раствор салициловой кислоты, нейтрализованной эквивалентным количеством карбоната или гидрокарбоната натрия:



Полученную соль перекристаллизовывают из спирта. Салицилат натрия – белый кристаллический порошок или мелкие чешуйки без запаха, сладковато-соленого вкуса. Очень легко растворим в воде (1:1) и спирте (1:6).

Салицилат натрия оказывает противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действия при приеме внутрь в дозах по 0,5–1 г. Иногда наблюдаются побочные явления, связанные с нарушением функций нервной системы.

Описание методики:

Реактивы: салициловая кислота 5 г (0,036 моль), гидрокарбонат натрия 3 г (0,035 моль), этанол 20 мл, бензол 10 мл.

Посуда и оборудование: трехгорлая колба на 100 мл, обратный холодильник, термометр, мешалка и электромотор, стеклянный стакан на 150 мл, воронка Бюхнера и колба Бунзена.

В трехгорлую колбу с мешалкой, обратным холодильником и термометром помещают 5 г салициловой кислоты и 20 мл этанола, нагревают при температуре 60–70°C до образования прозрачного раствора. К этому раствору при перемешивании в течение 2 часов прибавляют 3 г гидрокарбоната натрия. Образовавшийся раствор, имеющий кислую реакцию, переливают в стеклянный стакан и упаривают на закрытой плитке до объема 8–10 мл. Полученную кашицу охлаждают и переносят на воронку Бюхнера (можно промыть 10 мл бензола). Выделяют белоснежные кристаллы салицилата натрия.

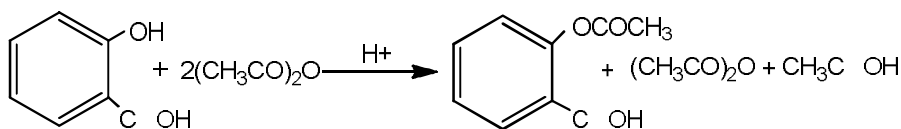
Ацетилсалициловая кислота (аспирин) – это игольчатые кристаллы белого цвета с $T_{пл}$ 136–137°C, слабокислые на вкус, плохо растворимые в воде (1:300), умеренно в спирте (1:5). Водные растворы имеют слабокислую реакцию, обусловленную наличием карбоксильной группы. По этой причине аспирин легко растворяется в водных растворах едкого натра и соответствующих карбонатов. При взаимодействии с хлорным железом фиолетового окрашивания, характерного для салициловой кислоты и других соединений фенольного характера, не дает, так как не содержит свободного гидроксила.

Аспирин получают из очищенной салициловой кислоты.

Вторым видом сырья для получения аспирина является уксусный ангидрид, количество которого в процессе может быть различным – одно или двух эквивалентным.

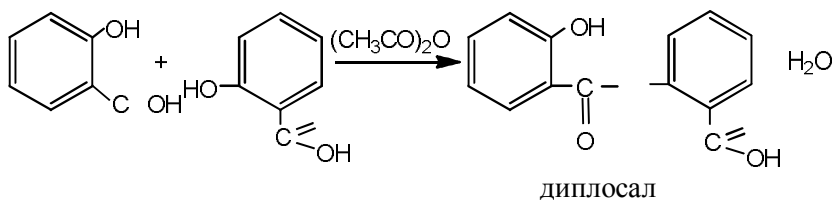
Для первого метода характерно использование одного эквивалента уксусного ангидрида в присутствии растворителя (обычно это бензол). При втором методе уксусный ангидрид берется в двукратном количестве. Один эквивалент расходуется на ацилирование, второй играет роль технологического избытка,

антиводного буфера и растворителя. В ходе реакции образуется уксусная кислота, которая выполняет роль растворителя:

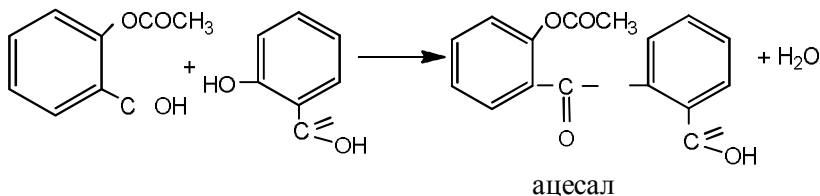


Оба метода примерно равноценны по выходу готового продукта (75–90% по первому методу и 80–85% по второму методу). Однако использование предварительно высушенной при 100°C салициловой кислоты и абсолютированного бензола, защита реакционной массы от контакта с влагой воздуха, относительно большая длительность реакции (4–5 ч) ставят первый метод на второй план.

Для обоих методов характерно образование побочных продуктов. Так, взаимодействие между собой двух молекул салициловой кислоты за счет водоотнимающего действия уксусного ангидрида дает сложный эфир по гидроксигруппе одной молекулы и карбоксигруппе другой:



Диплосал, претерпевая ацилирование по фенольному гидроксигруппе, переходит в салицилоацетилсалициловую кислоту – ацесал. Последний является побочным продуктом в производстве аспирина. Ацесал может образовываться по аналогичной реакции, приводящей к диплосалу. В реакции участвует салициловая кислота и готовый продукт – аспирин:



Ацесал не является вредным для здоровья человека соединением, он применяется в качестве антипиретика, анальгетика и противоревматического средства.

Промышленный способ основан на нагревании смеси салициловой кислоты, уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты в среде хлорбензола.

Ацетилсалициловую кислоту применяют внутрь в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего средства по 0,1–0,50 г 3–4 раза в день.

В последнее время много внимания уделяют влиянию аспирина на коагуляционные свойства крови, агрегацию и адгезию тромбоцитов. В связи с этим его стали применять для предупреждения образования послеоперационных тромбов, при тромбофлебитах, тромбозах сосудов сетчатки, нарушениях мозгового кровообращения, а также для предупреждения осложнений и уменьшения приступов стенокардии при ишемической болезни сердца. В этих случаях ее рекомендуется принимать в малых дозах (0,5 таблетки) лучше между 7 и 8 часами.

Ацетилсалициловая кислота – один из самых распространенных лекарственных препаратов. Мировой объем производства ацетилсалициловой кислоты в денежном эквиваленте составляет 2 млрд. долларов.

Описание методики 1:

Реактивы: салициловая кислота 7 г, уксусный ангидрид 7 мл, абсолютный бензол 30 мл, раствор FeCl_3 , этиловый спирт 8 мл, дистиллированная вода 20 мл.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 100 мл, обратный холодильник, трубка хлоркальциевая, стеклянный стакан на 150 мл, воронка Бюхнера и колба Бунзена, приборы для горячего фильтрования.

В круглодонную колбу помещают 7 г салициловой кислоты, 30 мл бензола и 7 мл уксусного ангидрида. Подсоединяют обратный холодильник, снабженный хлоркальциевой трубкой, и нагревают на кипящей водяной бане в течение 3 ч, периодически встряхивая колбу. Затем берут пробу на наличие непрореагировавшей салициловой кислоты (фиолетовое окрашивание с раствором FeCl_3 из-за наличия непрореагировавшей фенольной группы). В случае наличия окрашивания в колбу добавляют 2 мл уксусного ангидрида и продолжают нагревание в течение 30 минут. Если салициловая

кислота прореагировала полностью, содержимое колбы в горячем виде выливают в стеклянный стакан для кристаллизации целевого продукта. Стакан с продуктом помещают в баню со смесью льда или снега с солью. Выпавшую ацетилсалициловую кислоту отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают дважды по 3 мл сухим, охлажденным до 6–8°C бензолом. Осадок сушат до исчезновения запаха бензола. Затем ацетилсалициловую кислоту растворяют в 8 мл кипящего этилового спирта в стакане, добавляют 20 мл горячей дистиллированной воды. Если при этом наблюдается мутность, не исчезающая при повторном кипячении, то массу отфильтровывают на приборе для горячего фильтрования. Прозрачному фильтрату дают медленно остыть. Продукт выкристалливается в виде игл, его отфильтровывают на воронке Бюхнера и сушат при температуре 50-60°C. Затем определяют выход и $T_{пл}$.

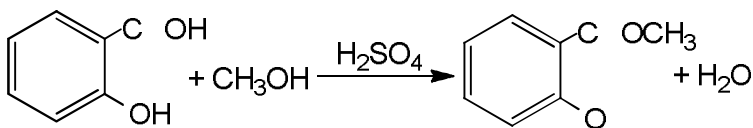
Описание методики 2:

Реактивы: салициловая кислота 7 г, уксусный ангидрид 12 мл, концентрированная серная кислота 2-3 капли, уксусная кислота 6 мл, дистиллированная вода 10 мл.

Посуда и оборудование: трехгорлая колба на 100 мл, термометр, мешалка и электромотор, стеклянный стакан на 150 мл, воронка Бюхнера и колба Бунзена.

В трехгорлую колбу с мешалкой и термометром помещают 7 г салициловой кислоты, 12 мл уксусного ангидрида и 2-3 капли серной кислоты ($\rho=1,8 \text{ г/см}^3$). При перемешивании смесь нагревают в течение 20-30 минут на водяной бане при температуре реакционной массы 60°C. После окончания выдержки реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и выливают в стакан со 100 мл воды. Выделившийся осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера. Продукт перекристаллизовывают из раствора уксусной кислоты (6 мл) и дистиллированной воды (10 мл). Затем определяют выход и $T_{пл}$.

Метилсалицилат (метиловый эфир салициловой кислоты) получают нагреванием смеси салициловой кислоты с избытком метанола в присутствии концентрированной серной кислоты:



Избыток метанола отгоняют, промывают препарат водой от примесей исходных веществ и перегоняют в вакууме.

Метилсалицилат – бесцветная или желтоватая жидкость с характерным сильным ароматическим запахом. Плотность 1,176-1,184 г/см³. Т_{кип} 223,3°С (Т_{кип} 101°С / 12 мм рт. ст). Очень мало растворим в воде, со спиртом и эфиром смешивается во всех соотношениях.

Метилсалицилат применяют только наружно в отдельности или в составе комбинированных линиментов для втирания в кожу при болях в суставах, мышечном и суставном ревматизме и как раздражающее средство.

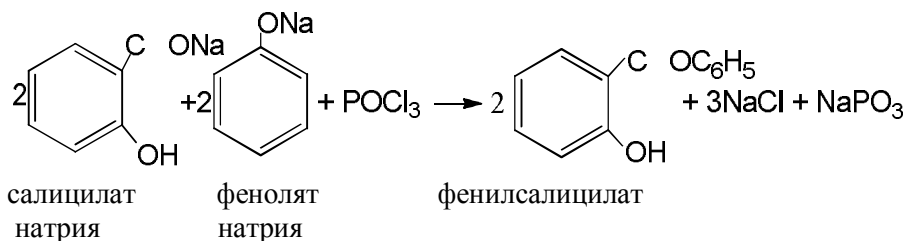
Описание методики:

Реактивы: салициловая кислота 7 г, безводный метиловый спирт 20 мл, концентрированная серная кислота 2 мл, безводный карбонат натрия 5 г, сульфат магния 1 г.

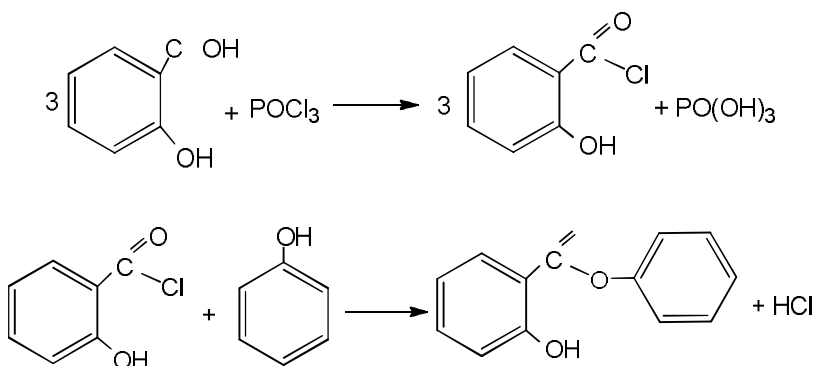
Посуда и оборудование: круглодонная колба на 100 мл, колба коническая на 50 мл, колба перегонная на 75 мл, воронка делительная на 100 мл, холодильник обратный, прямой холодильник.

В круглодонную колбу помещают 7 г салициловой кислоты и 20 мл безводного метилового спирта. К этой смеси медленно при сильном встряхивании прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты. К колбе присоединяют обратный холодильник и нагревают на водяной бане до слабого кипения в течение 4 часов. Затем обратный холодильник заменяют прямым и отгоняют избыток метанола. После охлаждения содержимое колбы переносят в делительную воронку с 60 мл воды, встряхивают и дают отстояться. Нижний водный слой сливают, а масло промывают 5 мл воды, концентрированным раствором соды до щелочной реакции на лакмус и вновь водой. Промытый продукт сушат 1 г сульфата магния, жидкость переливают в перегонную колбу. Продукт перегоняют, собирая фракцию, кипящую при 221-224°С. Лучше вести перегонку в вакууме; в этом случае собирают фракцию при Т_{кип} 115-117°С / 20 мм рт. ст. Выход 6 г (84%).

Фенилсалицилат (фениловый эфир салициловой кислоты, салол) получают, нагревая смесь салицилата натрия, фенолята натрия и хлорокиси фосфора:



Также салол можно получить, нагревая смесь салициловой кислоты, фенола и хлорокиси фосфора:



Фенилсалицилат – белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом. $T_{\text{пл}}$ 42-43°C. Практически не растворяется в воде, легко растворяется в спирте и других органических растворителях.

Впервые фенилсалицилат был получен М.В. Ненцким (1886г). Он стремился найти такой препарат, который, сохраняя антисептические свойства фенола, не обладал бы раздражающим действием салициловой кислоты. Для этого он заблокировал карбоксильную группу в салициловой кислоте и получил ее эфир с фенолом. Фенилсалицилат, проходя через желудок, не изменяется, а в щелочной среде кишечника гидролизуетсся с образованием натриевых

солей кислоты салициловой и фенола, которые и оказывают лечебное действие. Поскольку гидролиз проходит медленно, продукты гидролиза фенолсалицилата поступают в организм постепенно и не накапливаются в больших количествах, что обеспечивает более длительное действие препарата. Такой принцип введения в организм веществ с раздражающими свойствами в виде их сложных эфиров известен в литературе как «принцип салол» М.В. Ненцкого. В дальнейшем он использовался для синтеза многих лекарственных препаратов.

Фенолсалицилат применяют внутрь в качестве антисептического средства при заболеваниях кишечника и мочевых путей по 0,3-0,5 г (бесалол), а также для покрытия пилюль, если необходимо, чтобы пилюли прошли без изменения через желудок и выделили лекарственные вещества в кишечнике.

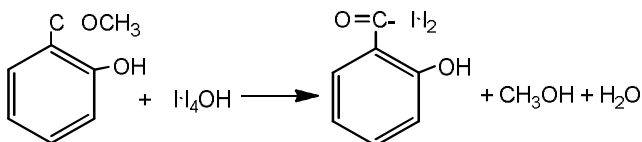
Описание методики:

Реактивы: салициловая кислота 7,5 г, свежеперегнанный фенол 5 г ($\rho=1,07 \text{ г/см}^3$), хлорокись фосфора 3,5 г, 3-4% раствор соды.

Посуда и оборудование: колба круглодонная на 100 мл, воронка делительная, мешалка и электромотор, холодильник воздушный, воронка Бюхнера, колба Бунзена, трубка хлоркальциевая, баня масляная, баня водяная.

В круглодонную колбу помещают 7,5 г салициловой кислоты и 5,0 г фенола, предварительно хорошо перемешанных в ступке. Из капельной воронки при комнатной температуре прибавляют 3,5 г свежеперегнанной хлорокиси фосфора. Затем включают мешалку и смесь нагревают до 120–125°C до прекращения выделения хлористого водорода (около 2,5–3 часа). После этого убирают баню и дают реакционной массе охладиться до 50°C. Содержимое колбы состоит из двух слоев: нижнего – красно-фиолетового, содержащего фосфорную кислоту и смолистые примеси, и верхнего – желтоватого и прозрачного. Верхний слой сливают в чашку, содержащую 30 мл воды, промывают декантацией 2–3 раза выпавший на дно в виде желтого масла салол водой. При этом он затвердевает в розовую массу. Продукт промывают до нейтральной реакции 3-4%-ным раствором соды, еще раз водой и отфильтровывают на воронке Бюхнера. Выход составляет 75-80%, $T_{пл}$ 38°C.

Салициламид получают действием 25%-ного раствора аммиака на метилсалицилат по схеме:

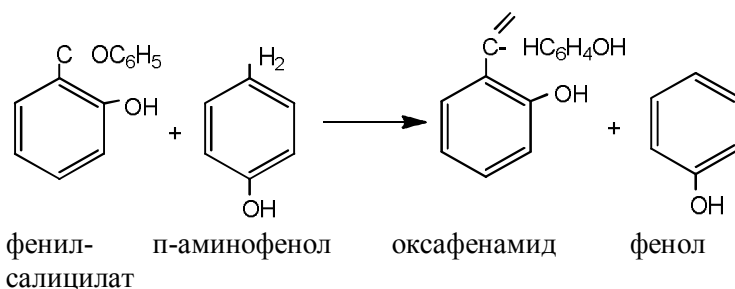


Салициламид – белый кристаллический порошок, мало растворимый в воде, растворимый в спирте. $T_{\text{пл}}$ 140–142°C; при нагревании возгоняется.

По химическому строению и влиянию на организм близок к другим салицилатам. По сравнению с ацетилсалициловой кислотой он более стоек. Ацетилсалициловая кислота в организме легко подвергается гидролизу с освобождением салициловой кислоты, в то время как, салициламид трудно подвергается гидролизу и в значительных количествах выводится из организма в неизменном виде. В ряде случаев салициламид лучше переносится организмом, чем другие салицилаты.

Назначают салициламид внутрь подобно ацетилсалициловой кислоте по 0,25 – 0,50 г в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего средства. Его можно применять после еды, лучше через 2-3 часа, когда процессы пищеварения затухают.

***N*-(*n*-гидроксифенил) салициламид (оксафенамид).** Для его получения фенолсалицилат сплавляют с *p*-аминофенолом:



Оксафенамид – белый или белый с лиловато-серым оттенком порошок без запаха, $T_{\text{пл}}$ 175–178°C. Он не растворяется в воде, легко растворяется в спирте и растворах щелочей, трудно – в эфире.

Оксафенамид применяют как желчегонное средство в таблетках по 0,25- 0,50 г 3 раза в день.

Описание методики:

Реактивы: салол 15 г, п-аминофенол 8 г, 40%-ный изопропиловый спирт 40 мл, 20%-ный водный раствор гидроксида натрия 10 мл, 10%-ная соляная кислота, активированный уголь 1,5 г, гидросульфит натрия 51 г.

Посуда и оборудование: трехгорлая колба на 100 мл, термометр, мешалка и электромотор, холодильник обратный, холодильник прямой, водоструйный насос, воронка Бюхнера, колба Бунзена, баня масляная.

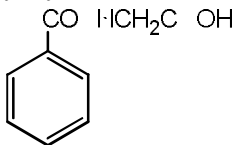
Смесь 15 г салола и 8 г п-аминофенола нагревают при перемешивании до 190°C. При этой температуре начинают отгонку образовавшегося фенола в вакууме (300-400 мм), собирая его в приемник с 20%-ным раствором NaOH. По окончании отгонки массу охлаждают до 120-130°C, прибавляют 40 мл 40%-ного изопропилового спирта и подкисляют 10%-ным раствором соляной кислоты до pH 3 (2-3 мл). Затем добавляют 0,75 г активированного угля, нагревают до 70-75°C, перемешивают 10-15 минут и фильтруют. Раствор охлаждают до 40-45°C и прибавляют для осветления 50 г гидросульфита натрия, охлаждают до 10°C и оставляют на 1 час при этой температуре. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают и промывают изопропиловым спиртом (30-40 мл). Сухой продукт кристаллизуют дважды из 40%-ного изопропилового спирта с добавлением 0,75 г угля и 0,2 г гидросульфита натрия. Получают 11,8 г оксафенамида с $T_{пл}$ 175-178°C.

1.2. Лекарственные вещества на основе бензойной кислоты

Бензойная кислота представляет собой бесцветные игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок с $T_{пл}$ 122,3°C, $T_{кип}$ 249,2°C. Характерным свойством бензойной кислоты является её способность возгоняться при нагревании. Бензойная кислота плохо растворима в воде (0,28% при 25°C), хорошо – в спирте (36,8%), эфире (29%), бензоле (10,8%).

Бензойная кислота является одним из самых древних медикаментов. В свободном состоянии она встречается в некоторых смолах и в перуанском и толутанском бальзамах, клюкве. В природе она обнаруживается часто и в связанном виде, например, как

гиппуровая кислота, состоящая из остатков бензойной и аминуксусной кислот:

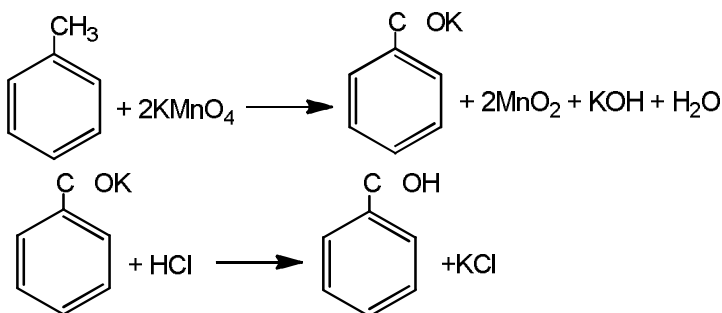


Бензойная кислота применяется как антисептическое и фунгицидное средство в виде 1–10% (чаще всего 5–6%) мазей и присыпок при дерматомикозах. Водно-спиртовой раствор бензойной кислоты 1,0%-ный используется как антисептическое и зудоуспокаивающее средство, а также как отшелушивающее средство при веснушках.

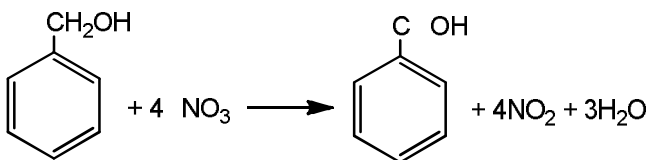
При приёме внутрь препарат усиливает секрецию слизистой дыхательных путей и потому назначается иногда как отхаркивающее средство, чаще же в виде бензоата натрия.

Бензойную кислоту и её соли используют при консервировании пищевых продуктов.

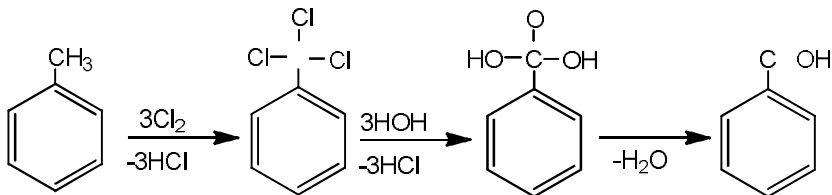
Для медицинских целей бензойную кислоту получают из толуола, окисляя его перманганатом калия:



Также бензойную кислоту можно синтезировать окислением бензилового спирта азотной кислотой:



Определенный интерес представляет получение бензойной кислоты хлорированием толуола с последующим омылением образующегося бензотрихлорида:



Бензойная кислота, полученная данным способом всегда загрязнена соединениями, содержащими хлор.

Синтез бензойной кислоты окислением толуола

Описание методики:

Реактивы: толуол 5 г (5,7 мл), перманганат калия 17 г, соляная кислота.

Посуда и оборудование: трехгорлая круглодонная колба на 500 мл, термометр, холодильник обратный, мешалка и электромотор, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В круглодонной колбе, снабженной мешалкой, термометром, обратным холодильником, кипятят смесь 5 г толуола с 350 мл воды и 17 г мелко растертого перманганата калия, на водяной бане в течение 3 часов. После окончания реакции бесцветный раствор (если реакционная смесь остается окрашенной, обесцвечивания достигают прибавлением 1 г щавелевой кислоты при нагревании или 3-4 мл формалина без нагрева) охлаждают, выпавшую двуокись марганца отфильтровывают и дважды промывают водой по 5-8 мл. Фильтрат подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислой реакции по Конго, при этом осаждается бензойная кислота. Её отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодной воды, сушат и кристаллизуют из воды. Выход 4,7 г (70-80%), $T_{пл}$ 120 – 121°C.

Синтез бензойной кислоты окислением бензилового спирта

Описание методики:

Реактивы: бензиловый спирт 5,4 г (5,2 мл), азотная кислота 21 г ($\rho=1,4$ г/см³).

Посуда и оборудование: трехгорлая круглодонная колба на 50 мл, термометр, холодильник обратный, капельная воронка, мешалка и электромотор, стакан на 100 мл, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещают 5,2 мл бензилового спирта и при перемешивании и нагревании на кипящей водяной бане добавляют по каплям в течение 30 минут 67%-ную азотную кислоту. Нагревание продолжают до исчезновения слоя бензилового спирта (примерно 30-35 мин.). Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают выпавшую бензойную кислоту. Перекристаллизовывают ее из минимального количества воды и сушат на воздухе. Выход 4,8 г, $T_{пл}$ 120 – 121°C.

Бензоат натрия – белый кристаллический порошок сладковато-соленого вкуса. В отличие от бензойной кислоты легко растворим в воде, трудно в спирте (3%). Окрашивает пламя горелки в желтый цвет.

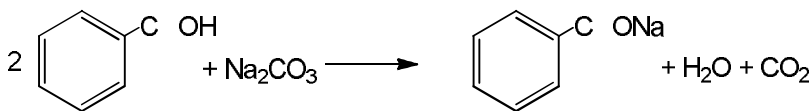
Наружно бензоат натрия применяется в мазях при дерматомикозах.

При приёме внутрь бензоат натрия усиливает секрецию слизистой дыхательных путей, назначается как отхаркивающее средство. Используется как слабо-дезинфицирующее средство.

Бензоат натрия используется для исследования антитоксической функции печени. Метод основан на определении количества выделяющейся с мочой гиппуровой кислоты, образующейся, главным образом, в печени в результате взаимодействия глицина (аминоуксусной кислоты) и бензойной кислоты. Для этой цели бензоат натрия назначают однократно внутрь в дозе 4,0 г. Выделение 3,7 г бензоата натрия (в виде гиппуровой кислоты) принимают за 100% функцию печени. У здоровых людей за норму приняты значения между 70% и 100%.

Бензоат натрия назначается внутрь в порошках, растворах и микстурах: взрослым по 0,20–0,50 г 3-4 раза в день; детям до 1 года – 0,03–0,05 г, 2–5 лет – 0,05–0,10 г, 6–14 лет – 0,15–0,30 г на приём 3–4 раза в день.

Бензоат натрия синтезируют взаимодействием бензойной кислоты с карбонатом натрия:



Описание методики:

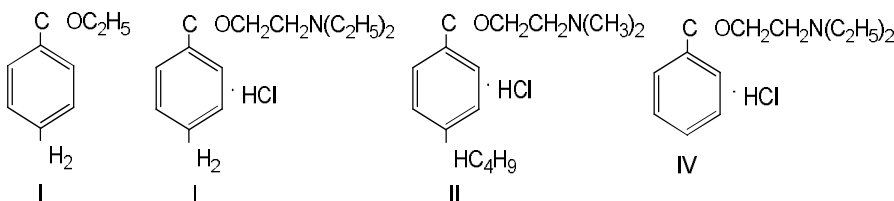
Реактивы: бензойная кислота 5 г, дистиллированная вода 20 мл, карбонат натрия 3,5 г.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 100 мл, мешалка и электромотор, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

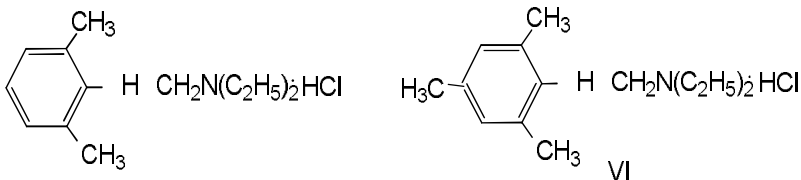
Смесь 5 г бензойной кислоты и 20 мл дистиллированной воды перемешивают 10-15 минут в круглодонной колбе. После этого нейтрализуют карбонатом натрия до нейтральной реакции и перемешивают еще 30-40 минут. Для приготовления технического продукта, для целей консервирования берут обычный карбонат натрия, а для приготовления медицинского препарата – раствор кристаллического фармакопейного карбоната натрия. Полученный раствор фильтруют и упаривают на закрытой электроплитке до $\frac{1}{4}$ первоначального объема. Затем раствор охлаждают до 20°C. Выпавший бензоат натрия при помощи 5 мл изопропилового спирта, переносят на воронку Бюхнера, отфильтровывают и промывают небольшим количеством холодной воды, сушат. Выход 5,1 г (86%).

1.3. Лекарственные вещества – производные пара-аминобензойной кислоты

По химическому строению используемые в настоящее время местноанестезирующие вещества можно подразделить на 2 типа: эфирный и амидный. К местным анестетикам первого типа относятся анестезин (I), новокаин (II), дикаин (III), бенкаин (IV):



К местноанестезирующим веществам амидного типа относятся лидокаин (V), тримекаин (VI):



Разница в строении предопределяет и характерные для каждого вещества этих групп свойства. Местные анестетики эфирного типа подвергаются быстрому гидролитическому разрушению в тканях и через определенный промежуток времени теряют свою эффективность, что позволяет сделать повторные инъекции препаратов. Для них свойственно также вызывать аллергические реакции в организме.

Анестезин – этиловый эфир пара-аминобензойной кислоты представляет собой белый мелкокристаллический порошок без запаха, горький на вкус, вызывает на языке чувство онемения.

Очень мало растворим в воде, легко – в спирте, эфире, хлороформе, бензоле, в водных растворах минеральных кислот. $T_{\text{пл}} 90-91,5^\circ\text{C}$, $T_{\text{кип}} 312-314^\circ\text{C}$.

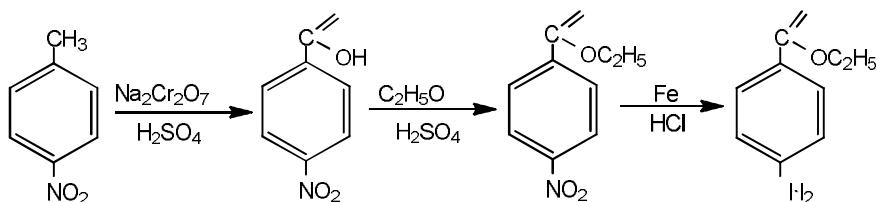
Анестезин – одно из первых синтетических соединений, применяемых в качестве местноанестезирующих средств. Несмотря на более чем 100-летнее существование (синтезирован в 1890 г), его до сих пор широко используют самостоятельно и в сочетании с другими лекарственными средствами.

Анестезин является активным поверхностным местноанестезирующим средством. В связи с трудной растворимостью в воде его не применяют парэнтерально и для обезболивания при хирургических операциях. Однако его широко используют в виде мазей, присыпок и других лекарственных форм при заболеваниях кожи, для обезболивания раневой и язвенной поверхностей. Внутрь применяют в виде порошков, таблеток для обезболивания слизистых оболочек, при спазмах и болях в желудке. Анестезин является составной частью препаратов «Белластезин», «Папавестезин», «Меновазин», «Спедиан», «Анестезол».

Анестезин является промежуточным соединением при синтезе эффективных местноанестезирующих веществ – новокаина и дикаина.

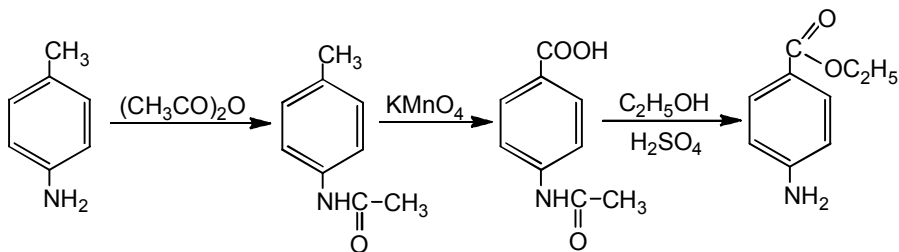
Исходным сырьем для получения анестезина служит толуол, который нитруется и в виде пара-нитротолуола поступает на химико-фармацевтические заводы. Анестезин может быть получен несколькими методами, различие которых заключается в последовательности проведения стадий окисления, этерификации и восстановления.

Одним из вариантов синтеза является окисление пара-нитротолуола в пара-нитробензойную кислоту, этерификация и восстановление полученного эфира:



Возможен и другой вариант – окисление пара-нитротолуола в пара-нитробензойную кислоту, восстановление ее и затем этерификация пара-аминобензойной кислоты. Этот способ характеризуется относительно низкими выходами на конечной стадий.

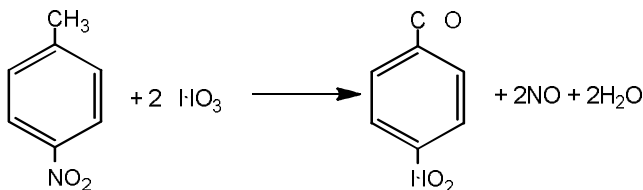
По третьему варианту пара-толуидин подвергается ацетилированию с целью защиты аминогруппы при окислении, далее следуют стадии окисления и этерификации:



Данный метод менее рентабелен, так как требует для окисления дорогостоящего перманганата калия и имеет лишнюю стадию получения пара-ацетотолуидина.

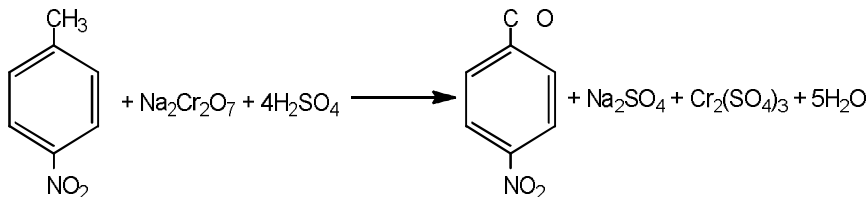
До недавнего времени окисление пара-нитротолуола на производстве осуществляли с применением хромпика в серной

кислоте. В настоящее время в нашей стране освоено окисление пара-нитротолуола 35%-ной азотной кислотой под давлением 2,0-2,5 МПа (20-25 атм.) при температуре 200-230°C.



В основу лабораторного метода получения анестезина заложена схема, включающая стадии окисления метильной группы в пара-нитротолуоле до карбоксильной бихроматом натрия в серной кислоте или перманганатом калия, получения этилового эфира пара-нитробензойной кислоты, восстановления нитрогруппы в последней до аминогруппы и очистки полученного анестезина.

Синтез пара-нитробензойной кислоты окислением пара-нитротолуола бихроматом натрия



Описание методики:

Реактивы: пара-нитротолуол 8,6 г, бихромат натрия 21 г, серная кислота ($\rho=1,84 \text{ г/см}^3$) 67,5 г, 5%-ный раствор гидроксида натрия (гидроксида натрия 3,15 г, 60 мл воды), этанол 50 мл.

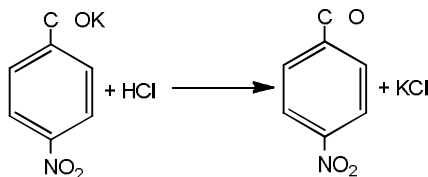
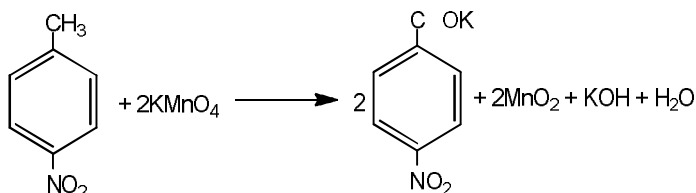
Посуда и оборудование: трехгорлая колба на 250 мл, обратный холодильник, термометр, мешалка и электромотор, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стакан на 100 мл.

В трехгорлую колбу, снабженную термометром и обратным холодильником, помещают 8,6 г пара-нитротолуола, 21 г бихромата натрия и 50 мл воды. При энергичном перемешивании в колбу приливают 64 г концентрированной серной кислоты. Смесь нагревают

до кипения и выдерживают 3 часа. Затем реакционную массу охлаждают до 20°C, образовавшийся осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают 20 мл воды. Полученный осадок растворяют в 65 мл 5%-ного раствора гидроксида натрия. Нерастворившуюся часть вновь отфильтровывают на воронке Бюхнера и к фильтрату добавляют при перемешивании концентрированную серную кислоту до кислой реакции. Выпавший при этом осадок пара-нитробензойной кислоты отфильтровывают и тщательно промывают на воронке водой.

С целью очистки сырую пара-нитробензойную кислоту растворяют в 50 мл этанола, нагревают и при температуре кипения добавляют воду до появления помутнения (около 80 мл). При охлаждении выпадают кристаллы желтоватого цвета с $T_{пл}$ 242°C. Их отфильтровывают и сушат. Выход 8,1-8,2 г. (80% от теоретического).

Синтез пара-нитробензойной кислоты окислением пара-нитротолуола перманганатом калия



Описание методики:

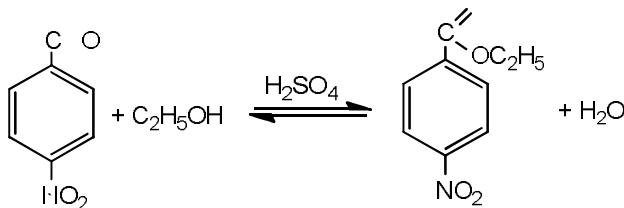
Реактивы: пара-нитротолуол 5 г, перманганат калия 15 г, соляная кислота, вода 180 мл, этанол 50 мл.

Посуда и оборудование: трехгорлая колба на 250 мл, обратный холодильник, термометр, мешалка и электромотор, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стакан на 200 мл.

В трехгорлую колбу, снабженную термометром, обратным холодильником, помещают 5 г пара-нитротолуола и 180 мл воды. В реакционную массу при 80°C дозируют в течение 2-х часов 15 г перманганата калия (1 г около 10 минут). К концу дозировки температуру доводят до 90-95°C. Смесь перемешивают до обесцвечивания раствора. По окончании реакции массу переливают в стакан, дают отстояться. Прозрачный слой сливают и осаждают соляной кислотой пара-нитробензойную кислоту. Остаточную двуокись марганца отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают водой, и промывные воды присоединяют к главному раствору для осаждения. Полученную пара-нитробензойную кислоту отфильтровывают и тщательно промывают на воронке водой.

Способ очистки смотри выше. Выход продукта составляет 6 г.

Синтез этилового эфира пара-нитробензойной кислоты



Серная кислота является катализатором, роль которого заключается в протонировании карбонильного кислорода: при этом карбонильный атом углерода становится более положительным, и более «уязвимым» по отношению к атаке нуклеофильного агента, которым является молекула спирта.

Описание методики:

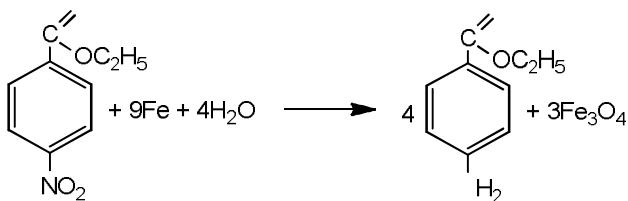
Реактивы: пара-нитробензойная кислота 16 г, этанол 70 мл, серная кислота ($\rho=1,84 \text{ г/см}^3$) 8г, карбонат натрия 15 г, соляная кислота 5-10 мл.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 250 мл, обратный холодильник, хлоркальциевая трубка, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 100, 250 мл.

В круглодонную шлифную колбу загружают 16 г сухой пара-нитробензойной кислоты, заливают 70 мл 96%-ного этанола и

добавляют 8 г концентрированной серной кислоты. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником, закрытым хлоркальциевой трубкой, в течение 3-х часов на водяной бане. Затем реакционную смесь охлаждают до 40°C, переливают в стакан на 250 мл, содержащий 70 мл воды, и нейтрализуют водным раствором соды (карбонат натрия 15 г и 40 мл воды). Выпавший при этом осадок этилового эфира пара-нитробензойной кислоты отфильтровывают, промывают водой, сушат. При необходимости очищают перекристаллизацией из этанола. Выход около 20 г (87% от теории), $T_{пл}$ 55°C. Непрореагировавшую пара-нитробензойную кислоту (возврат) выделяют обработкой фильтрата соляной кислотой до pH 2.

Синтез этилового эфира пара-аминобензойной кислоты (анестезин)



Описание методики:

Реактивы: чугунные или железные опилки 10 г, уксусная кислота 7 мл, этиловый эфир пара-нитробензойной кислоты 8 г, вода 20 мл, бензол или хлороформ 75 мл, этанол 25 мл.

Посуда и оборудование: трехгорлая колба на 100 мл, обратный холодильник, термометр, мешалка и электромоторчик, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 100, 200 мл.

В трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником, термометром и мешалкой, загружают 10 г чугунных опилок, 20 мл воды и 7 мл уксусной кислоты. Смесь нагревают до 70°C и перемешивают при этой температуре 15 мин. Затем, убрав обогрев, при перемешивании постепенно добавляют 8 г этилового эфира пара-нитробензойной кислоты. Реакция экзотермическая, и температура 70-80°C поддерживается за счет теплоты реакции и внешнего обогрева. После окончания дозировки продолжают перемешивание при этой температуре еще 2 часа. Затем массу охлаждают, переносят в

стакан и нейтрализуют по лакмусу раствором соды. Образовавшийся осадок отделяют фильтрованием, и из этого осадка обработкой 3 раза бензолом по 25 мл, извлекают анестезин. Бензольные вытяжки высушивают хлористым кальцием и отгоняют бензол. Полученный при этом технический анестезин очищают перекристаллизацией из 50%-ного этанола (на 1 г продукта 3 мл этанола) с добавлением активированного угля. Выход 80% от теоретического, $T_{пл}$ 90-92°C.

Новокаин – гидрохлорид β -диэтиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Очень легко растворим в воде, легко – в спирте, нерастворим в бензоле, эфире, хлороформе. $T_{пл}$ 154-156°C.

Растворы новокаина в щелочной среде легко гидролизуются. Химические свойства обусловлены наличием свободной аминогруппы и подверженного электрофильной атаке ароматического кольца (бромирование, нитрование, сульфирование).

Новокаин – местноанестезирующее средство. Обладает анальгезирующей и противошоковой активностью. Новокаин, являясь слабым основанием, взаимодействует с рецепторами мембранных натриевых каналов, блокирует ток ионов натрия, вытесняет кальций из рецепторов, расположенных на внутренней поверхности мембраны, и таким образом препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам. Новокаин вызывает обратимую потерю болевой и других видов чувствительности. Анестезирующее свойство новокаина проявляется быстро и действует кратковременно.

По сравнению с другими местными анестетиками (лидокаином, бупивакаином) новокаин обладает менее сильной анестезирующей активностью. В отличие от кокаина, новокаин явлений наркомании не вызывает. В связи с малой токсичностью и большой терапевтической широтой новокаин до сих пор имеет широкое применение в медицинской практике.

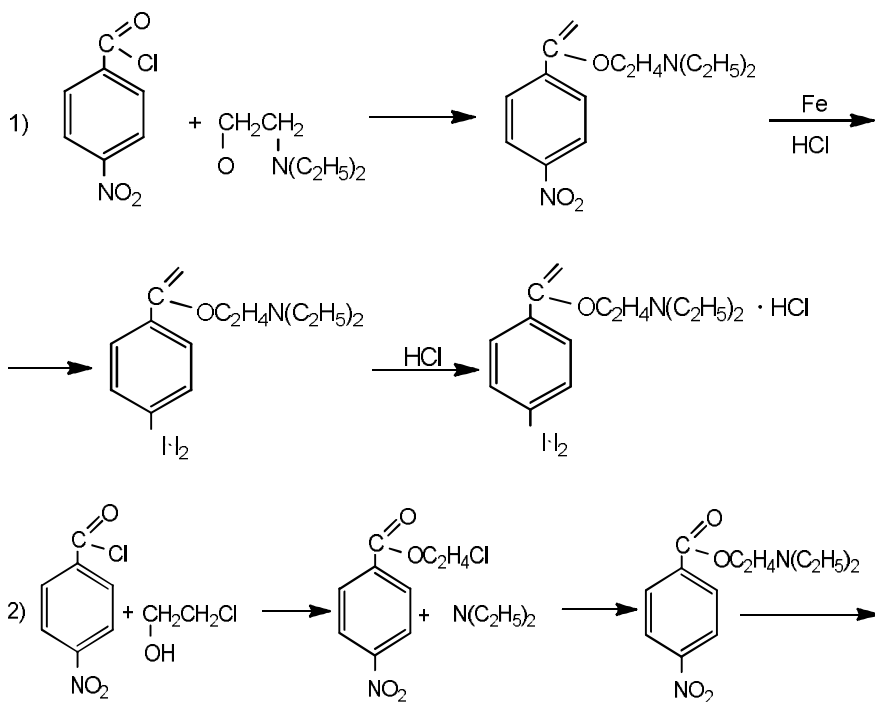
При всасывании и непосредственном введении в ток крови новокаин оказывает общее действие на организм: угнетающее действие на центральную нервную систему, уменьшает образование ацетилхолина, понижает возбудимость периферических холинореактивных систем, оказывает блокирующее действие на периферические ганглии (ганглиоблокирующее действие), уменьшает

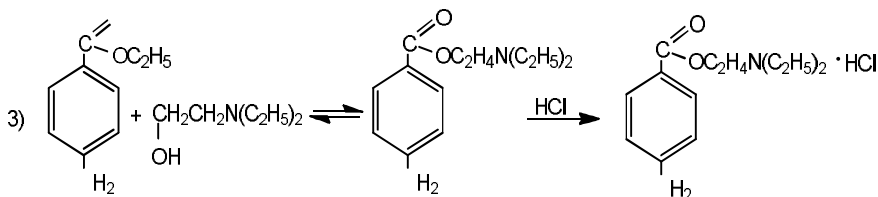
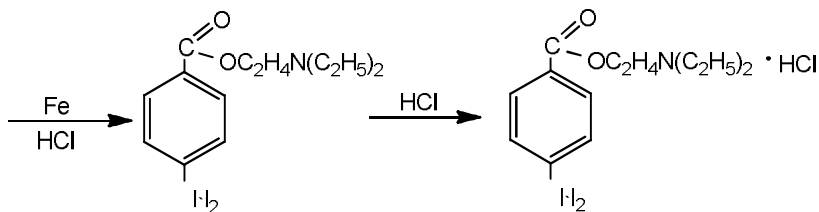
спазмы гладкой мускулатуры, нарушает нервно-мышечную проводимость (в больших дозах). Новокаин также оказывает гипотензивное и противоаритмическое действие. Противоаритмическое действие связано с увеличением эффективного рефрактерного периода, снижением возбудимости и автоматизма миокарда. Новокаин устраняет нисходящие тормозные влияния ретикулярной формации ствола мозга, угнетает полисинаптические рефлексy. В больших дозах может вызывать судороги.

Новокаин используют главным образом для инфильтрационной и спинномозговой анестезии, а также лечебных блокад и внутрикостной анестезии.

Новокаин является эталоном при сравнении и оценке свойств всех местноанестезирующих веществ. Например, кокаин обладает в 3 раза большей анестезирующей способностью, однако он в 16 раз токсичнее новокаина.

Существует несколько способов получения новокаина, отличающихся друг от друга применяемыми исходными веществами:

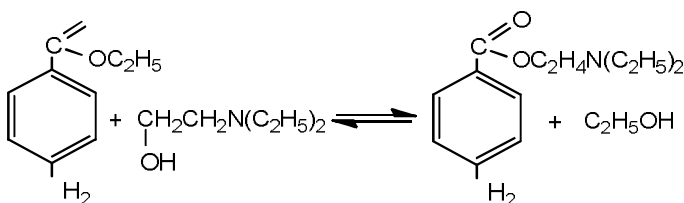




Второй способ требует применения высокого давления на стадии взаимодействия галоидалкильного производного с диэтиламином. Последний, третий способ основанный на переэтерификации анестезина, заложен в основу современного промышленного производства новокаина.

В лабораторных условиях может быть реализован один из двух способов – 1 и 3.

Синтез β-диэтиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты.



Описание методики:

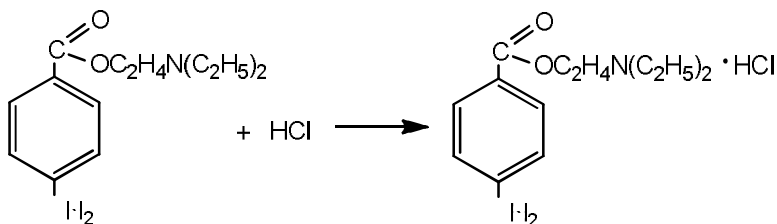
Реактивы: анестезин 12 г, β-диэтиламиноэтанол 18 г (ρ=0,86 г/см³), металлический натрий 0,02 г, вода 60 мл, соляная кислота 12 мл, гидроксид натрия 10 г, уголь активированный 1 г.

Посуда и оборудование: установка для перегонки под вакуумом с перегонной колбой емкостью 100 мл, стаканы на 50, 100, 200 мл, воронка Бюхнера, колба Бунзена, масляная баня.

В вакууме (40 мм рт. ст.) нагревают 18 г β-диэтиламиноэтанола и 12 г анестезина до 70-80°C. При этой температуре отгоняют примерно 2-2,5 мл β-диэтиламиноэтанола и прибавляют к реакционной смеси алкогольат натрия, приготовленный из 0,02 г металлического натрия и 0,6 г диэтиламиноэтанола. Наблюдается энергичное течение реакции с выделением этанола, который быстро отгоняют, повышая температуру бани постепенно до 90-100°C. Через 20 мин приступают к отгонке избыточного β-диэтиламиноэтанола при температуре 115-120°C и остаточном давлении 40-50 мм рт. ст. По окончании отгонки остаток растворяют в смеси 60 мл воды и 12 мл концентрированной соляной кислоты. Затем полученный раствор нейтрализуют 20%-ным раствором гидроксида натрия до pH 5,5-6,0, прибавляют 0,3 г активированного угля, перемешивают 15-20 мин и отфильтровывают.

К охлажденному до 15°C раствору при перемешивании приливают 20%-ный раствор гидроксида натрия до pH 9,5-10. Выделившееся основание фильтруют, промывают водой. Выход около 9,0 г (60% от теоретического), $T_{пл}$ 51°C.

Синтез гидрохлорида β-диэтиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты (новокаин)



Описание методики:

Реактивы: β-диэтиламиноэтиловый эфир пара-аминобензойной кислоты 9 г, соляная кислота 17%-ная 10 мл, гидросульфит натрия 0,02 г, активированный уголь 0,05 г, насыщенный раствор поваренной соли (NaCl) 11 мл, изопропиловый спирт 10 мл, лед или снег – 1,0 кг.

Посуда и оборудование: стакан на 100 мл, термометр, электромотор, стеклянная мешалка, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

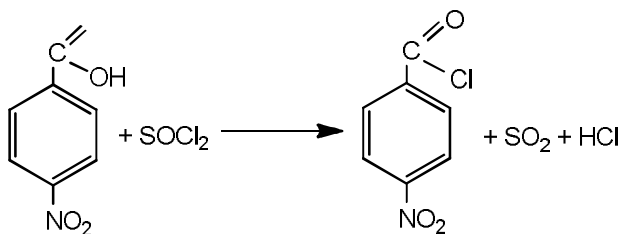
В 10 мл 17%-ной соляной кислоте растворяют 9 г β-диэтиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты. Полученный

раствор должен иметь pH 5,5-6,0. Реакционную массу нагревают до 60-65°C и при этой температуре обрабатывают 0,02 г гидросульфита натрия и 0,05 г активированного угля, перемешивают 20 мин и фильтруют. К фильтрату при 40-45°C и перемешивании прибавляют 11 мл насыщенного раствора поваренной соли и охлаждают до 10-12°C. Выпавший новокаин отфильтровывают и сушат. Выход 4,4г (42% от теоретического), $T_{пл}$ 151-152°C. С целью очистки сырец перекристаллизовывают из этанола или 50%-ного изопропилового спирта. $T_{пл}$ очищенного новокаина 154-156°C.

Синтез новокаина из хлорангида пара-нитробензойной кислоты

Синтез осуществляется в четыре стадии с выделением на каждой стадии промежуточного продукта. Методика каждой стадии представлена ниже.

Синтез хлорангида пара-нитробензойной кислоты



Описание методики:

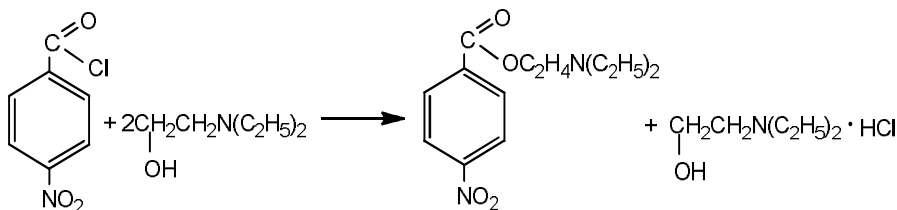
Реактивы: пара-нитробензойная кислота 16,7 г, тионилхлорид 36 мл ($\rho=1,68 \text{ г/см}^3$), бензол 20 мл.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 100 мл, обратный холодильник, термометр, электромотор, стеклянная мешалка, прямой холодильник, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стакан на 200 мл.

В круглодонную колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещают 36 мл тионилхлорида и 16,7 г пара-нитробензойной кислоты. Реакционную смесь нагревают до кипения (80-85°C) и кипятят в течение 3 ч. Затем меняют обратный холодильник на прямой и отгоняют избыток тионилхлорида. Остаток,

представляющий собой хлорангидрид пара-нитробензойной кислоты при снижении температуры до 55-57°C застывает. Продукт перекристаллизовывают из 20 мл бензола. Выход 16 г (86%), $T_{пл}$ 51-53°C.

Синтез диэтиламиноэтилового эфира пара-нитробензойной кислоты



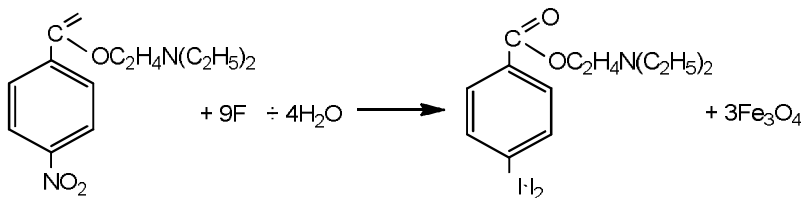
Описание методики:

Реактивы: хлорангидрид пара-нитробензойной кислоты 8,1 г, диэтиламиноэтанол 12 мл, бензол безводный 24 мл.

Посуда и оборудование: круглодонная, одnogорлая колба на 100 мл, обратный холодильник, электромотор, стеклянная мешалка, воронка Бюхнера, колба Бунзена, установка для перегонки.

Хлорангидрид пара-нитробензойной кислоты в количестве 8,1 г и 12 мл диэтиламиноэтанола растворяют в 24 мл безводного бензола. Нагревают 3 ч с обратным холодильником при кипении, далее массу охлаждают до 15-20°C. После охлаждения реакционной массы, выпавший осадок гидрохлорид диэтиламиноэтанола фильтруют, промывают бензолом. После отгонки бензола из маточника выделяется диэтиламиноэтиловый эфир пара-нитробензойной кислоты представляющий собой бесцветную жидкость. Выход 8,6 г (74% от теоретического).

Синтез диэтиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты



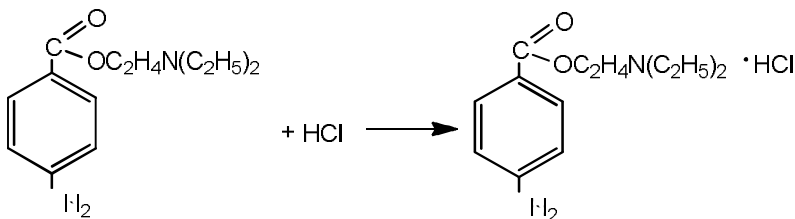
Описание методики:

Реактивы: железные или чугунные опилки 20 г, диэтиламиноэтиловый эфир пара-нитробензойной кислоты 11 г, уксусная кислота 5 мл, сода 5 г, бензол 150 мл, прокаленный сульфат магния 30 г.

Посуда и оборудование: трехгорлая колба на 100 мл, обратный холодильник, термометр, электромотор, стеклянная мешалка, воронка Бюхнера, колба Бунзена, установка для перегонки, стакан на 100 мл.

В реактор, снабженный обратным холодильником и термометром, загружают 20г железных опилок, 20 мл воды и 5 мл уксусной кислоты. Смесь нагревают и при 70°C перемешивая выдерживают 10 мин. Затем, энергично перемешивая, постепенно добавляют 11 г диэтиламиноэтилового эфира пара-нитробензойной кислоты, поддерживая данную температуру. По окончании дозировки дают 2-х часовую выдержку при 75°C. Далее массу охлаждают, переливают в стакан и нейтрализуют по лакмусу раствором соды. Выделившееся при этом свободное основание новокаина извлекают бензолом три раза по 50 мл. Бензольные вытяжки высушивают сульфатом магния, затем отгоняют бензол. Остаток представляет собой основание новокаина с $T_{пл}$ 51°C. Выход 7 г (70% от теоретического).

Синтез гидрохлорида β -диэтиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты (новокаин)

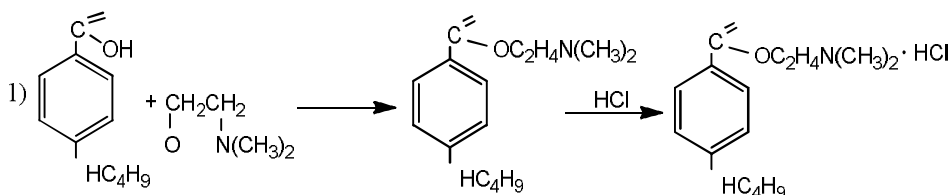


Синтез гидрохлорида β -диэтиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты (новокаина) осуществляется аналогично синтезу представленному на стр. 38 данного пособия.

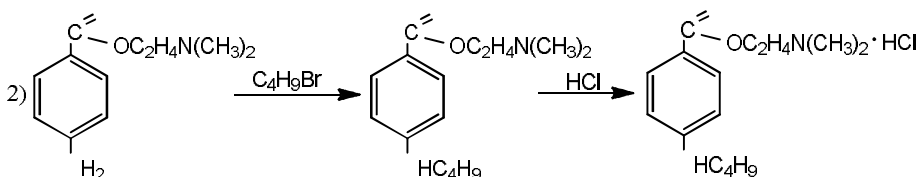
Дикаин – гидрохлорид β -диметиламиноэтилового эфира пара-бутиламинобензойной кислоты представляет собой белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде (1:10), спирте (1:6), трудно растворим в хлороформе, нерастворим в эфире, $T_{пл}$ 147-150°C. Дикаин – сильное местноанестезирующее средство,

значительно превосходящее по активности новокаин (в 15 раз), но обладающее высокой токсичностью (в 10 раз токсичнее новокаина).

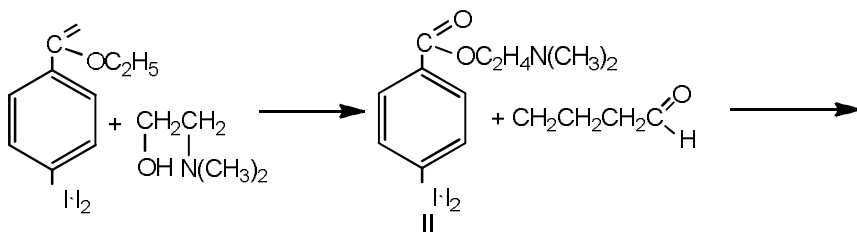
Дикаин используют только для поверхностной анестезии, он хорошо всасывается через слизистые оболочки. Применяется для местной анестезии в офтальмологической и оториноларингологической практике. Дикаин может быть получен этерификацией пара-бутил-аминобензойной кислоты β-диметиламиноэтанолом:

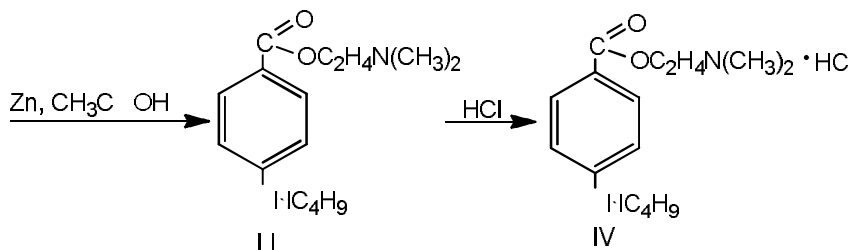


и также N-бутированием β-диметиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты:



Для синтеза дикаина в лаборатории мы выбрали второй метод. По этому методу анестезин (I) путем переэтерификации превращается в β-диметиламиноэтиловый эфир пара-аминобензойной кислоты (II), который при восстановительном аминировании масляным альдегидом в присутствии цинковой пыли и уксусной кислоты образует (III), последний превращается в дикаин (IV):





Синтез гидрохлорид β -диметиламиноэтилового эфира пара-бутиламинобензойной кислоты (дикаина) осуществляется в две стадии.

β -Диметиламиноэтиловый эфир пара-аминобензойной кислоты (II)

Описание методики:

Реактивы: Этиловый эфир пара-аминобензойной кислоты 12 г, β -диметиламиноэтанол 28,8 г, гидроксид натрия 0,05 г, диметиламиноэтанол 1 мл, 31%-ный раствор соляной кислоты 9,6 г, вода 48 мл, 20%-ный раствор гидроксида калия 2-3 г, гидросульфит натрия 0,02 г, активированный уголь 0,03 г, 20%-ный раствор гидроксида натрия 16-18 г, изопропанол 80%-ный 10 мл.

Посуда и оборудование: установка для вакуум перегонки, термометр, стеклянная мешалка, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 100 мл.

Этиловый эфир пара-аминобензойной кислоты (анестезин) в количестве 12 г и 28,8 г β -диметиламиноэтанола нагревают при вакууме 40-60 мм рт. ст. (5,33 - 8,0 кПа) до 65°C. При этой температуре начинают отгонку диметиламиноэтанола. После отгонки 3,5-5,0 г диметиламиноэтанола в реакционную колбу засасывают с помощью вакуума свежеприготовленный раствор 0,05 г натрия в 1 мл диметиламиноэтанола. При этом начинается отгонка этилового спирта, давление растет до 720 мм рт. ст., температура к концу отгонки этанола доводится до 110°C. Далее полностью отгоняют диметиламиноэтанол, и горячую реакционную массу растворяют в смеси 9,6 г 31%-ной соляной кислоты и 48 мл воды. К кислому (по Конго) раствору при перемешивании добавляет 2-3 г 20%-ного раствора гидроксида калия до pH 5,5-5,0, затем 0,02 г гидросульфита

натрия и 0,03 г активированного угля. Через 6 ч смесь фильтруют, полученный раствор при 8-10°C и перемешивании обрабатывают 16-18 г 20%-ного раствора гидроксида натрия до pH 9-10. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 10 мл 80%-ного изопропанола с добавлением активированного угля, получают 6,8 г (II), из маточника выделяют еще 0,6 г (II). Общий выход 7,4 г (49% в пересчете на продукт I).

Гидрохлорид β -диметиламиноэтилового эфира пара-бутиламинобензойной кислоты (IV)

Описание методики:

Реактивы: толуол безводный 27 мл, β -диметиламиноэтиловый эфир пара-аминобензойной кислоты 6 г, цинковая пыль 6 г, уксусная кислота 8,6 г, масляный альдегид 2,8 г, 30%-ный гидроксид натрия, 1%-ный раствор соляной кислоты, соляная кислота 0,2 г, гидросульфит натрия 12 мл, активированный уголь 0,12 г, насыщенный раствор хлорида натрия, этанол 5 г.

Посуда и оборудование: трехгорлая колба на 100 мл, термометр, электромотор, стеклянная мешалка, капельная воронка, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 100 мл.

В нагретую до кипения смесь 21 мл безводного толуола, 6 г β -диметиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты и 6 г цинковой пыли в течение 4 ч при перемешивании приливают смесь 6,8 г уксусной кислоты и 2,8 г масляного альдегида. При этом температура кипения снижается до 90-92°C. После прибавления бутилирующей смеси приливают еще 1,8 г уксусной кислоты и продолжают нагревать в течение 2 ч при 86-92°C. Затем приливают 6 мл толуола, перемешивают 15 мин, толуольный раствор (III) отделяют, а шлам экстрагируют при 70°C безводным толуолом (5x3 мл). Объединенные толуольные экстракты обрабатывают при перемешивании 30%-ным раствором гидроксида натрия до pH 10-11, выдерживают 6 ч и толуольный раствор (III) отфильтровывают с осадка. Осадок экстрагируют 5 мл толуола. Объединенные толуольные растворы промывают водой (3x8 мл) до исчезновения щелочной реакции по фенолфталеину, а затем обрабатывают 1%-ной соляной кислотой до нейтральной реакции водного слоя. После перемешивания и отстаивания водный раствор сливают, а толуольный раствор экстрагируют 3 раза: первый – 4 мл воды и 0,2 г соляной кислоты, последующие – 2 мл воды. Полученный водный раствор (IV),

имеющий pH 3-4, перемешивают при 70°C до исчезновения запаха толуола, затем обрабатывают 12 мл гидросульфита натрия, 0,12 г угля и фильтруют. При перемешивании к фильтрату приливают горячий насыщенный раствор хлорида натрия в количестве 50% от объема раствора (IV), перемешивают 10-15 мин и оставляют кристаллизаться на 20 ч при 8-10°C. Выпавший осадок (IV) фильтруют, промывают охлажденной до 2-4°C водой, сушат.

Для получения фармакопейного (IV) 6 г технического продукта кристаллизуют из 5 г этанола. Выход 5,34 г (32% в пересчете на продукт I), $T_{пл}$ 147°C.

1.4. Лекарственные вещества – производные ацетанилида

Ацетанилид был первым производным анилина, у которого случайно обнаружились болеутоляющие и жаропонижающие свойства. Ацетанилид применялся в медицинской практике как жаропонижающее средство под названием антифебрин. Но его токсические эффекты, самым опасным из которых был цианоз вследствие метгемоглобинемии, привели к поиску менее токсичных производных анилина. Х.Н. Морсе синтезировал парацетамол в университете Джонса Хопкинса в реакции восстановления паранитрофенола оловом в ледяной уксусной кислоте уже в 1877 году, но только в 1887 году клинический фармаколог Джозеф фон Меринг испытал парацетамол на пациентах. Парацетамол затем был отвергнут в пользу фенацетина, так как думали, что он обладает некоторой способностью вызывать метгемоглобинемию. Внедрённый в медицину Генрихом Дрезером в 1899 году, фенацетин был популярен на протяжении многих десятилетий, особенно в широко рекламируемой безрецептурной «микстуре от головной боли», обычно содержащей фенацетин, аминопириновое производное аспирина, кофеин, а иногда и барбитураты.

Полвека результаты работ Меринга не вызывали сомнений, пока две команды исследователей из США не проанализировали метаболизм ацетанилида и парацетамола. В 1947 году Дэвид Лестер и Леон Гринберг обнаружили убедительные доказательства, что парацетамол является одним из основных метаболитов ацетанилида в крови человека и по результатам последующих исследований они сообщили, что большие дозы парацетамола, которые получали белые

крысы, не вызывают метгемоглобинемии. Установили, что он обладает столь же эффективным болеутоляющим эффектом, как и его предшественник.

Производными ацетанилида являются также лекарственные препараты – лидокаин и тримекаин, которые будут описаны ниже.

Парацетамол – это белый или белый с кремовым или розовым оттенками кристаллический порошок. Легко растворим в спирте, трудно в холодной воде.

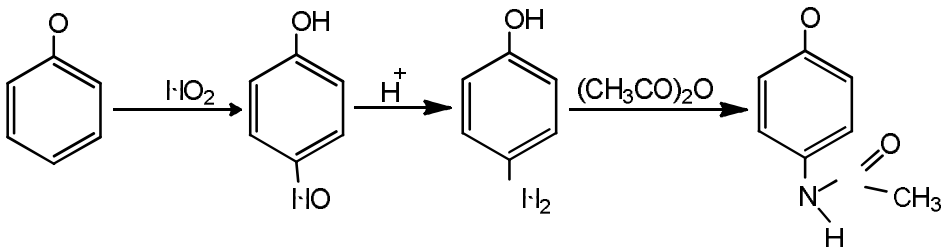
Парацетамол обладает жаропонижающим, болеутоляющим и противовоспалительным свойствами. Основными преимуществами парацетамола является невысокая токсичность, малая способность вызывать образование метгемоглобина. При длительном применении и больших дозах парацетамол может вызывать и побочные действия: нефротоксическое и гепатотоксическое. Парацетамол всасывается в верхних отделах кишечника, метаболизируется в печени, выводится в основном почками.

Применение парацетамола противопоказано при болезни почек и при беременности. Применяя парацетамол, следует следить за функцией печени, состоянием кроветворной системы, аллергическими реакциями.

В настоящее время широко пользуются парацетамолом и содержащими его комбинированными лекарственными формами (с ацетилсалициловой кислотой, анальгином, кофеином, кодеином и др.).

Парацетамол применяется при невралгии, головной и зубной болях, воспалительных процессах.

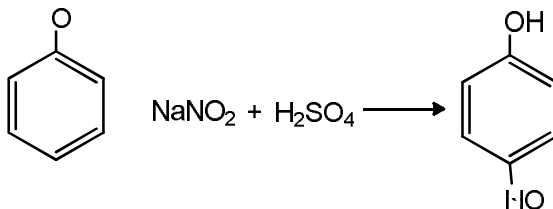
Синтез пара-ацетиламинофенола (парацетамола). Анализ научно-технической литературы показал, что наиболее простым и технически доступным является синтез парацетамола из пара-нитрофенола. Однако существенным недостатком описанных в литературе превращений для получения парацетамола является использование в качестве исходного материала труднодоступного пара-нитрофенола, который получают нитрованием фенола с выходом менее 30%. Более доступным сырьем для синтеза парацетамола может быть пара-нитрозифенол, который получают нитрозированием фенола с выходом более 80%. Синтез парацетамола в лабораторий осуществляется в три стадии:



Синтез пара-нитрозофенола.

Пара-нитрозофенол представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, хорошо растворимое в органических растворителях и умеренно растворимое в воде. Нитрозофенолы токсичны; вызывают дерматиты.

Синтез пара-нитрозофенола заключается в нитрозировании фенола нитритом натрия в минеральных кислотах:



Описание методики:

Реактивы: фенол 14 г, вода 375 мл, гидроксид натрия 5,3 г, нитрит натрия 10,5 г, концентрированная серная кислота 30 мл.

Посуда и оборудование: колба коническая широкогорлая на 1000 мл, круглодонная колба 150 мл, термометр, стеклянная мешалка, капельная воронка, баня водяная, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 100 мл.

В 150 мл воды растворяют 5,3 г едкого натрия и при перемешивании добавляют 12 г фенола. Отдельно в конической колбе растворяют 10,5 г нитрита натрия в 150 мл воды. В другой колбе растворяют 30 г концентрированной серной кислоты в 75 мл воды. После этого раствор фенолята натрия смешивают с раствором нитрита натрия (если смесь получается мутной, её фильтруют). Полученную смесь и разбавленный раствор серной кислоты охлаждают до 0°C (льдом с солью или снегом).

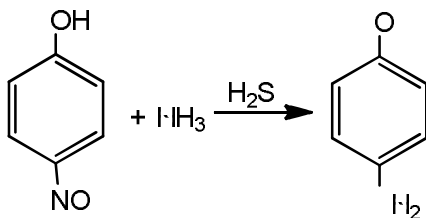
Затем колба устанавливается в бане со льдом. Вначале в неё заливают смесь растворов фенолята натрия и нитрита натрия, промывают капельную воронку небольшим количеством холодной воды и наполняют её раствором серной кислоты. Через раствор в колбе равномерно пропускают двуокись углерода, включают мешалку и при температуре не выше 0°C начинают медленно прикапывать серную кислоту в течение 1 часа. По окончании дозирования кислоты смесь перемешивают ещё 2 часа. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 3 раза ледяной водой. Пара-нитрозофенол сразу же пускают на следующую стадию восстановления (нельзя сушить и хранить – происходит осмоление). Выход 11 г (71% от теоретического). $T_{пл}$ 125-126°C.

Синтез пара-аминофенола

Пара-аминофенол представляет собой белые кристаллы с $T_{пл}$ 186°C. При 0°C 1 г пара-аминофенола растворяется в 90 г воды или в 22 г спирта. Хорошо растворим в горячей воде и спирте, не растворим в бензоле и хлороформе. Сильный восстановитель, легко окисляется кислородом воздуха, особенно в щелочных растворах. С кислотами и щелочами образует соли. Пара-аминофенол используется в фотографии в качестве проявляющего вещества, дающего малую вуаль.

Пара-аминофенол получают восстановлением пара-нитрофенола или электрическим восстановлением нитробензола.

Впервые получен немецкими химиками А. Байером и Г. Каро в 1874.



Описание методики:

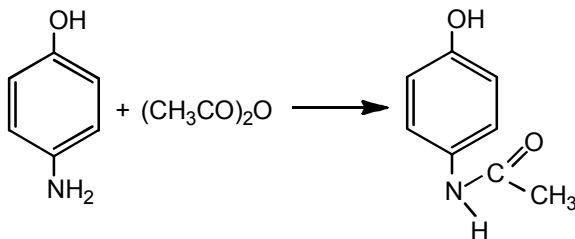
Реактивы: 25%-ный раствор аммиака 105 мл, сероводород, пара-нитрозофенол 11 г, соляная кислота, активированный уголь, сульфит натрия, бисульфит натрия.

Посуда и оборудование: колба коническая на 250 мл, две согнутые под прямым углом стеклянные трубки, аппарат Киппа, термометр, воронка с обогревом для фильтрации, баня водяная, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 100 мл.

Коническую колбу снабжают термометром, двумя согнутыми под прямым углом стеклянными трубками: одна из них доходит почти до дна колбы, другая чуть выступает из пробки. В колбу заливают 105 мл 25%-ного раствора аммиака и при температуре не выше 50°C начинают дозировать пара-нитрозофенол. После добавления всего количества пара-нитрозофенола, доходящую до дна трубку соединяют с аппаратом Киппа и пропускают через раствор сероводород. Происходит экзотермическая реакция. Температура реакционной массы не должна превышать 50°C. Жидкость вначале мутнеет (выделяется сера), затем сера растворяется и выделяется кристаллический пара-аминофенол. Скорость пропускания сероводорода нужно регулировать так, чтобы восстановление закончилось за 15 мин. По окончании насыщения сероводородом раствор оставляют на несколько часов при 0°C. Осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают ледяной водой, сушат на воздухе и получают около 8 г пара-аминофенола (содержит около 2% серы).

Для очистки сырой пара-аминофенол растворяют (слегка подогревая) в небольшом избытке разбавленной соляной кислоты, отфильтровывают нерастворимую серу. Фильтрат нагревают до кипения с активированным углем, а к кипящей жидкости осторожно добавляют раствор сульфита натрия до слабощелочной реакции (до pH 8), после чего фильтруют через воронку с обогревом. Фильтрат должен быть бесцветным или светло-желтым. Его оставляют на несколько часов при 0°C. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают ледяной дистиллированной водой, содержащей немного бисульфита натрия. Пара-аминофенол сушат на воздухе (лучше в атмосфере CO₂). Продукт имеет вид белых пластинок или игл с T_{пл} 184-185°C. Выход 9 г (80-90% от теоретического).

Синтез пара-ацетиламинофенола



Описание методики:

Реактивы: пара-аминофенол 5 г, вода 65 мл, уксусный ангидрид 6 г, этиловый спирт 20 мл.

Посуда и оборудование: колба коническая на 100 мл, стеклянная мешалка, электромотор, термометр, воронка с обогревом для фильтрации, баня водяная, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 100 мл.

К взвеси 5 г пара-аминофенола в 15 мл воды, помещенной в коническую колбу, приливают 6 г уксусного ангидрида. Смесь нагревают на водяной бане до полного растворения пара-аминофенола, примерно 10-15 минут. Затем содержимое колбы охлаждают, и выделившийся пара-ацетиламинофенол отфильтровывают на воронке Бюхнера. осадок промывают небольшим количеством холодной воды, сушат. Очистку парацетамола можно производить перекристаллизацией из разбавленного (40-45%) этилового спирта или воды. На 1 г продукта – 5 мл воды и 2 мл спирта. Растворяют при кипении с небольшим количеством активированного угля. Затем реакцию массу отфильтровывают на воронке с обогревом, фильтрат охлаждают и отсасывают кристаллы пара-ацетиламинофенола на воронке Бюхнера. Сушат на фильтровальной бумаге на воздухе. Выход 6,5 г (87% от теоретического). $T_{\text{пл}}$ 168-169°C.

Лидокаин – гидрохлорид 2,6-диметил-N-диэтиламиноацетанилида представляет собой белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, этаноле, ацетоне, нерастворим в эфире, $T_{\text{пл}}$ 125-130°C с незначительным разложением.

По химической структуре лидокаин относится к производным ацетанилида. В отличие от новокаина он медленнее метаболизируется в организме и действует продолжительнее и сильнее. Он не является антагонистом сульфаниламидных препаратов и может применяться больными, получающими сульфаниламиды.

Наряду с местноанестезирующей активностью лидокаин обладает выраженными антиаритмическими свойствами. При местном применении на слизистых оболочках лидокаин всасывается в разной степени, в зависимости от дозы и места нанесения. Скорость перфузии в слизистой оболочке влияет на всасывание.

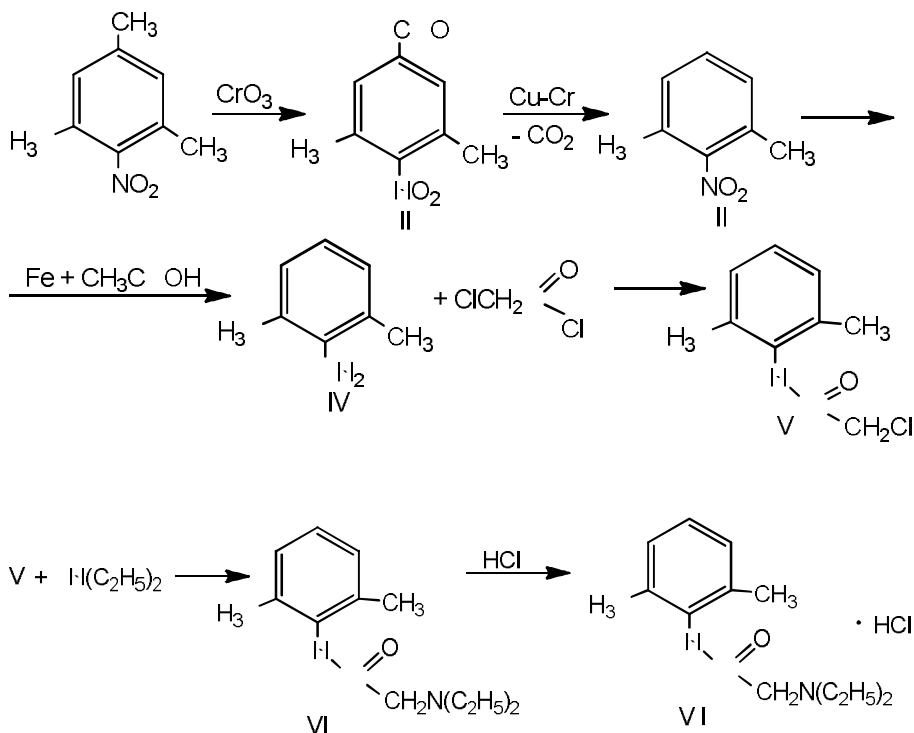
Лидокаин хорошо всасывается из дыхательных путей, что требует осторожности и предупреждения возможности введения в токсических дозах.

Лидокаин – сильное местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии. В малых концентрациях (до 0,5%) он существенно не отличается по токсичности от новокаина.

Для местной анестезии растворы лидокаина применяют парентерально и местно. В качестве местноанестезирующего средства лидокаин применяют для следующих целей: для инфильтрационной анестезии при аппендэктомии, грыжесечении и других хирургических вмешательствах; для проводниковой анестезии в стоматологии, хирургии конечностей и др.; для блокады нервных сплетений; для эпидуральной и спинальной анестезии при операциях на органах малого таза, нижних конечностей и др.; для терминальной анестезии слизистых оболочек в урологии, офтальмологии, стоматологии, а также при различных хирургических операциях и процедурах, при бронхоскопии и пр.

В качестве антиаритмического средства лидокаин применяют для лечения и профилактики желудочковых аритмий (экстрасистолия, тахикардия, для профилактики фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда), при гликозидной интоксикации, наркозе.

Наиболее приемлемым для лабораторных условий методом получения лидокаина является его синтез из нитромезитилена:



Получение лидокаина осуществляется в несколько стадий:

Синтез 3,5-диметил-4-нитробензойной кислоты (II).

Описание методики:

Реактивы: нитромезитилен (I) 40 г, ледяная уксусная кислота 500 мл, вода 80 мл, хромовый ангидрид 28 г, раствор гидроксида натрия, этиловый спирт 15 мл.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 1000 мл, стеклянная мешалка, электромотор, термометр, баня водяная, установка для перегонки с водяным паром, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 100 мл.

К нагретому до 95-98°C раствору 40 г (I) в 100 мл ледяной уксусной кислоты в течение 1 ч прибавляют 28 г хромового ангидрида в 400 мл ледяной уксусной кислоты и 80 мл воды и перемешивают 5 ч. Затем смесь выливают в ледяную воду, подщелачивают раствором

гидроксида натрия до pH 10 и остаток (I) отгоняют с водяным паром. Реакционную массу подкисляют по Конго, выделившуюся 3,5-диметил-4-нитробензойную кислоту отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход продукта составляет 6,2г (II) (43,5% от теоретического), $T_{пл}$ 215°C.

Синтез 2,6-диметил-нитробензола (III)

Описание методики:

Реактивы: 3,5-диметил-4-нитробензойная кислота (II) 11,8 г, медно-хромовый катализатор 0,5 г, порошок меди 0,15 г, свежеперегнанный хиолин 30 мл, разбавленная соляная кислота, эфир 50 мл, хлористый кальций.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 100 мл, стеклянная мешалка, электромотор, термометр, баня водяная, установка для перегонки с водяным паром, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 100 мл.

Смесь 11,8 г (II), 0,5 г медно-хромового катализатора, 0,15 г порошка меди и 30 мл перегнанного хиолина нагревают 4 ч при 230-240°C. Затем реакционную смесь охлаждают, подкисляют по Конго разбавленной (1:1) соляной кислотой и отгоняют с водяным паром. Дистиллят экстрагируют эфиром, экстракт высушивают хлористым кальцием, эфир отгоняют, а остаток перегоняют. Получают 5,05 г (III) Выход составляет 54,5% от теоретического, $T_{пл}$ 223°C (при 754 мм рт. ст.).

Синтез 2,6-диметиланилина (IV)

Описание методики:

Реактивы: 2,6-диметилнитробензол (III) 5 г, уксусная кислота 20 мл, вода 10 мл, железные стружки 5 г, раствор соды, эфир 50 мл, поваренная соль, поташ.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 100 мл, стеклянная мешалка, электромотор, термометр, баня масляная, установка для перегонки с водяным паром, стаканы на 100 мл.

Смесь 5 г (III), 20 мл уксусной кислоты и 10 мл воды нагревают до 95-98°C и в течение 4 ч при перемешивании прибавляют 5 г железных стружек. Затем реакционную массу нагревают при 105-110°C ещё 2 ч, охлаждают до 20°C. Реакционную массу подщелачивают содой и перегоняют с водяным паром. Дистиллят

насыщают поваренной солью и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт высушивают поташом, фильтруют и эфир отгоняют. После перегонки получают 3,52 г продукта (IV) с выходом 88% от теоретического, $T_{\text{кип}}$ 212-213°C (737 мм рт. ст.).

Синтез 2,6-диметил-N-хлорацетанилида (V)

Описание методики:

Реактивы: 2,6-диметиланилин (IV) 11,3 г, ледяная уксусная кислота 80 мл, хлорацетилхлорид 12 г, уксуснокислый натрий 31 г, вода 130 мл.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 250 мл, стеклянная мешалка, электромотор, термометр, баня ледяная, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 100 мл.

Раствор 11,3 г (IV) в 80 мл ледяной уксусной кислоты охлаждают до 10°C и прибавляют 12 г хлорацетилхлорида, 31 г уксуснокислого натрия в 130 мл воды и перемешивают 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 14 г продукта (V). Выход составляет 73% от теоретического, $T_{\text{пл}}$ 147-148°C.

Синтез 2,6-диметил-N-диэтиламиноацетанилида (VI)

Описание методики:

Реактивы: 2,6-диметил-N-хлорацетанилид (V) 21 г, безводный бензол 60 мл, диэтиламин 20 г.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 150 мл, стеклянная мешалка, электромотор, термометр, баня водяная, воронка Бюхнера, колба Бунзена, установка для вакуумной перегонки, стаканы на 100 мл.

Смесь 21 г (V) 60 мл безводного бензола и 20 г диэтиламина нагревают в автоклаве 5 ч при 90-100°C. Затем массу охлаждают, гидрохлорид диэтиламина отфильтровывают и промывают бензолом. От фильтрата отгоняют бензол, остаток перегоняют в вакууме. Получают 13 г продукта (VI) выход которого составляет 80% от теоретического, $T_{\text{кип}}$ 167°C (при 4 мм рт. ст.).

Синтез гидрохлорида 2,6-диэтиламиноацетанилида (VII)

Описание методики:

Реактивы: 2,6-диметил-N-диэтиламиноацетанилид (VI) 34 г, эфир 300 мл, хлористый водород 5,5 г, который получают взаимодействием хлорида натрия с концентрированной серной кислотой, безводный этанол 17 мл, ацетон 250 мл.

Посуда и оборудование: Термометр, баня ледяная, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 500 мл.

Растворяют 34 г VI в 200 мл эфира, охлаждают до 0°C и добавляют 5,5 г хлористого водорода в 17 мл безводного этанола при температуре не более 20°C. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из 250 мл ацетона. Получают 25 г (VII). К фильтрату прибавляют 100 мл безводного эфира и получают дополнительно 11 г (VII). Общий выход 36 г (93% от теоретического), T_{пл} 127-129°C.

Тримекаин – гидрохлорид 2,4,6-триметил-N-диэтиламиноацетанилида представляет собой белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок, легко растворим в воде, спирте, нерастворим в эфире, T_{пл} 136-139°C,

По химической структуре и фармакологическим свойствам тримекаин близок к лидокаину.

Тримекаин является местноанестезирующим средством, вызывает быстро наступающую, глубокую, продолжительную инфильтрационную, проводниковую, перидуральную, спинномозговую, а также поверхностную анестезию. Обладает также антиаритмическим влиянием.

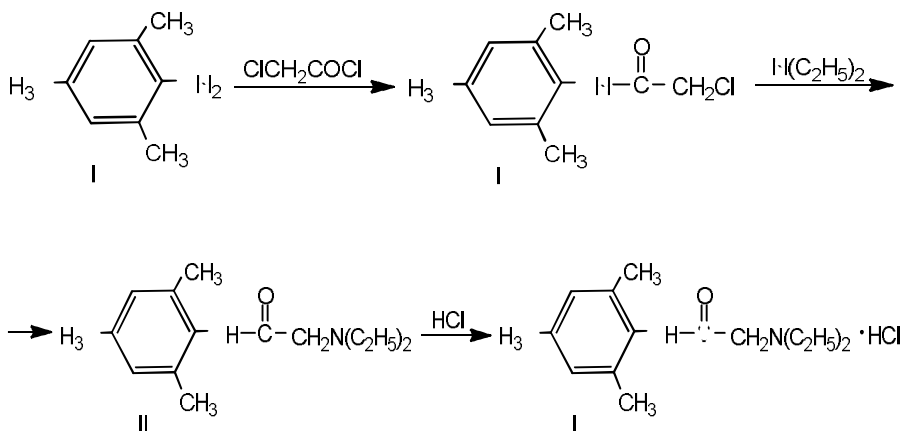
Являясь активным местноанестезирующим средством, тримекаин действует эффективнее и продолжительнее, чем новокаин в три раза. Относительно мало токсичен, не оказывает раздражающего действия.

Тримекаин назначают также в качестве антиаритмического средства. Механизм действия заключается в его стабилизирующем влиянии на клеточные мембраны миокарда. Применяют при желудочковой экстрасистолии и тахикардии, особенно в острой фазе инфаркта миокарда. Однако в этом отношении тримекаин менее эффективен, чем лидокаин.

Тримекаин обычно хорошо переносится; при передозировке может быть резкое снижение артериального давления и развитие коллапса, головная боль, головокружение, сонливость и др.

Препарат противопоказан тем, у кого проблемы с сердцем, например, при синдроме слабости синусного узла, атриовентрикулярной блокаде, выраженной брадикардии, кардиогенном шоке, патологии печени.

Синтез тримекаина осуществляется из 2,4,5-триметиланилина (I), который при взаимодействии с хлорацетилхлоридом образует 2,4,6-триметил-N-хлорацетанилид (II) и далее при обработке диэтиламиноом превращается в 2,4,6-триметил-N-диэтиламиноацетанилид (III). При действии на (III) хлористым водородом получают тримекаин (IV):



Получение тримекаина осуществляется в три стадии.

Синтез 2,4,6-триметил-N-хлорацетанилида (II)

Описание методики:

Реактивы: 2,4,5-триметиланилин (I) 54 г, безводный толуол 157 г, хлоруксусная кислота 47,2 г, хлорокись фосфора 25,7 г, вода 100 мл.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 500 мл, стеклянная мешалка, электромотор, термометр, бани водяная, масляная, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 100 мл.

В 157 г безводного толуола вносят 47,2 г хлоруксусной кислоты и 25,7 г хлорокиси фосфора. Смесь нагревают 4 ч при 70°C и 4 ч при 90°C. Затем охлаждают до 20-25°C, приливают 54 г 2,4,6-триметиланилина, нагревают до температуры 105-110°C и выдерживают 3 ч. Реакционную массу сливают со смолистого нижнего слоя, охлаждают до 10-15°C, отфильтровывают выпавший хлорацетанилид (II) и промывают толуолом, нижний смолистый слой растворяют при температуре 70-80°C в 100 мл воды и охлаждают до 10-15°C. При этом выпадает дополнительное количество продукта (II). Получают 79,5г продукта (II) с выходом 94% от теоретического. $T_{пл}$ 178-179 °C.

Синтез 2,4,6-триметил-N-диэтиламиноацетанилида (III)

Описание методики:

Реактивы: 2,4,6-триметил-N-хлорацетанилид (II) 53 г, безводный толуол 165 мл, диэтиламин 4,5 г, 6%-ный раствор соляной кислоты 250 мл, активированный уголь 1,5 г, 40%-ный раствор гидроксида натрия 35 мл.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 500 мл, стеклянная мешалка, электромотор, термометр, баня масляная, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стаканы на 100 мл.

Смесь 53 г (II) и 4,5 г диэтиламина в 165 мл толуола кипятят 3 ч на масляной бане. Затем охлаждают и отфильтровывают выделившийся гидрохлорид диэтиламина. Толуольный раствор промывают водой (2x125 мл) и 6%-ной соляной кислотой. Кислый водный раствор обрабатывают при 50-60°C 1,5 г активированного угля, фильтруют, охлаждают до 10-12°C и подщелачивают 40%-ным раствором едкого натра до pH 10 (около 35 мл). Выделившееся маслянистое вещество при охлаждении кристаллизуется. Получают 56 г (III), (90% от теоретического), $T_{пл}$ 46-47°C.

Синтез гидрохлорида 2,4,6-триметил-N-диэтиламиноацетанилида – тримекаина (IV)

Описание методики:

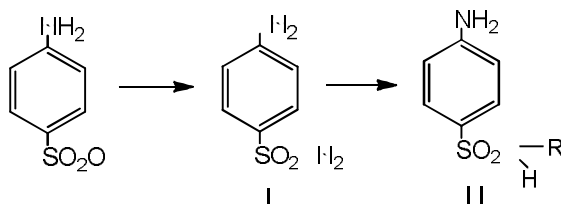
Реактивы: 2,4,6-триметил-N-диэтиламиноацетанилид (III) 45,5 г, 10%-ный раствор соляной кислоты 69 мл, этиловый спирт 40 мл, активированный уголь 1,5 г.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 200 мл, стеклянная мешалка, электромотор, термометр, баня водяная, воронка Бюхнера, колба Бунзена, установка для вакуумной перегонки, стаканы на 100 мл.

К 69 мл 10%-ного раствора соляной кислоты в 40 мл спирта при 8-10°C в течение 30-40 мин прибавляют 45,5 г (III). Реакционную массу нагревают до 50°C, перемешивают с 1,5 г активированного угля в течение 15 мин, кипятят 6-7 мин, отфильтровывают и оставляют кристаллизоваться на 3-4 ч. Получают 33,5 г тримекаина с $T_{пл}$ 137-139°C. От спиртового маточника в вакууме отгоняют 30 мл спирта, получают дополнительно 19 г тримекаина. Общий выход 52,5 г (92% от теоретического).

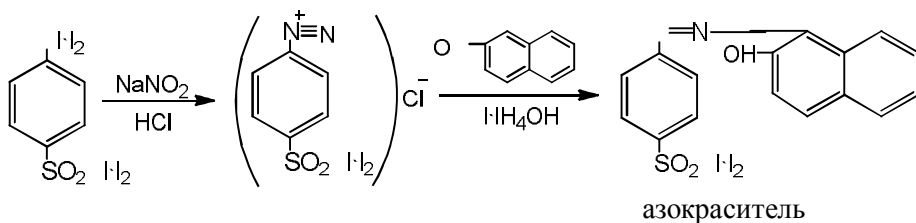
1.5. Лекарственные вещества – сульфанилмидные препараты

Сульфаниловая кислота (I) не является лекарственным веществом, но амид (II) является лекарственным препаратом (стрептоцид) и служит источником для получения большого числа лекарственных препаратов, объединяя по своему химическому строению и характеру лечебного действия в одну большую группу сульфаниламидных препаратов с общей формулой (III):

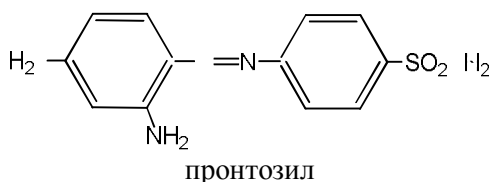


где R – самые различные заместители.

Открытие сульфаниламидных препаратов было случайным и было связано с текстильной промышленностью. Французский химик Гельмо, в поисках лучших красителей синтезировал пара-аминобензосульфамид как источник для получения красителя.



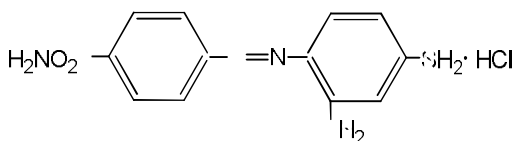
После того, как стало известно, что краситель проявляет антимикробную активность, немецкий ученый Домагк получил азокраситель, названный им прontosилом, который проявлял высокую терапевтическую активность при тяжелых стрептококковых инфекциях.



Это открытие послужило началом нового этапа в развитии химиотерапии.

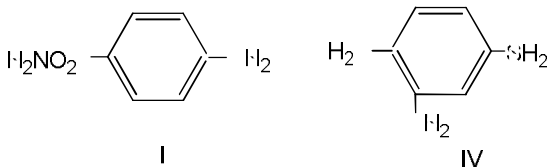
Высокая активность сульфаниламидных препаратов при лечении заболеваний, при которых наблюдалась большая смертность (крупозное воспаление легких, менингит, газовая гангрена, рожистое воспаление и т.п.), вызвала большой интерес к этим соединениям ученых многих стран мира – химиков, биохимиков, микробиологов, клиницистов.

Первым сульфаниламидным препаратом созданным советскими химиками (О.Ю. Магидсон и М.В. Рубцов), был красный стрептоцид, близкий по химической структуре к зарубежному прontosилу.



Красный стрептоцид (4-сульфамидо-2,4-диаминазобензол) представляет собой кристаллы красного цвета с $T_{пл}$ 242-251°C, слабо

растворимые в воде, хорошо в спирте, эфире. Позже выяснилось, что пронтозил, а, следовательно, и близкий к нему красный стрептоцид, расщепляется в организме животного с образованием двух продуктов: сульфаниламида (I) (высокоактивное в терапевтическом отношении вещество) и 1,2,4-триаминобензола (IV) (токсичный, физиологический неактивный продукт).



Сульфаниламиды – это белые или слегка окрашенные кристаллические вещества, иногда горьковатого вкуса, с четко выраженными температурами плавления, в большинстве своем трудно растворимые в воде, легче – в органических растворителях (спирт, ацетон).

Сульфаниламиды проявляют амфотерные свойства: за счет основного характера аминогруппы при ароматическом ядре образуют с минеральными кислотами растворимые в воде соли, а благодаря кислотному характеру водорода у азота в сульфамидной группе, сульфаниламиды дают соли со щелочами (исключением является сульфгин), которые находят применение как растворимые соли сульфаниламидов.

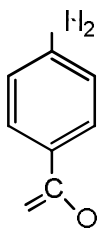
Под сульфамидными препаратами в химиотерапии понимают группу соединений, содержащих азот и серу, и являющихся активными при инфекционных заболеваниях. К ним относят N-(пара-метил-бензосульфонил)-N'-бутилмочевину (бутаид), N-(пара-метилбензо-сульфонил)-N'-циклогексилмочевину (цикламид), пара-аминобензол-сульфамид (белый стрептоцид), пара-сульфамидобензоламинометан-сульфат натрия (стрептоцид растворимый), 4-сульфамидо-2,4-диаминоазобензол (красный стрептоцид), 2-(пара-аминобензол-сульфамидо)-тиазол (норсульфазол), 2-(пара-аминобензол-сульфа-мидо)-4,6-диметилпиримидин (сульфадимезин) и многие другие. Все перечисленные препараты содержат сульфамидную группировку или ее производные (R-SO₂NH-R').

Сульфамидные препараты находят широкое применение в качестве химиотерапевтических средств при лечении эпидемического цереброспинального менингита, рожи, ангины, острой и хронической гонореи, ран и переломов, а также в качестве противосептического средства.

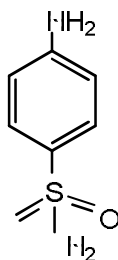
Бактериостатические средства, каковыми являются сульфамидные препараты, нарушают обмен веществ микроорганизма, т.е. вытесняют необходимые для роста микроорганизма вещества (коферментное действие). Этим объясняется действие бактериостатических лекарств преимущественно во время фазы деления бактерий. Причем стрептоцид почти не влияет на бактерии, находящиеся в фазе покоя. Последние погибают медленно или неполностью под воздействием защитных сил организма, которые полностью уничтожают поврежденные или угнетенные в отношении размножения микроорганизмы.

Противомикробное действие сульфаниламида связано с тем, что они нарушают процесс усвоения микроорганизмами, необходимых для их развития «факторов роста» – фолиевой кислоты и других веществ, в молекулу которых входит пара-аминобензойная кислота. Последняя является важной составной частью энзимной системы бактерий и абсолютно необходима для развития и размножения ряда микробов.

Сопоставление молекул пара-аминобензойной кислоты и пара-аминобензолсульфамида показало, что они имеют схожие структуры:



пара-аминобензойная
кислота



пара-аминобензол-
сульфамид

Благодаря структурному сходству с пара-аминобензойной кислотой, сульфамидные препараты в более значительных концентрациях в состоянии вытеснить пара-аминобензойную кислоту из той или иной внутримолекулярной энзимной системы, препятствуя

таким образом нормальному функционированию системы и прекращая размножение микроорганизмов.

При приеме сульфамидных препаратов в виде порошков их резорбция происходит в основном в тонкой кишке и заканчивается через 3-6 ч. При внутримышечном применении – через 2-3 ч. После всасывания они распространяются по всему организму, попадая в транссудаты, плевральные и другие экссудаты, желудочный сок, желчь, спинномозговую жидкость, молоко кормящей матери, в кровообращение плода.

Белый стрептоцид – один из первых представителей ряда сульфамидных препаратов.

Пара-аминобензолсульфамид (амид сульфаниловой кислоты) или белый стрептоцид, представляет белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, без запаха, $T_{пл}$ 164-167°C (вода), растворим в разбавленных кислотах и щелочах, малорастворим в холодной, легкорастворим в горячей воде, труднорастворим в спирте, нерастворим в хлороформе. Растворы белого стрептоцида бесцветны и нейтральны.

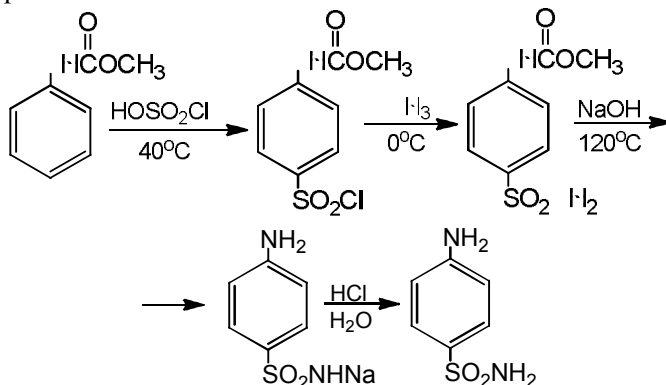
Белый стрептоцид при употреблении хорошо и быстро всасывается в кишечнике, легко проникает в спинномозговую жидкость и кровь, в различные ткани. Быстро выводится с мочой как в неизменном виде, так и ацетилированной форме в виде ацетилсульфаниламида. Процесс ацетилирования протекает в печени.

Белый стрептоцид употребляется в виде порошков или таблеток для приема во внутрь. Он является специфическим химиотерапевтическим средством по отношению к ряду бактерий: стрептококку, гонококку и кишечной палочке. Употребляется при лечении стрептококковых инфекций, вызываемых β -гемолитическими стрептококками (рожа, ангина, стрептококковая пневмония, остеомиелит, эпидемический цереброспинальный менингит). Белый стрептоцид нашел применение как отличное противосептическое средство, а также используется для подкожных вливаний в физиологических растворах.

Белый стрептоцид противопоказан при пороках сердца, артериосклерозе, активном туберкулезе, болезнях крови, почек и др. Побочные действия белого стрептоцида: ускорение пульса, головная боль, тошнота, рвота, сыпь, реже сульфгемоглобинемия, агранулоцитоз.

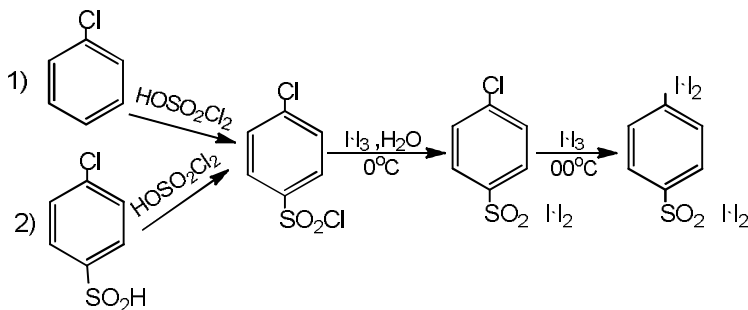
Методы получения белого стрептоцида

Исходным сырьем для получения белого стрептоцида могут служить ацетанилид, дифенилмочевина, хлорбензол, пара-хлорбензолсульфокислота, фенилуретан. Из множества предложенных схем в промышленности стрептоцид получают из фенилуретана. Синтез протекает по схеме:

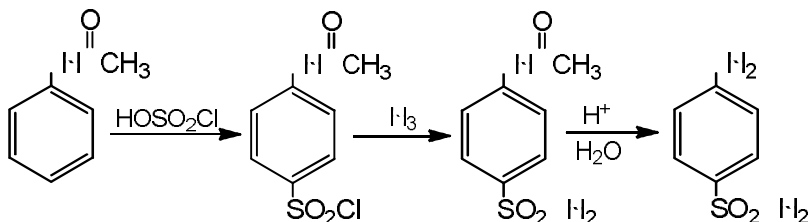


В отличие от этого метода большие экономические перспективы имеет метод получения белого стрептоцида из хлорбензолов или пара-бензолсульфокислоты.

Процессы сульфохлорирования и аминирования сульфохлорида практически не отличаются друг от друга, как в первом, так и во втором способах. Аммонолиз требует применения специальной непрерывнодействующей установки для ведения процесса под давлением 8 МПа (80 атм.) и при температуре реакционной массы 200°C . В качестве катализатора используется закись меди.



В лабораторных условиях стрептоцид получают из ацетанилида по схеме:

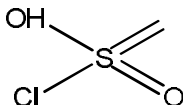


Исходный ацетанилид легко получается ацилированием анилина.

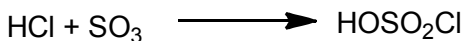
Синтез пара-ацетиламинобензол сульфохлорида

Основной способ получения сульфохлоридов ароматического ряда основан на взаимодействии несulфированных ароматических углеводородов с хлорсульфоновой кислотой.

Хлорсульфоновая кислота – белая прозрачная жидкость, дымит на воздухе, бурно взаимодействует с водой, $T_{\text{кип}}$ 152-165°C, плотность 1,753 г/см³, структурная формула:

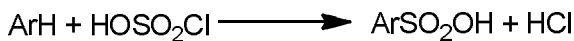


По своей структуре хлорсульфоновая кислота представляет собой серную кислоту, в которой одна гидроксильная группа заменена на атом хлора. Ее получают взаимодействием газообразного хлороводорода с серным ангидридом по схеме:

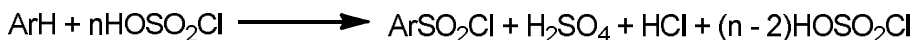


Действие хлорсульфоновой кислоты на ароматические углеводороды может быть двояким. В первом случае идет образование арисульфокислоты, во втором хлорсульфоновая кислота расходуется на получение хлорангидрида арисульфокислоты.

Для синтеза арисульфокислоты следует применять эквимолярное количество хлорсульфоновой кислоты:

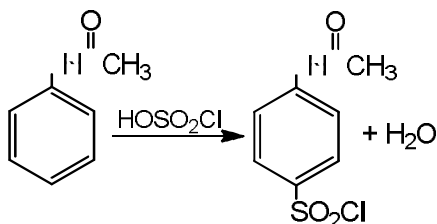


Для того чтобы направить действие хлорсульфоновой кислоты на образование сульфохлорида, необходимо использовать четырех – пятикратный избыток хлорсульфоновой кислоты:



Реакцию сульфохлорирования проводят при температуре не выше 100°C. Хлор в сульфохлориде проявляет высокую реакционную способность и легко замещается на различные нуклеофильные реагенты. Поэтому на стадии выделения, очистки или сушки следует уменьшить контакт продукта с водной средой.

Пара-ацетиламинобензол сульфохлорид получают по следующей схеме:



Описание методики:

Реактивы: ацетанилид 10,8 г, хлорсульфоновая кислота 31 мл, водный аммиак 70 мл.

Посуда и оборудование: трехгорлая колба на 100 мл, обратный холодильник, коническая воронка, стеклянная мешалка, электромоторчик, два термометра, баня водяная, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стакан на 150 мл.

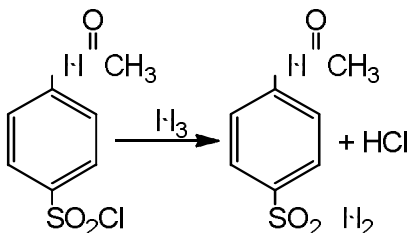
В колбу с обратным холодильником заливают 31 мл хлорсульфоновой кислоты и охлаждают до 10°C. К хлорсульфоновой кислоте небольшими порциями присыпают 10,8 г ацетанилида так, чтобы температура в реакторе не поднималась выше 20-25°C. Далее реакцию массу нагревают до 70°C и выдерживают 2 ч. Затем

содержимое колбы охлаждают до 20°C и выливают тонкой струей в стакан со льдом. При этом температура не должна превышать 5-7°C. Выпавший продукт – пасту отфильтровывают на воронке Бюхнера и промывают ледяной водой до нейтральной реакции. Отжатый на воронке продукт-сырец переносят в стакан с 70 мл водного аммиака и оставляют до следующего занятия.

Примечание: Обратный холодильник не подсоединяем к источнику воды – воздушное охлаждение.

Синтез пара-ацетиламинобензол сульфамида

Известно, что хлор в молекулах пара-ацетиламинобензол сульфохлорида обладает повышенной подвижностью и легко вступает в реакцию нуклеофильного замещения. Аминирование гладко протекает при температуре 20-25°C по схеме:



Описание методики:

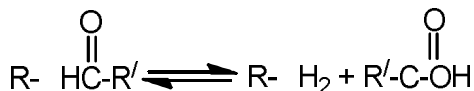
Реактивы: продукт, оставленный в стакане на предыдущем занятии.

Посуда и оборудование: стаканы на 100 и 150 мл, коническая воронка, стеклянная мешалка, баня водяная, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Продукт, оставленный в стакане на предыдущем занятии, т.е. пара-ацетиламинобензол сульфамид, разбавляют водой, фильтруют на воронке Бюхнера, промывают водой. Продукт перекристаллизовывают из горячей воды в соотношении 1:20. Выпавшие кристаллы в виде белых игл отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 71% от теоретического, $T_{пл}$ 216-217°C.

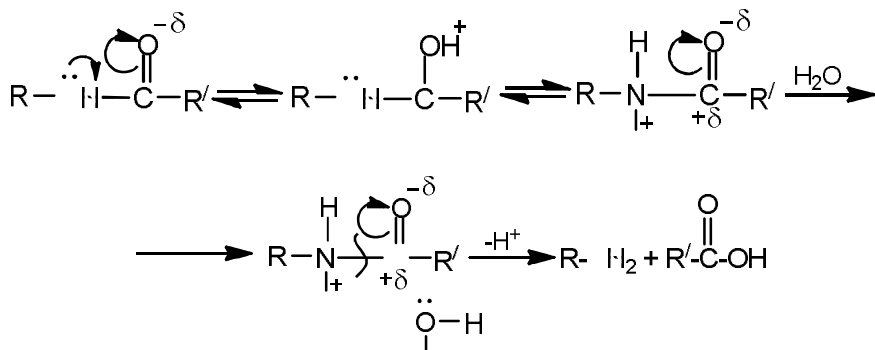
Синтез пара-аминобензолсульфамида

Пара-аминобензолсульфамид получают гидролизом ацетилпроизводного водными растворами кислот или щелочей. Процесс гидролиза амидов кислот является обратным процессу их синтеза из кислот и аминов по схеме:

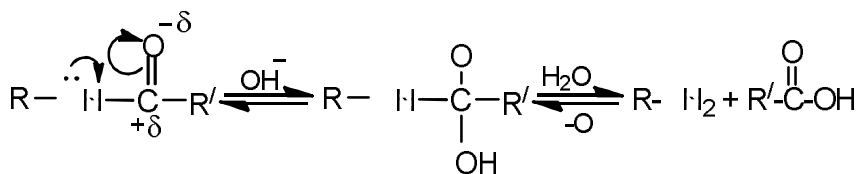


где R, R' – Alk.

Однако амидная группа устойчива к гидролизу в нейтральной среде. При этом реакция протекает очень медленно. В приведенных условиях сдвинуть равновесие в сторону образования свободного амина не представляется возможным. Процесс ускоряется в присутствии сильных кислот и щелочей. Кислоты, протонируя амидную группу, повышают электрофильность углеродного атома карбонила, что, облегчает нуклеофильную атаку углерода молекулой воды:

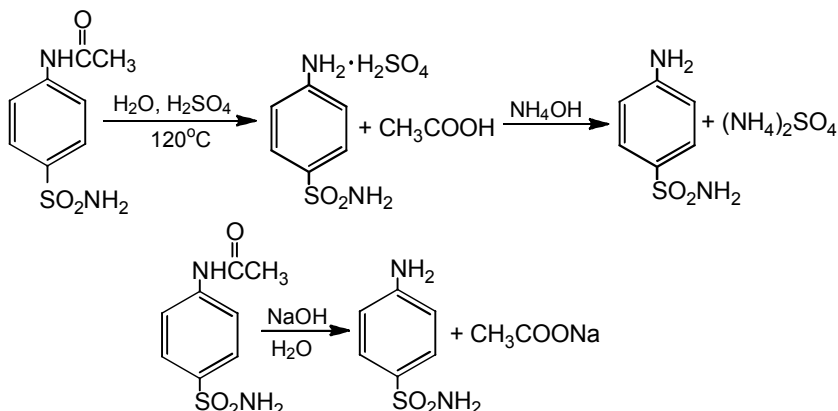


Щелочные катализаторы повышают концентрацию в реакционной среде ионов гидроксила, обладающих более высокой нуклеофильностью, чем атом кислорода нейтральной молекулы воды:



Гидролиз пара-аминобензолсульфамида можно проводить как в кислой, так и в щелочной среде при температуре 120-125°C. При этом в кислой среде реакция завершается через 1 ч, а в щелочной – через 6 ч.

Пара-аминобензолсульфамид получают по следующей схеме:



Описание методики:

Реактивы: пара-ацетиламинобензолсульфамид 10г, 20%-ная серная кислота 28 мл, 25%-ный водный раствор аммиака 10 мл.

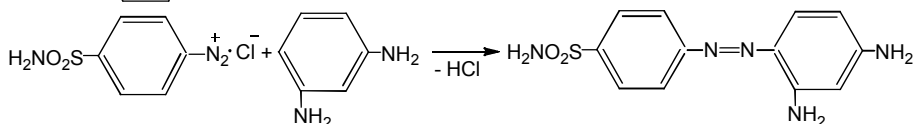
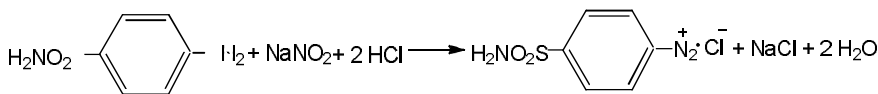
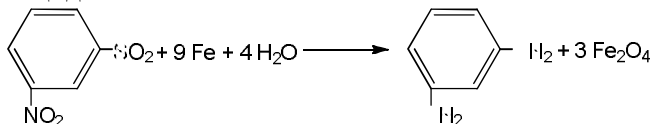
Посуда и оборудование: трехгорлая колба на 100 мл, термометр, масляная баня, водяная баня, воронка Бюхнера, колба Бунзена, коническая воронка.

В колбу с 27,5 мл 20%-ной серной кислоты при 95°C присыпают 10 г пара-ацетиламинобензолсульфамида. Реакционную массу нагревают на масляной бане при 125°C в течение 30 мин, при этом отгоняется уксусная кислота. По окончании выдержки смесь охлаждают и нейтрализуют 25%-ным водным аммиаком при температуре 20-25°C. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают водой, сушат. Выход 80-82%. $T_{\text{пл}}$ 164-167°C (вода).

Примечание: Посуду из под хлорсульфоновой кислоты мыть под тягой в водяной бане.

Метод получения красного стрептоцида

Синтез красного стрептоцида в лабораторных условиях ведут в две стадии. Сначала получают мета-фенилендиамин, а затем при взаимодействии белого стрептоцида и м-фенилендиамина сам красный стрептоцид.



Синтез мета-фенилендиамина

Описание методики:

Реактивы: мета-динитробензол 10 г, железные опилки 66,6 г, соляная кислота 5 мл, вода 115 мл, карбонат натрия 4 г.

Посуда и оборудование: трехгорлая круглодонная колба на 250 мл, стеклянная мешалка, электромотор, термометр, обратный холодильник, баня водяная, чашка фарфоровая, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, вносят 66,6 г мелких железных опилок, 100 мл воды и 5 мл соляной кислоты. При интенсивном перемешивании смесь нагревают до легкого кипения и небольшими порциями в течение 1 часа прибавляют 10 г м-динитробензола. Кипячение продолжают ещё 15 минут. Затем к горячему раствору прибавляют 4 г карбоната натрия (нужно добавлять по каплям, иначе возможен выброс реакционной массы). Реакционную массу кипятят несколько минут до полного осаждения железа. Проба раствора не должна давать черного осадка после прибавления сульфида натрия. После осаждения железа массу фильтруют, шлам промывают 15 мл горячей воды, а фильтрат

упаривают на водяной бане примерно на 2/3 и оставляют кристаллизаться при 0°C. Выпавшие бесцветные кристаллы отфильтровывают и сушат в вакуум-эксикаторе или на воздухе. Выход 89%, бесцветные кристаллы, темнеющие на воздухе. T_{пл} 61-62°C.

Синтез красного стрептоцида

Описание методики:

Реактивы: сульфаниламид 4,3 г, м-фенилендиамин 3 г, нитрит натрия 1,8 г, соляная кислота 9 мл, водный аммиак 1 мл, этанол, вода 49 мл, лед.

Посуда и оборудование: трехгорлая круглодонная колба на 100 мл, стеклянная мешалка, электромотор, термометр, баня водяная, капельная воронка 2 шт, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В фарфоровый или стеклянный стакан, снабженный мешалкой и термометром, помещают 6,5 мл соляной кислоты, 4,3 г сульфаниламида (белого стрептоцида), 30 мл воды и 15 г льда. При 0°C и энергичном перемешивании приливают по каплям раствор 1,8 г нитрита натрия в 4 мл воды, после чего перемешивание продолжают еще 30 минут.

Одновременно с приготовлением диазораствора готовят раствор солянокислого м-фенилендиамина. Для этого в круглодонную колбу, снабженную мешалкой и двумя капельными воронками, помещают 3 г м-фенилендиамина, 2,5 мл соляной кислоты, 15 мл воды и 5 г льда. К этому раствору прибавляют 1 мл 25%-ного раствора аммиака. В полученный таким образом раствор приливают по каплям диазораствор и одновременно из другой капельной воронки раствор аммиака в таком количестве, чтобы реакция среды все время оставалась слабокислой. Температура в ходе реакции не должна превышать 3°C. После введения всего диазораствора к реакционной смеси прибавляют 12,5%-ный раствор аммиака до нейтральной реакции и перемешивают 1,5 часа. Образовавшийся продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 10-кратного количества воды. Выход 85%. T_{пл} 242-251°C.

1.6. Другие лекарственные вещества содержащие в молекуле нитрофенол

Фенол, или карболовая кислота, C₆H₅OH – кристаллическое вещество с характерным запахом, розовеющее на воздухе вследствие окисления. С водой образует кристаллогидрат фенола, плавящийся

при 16°C. В воде фенол растворяется в отношении 1:15 (при 20°C). Растворы фенола с FeCl_3 дают фиолетовое окрашивание. Кристаллы фенола на воздухе поглощают атмосферную влагу и расплываются, образуя раствор воды в феноле.

Применение фенола в медицине в связи с его токсичностью ограничено, причем он применяется лишь как наружное средство. Большое количество фенола используется для синтеза красителей, пикриновой кислоты, салициловой кислоты и других лекарственных веществ, а также для производства искусственных смол – фенолоальдегидных смол, например бакелитов.

Нитрофенолы. Существуют моно-, ди- и тринитрофенолы. Введение нитрогруппы в молекулу фенола сильно повышает его кислотные свойства: в отличие от фенолов нитрофенолы способны разлагать углекислые соли, вытесняя угольную кислоту. Это свойство нитрофенолов связано со способностью их находиться в двух таутомерных формах – бензоидной и хиноидной, или ациформе.

При образовании ациформы атом водорода из фенольного гидроксила переходит к атому кислорода в нитрогруппе, что сопровождается перераспределением сил химического сродства. Свободные нитрофенолы обычно имеют желтую окраску различной интенсивности и оттенков или бывают практически бесцветными. Это зависит от количественного соотношения двух таутомерных форм нитрофенолов: бесцветной бензоидной и ярко-желтой ациформы. Это соотношение зависит не только от природы нитрофенола, но и от концентрации водородных и гидроксильных ионов.

В связи с изменением окраски нитрофенолов в зависимости от реакции среды, т. е. концентрации водородных ионов, некоторые нитрофенолы применяются как индикаторы.

Нитрофунгин – 2-Хлор-4-нитрофенол

2-Хлор-4-нитрофенол входит в состав лекарственного средства ***Нитрофунгин***, применяющегося при лечении грибковых заболеваний кожи: эпидермофитин, трихофитин, грибковая экзема, кандидозы кожи и др.

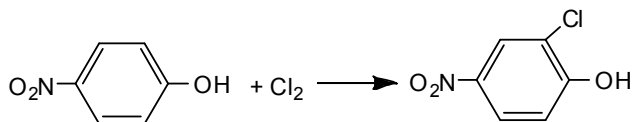
Нитрофунгин – это раствор, содержащий 2-хлор-4-нитрофенола 1 г, триэтиленгликоля 10 г, спирта 50 % до 100 мл. Жидкость лимонно-желтого цвета с запахом спирта, окрашивает кожу в слабо-желтый цвет. Действующим веществом нитрофунгина является 2-хлор-4-нитрофенол, оказывающий противогрибковое,

антибактериальное действие. Нитрофунгин подавляет рост *Microsporum canis*, *Trichophyton gypsum* (в концентрации 0,0001%), *Candida albicans* (в концентрации 0,0007%). 0,003% раствор оказывает фунгицидное действие. В высоких концентрациях проявляет активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Препаратом смазывают пораженные места 2-3 раза в день до исчезновения клинических проявлений заболевания. Для предупреждения рецидивов продолжают смазывание 1-2 раза в неделю в течение 4-6 недель. Обычно применяют неразведенный раствор; при воспалительных явлениях и повышенной чувствительности к препарату, при появлении признаков раздражения кожи, разводят водой в отношении 1:1. Форма выпуска: во флаконах по 25 мл. Хранение: в защищенном от света месте.

2-Хлор-4-нитрофенол представляет собой белый с зеленовато-желтым оттенком или светло-желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок, $T_{пл.}=111^{\circ}\text{C}$. Плохо растворим в холодной воде, растворим в спирте, ацетоне.

2-Хлор-4-нитрофенол получают хлорированием 4-нитрофенола. Хлорирующим агентом выступает хлор. В предлагаемой методике хлор образуется в реакционной среде при окислении хлористого водорода перекисью водорода:



Реакция протекает в водной среде.

Синтез 2-хлор4-нитрофенола

Описание методики:

Реактивы: 4-нитрофенол 4,3 г, соляная кислота 35-37%-ная 21 мл, перекись водорода 30%-ная 10 мл, дистиллированная вода 9 мл.

Посуда и оборудование: трехгорлая круглодонная колба на 100 мл, стеклянная мешалка, электромотор, термометр, баня водяная, капельная воронка, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В трехгорлую колбу помещают 4,3 г 4-нитрофенола, 9 мл воды и 25 мл концентрированной соляной кислоты. При перемешивании и охлаждении реакционной массы водопроводной водой при температуре не выше 30°C прикапывают 30%-ную перекись водорода в количестве 10 мл в течение 1 часа. После окончания дозировки перекиси водорода реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов. Кристаллический продукт отделяют фильтрованием на воронке Бюхнера, три раза промывают водой и сушат на воздухе. Определяют выход $T_{\text{пл}}$.

2. Лекарственные вещества – сложные эфиры азотной кислоты (сосудорасширяющие ЛВ)

Известно, что в качестве сердечно-сосудистых лекарственных средств используются химические соединения, в состав которых входят нитрит- и нитрат- функциональные группы: $-\text{ONO}$, $-\text{ONO}_2$.

Основными представителями группы нитритов являются амилнитрит, а органических нитратов – нитроглицерин, эринит, нитросорбид, нитранол и др. Вышеперечисленные средства самые сильные из используемых сосудорасширяющих препаратов, за исключением амилнитрита, который действует на вазомоторный центр, а остальные – главным образом на стенки кровеносных сосудов. Они расслабляют гладкие мышцы кровеносных сосудов, особенно самых мелких (артериол). Под влиянием нитритов и нитратов расширяются коронарные сосуды, сосуды кожи лица, глазного яблока, мозга и твёрдой мозговой оболочки. Для медицинской практики особенно важно расширение коронарных сосудов. При этом сосуды сердца расширяются на больший период времени, чем другие сосуды, поэтому в настоящее время нитриты и нитраты являются лучшими из препаратов, применяемых для лечения стенокардии (грудной жабы).

Приступы стенокардии обусловлены в первую очередь недостаточностью коронарного кровообращения, которые сопровождаются ограничением обеспечения миокарда кислородом и питательными веществами и приводят к нарушению метаболизма. Действие лекарственных препаратов, применяемых при стенокардии, улучшает коронарное кровообращение, более полно утилизирует продукты метаболизма при достаточном расходовании кислорода миокардом.

Стенокардия – наиболее распространённая форма ишемической болезни сердца; её основные проявления – внезапные приступы сжимающих, давящих болей в груди. Для стенокардии характерна загрудная локализация боли, изредка она ощущается в области сердца. Боль возникает внезапно и длится от несколько минут до получаса. Часто приступ сопровождается чувством страха.

Поскольку причиной приступа стенокардии служит недостаточность кровообращения сердечной мышцы – миокарда, обусловленная сужением просвета коронарной артерии сердца при

атеросклерозе, сосудистым спазмом или сочетанием этих факторов, то сначала недостаточность кровообращения имеет относительный характер и выявляется только при значительной физической нагрузке, когда потребность мышцы сердца в питательных веществах и кислороде резко возрастает. В таких случаях говорят о стенокардии напряжения. Её приступы возникают при быстрой ходьбе, подъёме в гору и прекращаются, как только больной останавливается. При возобновлении ходьбы боль появляется снова и больной вынужден останавливаться через каждые 100-200 шагов. Реже стенокардия возникает в связи с волнением, а также курением и употреблением алкоголя.

Прогрессирование болезни ведёт к появлению болевых приступов и в покое, нередко возникающих ночью (стенокардия покоя).

Лечебное применение отдельных препаратов зависит от быстроты и продолжительности действия: для быстрого устранения острого спазма сосудов прибегают к вдыханию амилнитрита или сублингвальному применению нитроглицерина. Так как действие амилнитрита очень непродолжительное, то рекомендуется использование нитроглицерина.

Для предупреждения приступов стенокардии и при менее острых проявлениях спазма коронарных сосудов применяют препараты пролонгирующего действия: эринит, нитранол, нитрит натрия, а также препараты длительного действия – нитраты многоатомных спиртов – нитросорбид и др.

Тринитрат глицерина (нитроглицерин)

Впервые ***тринитрат глицерина (нитроглицерин)*** был получен Собrero в 1846 г. Возможность использования нитроглицерина в военном деле показал знаменитый русский химик Н. Н. Зинин, который в 1853-1855 гг. во время Крымской войны совместно с В. В. Петрушевским изготовил большое количество нитроглицерина и снарядил им гранаты

Нитроглицерин представляет собой бесцветную маслообразную жидкость, которая плохо растворяется в воде, хорошо – в спирте, эфире, хлороформе. В медицинской практике применяют в виде 1%-ного спиртового раствора и таблеток. Таблетка соответствует примерно трём каплям 1%-ного раствора. Несмотря на

взрывчатые свойства нитроглицерина, его спиртовой раствор не взрывается, но если спирт испарится, существует опасность взрыва.

Нитроглицерин легко всасывается слизистой оболочкой и неповреждённой кожей. При этом он не разрушается в желудочно-кишечном тракте, однако он более эффективен при всасывании полостью рта (сублингвальный способ введения). Нитроглицерин расширяет артериолы и особенно капилляры венулы. Сосудорасширяющее действие возникает спустя 1-2 минуты, достигает максимума через 15-20 минут и длится до 0,5-1,0 часа. В основе этого действия препарата, как предполагают, лежит влияние на интерорецепторы коронарных сосудов и угнетение сосудосуживающих рефлексов. Действие нитроглицерина на сердечную мышцу сопровождается повышением поглощения ею кислорода. Среди множества сосудорасширяющих средств нитроглицерин является почти единственным препаратом, который нормализует у больных стенокардией изменение электрокардиограммы, вызванное физическими нагрузками.

Нитроглицерин применяют при стенокардии, главным образом, для купирования острых приступов спазма коронарных сосудов. Для предупреждения приступов он мало пригоден из-за кратковременного действия.

Однако нитроглицерин проявляет, как и все лекарственные препараты, побочные эффекты такие, как: сильная головная боль, шум в ушах, головокружение, иногда острое понижение артериального давления. Соприкосновение с кожей, даже малого количества препарата, может вызвать сильные головные боли.

Нитроглицерин как лекарственная форма существует в нескольких видах: таблетки, пластины, капсулы, пластыри, мази и все они пролонгированного действия (нитрогранулонг, тринитролонг, сустак, нитронг, мазь «Нитро»).

Пролонгированные лекарственные формы нитроглицерина широко применяются при хронических формах ишемической болезни сердца, для предупреждения приступов стенокардии, при хронической сердечной недостаточности.

Таблетки нитрогранулонга

Таблетки нитрогранулонга представляют собой микрогранулы, которые изготавливают из следующего состава: Нитроглицерин 8 г, этилцеллюлоза 24,4 г, ацетилфталатцеллюлозы 40,8 г и другие

вещества до общей массы 100 г. Из микрогранул готовят таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 0,0029 или 0,0052 г нитроглицерина каждая.

Наличие в таблетках нитрогранулонга полимерных соединений и покрытие оболочкой создают условия для относительно медленного высвобождения нитроглицерина и его продолжительного действия. Препарат предназначен для приёма внутрь.

Применяют нитрогранулонг для предупреждения приступов стенокардии. Принимают внутрь перед едой, проглатывают, не разжёвывая, и запивают водой. Действие развивается в течение первого часа после приёма и продолжается до 6 часов и более. В лёгких случаях назначают по 1-2 таблетки (2,9 мг) 2-3 раза в течение суток; в более тяжёлых случаях по 1-2 таблетки (5,2 мг) 2-3 раза в сутки (не более 2 таблеток на приём и 6 таблеток в сутки). Максимальная разовая доза при приёме таблеток по 2,9 мг составляет 11,6 мг, т.е. 4 таблетки, суточная доза – 12 таблеток (34,8 мг).

Возможные побочные явления и противопоказания такие же, как для других препаратов нитроглицерина.

Таблетки тринитролонг

Тринитролонг – это полимерные пластинки (плёнки) овальной формы, содержащие 0,001 г (1мг) нитроглицерина, окрашены в зелёный цвет, или 0,002 г (2 мг) нитроглицерина, окрашены с одной стороны в белый цвет, а с другой – в светло-зелёный.

Применяют их в качестве пролонгированного препарата нитроглицерина, как для профилактики, так и для купирования приступов стенокардии. Включение нитроглицерина в плёнку из биорас-творимого полимера обеспечивает быстрое наступление эффекта (через 1-2 минуты) и пролонгированное действие (до 3-4 часов). Препарат особенно удобен для больных с частыми приступами стенокардии напряжения.

Применяют пластинки тринитролонга путём аппликации на слизистую оболочку полости рта. Предварительно определяют индивидуальную однократную дозу, которая зависит от скорости рассасывания пластинки. С этой целью на слизистую оболочку полости рта, например в область верхней десны над клыками или малыми коренными зубами, врач наклеивает полимерную пластинку–носитель без нитроглицерина, определяет время полного рассасывания. Затем выбирает пластинку с соответствующим

количеством (0,001 или 0,002 г) нитроглицерина, обеспечивающим непрерывный и оптимальный терапевтический эффект за период полного рассасывания пластинки.

Избранный вариант пластинки с соответствующей дозой нитроглицерина 0,001 г на 1-1,5 часа рассасывания или 0,002 г на 2-3 часа рассасывания больной может применять самостоятельно, наклеивая её на десну и прижимая пальцем.

Сустак

Сустак – это микрокапсулированная лекарственная форма нитроглицерина пролонгированного действия в виде таблеток, содержащих по 2,6 мг нитроглицерина (сустак-мите) или 6,4 мг нитроглицерина (сустак-форте).

Таблетки содержат микрокапсулы с нитроглицерином, часть которых быстро распадается при приёме внутрь и даёт эффект примерно через 10 минут, а другая часть часто распадается постепенно и действует в течение нескольких часов.

Применяют сустак для предупреждения приступов стенокардии при хронической коронарной недостаточности.

Назначают внутрь, проглатывают, не разжёвывая и не разламывая таблетки; запивают небольшим количеством воды.

Необходим индивидуальный подбор доз. Имеются данные, что после того, как заканчивается положительный эффект от разовой дозы, может наступить «эффект последствия» с ухудшением показателей гемодинамики. Поэтому вместо 2-разового приёма сустак-мите стали назначать 3-4 раза в сутки. В связи с недостаточной эффективностью таблеток сустак-мите в последнее время пользуются преимущественно (особенно при более тяжёлых формах стенокардии) таблетками сустак-форте (по 6,4 мг нитроглицерина), индивидуально подбирая дозы и частоту приёма.

При применении таблеток сустака возможны головная боль, понижение артериального давления (особенно в вертикальном положении), ощущение жара.

Мазь «Нитро»

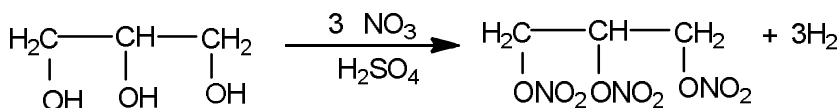
Мазь содержит в 1 г 20 мг нитроглицерина (для накожного применения). Мазевая основа (парафин, цетанол, окипропилцеллюлоза, вазелин) способствует всасыванию нитроглицерина кожей. Мазь можно нанести на разные участки кожи

(чаще в области сердца, предплечья и др.). Дозу подбирают, индивидуально выдавливая из тубы стержёнок мази разной длины, отмериваемой прилагаемой линейкой (от 0,5 до 5 см). После нанесения мази участок кожи накрывают непромокаемой бумагой, закрепляют повязкой. Эффект, характерный для действия нитратов, наступает обычно через 30- 40 минут и длится около 2-5 часов.

Мазь относится к препаратам пролонгированного действия и обычно назначается как дополнительное средство в сочетании с перорально применяемыми нитратами для профилактики приступов стенокардии.

Дозу и частоту нанесения мази следует устанавливать индивидуально, учитывая значительные колебания при всасывании нитроглицерина из мази у разных больных, а также у одного и того же больного в зависимости от окружающей температуры, температуры и влажности кожи и других факторов.

Нитроглицерин в лабораторных условиях получают путём нитрования глицерина серно-азотной кислотной смесью при температуре 18-20°C по схеме:



Синтез нитроглицерина.

Процесс получения состоит из трёх основных стадий.

Приготовление кислотной смеси.

Нитрование глицерина.

Стабилизация нитроглицерина.

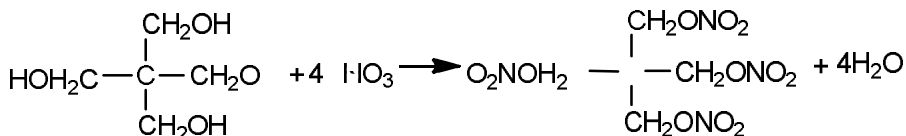
Методика синтеза нитроглицерина у учебных мастеров.

Эринит

Пентаэритриттетранитрат впервые был получен в 1894 г этерификацией пентаэритрита.

Эринит получают обработкой пентаэритрита крепкой (не ниже 86%) азотной кислотой при комнатной температуре. Модуль ванны берётся таким образом, чтобы отработанная кислота содержала 80-

82% HNO_3 . Уменьшение модуля ванны и концентрации исходной азотной кислоты приводит к интенсивным окислительным процессам:



Эринит представляет собой белый кристаллический порошок с температурой плавления $141,3^\circ\text{C}$ и плотностью $1,77 \text{ г/см}^3$, нерастворимый в воде, растворимый в спирте и эфире.

По химическому строению и фармакологическим свойствам эринит близок к нитроглицерину. Отличается от него, главным образом, более продолжительным действием и значительно меньшим влиянием на артериальное давление. Он не изменяет или слабо понижает работу сердца, расширяет коронарные сосуды. При сублингвальном применении у больных стенокардией эффект наступает спустя 15-20 минут, а при приёме внутрь – через 30-45 минут. Однократная доза действует около 4-5 часов. При регулярном применении эринита постепенно (через 3-7 дней) уменьшается частота и интенсивность загрудных болей вплоть до полного прекращения.

Эринит применяют для лечения больных с хронической коронарной недостаточностью с частыми приступами стенокардии. Приём препарата предупреждает наступление приступов стенокардии или уменьшает их количество и облегчает течение. В связи с медленным наступлением эффекта (4-5 часов) препарат мало пригоден для купирования приступов. Поэтому для купирования приступов стенокардии применяют нитроглицерин, а для их предупреждения – эринит.

Эринит применяют под язык (сублингвально) по 0,01 г 2-3 раза в день, в более тяжёлых случаях – по 0,02 г на приём с интервалами 6-7 часов. Эринит применяют также внутрь по 0,01-0,02 г 2-4 раза в день за 1 час до еды. Сублингвальный способ более эффективный. Для предупреждения ночных приступов стенокардии применяют по 0,01-0,02 г перед сном. Курс лечения 2-4 недели. При острых приступах стенокардии лечение начинают с нитроглицерина и лишь после затихания симптомов можно перейти к лечению эринитом.

Синтез эринита

Описание методики:

Реактивы: пентаэритрит 3 г, крепкая азотная кислота 12 мл, вода 200 мл.

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба на 50 мл, электромотор, стеклянная мешалка, термометр, водяная баня, воронка коническая, воронка Бюхнера, колба Бунзена, стакан на 250 мл.

В трёхгорлую колбу, снабжённую мешалкой и термометром, наливают 12 мл азотной кислоты ($\rho=1,5 \text{ г/см}^3$) и при энергичном перемешивании постепенно присыпают 3 г пентаэритрита. Скорость присыпания регулируют таким образом, чтобы температура содержимого колбы не превышала 15-20°C. После введения всего пентаэритрита, перемешивание продолжают ещё 15-20 минут, после чего выпавшие белые кристаллы эринита отделяют от кислоты под вакуумом на воронке Бюхнера с кислотостойким фильтровальным полотном и промывают 150-200 мл воды. Полученный таким образом эринит-сырец содержит некоторое количество азотной кислоты, которая существенно понижает его стабильность. По этой причине эринит-сырец подвергают стабилизации и очистке, доводя его до фармакопейного состояния.

Стабилизация эринита-сырца

Описание методики:

Реактивы: эринит-сырец, ацетон 20 мл, аммоний углекислый 0,25 г, этиловый спирт.

Посуда и оборудование: одnogорлая круглодонная колба, обратный холодильник, водяная баня, стакан на 250 мл, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В колбу с обратным холодильником помещают 20 мл ацетона, 0,25 г аммоний углекислый и эринит-сырец. Реакционную массу нагревают на водяной бане до температуры кипения ацетона (64°C) и выдерживают при этой температуре 15-20 минут. По окончании выдержки содержимое колбы выливают в 150 мл воды. Выпавший эринит отфильтровывают под вакуумом на воронке Бюхнера, промывают дважды водой, затем небольшим количеством этанола. Продукт сушат при 40-50°C и определяют выход продукта.

Нитранол

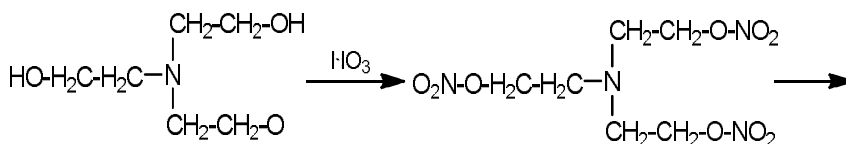
Нитранол (метамин) – тринитрат триэтанолamina дифосфат представляет собой белый мелкокристаллический порошок, температура разложения которого 106-110°C, без запаха или с очень слабым запахом; мало растворим в воде, легко – в спирте и разведённых минеральных кислотах.

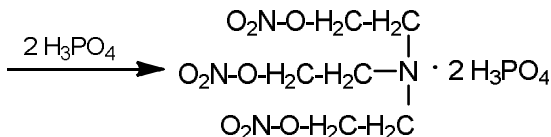
Быстрота и продолжительность действия: по химическому строению и фармакологическим свойствам близок к нитроглицерину. Вызывает расширение коронарных сосудов, однако в отличие от нитроглицерина действует медленнее, но более продолжительно. Эффект наступает через 15-30 минут и длится 4-6 часов. В лечебных дозах не вызывает снижения артериального давления. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта.

Применяется для предупреждения приступов стенокардии. Терапевтический эффект препарата наиболее выражен при легких и средних по тяжести формах стенокардии без видимых органических изменений сосудов.

Нитранол назначают внутрь в таблетках по 0,002 г 3-5 раз в день перед едой и сном. Таблетки следует проглатывать, не разжёвывая. Курс лечения 15-20 дней.

Известны способы получения нитранола путём взаимодействия триэтанолamina с серно-азотной кислотной смесью, концентрированной азотной кислотой в среде уксусного ангидрида и концентрированной азотной кислотой с последующей отгонкой избыточной кислоты в вакууме. После нитрования реакционную массу разбавляют водой и нейтрализуют бикарбонатом натрия. Выделившееся основание тринитрата триэтанолamina экстрагируют эфиром и с помощью ортофосфорной кислоты получают его дифосфат:





Синтез тринитрата триэтаноламина

Описание методики:

Реактивы: свежеперегнанный триэтаноламин 4,48 г, 98%-ная азотная кислота 18,4 г, 95%-ная серная кислота 23,4 г, мочевины 0,2 г, бикарбонат натрия, индикатор бромтимоловый синий, диэтиловый эфир 100 мл, дистиллированная вода 80 мл, безводный сульфат натрия.

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба, электромотор, стеклянная мешалка, термометр, баня ледяная с солью, стаканы на 100, 200 и 500 мл, стеклянная палочка, капельная воронка.

К приготовленной нитрующей смеси, состоящей из 98%-ной азотной кислоты и 95%-ной серной кислоты, мочевины, охлаждённой до минус 5 – минус 10°C, прибавляют при перемешивании и охлаждении 4,48 г свежеперегнанного триэтаноламина так, чтобы температура реакционной массы не превышала минус 5°C. Массу выдерживают при этой температуре один час, затем выливают в 300 мл воды со льдом и туда присыпают небольшими порциями бикарбонат натрия до нейтральной реакции по бромтимоловому синему. После отстаивания водный слой декантируют, а осадок обрабатывают 100 мл эфира. Эфирную суспензию хорошо перемешивают, далее эфирный слой отделяют от твёрдого осадка неорганических солей на складчатом фильтре и промывают два раза по 40 мл дистиллированной водой. После отделения эфирного слоя от воды на делительной воронке эфирный раствор тринитрата триэтаноламина сушат сульфатом натрия, фильтруют и сразу переводят в дифосфат тринитрата триэтаноламина добавлением ортофосфорной кислоты (см. ниже).

Примечание. В чистом виде тринитрат триэтаноламина быстро полимеризуется с образованием смолообразных веществ.

Получение нитранола

Описание методики:

Реактивы: полученный эфирный раствор тринитрата триэтанолamina, 90%-ная ортофосфорная кислота 8 г, диэтиловый эфир 40 мл.

Посуда и оборудование: термометр, стеклянная палочка, стаканы на 100 и 200 мл, коническая воронка, воронка Бюхнера, колба Бунзена

К раствору 8 г 90%-ной ортофосфорной кислоты в 40 мл безводного эфира прибавляют постепенно при перемешивании и температуре не выше 18°C полученный эфирный раствор тринитрата триэтанолamina. Выделившийся осадок нитранола отфильтровывают, промывают дважды по 30 мл эфиром и подвергают очистке.

Очистка и стабилизация нитранола

Стойкость нитранола в значительной степени зависит от чистоты. Недостаточно очищенный препарат через короткое время темнеет, приобретает характерный запах и в дальнейшем начинает разлагаться с выделением окислов азота.

Описание методики:

Реактивы: нитранол – сырец, диэтиловый эфир 80 мл, бикарбонат натрия, дистиллированная вода 60 мл, Конго красный.

Посуда и оборудование: стаканы на 100 и 200 мл, стеклянная палочка, делительная воронка, коническая воронка.

Нитранол – сырец размешивают в 60 мл дистиллированной воды до полного растворения и к полученному раствору прибавляют бикарбонат натрия до щелочной реакции. Выделившееся свободное основание экстрагируют 80 мл эфира. Эфирный раствор промывают два раза водой в делительной воронке до нейтральной реакции по Конго, сушат сульфатом натрия и прибавляют ортофосфорную кислоту, как описано выше. После высушивания при комнатной температуре в вакууме над едким кали получают с 70% выходом тринитрат триэтанолamina дифосфат фармакопейного качества.

3. Лекарственные вещества – производные гетероциклических соединений

Гетероциклические соединения – это соединения, молекула которых представляет собой циклы, состоящие не только из атомов углерода, но и других атомов, чаще всего N, S, O.

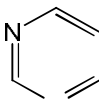
Атомы (кроме углерода), находящиеся в составе гетероцикла, в данном случае N, S, O, называются гетероатомами от греческого «Гетерос» – разный. Существуют циклы с двумя гетероатомами, с тремя и т.д.



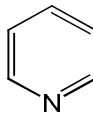
Тиазол



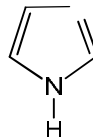
Тиадиазол



Пиримидин

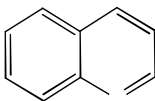


Пиридин

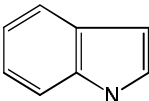


Имидазол

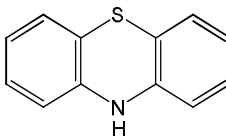
Гетероциклы могут представлять конденсированную систему из двух, трех, четырех колец.



Хинолин



Индол



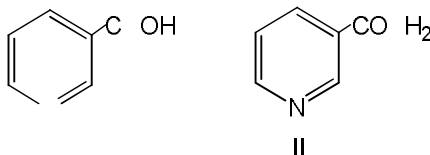
Фенотиазин

Гетероциклические системы составляют структуру многих ценнейших лекарственных средств как природного происхождения (алкалоиды, витамины, антибиотики, ферменты), так и синтетических (анальгин, фурацилин, барбитураты, кордиамин, дибазол, хинозол, мебикар, аминазин и др.), кроме того они входят в состав нуклеиновых кислот.

3.1 Лекарственные вещества на основе пиридина

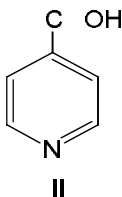
Пиридин относится к шестичленным гетероциклам с одним гетероатомом в кольце – азотом. Пиридин не применяется в медицине

в силу своей высокой токсичности, хотя и обладает сильным бактерицидным действием. Введение в пиридиновое кольцо ряда функциональных групп снижает его токсичность, и поэтому некоторые производные его применяются в качестве лекарственных средств с различным физиологическим действием, например никотиновая кислота (I) и ее амид (II).



Эти соединения представляют собой витамин PP – средство для лечения пеллагры.

Производные γ-пиридинкарбоновой кислоты (III) – изониазид, фтивазид, салюзид и др. представляют группу противотуберкулезных средств; пиридиновый цикл входит в состав многих природных лекарственных средств: алкалоидов, витаминов и др.



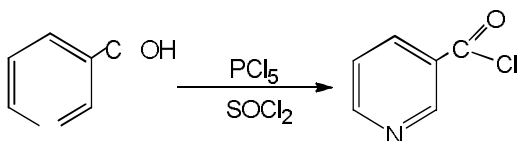
Очень ценным соединением является диэтиламид никотиновой кислоты, из которого готовят препарат кордиамин. Последний оказывает стимулирующее действие на центральную нервную систему, главным образом на сосудодвигательный и дыхательный центры продолговатого мозга.

Кордиамин (N-диэтиламид никотиновой кислоты)

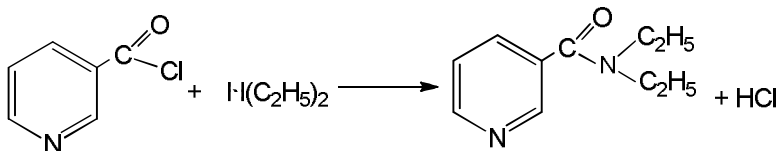
Кордиамин – один из основных представителей производных пиридинового ряда, нашедший применение как сильное стимулирующее действие на центральную нервную систему, возбуждающее дыхание и тонизирующий сердечно-сосудистую систему. Особенно ценно его влияние на устранение действия

слишком больших доз веществ, подавляющих центральную нервную систему, подобных барбитуратам или морфину, а также при шоковой терапии шизофрении.

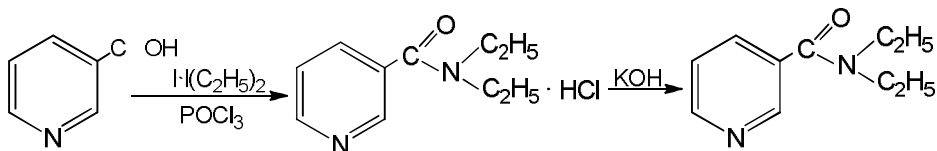
Известно несколько способов получения кордиамина. Первый способ предусматривает синтез хлорангида никотиновой кислоты действием на последнюю пятихлористым фосфором или тионилхлоридом:



Дальнейшее взаимодействие хлорангида никотиновой кислоты с диэтиламином приводит к получению кордиамина с выходом 48-52%:



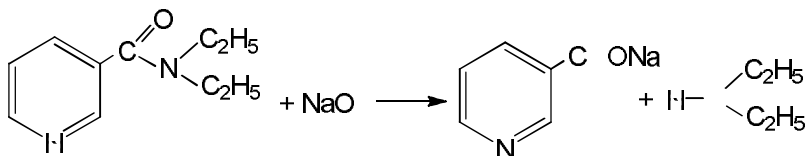
По второму способу кордиамин получают путем взаимодействия никотиновой кислоты с диэтиламином в присутствии хлорокиси фосфора. При этом образуется гидрохлорид диэтиламида никотиновой кислоты, который после обработки раствором щелочи переходит в диэтиламид никотиновой кислоты (кордиамин), выход 80-82%:



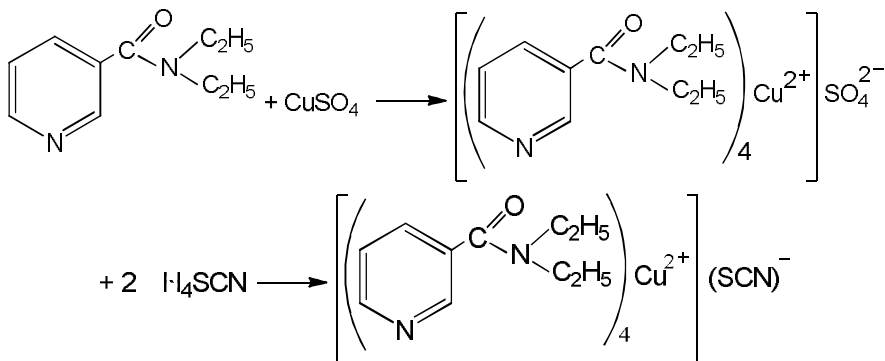
По физическим свойствам кордиамин представляет собой бесцветную или слегка желтоватую маслянистую жидкость со своеобразным запахом. Препарат легко смешивается с водой, 95%-

ным спиртом, эфиром и хлороформом во всех соотношениях. $T_{\text{кип}}$ 158-160°C.

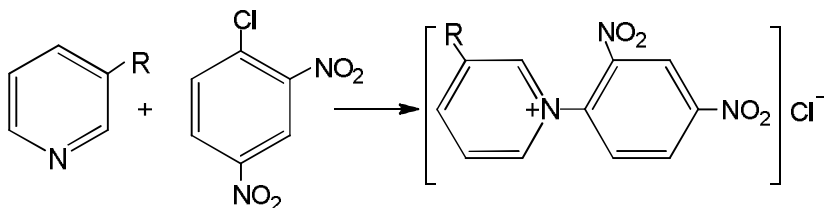
При действии на кордиамин раствора гидроксида натрия происходит гидролиз амида с образованием натриевой соли никотиновой кислоты и диэтиламина по следующей схеме:



При добавлении к раствору препарата растворов сульфата меди и роданида аммония образуются комплексы с интенсивно синим и ярко-зеленым окрашиванием.



Качественной реакцией на пиридиновое ядро является реакция комплексообразования с 2,4-динитрохлорбензолом. Комплекс обладает ярко-желтой окраской:





Все эти реакции являются фармакопейными.

В лабораторных условиях используют второй способ получения кордиамина, так как первый имеет следующие недостатки: использование вредных, токсичных, дорогостоящих хлорпроизводных (PCl_5 , SOCl_2), получение промежуточного хлорангидрида никотиновой кислоты, малый выход конечного продукта.

Синтез кордиамина

Описание методики:

Реактив: никотиновая кислота 10 г, диэтиламин 13 мл, хлорокись фосфора 5 мл, 50%-ный раствор гидроксида калия 18 г.

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба 250 мл, электромотор, стеклянная мешалка, термометры 2 шт, обратный холодильник, капельная воронка, делительная воронка, стаканы на 100 мл 2 шт, масляная баня.

В трёхгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, заливают 13 мл диэтиламина и при комнатной температуре присыпают 10 г никотиновой кислоты, затем при температуре не выше 35-40°C прикапывают 5 мл POCl_3 (свежеперегнанная). После прикапывания хлорокиси фосфора используя масляную баню температуру поднимают до 120-130°C, выдерживают 3 часа. Затем охлаждают и выливают в стакан с 40 мл холодной воды, добавляют кусочками лёд (так как наблюдается большой разогрев). Раствор нейтрализуют 18 г 50%-ного раствора гидроксида калия при комнатной температуре, образовавшийся маслообразный корdiamин – сырец отделяют на делительной воронке. Водный слой экстрагируют толуолом по 50 мл, толуол отгоняют под вакуумом и остаток объединяют с первым маслообразным слоем. Общий выход 9-10 г (80%), $T_{\text{кип}}$ 158-160°C.

Изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты - тубазид)

Изониазид обладает высокой бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта.

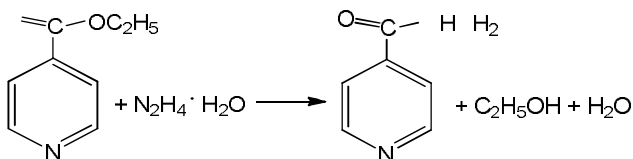
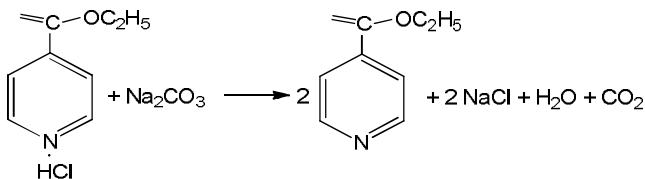
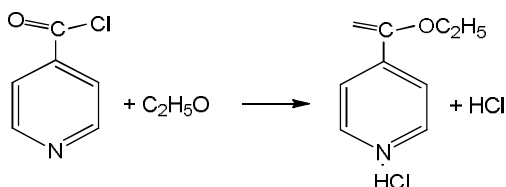
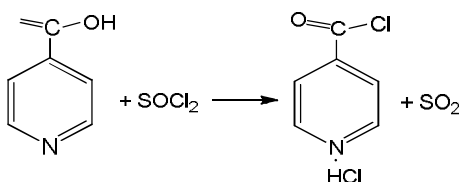
Максимальная концентрация препарата в крови обнаруживается через 1-4 ч после приема внутрь. В течение 6-24 ч после приема разовой дозы он находится в крови в бактериостатической

концентрации. Препарат легко проникает через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в разных тканях и жидкостях организма. Выводится главным образом почками.

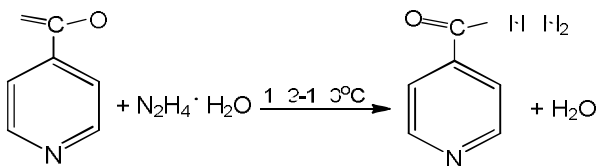
Применяют изониазид для лечения всех форм активного туберкулеза у взрослых и детей, он наиболее эффективен при остро протекающих процессах. Суточная доза для взрослых составляет обычно 10-15 мг/кг, для детей – 5-10 мг/кг.

Основным методом получения изониазида является превращение изоникотиновой кислоты в хлорангидрид, далее из него синтезируют этиловый эфир изоникотиновой кислоты. Обработкой этилового эфира изоникотиновой кислоты 85%-ным раствором гидразингидрата в спиртовой среде получают изониазид.

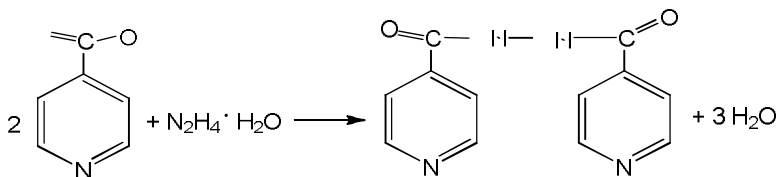
Ниже представлены схемы процесса получения изониазида:



Существует прямой метод синтеза изониазида обработкой изоникотиновой кислоты гидразингидратом при температуре 129-130°C.

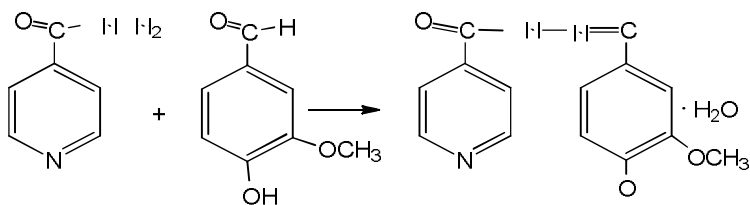


Однако этот метод неудобен, так как требует четкого соблюдения температурного режима (до одного градуса). Отклонение от режима приводит к образованию побочного продукта:

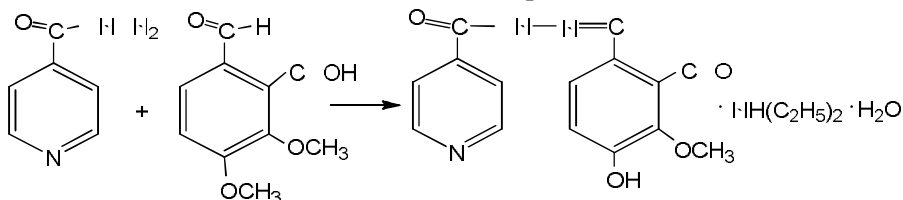


По физическим свойствам изониазид представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, горький на вкус. Легко растворяется в воде, трудно – 95%-ном спирте, малорастворим в хлороформе, не растворим в эфире. $T_{\text{пл}} 170-171^\circ\text{C}$. Изониазид является основным представителем производных изоникотиновой кислоты, нашедших применение в качестве противотуберкулезных средств.

По химическим свойствам изониазид является типичным представителем гидразидов карбоновых кислот. Он вступает в реакцию с карбонильными соединениями с образованием гидрозона. По этой реакции на основе изониазида синтезированы другие производные изоникотиновой кислоты, обладающие противотуберкулезной активностью, например, фтивазид, салюзид и др.

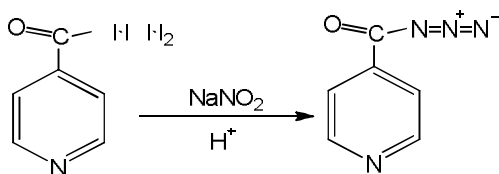


фтивазид



салюзид

Изониазид вступает в реакцию диазотирования с образованием азида. Это свойство используется для обнаружения малых количеств изониазида:



Гидразид изоникотиновой кислоты, являясь восстановителем, легко окисляется различными агентами. Окисление изониазида проходит до карбоновой кислоты и продукта окисления гидразиновой группы – молекулярного азота. Это свойство продукта используют при качественном и количественном анализе изониазида. Количественное определение основано на окислении изониазида йодом в слабощелочной среде.

Синтез гидрохлорида хлорангидрида изоникотиновой кислоты

Описание методики:

Реактивы: изоникотиновая кислота 5 г, хлористый тионил 8 мл, бензол 20 мл,

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба на 100 мл, электромотор, стеклянная мешалка, термометр, обратный холодильник, установка для вакуумной перегонки: две колбы на шлифах ёмкостью 100 -250 мл, насадка, прямоточный холодильник, аллонж, капилляр на пробке, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

К 8 мл хлористого тионила при перемешивании и температуре 20-25°C в течение 10-15 мин дозируют 5 г изоникотиновой кислоты. Реакционную смесь нагревают до 70°C (при этом изоникотиновая кислота растворяется) и выдерживают реакционную массу при температуре 74-76°C 1,5 ч. Избыток хлористого тионила отгоняют под вакуумом и к остатку, представляющему гидрохлорид хлорангидрида изоникотиновой кислоты, добавляют 20 мл бензола. После остывания массы до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровывают, отжимают. Выход 6,1 (84,5%). Продукт можно не отфильтровывать и оставить до следующего занятия закрытым в колбе под слоем бензола. Для ускорения реакции в реакционную смесь следует добавить 0,5 мл ДМФА в качестве катализатора.

Примечание: Хлористый тионил, представляющий жидкость желтоватого цвета с $T_{\text{кип}} 78^\circ\text{C}$ и имеющий неприятный запах, бурно взаимодействует с водой. Он обладает сильно раздражающим и удушающим эффектом. Работать с ним обязательно в очках, резиновых перчатках и в вытяжном шкафу. Мыть посуду только под тягой и смывные воды собирать отдельно для слива.

Синтез этилового эфира изоникотиновой кислоты

Описание методики:

Реактивы: гидрохлорид хлорангидрида изоникотиновой кислоты 5 г, бензол 15 мл, абсолютный спирт 10 мл, вода 10 мл, натрий углекислый 2,5 г.

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба на 100 мл, электромотор, стеклянная мешалка, термометр, обратный холодильник, стакан 50 мл,

К 5 г гидрохлориду хлорангидрида изоникотиновой кислоты в 15 мл бензола прибавляют мелкими порциями 10 мл абсолютного

спирта и кипятят массу с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную массу выливают в стакан и оставляют охлаждаться. Гидрохлорид этилового эфира изоникотиновой кислоты отфильтровывают, отжимают. Для разрушения гидрохлорида продукт растворяют в 10 мл воды и добавляют 2,5 г натрия углекислого, при этом выделяется углекислый газ. После охлаждения выпадают кристаллы этилового эфира изоникотиновой кислоты, которые фильтруют и хорошо отжимают. Выход 3,5 г (82,5%). Его сразу используют для синтеза изониазида.

Синтез гидразида изоникотиновой кислоты – изониазида

Описание методики:

Реактивы: этиловый эфир изоникотиновой кислоты 3,5 г, 35%-ный раствор гидразин-гидрата 1,5 мл, этанол 10 мл,

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба на 100 мл, электромоторчик, стеклянная мешалка, термометр, обратный холодильник, стакан, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

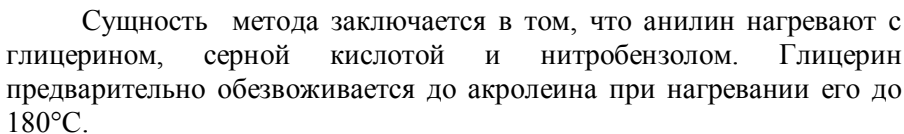
К полученному этиловому эфиру изоникотиновой кислоты при перемешивании прикапывают в течение 5 мин 1,5 мл 35%-ного раствора гидразин-гидрата. Когда температура самопроизвольно поднимется до 60-65°C, массу оставляют на 2 ч. Масса сначала разжижается, затем густеет. После выдержки в реакционную смесь добавляют 10 мл этанола, нагревают до 65-70°C и выливают в стакан. При охлаждении выпадают белые кристаллы изониазида, которые фильтруют и сушат. Выход 2,5-2,8 г (69-76%), $T_{пл}$ 167-169°C.

Примечание: Гидразин-гидрат является сильнейшим восстановителем, бурно реагирует с окислителями, что может привести к воспламенению смеси и вспышке. Он обладает токсичными свойствами. Работать с ним обязательно в очках, перчатках в вытяжном шкафу.

3.2 Лекарственные вещества на основе хинолина

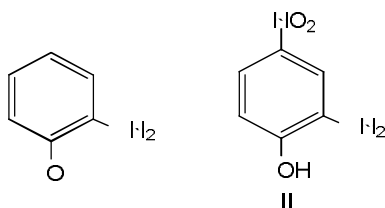
Хинолин, или бензопиридин, обладает бактерицидным, антисептическим и жаропонижающим действием, но эти ценные свойства хинолина не могут использоваться в медицине ввиду его высокой токсичности. Однако введение различных заместителей в ядро хинолина снижает его токсичность. Известен целый ряд производных хинолина, которые применяются в медицине как

В основе молекул данной группы соединений лежит цикл 8-оксихинолина, поэтому синтез их протекает по одной и той же схеме, известной в литературе как классический метод синтеза хинолина по Скраупу.



Полученный одновременно с хинолином анилин снова поступает в производство для конденсации с акролеином.

По методу Скраупа можно получить любое производное хинолина, если брать в качестве исходного продукта соответствующий амин с различными заместителями в ядре. Например, для получения хинозола (8-оксихинолина) исходным продуктом следует брать о-оксианилин (I), а для получения нитроксолина – 5-нитро-2-оксианилин (II).

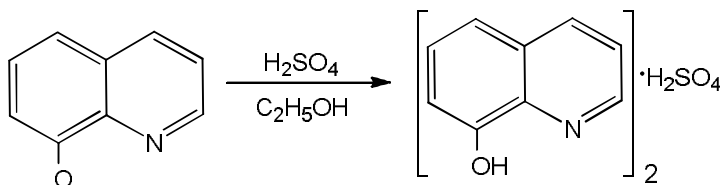


В этом заключается универсальность метода Скраупа, и поэтому он имеет практическое значение до настоящего времени.

Хинозол – 8-Оксихинолина сульфат

Хинозол – мелкокристаллический порошок лимонно-желтого цвета, своеобразного запаха. Легко растворим в воде, мало – в спирте, нерастворим в эфире и хлороформе. Препарат плавится при температуре 175-178°C.

Для получения хинозола 8-оксихинолин растворяют в спирте и обрабатывают рассчитанным количеством серной кислоты. Последняя образует соль за счет основных свойств третичного азота 8-окси-хинолина.



Применяется хинозол как антисептическое средство в разведении 1:1000, 1:2000 для дезинфекции рук, промывания ран, язв, для спринцевания.

Хинозол нельзя применять для дезинфекции хирургического инструментария, так как с металлами он образует нерастворимые соединения.

Хранить следует в хорошо укупorenной таре.

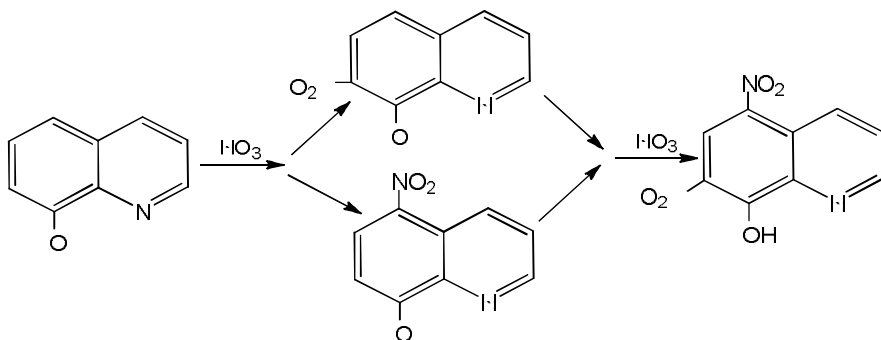
Нитроксолин – 5-Нитро-8-оксихинолин (5-НОК, нибииол, ниурол, ноксидиол, уриурол, уроколин)

Нитроксолин – желтый или серовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха. Допускается зеленоватый оттенок. Возгоняется при 80°C. Практически нерастворим в воде, мало растворим в эфире, этаноле, трудно растворим в хлороформе, ацетоне, растворим в диметилформамиде, разбавленных минеральных кислотах, щелочах. С солями большинства металлов дает нерастворимые хелатные комплексы. Не гигроскопичен, устойчив при хранении при комнатной температуре в защищенном от света месте.

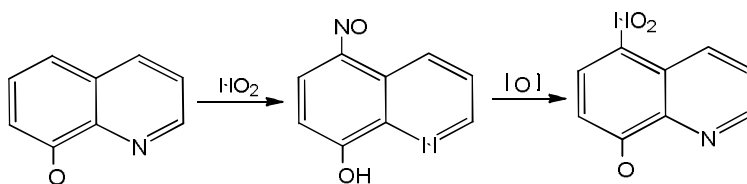
Нитроксолин является высокоэффективным химиотерапевтическим средством, обладает широким спектром антибактериального действия. Быстро всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта.

Нитроксолин применяется для лечения острых и хронических инфекций почек и мочевыводящих путей (уретритов, циститов, пиелонефритов, простатитов и др.). Применяется перорально в виде драже по 0,05 г. Разовая доза составляет 0,1 г, средняя суточная – до 0,4 г.

В большинстве описанных методов получения нитроксолина исходным веществом является 8-оксихинолин. Непосредственное нитрование 8-оксихинолина азотной кислотой в водной среде или уксусной кислоте приводит к получению нитроксолина с выходом 45%. При этом образуется большое количество побочных продуктов: 5,7-динитро-8-оксихинолин и продукты осмоления.



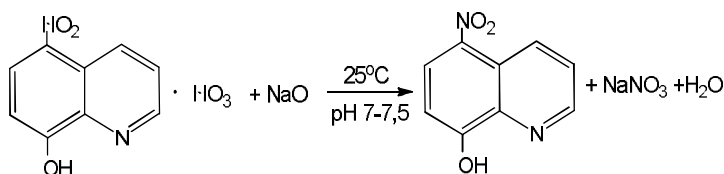
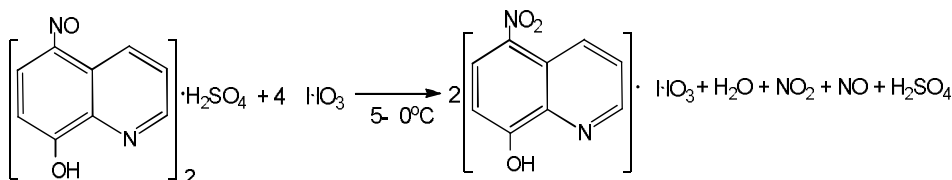
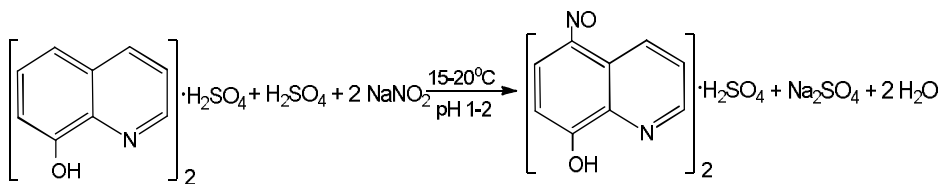
Более высокие выходы нитроксолина достигнуты двустадийным методом: путем нитрозирования 8-оксихинолина до 5-нитрозо-8-оксихинолина с последующим окислением последнего до нитроксолина.



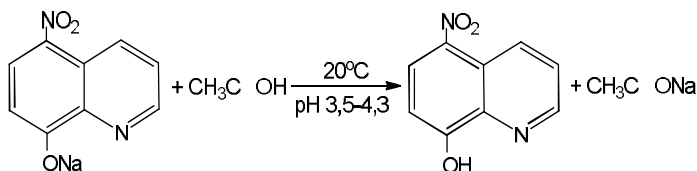
Описано несколько путей превращения нитрозопроизводного в зависимости от характера окисляющего агента. В качестве такового рассматривались феррицианид калия, перекись водорода, азотная кислота. Лучшие результаты дал способ окисления 30-34%-ной азотной кислотой с выходом нитроксолина 70% в пересчете на 8-оксихинолин. Этот способ был положен в основу промышленного производства нитроксолина.

Основные стадии получения нитроксолина вышеприведенным методом:

1. нитрозирование хинозола с образованием сульфата 5-нитрозо-8-оксихинолина;
2. окисление полученного сульфата азотной кислотой до нитрата нитроксолина и выделение нитроксолина.



В процессе выделения нитроксолина нейтрализацией щелочью возможно образование натриевой соли нитроксолина. Поэтому с целью повышения выхода продукта реакционную массу обрабатывают уксусной кислотой.



Синтез хинозола

Описание методики:

Реактивы: серная кислота 94%-ная 1,1 мл, 8-оксихинолин 5 г, этиловый спирт 40 мл.

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба, электромотор, стеклянная мешалка, стакан, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В колбу вливают 30 мл этилового спирта, добавляют 5 г 8-оксихинолина и перемешивают до полного растворения продукта.

Затем в раствор добавляют расчётное количество серной кислоты в 10 мл этилового спирта. Выпадает труднорастворимый в спирте серноокислый 8-оксихинолин (хинозол). Продукт отфильтровывают, тщательно отжимают и сдают на следующую стадию.

Синтез сульфата 5-нитрозо-8-оксихинолина

Описание методики:

Реактивы: серная кислота 93,6%-ная 0,75 мл, хинозол 5 г, 35%-ный раствор нитрита натрия 4,2 мл (масса раствора 5,25 г, масса 100%-ного нитрита натрия в растворе 1,8 г), дистиллированная вода 37 мл.

Посуда и оборудование: трёхгорлая коническая колба на 100 мл, электромотор, стеклянная винтовая мешалка, термометр, пипетка, стакан, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В трёхгорлую колбу загружают 34 мл дистиллированной воды (без ионов железа), затем сливают 0,75 мл серной кислоты. Дают выдержку при перемешивании 5 мин (содержание серной кислоты должно быть 3,5-4%). Раствор охлаждают до 15-18°C. Затем загружают 5 г хинозола и в течение 30-40 минут прикапывают при помощи пипетки 4,2 мл 35%-ного раствора нитрита натрия. При этом наблюдается выделение окислов азота. Во время дозирования раствора нитрита натрия температуру реакционной массы поддерживают охлаждением баней со снегом (льдом) в пределах 15-20°C. После окончания слива определяют величину pH, которая должна быть 1-2 по универсальной индикаторной бумаге (не должен быть избыток нитрит-ионов). Затем дается выдержка 3 часа при температуре 15-20°C. После выдержки реакционную массу фильтруют, промывают 2,5 мл дистиллированной воды. Тщательно отжимают. Получают 11 г пасты сульфата 5-нитрозо-8-оксихинолина с содержанием влаги около 57%. Продукт сушат при комнатной температуре и передают на следующую стадию

Примечание: Загрузка серной кислоты или раствора нитрита натрия в количествах меньших, чем указано в прописи, приводит к снижению выхода из-за неполного протекания реакции нитро-зирования.

Превышение температуры в процессе нитро-зирования выше 20°C приводит к частичному осмолению продукта и ухудшению качества сульфата 5-нитрозо-8-оксихинолина.

Синтез нитрата 5-нитро-8-оксихинолина

Описание методики:

Реактивы: продукт со второй стадии (сульфат) 5 г, 56%-ная азотная кислота 9,7 мл (на 1 г сухого вещества – 1,631 г 100%-ной HNO_3), дистиллированная вода 10 мл.

Посуда и оборудование: трёхгорлая коническая колба на 100 мл, электромоторчик, стеклянная винтовая мешалка, термометр, пипетка, стакан, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В колбу помещают 10 мл дистиллированной воды. Затем загружают сухой сульфат с первой стадий в количестве 5 г и дают выдержку при перемешивании в течении 15 мин при температуре реакционной массы 23-25°C. По окончании выдержки к водной суспензии сульфата с помощью пипетки прикапывают 9,7 мл 56%-ной азотной кислоты. Время дозировки колеблется от 20-30 мин. При этом наблюдается саморазогрев реакционной массы, и к концу она достигает 35-40°C. В случае, если температура поднимается выше 40°C, реакционную массу охлаждают водой. По окончании прилива азотной кислоты дают выдержку при 35-40°C один час. Затем охлаждают до 20-25°C, полученный нитрат отфильтровывают и дважды промывают дистиллированной водой. Осадок хорошо отжимают и определяют выход. Получают 7,5 г пасты нитрата нитроксолина. Состав пасты: влага 70%, сухое вещество 30%.

Примечание. Повышение температуры в процессе окисления сульфата и повышение концентрации азотной кислоты приводит к образованию побочных продуктов и, следовательно, к ухудшению качества и снижению выхода продукта. Превышение температуры выше 25°C при выделении нитроксолина приводит к частичному осмолению продукта.

Снижение концентрации азотной кислоты приводит к неполному окислению сульфата.

Концентрация азотной кислоты в реакционной массы при окислении должна быть 32-34%, окисление необходимо вести при температуре 35-40°C, выделение продукта при температуре не выше 25°C, поддерживая температуру скоростью дозировки азотной кислоты, а также охлаждением водой.

При быстрой дозировки азотной кислоты или её накоплении в реакционной массе возможно бурное протекание реакции окисления со вспениванием и подъемом температуры. При подъеме температуры

до 48°C реакцию массу необходимо слить в сосуд с большим количеством воды.

Получение нитроксолина технического

Описание методики:

Реактивы: продукт с третьей стадии, 42%-ный раствор гидроксида натрия, уксусная кислота 2,3 мл, вода дистиллированная 32 мл.

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба на 100 мл, электромотор, стеклянная мешалка, термометр, капельная воронка, стакан, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В трёхгорлую колбу помещают 32 мл воды и загружают всю пасту нитрата нитроксолина. Дают выдержку при перемешивании 10-15 мин до образования однородной суспензии. Затем массу охлаждают до 15-20°C и при перемешивании сливают 42%-ный раствор гидроксида натрия, температуру поддерживают не выше 25°C. Дозировку гидроксида натрия ведут до значения pH 7-7,5 по универсальной индикаторной бумаге. Всего на выделение нитроксолина расходуется около 2,5 мл 42%-ного раствора гидроксида натрия. Дают выдержку 15-20 мин и определяют pH. Затем массу охлаждают до 15-20°C. Для более полного выделения нитроксолина (разрушения его Na-соли) в реакцию массу приливают уксусную кислоту до pH 3,5-4,5 по универсальной индикаторной бумаге. Добавление уксусной кислоты ведут при температуре не выше 20°C. Всего расходуется около 2,3 мл уксусной кислоты. После прилива уксусной кислоты дают выдержку 15-20 мин. Продукт отфильтровывают и тщательно очищают от маточника, промывая 5 раз чистой водой. Получают с одной операции в среднем 14,6 г пасты нитроксолина с содержанием влаги 65-75%.

Получение фармакопейного нитроксолина

Описание методики:

Реактивы: ацетон 88 мл, паста нитроксолина сырец 14,6 г, уголь активированный 0,2 г, вода дистиллированная 120 мл.

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба на 150 мл, электромотор, стеклянная мешалка, термометр, обратный холодильник, стакан, воронка для горячего фильтрования с электрообогревом, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В трёхгорлую колбу с обратным холодильником помещают 88 мл ацетона, 14,6 г пасты технического нитроксолина и 0,2 г активированного угля марки ОУ-А. Затем нагревают реакционную массу до кипения (58-62°C) и дают выдержку при кипении 20 мин. После окончания выдержки реакционную массу фильтруют в горячем состоянии, фильтрат сливают в 88 мл воды. Реакционную массу охлаждают до 20-25°C и дают выдержку при этой температуре и перемешивании 15 мин. Затем нитроксолин отделяют фильтрованием, промывают 32 мл воды, сушат и определяют выход и температуру плавления.

3.3 Лекарственные вещества на основе фурана

Фуран в качестве гетероатома в молекуле содержит кислород. Фуран и его производные широко используется в промышленном органическом синтезе. Кроме применения фурфурола, фурфурилового спирта и ряда других производных фурана для получения искусственных смол, пластических масс и других полимерных материалов, различные фурановые соединения рекомендованы и используются в качестве растворителей, пластификаторов, красителей, антиоксидантов, физиологически активных веществ и фармацевтических препаратов. Сам фуран не обладает физиологической активностью, но его нитропроизводные, особенно 5-нитрофураны, обладают антибактериальной активностью и применяются в медицине в виде различных производных. Они подавляют рост грамположительных и грамотрицательных микробов в довольно высоких разведениях 1:10000, 1:200000. Они действуют также на некоторые вирусы и риккетсии.

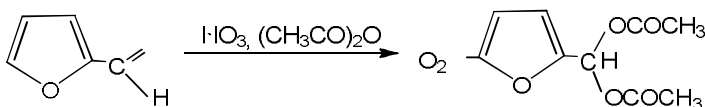
Такой широкий спектр действия 5-нитрофуранов, сравнительно малая токсичность и стойкость при хранении привлекли внимание химиков и фармакологов к этому классу соединений.

Исходным продуктом для синтеза всех препаратов нитрофуранового ряда является весьма доступное вещество – фурфурол, получаемый из отходов различных сельскохозяйственных продуктов (кукурузные кочерыжки, овсяная, рисовая, подсолнечная лузга, хлопковые коробочки, камыш и др.).

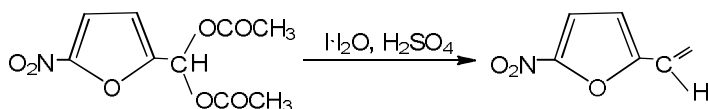
Фурфурол – желтоватая маслянистая жидкость с запахом свежеспеченного хлеба. $T_{\text{кип}}$ 162°C (90°C при 65 мм рт. ст.), ρ_4^{20} 1,169 г/см³, η_D^{20} 1,5261. Хорошо растворим в этиловом спирте, эфире,

бензоле, ацетоне, плохо – в воде (8,8% при 20°C) и алканах. В азеотропной смеси фурфурола с водой с $T_{\text{кип}} 97,9^\circ\text{C}$ доля органики составляет 35%. На воздухе фурфурол медленно темнеет.

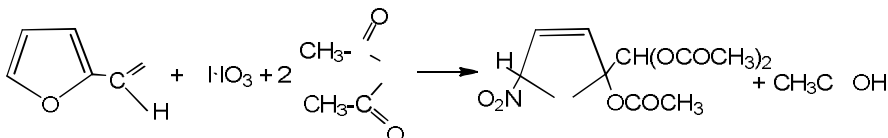
5-Нитрофурфурол – желтоватая жидкость, быстро кристаллизующаяся в светло-желтые кристаллы с $T_{\text{пл}} 35\text{--}36^\circ\text{C}$. Слабо растворим в воде. Может быть перекристаллизован из петролейного эфира, гексана. Получается нитрованием фурфуролдиацетата с последующим гидролизом полупродукта. Синтез 5-нитрофурфурола протекает в две стадии. На первой при использовании азотной кислоты и уксусного ангидрида образуется 5-нитрофурфуролдиацетат:

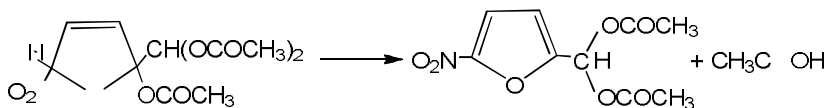


На второй стадии производится его гидролиз:



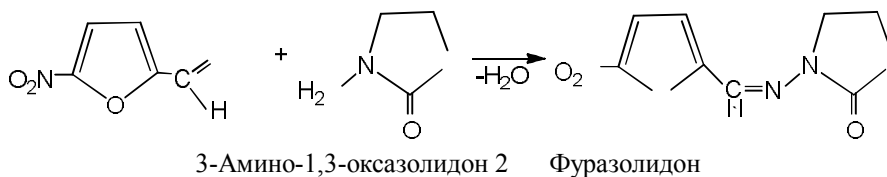
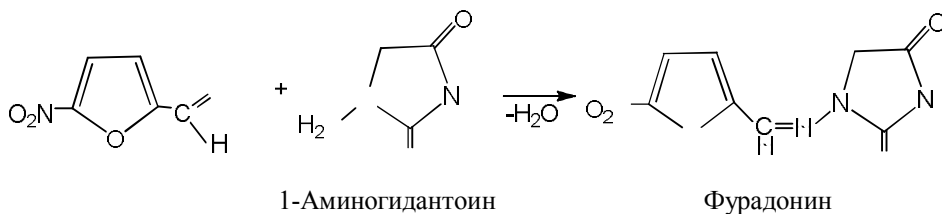
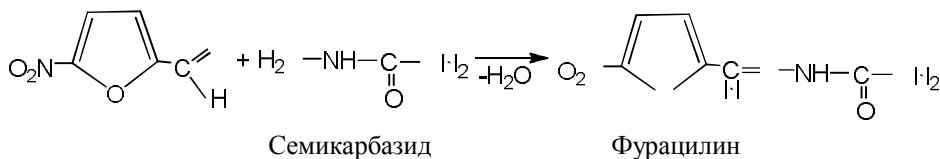
Фуран не совсем обычная ароматическая система. В противоположность бензолу, нитрующемуся по механизму электрофильного замещения протона нитроний катионом, он проявляет способность присоединять фрагменты азотной кислоты и уксусного ангидрида в положение 1,4-диеновой системы цикла. Уксусный ангидрид берется в избытке, причем один моль его расходуется на взаимодействие с альдегидным фрагментом фурфурола, а второй участвует в вышеназванном присоединении в соответствии со схемой, отражающей миграцию двойной связи в положение 2,3:



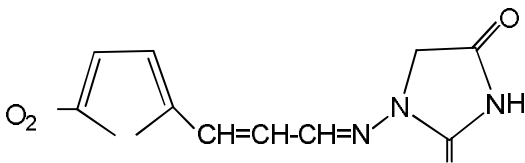


Существование промежуточного продукта присоединения при нитровании смесью азотная кислота – уксусный ангидрид доказано экспериментально.

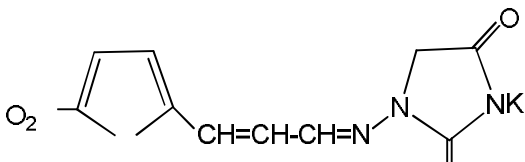
5-Нитрофурфурол подвергается далее действию семикарбазида, при этом образуется фурацилин; при конденсации с 1-аминогидантоином образуется фурадонин и т.д.



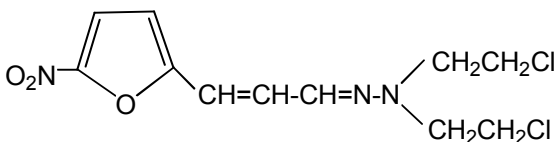
Приведенные препараты являются фармакопейными. В последнее время в медицинской практике используются нифурон, фурагин и его растворимая калиевая соль солафур.



Фурагин



Калиевая соль солафур



Нифурон

Для проявления антибактериальной активности препаратов нитрофуранового ряда нитрогруппа должна находиться только в положении 5 ядра фурана. Перемещение ее в другое положение приводит к снижению физиологической активности. Важное значение для проявления антибактериальной активности имеет также характер и положение заместителя в ядре фурана. Наибольшую физиологическую активность проявляют те соединения, у которых боковая цепь в положении 2 ядра фурана.

Все нитрофурановые препараты представляют собой безвкусные или слабогорькие кристаллические порошки. В зависимости от длины боковой цепи они окрашены в желтые цвета различных оттенков: от светло- до оранжево-желтого, красновато- и желто-коричневого. Почти все препараты этого ряда плохо растворимы в воде. При нагревании растворимость повышается. Несколько лучше нитрофураны растворяются в спирте и некоторых других органических растворителях. Особенно хорошо они растворяются в диметилформамиде и пропиленгликоле. Нитрофурановые соединения

чувствительны к свету, поэтому даже разбавленные их растворы следует оберегать от дневного света. Данные препараты следует хранить в склянках из темного стекла.

Нитрофураны находят широкое применение при лечении различных гнойных, воспалительных процессов, особенно вызываемых стафилококками и различными кишечными бактериями. Одним из основных показаний к применению нитрофуранов является антибиотикоустойчивость возбудителей. Особенно широкое применение нитрофураны находят в хирургической практике.

Выпускаются препараты в порошке и таблетках.

Фурацилин – семикарбазон 5-нитрофурфурола – это желтые кристаллы с $T_{пл}$ 230-236°C (частичное разложение). Цвет продукта определяется соотношением кристаллических модификации: лимонно-желтые кристаллы с $T_{пл}$ 230-232°C и оранжево-желтые с $T_{пл}$ 238-240°C. Бактерицидные свойства обеих форм одинаковы.

Вещество применяется при предупреждении и лечении гнойно-воспалительных процессов и бактериальной дизентерии.

Синтез фурацилина проходит в две стадии через 5-нитро-фурфуролдиацетат.

Синтез 5-нитрофурфуролдиацетата

Описание методики:

Реактивы: фурфурол свежеперегнанный 9,75 г (9 мл), уксусный ангидрид 52,2 г (48 мл), уксусная кислота ледяная 17,7 г (27,4 мл), азотная кислота концентрированная 7,25 г (4,8 мл), серная кислота концентрированная 0,33 г (0,18 мл), индикаторная бумага, 25%-ный раствор гидроксида натрия 24 мл.

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба на 250 мл, электромотор, стеклянная мешалка, термометр, стакан, капельная воронка, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Смесь уксусного ангидрида и уксусной кислоты охлаждают до 0°C и медленно прибавляют при перемешивании приготовленную отдельно нитрующую смесь, составленную из азотной и серной кислот. При этом поддерживают температуру не выше 10°C. Затем с помощью снежно-солевой бани массу охлаждают до -5...0°C и каплями прибавляют фурфурол, перемешивают 30 мин, приливают 50 мл охлажденный до 5-7°C воды. Затем снежно-солевою баню заменяют водяной и при температуре не выше 40°C прикапывают 24

мл 25%-ной щелочи. Далее массу нагревают до 50°C, выдерживают 1 час. Затем ее медленно охлаждают до 20°C, и реакционную массу вливают в холодную воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают до нейтральной реакции водой, сушат. Выход 60%.

Синтез фурацилина

Описание методики:

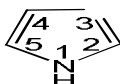
Реактивы: 5-нитрофурфуролдиацетат с первой стадии, серная кислота концентрированная 12 мл, дистиллированная вода 425 мл, солянокислый семикарбазид 6,5 г, активированный уголь.

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба на 250, 500 мл, электромотор, стеклянная мешалка, термометр, стакан, капельная воронка, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

К нагретой до кипения смеси 30 мл воды и 12 мл концентрированной серной кислоты прибавляют весь продукт с первой стадии. Массу кипятят 15 мин, прибавляют 130 мл воды и выдерживают при 94-96°C до образования прозрачного раствора (обычно 15-20 мин). В колбу всыпают щепотку активированного угля, перемешивают массу 10 мин и фильтруют через складчатый фильтр. К помещенному в колбу емкостью 500 мл отфильтрованному горячему раствору 5-нитро-фурфурола в течение 15 мин прибавляют (перемешивание, дозировка в капельном режиме) профильтрованный раствор 6,5 г 99%-ного солянокислого семикарбазида в 85 мл воды. Реакционную массу медленно охлаждают до 18-20°C и перемешивают 20 мин, после чего по каплям вливают в реактор 90-100 мл воды. Осадок переносят на вакуумфильтр, промывают 150-180 мл воды, сушат при 60-70°C в течение 1 часа. Выход 85-88%. Продукт может быть перекристаллизован из спирта.

3.4 Лекарственные вещества на основе имидазола

Имидазол относится к пятичленным гетероциклам. Он содержит 2 атома азота в цикле, которые расположены в 1-м и 3-м положениях кольца.



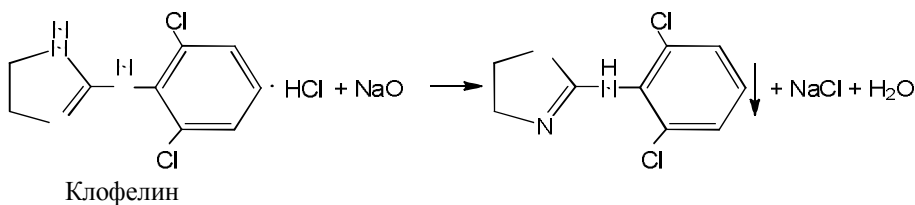
Атом азота в 1-м положении обладает слабокислыми свойствами. Атом азота в 3-м положении обуславливает слабоосновные свойства. Таким образом, имидазол является амфотерным соединением. Он образует соли только с сильными кислотами и щелочными металлами.

Имидазол составляет основу многих ценных лекарственных средств, в основном синтетического характера, с различным фармакологическим действием. Одним из представителей этой группы соединений является алкалоид пилокарпин, который до 30-х годов прошлого столетия получался только из природного сырья – листьев африканского растения *Pilocarpus Jaborandi*. Но уже более шестидесяти лет в медицинской практике применяется исключительно синтетический пилокарпин. Заслуга в этом принадлежит проф. Н.А. Преображенскому и его сотрудникам, которые впервые осуществили его синтез в 1933 г. и тем самым позволили отказаться от дорогостоящего импортного пилокарпина.

Пилокарпина гидрохлорид широко используется в клинике глазных болезней как антиглаукомное средство. Выпускается в виде порошка, 1% 2% растворов и 1% и 5% мази.

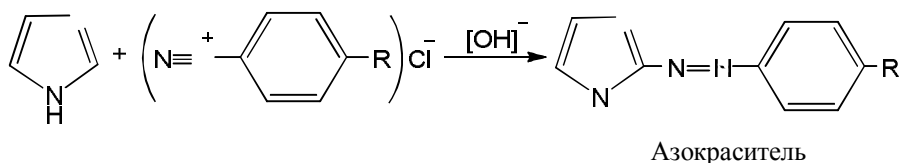
К производным имидазола относятся и другие не менее ценные лекарственные средства: дибазол (сосудорасширяющее, спазмолитическое и гипотензивное средство); клофелин или гемитон (антигипертензивное средство); метронидазол (антитрихомонадное и антиамебное средство); нафтизин, или санорин (сосудосуживающее средство, применяющееся при насморке); этимизол (средство, стимулирующее дыхание при бронхиальной астме) и ряд других, содержащих в структуре молекулы гетероцикл имидазола или имидазолина (частично гидрированный цикл). Все эти лекарственные средства имеют ряд общих свойств, что связано с наличием в их молекулах имидазольного цикла.

Большинство препаратов этой группы являются солями (гидрохлориды, нитраты), поэтому для этих препаратов характерной реакцией является выделение оснований из солей действием гидроксидов щелочных металлов. Основания не растворимы в воде и выпадают в осадок.



Имидазол и его производные вступают в реакцию сочетания с солями диазония с образованием азокрасителей (реакция Паули).

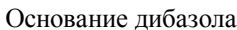
Сочетание с солью диазония идет по 2-му положению имидазольного цикла, если оно свободно.



Дибазол (гидрохлорид 2-бензилбензимидазола) – белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок, горько-соленый на вкус, гигроскопичен, легко растворим в горячей воде и спирте, трудно – в воде, ацетоне и хлороформе, не растворим в эфире, $T_{пл}$ 182-186°C. Дибазол оказывает спазмолитическое и гипотензивное действие. Он стимулирует функции спинного мозга, применяется при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры внутренних органов, а также некоторых нервных заболеваниях (остаточное явление полиомиелита и периферический паралич лицевого нерва).

Исходным продуктом для синтеза дибазола является о-фенилендиамин (I), который при взаимодействии с фенилуксусной кислотой (II) образует основание дибазола. В литературе описаны три способа синтеза дибазола.

Первый – нагревание (I) с (II) в присутствии 20%-ной соляной кислоты при 150-160°C под давлением:



Второй – сплавление орто-фенилендиамин и фенилуксусной кислоты в интервале температур 140-200°C с последующим переводом продукта реакции – 2-бензилбензимидазола в гидрохлорид:

$$\text{C}_6\text{H}_6 + \text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \xrightarrow[-\text{H}_2\text{O}]{-\text{H}_2} \text{C}_6\text{H}_5-\text{N}=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$$

$$\xrightarrow{\text{HCl}} \text{C}_6\text{H}_5-\text{N}=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{HCl}$$

Синтез гидрохлорида 2-бензилбензимидазола

Реактивы: о-фенилендиамин 5,4 г, фенилуксусная кислота 6,8 г, соляная кислота 27,5%-ная 7 мл, дистиллированная вода 14 мл, раствор двуххромовокислого калия 1%-ный, активированный уголь.

111

стаканы на 100 мл 3 шт., капельная воронка, баня водяная, воронка Бюхнера, колба Бензена.

В трехгорлой круглодонной колбе нагревают 5,4 г о-фенилендиамина и 6,8 г фенилуксусной кислоты до 140°C, при этом смесь расплавляется. Температуру реакционной смеси медленно повышают до 190°C (25-30 мин) и при перемешивании нагревают 3 часа с постепенным повышением температуры до 200°C. Массу охлаждают до 110-120°C и затем прикапывают последовательно из капельной воронки 14 мл воды и 7 мл 27,5%-ной соляной кислоты. Баню со сплавом Вуда заменяют водяной, и реакционную смесь при перемешивании и температуре 90°C доводят до полного растворения в течение 1 часа. Из водного раствора при охлаждении до комнатной температуры выпадает гидрохлорид бензилбензимидазола. Полученный продукт трижды перекристаллизовывают из воды добавлением при первой кристаллизации 1%-ного раствора двуххромовокислого калия (0,05 мл на 80 мл раствора) и 27,5%-ной соляной кислоты (8,8 мл на 80 мл раствора). Полученный гидрохлорид 2-бензилбензимидазола сушат на воздухе. Выход 75%.

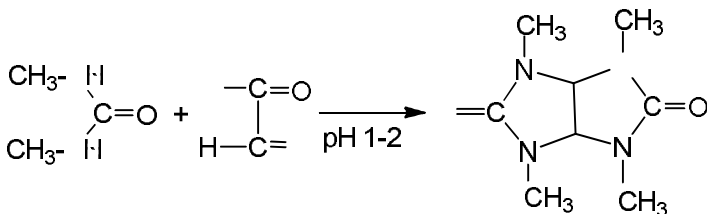
Лекарственный препарат – мебикар

Мибикар – химически чистый порошок белого цвета, без запаха, горький на вкус, хорошо растворимый в воде, хлороформе, спирте, изопропанолe, мало – в эфире. Стоек при хранении в кристаллическом и растворенном виде, выдерживает стерилизацию любыми способами. Мибикар химически инертен – не взаимодействует с кислотами, щелочами, какими-либо лекарствами и компонентами пищи. Он является малотоксичным веществом. Дозы препарата, вызывающие гибель мышей и крыс от интоксикации, превышают 3000 мг/кг.

Изучение клинического применения начато в 1972 г, когда были разрешены клинические испытания препарата в качестве транквилизатора (анксиолитик, противотревожное средство). В 1978 г было разрешено широкое применение мебикара. За годы применения в качестве транквилизатора у него обнаружены и разработаны новые аспекты клинического применения: как средство для лечения алкоголизма, комплексной терапии травматического шока и корректора побочных эффектов психотропных средств. Побочные эффекты при лечении мебикаром крайне редки, возникают при назначении высоких доз препарата и проявляются в виде кожного

зуда. С отменой препарата это явление быстро и бесследно проходит. Привыкания и пристрастия к мебикару не установлено.

Мебикар синтезирован реакцией глиоксаля с диметилмочевиной в институте органической химии им. Н.Д. Зелинского. Этот способ остается единственным до сегодняшнего дня.



Синтез мебикара

Описание методики:

Реактивы: водный раствор глиоксаля 40%-ный 6,2 мл, диметилмочевина 8 г, серная кислота 0,2 мл, раствор гидроксида натрия 10%-ный 1,6 мл, активированный уголь 0,3 г, этилацетат 43 мл, изопропиловый спирт 7 мл.

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба на 100 мл, электромоторчик, стеклянная мешалка, термометр, капельная воронка, баня водяная, установка для перегонки, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

К 6,2 г 40%-ного водного раствора глиоксаля помещенного в колбу присыпают 8 г диметилмочевины, нагревают до 30-40°C и перемешивают до полного растворения диметилмочевины. После этого в колбу дозируют 0,16 мл серной кислоты до pH 1-2 (pH замеряют универсальной индикаторной бумагой). Наблюдается скачок температуры до 80°C. По окончании подкисления содержимое колбы нагревают до 90-95°C и выдерживают в течение 1 часа. Далее реакцию массу охлаждают до 60°C и дозируют 1,6 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия до достижения pH среды 7-8. Затем в колбу присыпают 0,3 г активированного угля и реакцию массу выдерживают при 60-65°C в течение 20-30 минут. После этого содержимое колбы отфильтровывают в чистую шлифную одногорлую колбу емкостью 100 мл, добавляют 40 этилацетата, собирают установку для перегонки и отгоняют азеотроп этилацетата с водой.

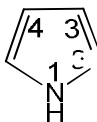
Азеотроп начинает отгоняться при 70-74°C. При достижении в парах температуры кипения азеотропа 77°C отгонку растворителей прекращают. Кубовый остаток охлаждают до 0°C и выдерживают при этой температуре 1 час. Затем выпавшие кристаллы мебикара отфильтровывают, промывают 2,5-3 мл этилацетата, сушат на воздухе и кристаллизуют.

Кристаллизация мебикара осуществляется в следующей последовательности: продукт массой 1 г суспензируют в 7 мл изопропилового спирта, добавляют 0,08 г активированного угля, и содержимое колбы нагревают до 80-82°C, выдерживают 20-30 мин (до полного растворения мебикара) и фильтруют. Полученный раствор постепенно охлаждают до 50°C, затем – холодной водой до 25-30°C и льдом до 0°C, выдерживают при этой температуре 1 час. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством изопропилового спирта и сушат на воздухе. $T_{пл}$ 225-227°C.

3.5 Лекарственные вещества – производные пиразола

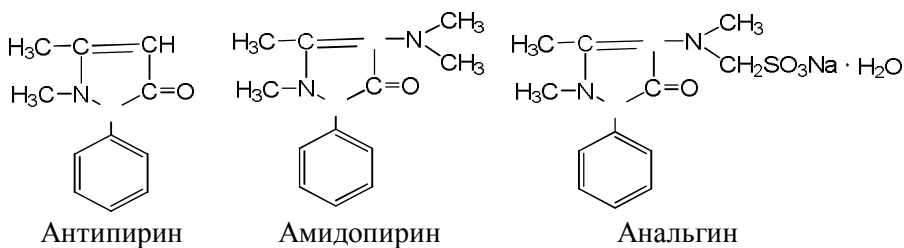
К производным пиразола относятся широко известные препараты, в основном анальгетического действия: антипирин, амидопирин, анальгин, бутадиион.

Пиразол имеет ароматический характер и поэтому способен к реакциям замещения. Двойные связи его могут гидрироваться частично (пиразолин) или полностью (пиразолидин).



Кетопроизводное пиразолина-1-фенил-пиразолон-5 лежит в основе молекул антипирина, амидопирина и анальгина; дикетопроизводное пиразолидина – 1-фенил-пиразолидиндион-3,5 – составляет структуру препарата бутадииона.

У азота в положении 2 могут быть различные заместители, например фенильный радикал в молекуле 1-фенил-пиразолидиндиона-3,5 (бутадиион); метильный радикал в молекуле 1-фенил-пиразолона-5 (антипирин, амидопирин, анальгин).



Заместители у углеродного атома в положении 4 обуславливают своеобразие химических свойств и фармакологического действия производных пиразола. У антипирина, например, в положении 4 имеется водород, который под влиянием близлежащей карбонильной группы обладает подвижностью и обеспечивает ряд реакций, свойственных только антипирину. У амидопирина, анальгина, бутадiona при углероде в положении 4 имеются различные заместители, которые также обуславливают особенности химических свойств этих соединений.

Характерным свойством всех производных пиразола является их способность к окислению (кроме антипирина), причем она различна для каждого препарата и зависит от характера заместителя при углероде в положении 4.

Продукты окисления окрашены в различные цвета в зависимости от характера окислителя и условий проведения реакции. Например, если к амидопирину прибавить в качестве окислителя раствор нитрита натрия в кислой среде, наблюдается фиолетовое окрашивание, а при действии раствора хромата калия – буровато-красное окрашивание. Подобные реакции окисления используются как реакции подлинности на данную группу препаратов.

Легкая способность к окислению требует и соответствующих условий хранения этих препаратов: в хорошо закупоренных склянках в защищенном от света месте.

Все препараты этой группы соединений получают синтетически.

Антипирин – 1-Фенил-2,3-диметилпиразолон-5

Антипирин представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок слабгорького вкуса, без запаха.

Очень легко растворим в воде, легко – в спирте, хлороформе, трудно растворим в эфире.

Антипирин находит применение как жаропонижающее, болеутоляющее и успокаивающее средство. Применяется при головной боли, невралгии, ревматизме.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,25 г.

Антипирин может легко реагировать с кислотами, фенолами, альдегидами, солями ртути.

Фармакологическое действие препарата связано с его способностью ингибировать ферменты воспаления (циклоксогеназу) и в результате этого нарушать синтез простагландинов (биологические активные вещества, участвующие в процессе воспаления). По жаропонижающим и анальгезирующим свойствам Антипирин близок к препаратам салициловой кислоты (Аспирину).

При местном применении препарат оказывает гемостатическое (кровоостанавливающее) действие.

Антипирин назначают при невралгии, простудных заболеваниях, в комплексной терапии ревматизма, заболеваний суставов с болевым синдромом, лихорадочных состояний. Также препарат применяется при воспалительных заболеваниях предстательной железы, воспалительных гинекологических процессах. Местно Антипирин используют при носовых кровотечениях.

Антипирин в таблетированной форме применяется внутрь по 0,25-0,5 г (максимальная разовая доза 1 г) 2-3 раза в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых 3г.

Для остановки носовых кровотечений используют 10-20%-ный раствор Антипирина, которым смачиваются салфетки или тампоны.

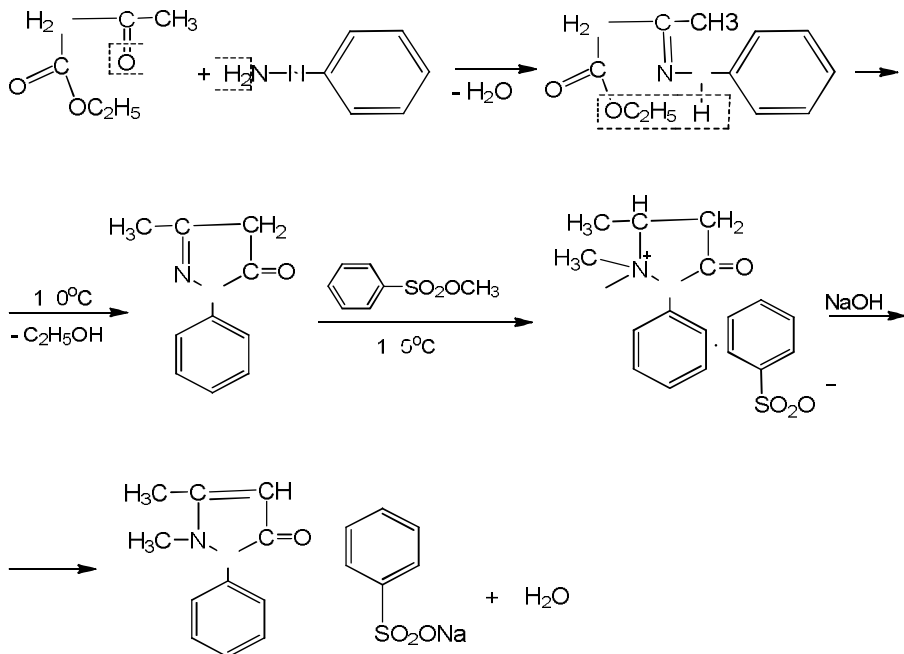
Свечи с Антипирином назначались ректально или вагинально, 2-3 раза в день, однако в настоящее время их заменяют другими лекарственными средствами схожего действия.

Побочные явления при использовании данного препарата – это аллергические реакции в виде крапивницы, сыпи, анафилактического шока. Также возможны: коллапс, цианоз, понижение температуры тела, учащение пульса, агранулоцитоз (резкое уменьшение количества гранулоцитов крови), депрессия, бредовые состояния.

Из-за угнетения костномозгового кроветворения (гематоксичности) в настоящее время Антипирин не рекомендован к применению в педиатрической практике.

Исходным продуктом для синтеза Антипирина служит ацетоуксусный эфир и фенилгидразин.

Ацетоуксусный эфир, полученный конденсацией двух молекул уксусноэтилового эфира в присутствии этилата-натрия, подвергают воздействию фенилгидразина по следующей схеме:



Амидопирин – 1-Фенил-2,3-диметил-4-диметиламинопиразолон-5

Амидопирин представляет собой белые кристаллы или белый кристаллический порошок слабгорького вкуса, без запаха. Очень легко растворяется в хлороформе, растворим в эфире, медленно растворяется в воде (1:20), растворим в этиловом спирте.

Водные растворы амидопирина имеют слабощелочную реакцию. Наличие диметиламиногруппы в молекуле придает ему основные свойства, поэтому с кислотами он образует соли.

Амидопирин является хорошим восстановителем и сам легко окисляется при действии таких окислителей, как хлорид железа (III),

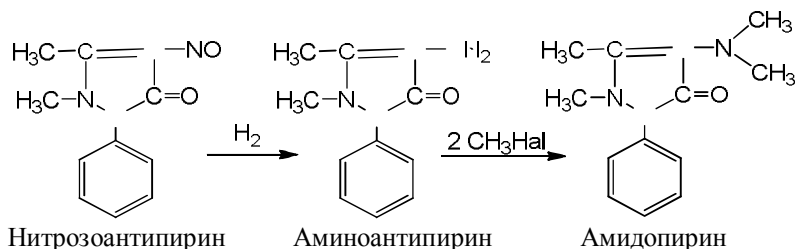
нитрат серебра, перманганат калия и др. Продукты окисления окрашены в различные цвета, поэтому эти реакции используются для подтверждения подлинности препарата.

Амидопирин входит в состав большого числа лекарственных форм и применяется как жаропонижающее и болеутоляющее средство. Амидопирин дает и ряд нежелательных, побочных явлений. Так, при длительном приеме его в отдельных случаях наблюдается угнетение кроветворения.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,25 г, а также в ампулах для растворения пенициллина в виде 1% и 4% растворов.

Хранить следует в хорошо закупоренных банках в защищенном от света месте.

Амидопирин получают из антипирина введением в его молекулу в положение 4 диметиламиногруппы. Сначала получают нитрозоантипирин, затем его восстанавливают в аминоантипирин, последний метилируют, при этом получается амидопирин.



Анальгин – 1-Фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-п-метансульфонат натрия

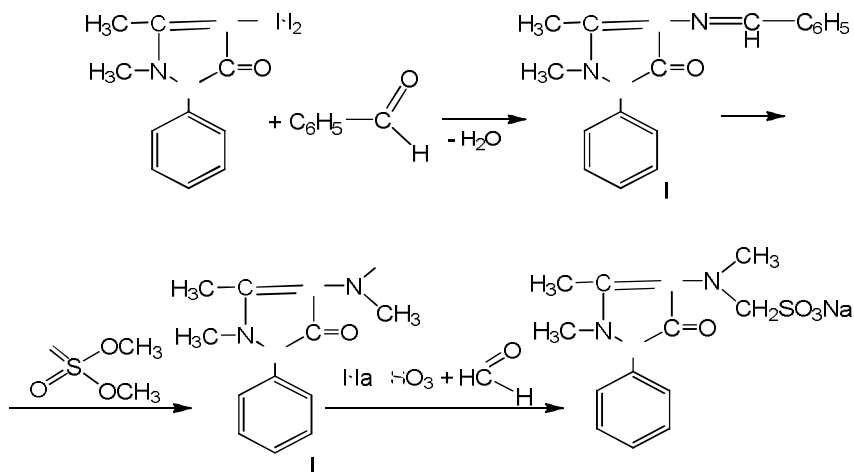
Анальгин – белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком крупноигольчатый, кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. Он легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, нерастворим в эфире, хлороформе и ацетоне. Водные растворы при стоянии желтеют.

Анальгин применяется как болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное средство при головных болях, невралгии, радикулите, гриппе, ревматизме.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,25 и 0,5 г, 50%-ный раствор в ампулах.

Хранить следует в защищенном от света месте.

Исходным продуктом для синтеза аналгина служит аминокантипирин, который обрабатывают бензальдегидом. Полученный бензилиден-аминокантипирин (I) метилируют диметилсульфатом, при этом получается монометилантпирин (II). При обработке его смесью водных растворов формальдегида и гидросульфита натрия получают аналгин.

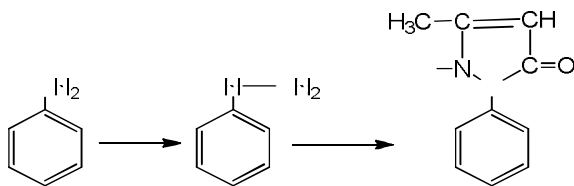


1-Фенил-3-метилпиразолон-5

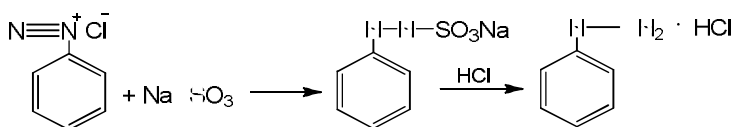
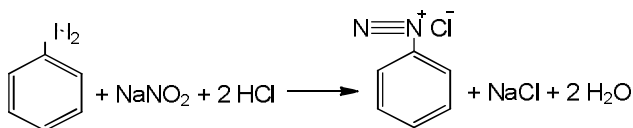
1-Фенил-3-метилпиразолон-5 не обладает биологической активностью, однако является исходным веществом для синтеза группы лекарственных веществ аналгезирующего, противовоспалительного и жаропонижающего действия: антипирина, амидопирина и аналгина.

1-Фенил-3-метилпиразолон-5 — бесцветные призматические кристаллы с $T_{\text{пл}} 127^\circ\text{C}$, плохо растворимые в холодной воде, в кипящей — около 2%, растворяется в растворах щелочей, кислотах, спирте, бензоле, дихлорэтане и этилацетате.

Синтез 1-фенил-3-метилпиразолон-5 осуществлен по следующей схеме в две стадии:



Синтез солянокислого фенилгидразина



Описание методики:

Реактивы: анилин 45,6 мл, нитрит натрия 35 г, сода 27 г, бисульфит натрия 40%-ный раствор 350 мл, соляная кислота 235 мл, вода 70 мл.

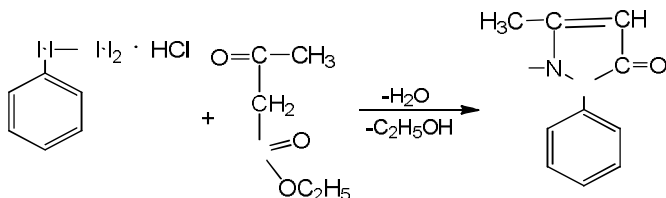
Посуда и оборудование: трёхгорлая колба на 1000 мл, электромотор, стеклянная мешалка, термометр, капельная воронка, баня водяная, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В трехгорлую колбу загружают 45,6 мл анилина и 115 мл соляной кислоты. Раствор охлаждают до 0°C смесью льда с солью и медленно добавляют раствор 35 г нитрита натрия в 70 мл воды. Температура при этом не должна подниматься выше 3°C, среда все время должна оставаться кислой. В конце диазотирования проба на йодокрахмальную бумажку должна показывать небольшой избыток нитрита. Затем охлаждая и хорошо размешивая, быстро вливают в диазораствор охлажденный до 5-10°C раствор 27 г соды в 350 мл 40%-ного раствора бисульфита натрия. Температура не должна подниматься выше 20°C. Если реакция полученной смеси кислая, то добавляют соду до pH 9-9,5. Реакционную массу размешивают при температуре 10-15°C один час и затем в течение одного часа (не

меньше!) поднимают температуру до 80°C, выдерживают примерно 5 часов до полного восстановления диазосоединения (до исчезновения маслянистых капель).

По окончании реакции в массу вливают 120 мл соляной кислоты до pH 2-3, охлаждают до 20°. Выкристаллизовавшийся солянокислый фенилгидразин отфильтровывают. Для следующей стадии синтеза его применяют в виде пасты, не высушивая.

Синтез 1-фенил-3-метилпиразолона-5



Описание методики:

Реактивы: солянокислый фенилгидразин с предыдущей стадии (необходимо 56 г фенилгидразина-основания или 75 г фенилгидразина-солянокислого), ацетоуксусный эфир 65 г, раствор соды 10%-ный, соляная кислота, вода 550 мл.

Посуда и оборудование: трёхгорлая колба на 1000 мл, электромотор, стеклянная мешалка, термометр, обратный холодильник, капельная воронка, баня водяная, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

Солянокислый фенилгидразин суспендируют в 250 мл воды, тщательно размешивают, подщелачивают насыщенным раствором соды до pH 9-9,5 и добавляют в эту смесь ещё 100 мл 10%-ного раствора соды. Температуру в колбе поднимают до 40°C и перемешивают содержимое до полного растворения фенилгидразина. После этого температуру снижают до 15-20°C и приливают в колбу 65 г свежеперегнанного ацетоуксусного эфира. Его вводят с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 25°C. После дозирования всего количества эфира, массу выдерживают 30 минут. Затем нагревают ее при 95°C еще 3 часа включив обратный холодильник.

По окончании выдержки массу разбавляют равным объемом воды, перемешивают, охлаждают до 15°C и при этой температуре

фильтруют. Фильтрат охлаждают до 0- минус 2°C, медленно хорошо размешивая, приливают к нему соляную кислоту до pH 4-5. Температура не должна подниматься выше 0°C. После этого реакционную массу перемешивают 20 минут, отфильтровывают выпавший осадок, промывают 300 мл воды и сушат на воздухе. Выход 80% от теоретического, $T_{пл}$ 124-125°C.

4. Другие лекарственные вещества

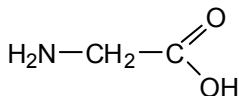
Глицин

Глицин (аминоуксусная кислота, аминоэтановая кислота) – простейшая алифатическая аминокислота, единственная аминокислота, не имеющая оптических изомеров. Так же называется лекарственный препарат, состоящий из глицина и вспомогательных веществ (метилцеллюлоза водорастворимая, магния стеарат). Глицином («глицин-фото») также иногда называют параоксифениламиноуксусную кислоту, проявляющее вещество в фотографии.

Глицин – кристаллический порошок белого цвета, $T_{пл}$ 232-236°C, легко растворим в воде, трудно – в этаноле и метаноле.

Глицин входит в состав многих белков и биологически активных соединений. Из глицина в живых клетках синтезируются порфирины и пуриновые основания.

Химическая формула:



Глицин также является нейромедиаторной аминокислотой (это биологически активные химические вещества, посредством которых осуществляется передача электрического импульса нервной клетки через синаптическое пространство между нейронами). Рецепторы к глицину имеются во многих участках головного мозга и спинного мозга и оказывают «тормозное» воздействие на нейроны, уменьшают выделение из нейронов «возбуждающих» аминокислот, таких, как

глутаминовая кислота, и повышают выделение гаммааминомасляной кислоты.

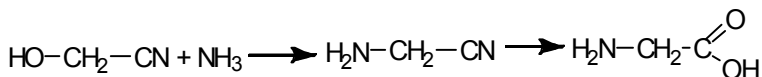
Активно участвует в обеспечении кислородом процесса образования новых клеток. Является важным участником выработки гормонов, ответственных за усиление иммунной системы. Эта аминокислота является исходным веществом для синтеза других аминокислот, а также донором аминогруппы при синтезе гемоглобина и других веществ. Глицин очень важен для создания соединительных тканей; в анаболической фазе потребность в этой аминокислоте повышается. Недостаток ее вызывает нарушение структуры соединительной ткани. Повышенное потребление глицина снижает содержание фермента катепсина D и в катаболической ситуации препятствует распаду белков. Он способствует мобилизации гликогена из печени и является исходным сырьем в синтезе креатина, важнейшего энергоносителя, без которого невозможна эффективная работа мышц. Глицин необходим для синтеза иммуноглобулинов и антител, а следовательно, имеет особое значение для работы иммунной системы. Недостаток этой аминокислоты ведет к снижению уровня энергии в организме. Глицин также способствует ускоренному синтезу гипофизом гормона роста. Природные источники глицина: желатин, говядина, печень, арахис, овес.

Фармакологический препарат глицина оказывает седативное (успокаивающее), мягкое транквилизирующее и слабое антидепрессивное действие, уменьшает чувство тревоги, страха, психоэмоционального напряжения, усиливает действие противосудорожных препаратов, антидепрессантов, антипсихотиков, уменьшает проявления алкогольной и опиатной абстиненции. Обладает некоторыми ноотропными свойствами, улучшает память и ассоциативные процессы. Рекомендован для применения как средство, ослабляющее влечение к алкоголю, уменьшающее явление абстиненции. Назначают глицин в виде таблеток (по 0,01г) под язык.

Глицин начали производить уже несколько десятков лет назад. Его продуцируют из соединительной ткани сельскохозяйственных животных.

Глицин, как простая аминокислота производится в организме человека, где он имеется во всех клетках, особенно высоко его содержание в нервных клетках головного мозга. В фармацевтической промышленности организовано его полное синтетическое производство.

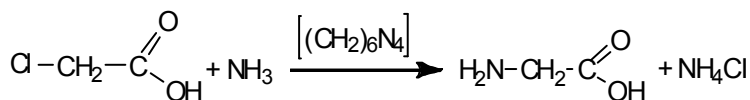
Аминокислоты получают путем химического синтеза, биосинтеза или экстракцией из белковых гидролизатов. К химическому синтезу относят способ получения глицина через аммонолиз и последующее омыление водных растворов гликолонитрила:



Однако исходный гликолонитрил не является доступным реагентом, а должен быть специально получен из формальдегида и синильной кислоты или ее солей. Необходимость применения этих сильно-ядовитых веществ в синтетической цепи – один из основных недостатков способа. К другим относятся: проведение стадий аммонолиза и омыления в разбавленных водных растворах и количественные затраты минеральных кислот и щелочей, что обуславливает наличие больших количеств загрязненных сточных вод и невысокий выход глицина в расчете на гликолонитрил, который составляет 69% или 85%.

Известен способ получения глицина щелочным гидролизом гидантоина. Выход глицина составляет 95% , тем не менее ему присущи недостатки описанного способа, поскольку для получения исходного гидантоина необходима синильная кислота (синтез Штрекера), а его гидролиз требует количественных затрат водной щелочи.

В промышленной практике наиболее распространен способ получения глицина аммонолизом монохлоруксусной кислоты (МХУК), доступного многотоннажного реагента, в водном растворе в присутствии гексаметилентетрамина

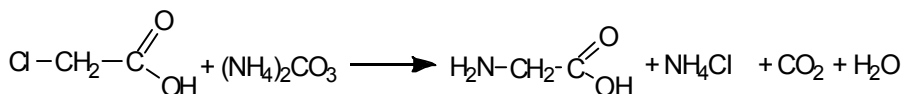


На кафедре ХТОСА КНИТУ разработан простой и доступный метод получения МХУК путем окисления хлорэтанола азотной кислотой.

Также существует биотехнологический синтез глицина. К микроорганизмам-продуцентам глицина относят *Brevibacterium lactofermentum* и бактерии рода *Corynebacterium*.

Технология получения глицина с помощью микроорганизмов базируется на принципах ферментации продуцентов и выделения вторичных метаболитов, то есть размножают маточную культуру вначале на агаризованной среде в пробирках, затем – на жидкой среде в колбах, инокуляторах и посевных аппаратах, а затем в головных (основных) ферментаторах.

Синтез глицина



Глицин в лаборатории можно получить заменой хлора в хлоруксусной кислоте аминогруппой.

Описание методики:

Реактивы: хлоруксусная кислота 5 г, углекислый аммоний 22,5 г, аммиак 25%-ный раствор 10 мл, дистиллированная вода 15 мл, этиловый спирт 60 мл.

Посуда и оборудование: колба трехгорлая на 50 мл, электромотор, стеклянная мешалка, термометр, капельная воронка, стакан на 100 мл, баня водяная, чашка фарфоровая, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В колбу, снабженную термометром, капельной воронкой, помещают 10 мл 25%-ного водного раствора аммиака, 5 мл воды и 22,5 г карбоната аммония. Полученный раствор нагревают на водяной бане до 55-58°C. При этой температуре в течение 10-15 минут добавляют раствор 5,0 г монохлоруксусной кислоты в 4,0 мл воды. Температура реакционной смеси не должна превышать 60°C. При этой температуре смесь нагревают в течение 2,5 часов. Затем повышают постепенно температуру до 80°C. Эту температуру поддерживают до исчезновения запаха аммиака. Содержимое колбы переливают в фарфоровую чашку и нагревают на плитке до тех пор, пока температура оставшегося в чашке раствора не поднимется до 110°C. К полученному таким образом концентрированному раствору приливают 4 мл воды, имеющей комнатную температуру. Когда

температура жидкости упадет до 70°C, добавляют 0,3 г активированного угля и фильтруют в горячем виде в стакан на 100 мл. К теплому фильтрату приливают 40 мл этанола и смесь охлаждают при перемешивании сначала холодной водой, затем в смеси воды со льдом. Аминоуксусная кислота кристаллизуется. Выход 2,5 г (62% от теоретического).

С целью очистки сырую аминоксусную кислоту суспензируют в 20 мл этанола и отсасывают на воронке Бюхнера.

Щавелевая кислота

Щавелевая кислота (*этандиовая кислота*) НООССООН – широко распространенная дикарбоновая кислота, поступающая в организм с пищей, а также образующаяся как конечный продукт окислительного дезаминирования глицина; выделяется с мочой в виде оксалата кальция. Температура плавления 189,5°C, нерастворима в бензоле, хлороформе, плохо – в холодной воде, хорошо растворяется в спиртах.

Щавелевая кислота принадлежит к сильным органическим кислотам. Обладает всеми химическими свойствами, характерными для карбоновых кислот. Соли и эфиры щавелевой кислоты называются оксалатами. В природе содержится в щавеле, ревене, карамболе и некоторых других растениях в свободном виде и в виде оксалатов калия и кальция. Впервые щавелевая кислота синтезирована в 1824 году немецким химиком Фридрихом Вёлером из дициана. Щавелевая кислота (или оксалат-ион $C_2O_4^{2-}$) является восстановителем (обесцвечивает раствор $KMnO_4$).

В организме человека, в пищеварительном канале, системе кровообращения, в семенных канатиках и органах выделения, постоянно совершаются перистальтические движения. Они по своей природе волнообразны и состоят из серии последовательных сокращений и расслаблений нервов и мышц. Эффективность и своевременность этих процессов во многом зависит от тонуса и физического состояния нервов и мышц. ***Важным элементом стимулирования этого процесса является щавелевая кислота.***

Если такие важные системы организма, как, например, система пищеварения или выделительная, начнут дряхлеть, а их органы будут изнашиваться, то эффективность их функций, естественно, резко снизится. И такое состояние организма будет исключительно

результатом недостатка или отсутствия в пище живых атомов, доставляемых клеткам и тканям сырыми фруктами и овощами.

Одинаковые по своему химическому составу вещества могут существовать в органическом (дополненном живыми ферментами) и неорганическом виде. В сыром виде любая пища содержит живые органические вещества и изобилует всеми необходимыми ферментами. Находящаяся в сырых овощах и их соках щавелевая кислота необходима для осуществления физиологических функций нашего организма. Щавелевая кислота легко соединяется с кальцием, и если оба эти вещества органические, то такое сочетание полезно. В данном случае щавелевая кислота способствует усвоению кальция, стимулируя в то же время перистальтическую функцию организма.

Но стоит живую пищу сварить или подвергнуть какой-либо иной переработке, как та же щавелевая кислота становится нежизнеспособной, неорганической, т. е. вредной для живого организма, разрушающей его. И если она образует соединения с живым кальцием, который поступил в организм с другой пищей, то этот живой кальций теряет всякую ценность и не усваивается организмом. Все это приводит к серьезному дефициту кальция, а следовательно, и к разрушению костной ткани.

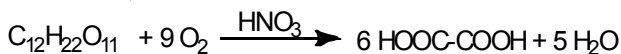
Наибольшее количество органической щавелевой кислоты содержится в свежем шпинате, в листьях свеклы, репы и горчицы, в огородной капусте и широколистном французском щавеле.

Методы получения щавелевой кислоты могут быть разделены на две основные группы. Первую группу составляют методы, основанные на окислении различных соединений, вторую – базирующиеся на синтезе щавелевой кислоты из окиси или двуокиси углерода. В качестве исходного сырья в первой группе методов используются: сахар, древесина, каменный уголь, торф, сланцы, отходы целлюлозной промышленности, олефины, ацетилен и др. Окисление осуществляется химическими реагентами или биохимически.

В СССР разработан промышленный способ получения щавелевой кислоты из этиленгликоля, заключающийся в том, что этиленгликоль окисляют смесью азотной (23%) и серной (34%) кислот в присутствии катализатора – пятиокиси ванадия (0,003%). Процесс ведут при 70°C в течение 7 часов. После завершения реакции продукты окисления охлаждают, и кристаллы щавелевой кислоты отделяют на центрифуге. Расход этиленгликоля составляет около 600 кг на 1 т щавелевой кислоты.

Одним из наиболее удобных лабораторных способов получения щавелевой кислоты является окисление сахара азотной кислотой. Щавелевую кислоту можно также получить из древесины. Клетчатка, которая содержится в древесине, по своей химической природе близка к сахару и потому, так же как и сахар, окисляясь, может образовать щавелевую кислоту.

Синтез щавелевой кислоты



Описание методики:

Реактивы: тростниковый или свекловичный сахар 5 г, азотная кислота 63%-ная 29 мл, дистиллированная вода 20 мл.

Посуда и оборудование: колба коническая на 50 мл, термометр, электроплитка, фарфоровая чашка, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

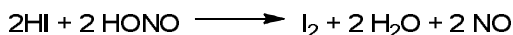
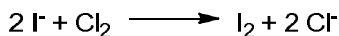
В конической колбе нагревают 5 г растертого в порошок сахара с 29 мл 63%-ной азотной кислоты. Как только начнется выделение бурых паров оксидов азота, нагревание прекращают. Реакция окисления самопроизвольно протекает еще некоторое время. Затем, когда выделение бурых паров заканчивается, жидкость выливают в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане до объема 20-25 мл. При охлаждении из раствора выкристаллизовывается щавелевая кислота. Её отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Выход 2 г (25% от теоретического).

Из воды кристаллизуется с двумя молекулами воды кристаллогидрат с $T_{пл}$ 101,5°C.

Йод

Йод – химический элемент VII группы. Простое вещество имеет формулу I_2 . Был открыт в 1811 году (Б. Куртуа). В земной коре йода содержится очень мало ($3 \cdot 10^{-5}\%$) и не встречаются залежи минералов с высоким его содержанием. В промышленности йод получают из вод нефтяных месторождений, где содержание его достигает до 0,001-0,01%. Некоторые морские водоросли (ламинарий, морская капуста) способны извлекать йод из морской воды и также служат сырьем для получения его в промышленных условиях.

В пластовых водах йод находится в виде йодида натрия (NaI). Для выделения йода йодид анион окисляют хлором или азотистой кислотой, а образовавшийся йод адсорбируют активированным углем:



Йод обладает высокой биологической активностью и в организме человека участвует в жизненно важных процессах. Нехватка йода в организме или нарушения усвоения приводит к тяжелым заболеваниям, связанным с нарушением функции щитовидной железы (эндемический зоб, Базедова болезнь).

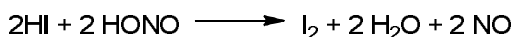
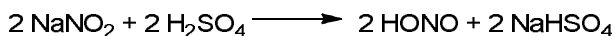
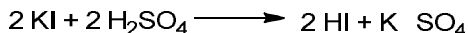
Растворы йода обладают антисептическими свойствами. Их применяют для обработки ран и подготовки операционного поля. Кроме того йод оказывает раздражающее действие на кожу и применяется при лечении миозита и невралгии. Йод снижает уровень холестерина в крови, в связи с чем растворы йода используют для профилактики и лечения атеросклероза.

В медицинской практике в качестве лечебного средства применяются «раствор йода спиртовой 5%» (йодная настойка 5%), представляющий собой раствор 5 г йода и 2 г йодистого калия в 100 мл 50%-ного спирта.

Для обработки полости рта при воспалительных процессах применяют раствор Люголя, представляющий собой смесь 1 в.ч. йода с 2 в.ч. йодида калия и 17 в.ч. воды.

Калия йодид блокирует накопление в организме радиоактивных изотопов йода, способствует их выведению из организма. Кроме того, йодид калия применяется при эндемическом зобе, бронхиальной астме, воспалении дыхательных путей и глазных заболеваниях (катаракта, конъюнктивит).

Лабораторный способ получения йода основан на взаимодействии йодида калия, нитрита натрия и серной кислоты:



Синтез йода

Описание методики:

Реактивы: йодид калия 3,3 г, нитрит натрия 1,4 г, серная кислота 95%-ная 1,1 мл, дистиллированная вода 20 мл.

Посуда и оборудование: два стакана на 100 мл, термометр, электроплитка, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В 10 мл дистиллированной воды последовательно растворяют 1,4 г нитрита натрия и 3,3 г йодида калия. Одновременно готовится раствор 1,1 мл концентрированной серной кислоты в 10 мл дистиллированной воды. При перемешивании раствор солей медленно прикапывается в раствор серной кислоты. Образование йода начинается немедленно и сопровождается бурным вспениванием и выделением оксидов азота. После окончания дозировки реагентов смесь выдерживается 30 минут до окончания выделения оксидов азота. Образовавшиеся кристаллы йода отделяются на фильтре и несколько раз промываются водой, после чего сушатся на воздухе. Определяется выход.

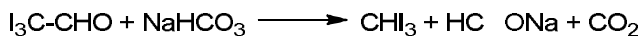
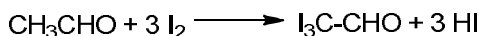
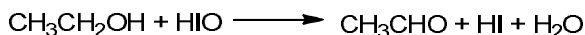
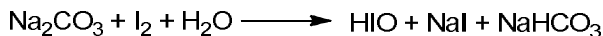
Йодоформ

Йодоформ (трийодометан) CHI_3 представляет собой желтое кристаллическое вещество с $T_{\text{пл.}} 119^\circ\text{C}$. Йодоформ малорастворим в воде, лучше в спирте, эфире, хлороформе, обладает своеобразным шафрановым запахом. Йодоформ обладает высокой летучестью. При сильном нагревании, а также при действии солнечных лучей йодоформ разлагается с образованием йода и йодистого водорода.

Йодоформ применяется в хирургии, как антисептик, хотя и не обладает бактерицидным действием. Токсическое действие на микроорганизмы оказывает йод, образующийся из йодоформа под действием ферментов, выделяющихся на ране.

Известны несколько способов получения йодоформа, отличающихся природой йодирующего агента. Предлагаемая методика основана на взаимодействии йода с содой и этиловым спиртом. Реакция протекает в четыре стадии. На первой стадии образуется йодноватистая кислота, которая превращает этиловый спирт в ацетальдегид. Последний взаимодействует с йодом с образованием трийодоацетальдегида.

На завершающей стадии трийодацетальдегид под влиянием соды превращается в йодоформ и формиат натрия:



Синтез йодоформа

Описание методики:

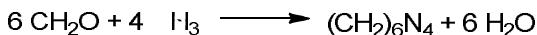
Реактивы: сода кристаллическая 10 г, спирт этиловый 6 мл, йод кристаллический 5 г, вода 50 мл.

Посуда и оборудование: стакан на 100 мл, термометр, электроплитка, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

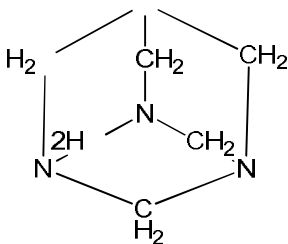
К раствору 10 г соды в 50 мл воды прибавляют 6 мл этилового спирта и смесь нагревают на водяной бане до 70°C. При данной температуре в смесь при перемешивании порциями вносят 5 г йода, предварительно измельченного на ступке. После внесения всего количества йода и обесцвечивания раствора, реакционную смесь охлаждают до 20°C и дается выдержка в течении 1 часа. Выпавшие кристаллы йодоформа отфильтровываются, промываются водой и сушатся в темном месте. Для полученного продукта определяется выход и температура плавления.

Уротропин

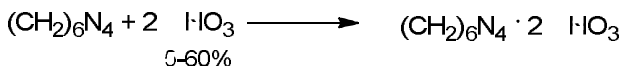
Уротропин впервые был получен в 1860 г. А.М. Бутлеровым взаимодействием формальдегида с аммиаком:



Структурная формула уротропина имеет строение адамантана и состоит из четырех сконденсированных гексагидротриазиновых циклов:



Уротропин (гексаметиленetetрамин) – белый кристаллический очень гигроскопический порошок без запаха, сладко-горьковатого вкуса, хорошо растворим в воде, хуже в спирте и хлороформе. Уротропин слабое основание. Водные растворы уротропина имеют щелочную реакцию. С кислотами уротропин образует соли. С разбавленной азотной кислотой образуется динитрат уротропина.



Уротропин широко применяется при производстве пластических масс. Применение уротропина в медицине основано на способности его гидролизаться с образованием формальдегида – мощного антисептика. При приеме внутрь уротропин проходит через желудок почти без разложения, всасывается из кишечника в кровь и выделяется из организма почками. Попад в мочевую систему под воздействием кислот уротропин гидролизуетс с выделением формальдегида. Последний проникает в протоплазму микроорганизмов и вступает в реакцию с амидными группировками белков (ферментов) дезактивирует их и вызывает гибель микроорганизмов. Кроме того, уротропин взаимодействует с мочевой кислотой с образованием более растворимой метилендимочевой кислоты. Поэтому уротропин кроме антисептического действия проявляет деуретическое, противоподагрическое свойства. Уротропин входит в состав лекарственного препарата (кальцекс) для профилактики гриппа.

Синтез уротропина

Описание методики:

Реактивы: 25%-ный водный раствор аммиака 7 мл, 33-36%-ный водный раствор формальдегида 10 мл, изопропиловый спирт 6 мл.

Посуда и оборудование: круглодонная колба на 100 мл, стакан на 100 мл, термометр, электроплитка, воронка коническая, фарфоровая чашка, водяная баня, воронка Бюхнера, колба Бунзена.

В колбу наливают 10 мл формальдегида, в стакан 7 мл водного аммиака. Колбу охлаждают баней с ледяной водой. При перемешивании в колбу небольшими порциями приливают раствор аммиака так, чтобы температура не поднималась выше 30°C. После прибавления всего количества аммиака, реакционную массу перемешивают 10-15 минут при температуре 15-20°C. Индикаторной бумагой проверяют pH среды: среда должна быть сильно щелочной. После выдержки реакционная масса переносится в фарфоровую чашку для выпаривания и ставится на водяную баню. Вода в бане доводится до кипения. Через 20-30 минут после испарения части воды из реакционной массы наблюдается выделение смолообразных продуктов, окрашенных в темный цвет. Чашку снимают с бани и охлаждают до комнатной температуры. Реакционную массу фильтруют на конической воронке. Чашка и фильтр промывают 3-5 мл дистиллированной воды. Фильтрат и промывные воды переносят в чашку для дальнейшего выпаривания и снова упаривают в течение 1 часа на водяной бане до образования кашицы уротропина и маточника. Затем в охлажденную густую массу продукта добавляют 3 мл изопропилового спирта и перемешивают до образования однородной массы, которую переносят на воронку Бюхнера и отфильтровывают от маточника, промывают на воронке свежей порцией изопропилового спирта (2-3 мл). Продукт сушат и определяют выход.

Библиографический список

1. Гафаров, А.Н. Теоретические основы фармацевтической химии: текст лекции / А.Н. Гафаров. – Казань: Изд-во КНИТУ, 2007. – 138 с.
2. Органическая химия: учебник для вузов: в 2 кн. Кн. 2: Специальный курс / Н.А. Тюкавкина и др.; под ред. Н.А. Тюкавкиной. – 2-е изд., стереотип. – М.: Дрофа, 2009. – 592 с.
3. Яхонтов, Л.Н. Синтетические лекарственные средства / Л.Н. Яхонтов, Р.Г. Глушков; под ред. Л.Г. Натрадзе. – М.: Медицина, 1983. – 272 с.
4. Мокрушин, В.С. Основы химии и технологии биоорганических и синтетических веществ: учебное пособие / В.С. Мокрушин, Г.А. Вавилов. – СПб.: Проспект Науки, 2009. – 496 с.
5. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО Изд-во «Новая Волна», 2005. – 1200 с.
6. Мелентьева, Г.А. Фармацевтическая химия / Г.А. Мелентьева, Л.А. Антонова. – М.: Медицина, 1993. – 576 с.

Содержание

Предисловие.....	3
Введение.....	5
Техника безопасности при работе в химической лаборатории.....	6
1. Лекарственные вещества на основе ароматических кислот.....	13
1.1 Лекарственные вещества на основе салициловой кислоты.....	13
1.2 Лекарственные вещества на основе бензойной кислоты.....	24
1.3 Лекарственные вещества – производные пара-аминобензойной кислоты.....	28
1.4 Лекарственные вещества – производные ацетанилида.....	45
1.5 Лекарственные вещества – сульфаниламидные препараты.....	58
1.6 Другие лекарственные вещества содержащие в молекуле нитрофенол.....	70
2 Лекарственные вещества – сложные эфиры азотной кислоты (сосудорасширяющие ЛВ).....	74
3 Лекарственные вещества – производные гетероциклических соединений.....	85
3.1. Лекарственные вещества на основе пиридина.....	85
3.2. Лекарственные вещества на основе хинолина.....	94
3.3. Лекарственные вещества на основе фурана.....	102
3.4. Лекарственные вещества на основе имидазола.....	108
3.5 Лекарственные вещества – производные пиразола.....	113
4 Другие лекарственные вещества.....	122

УЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ

СИНТЕЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Ответственный за выпуск проф. И.Ф. Фаляхов

Подписано в печать 3.09.2014

Формат 60×84 1/16

Бумага офсетная

Печать Riso

7,9 усл. печ. л.

8,5 уч.-изд. л.

Тираж 100 экз.

Заказ «С» 110

Издательство Казанского национального исследовательского
технологического университета

Офсетная лаборатория Казанского национального
исследовательского технологического университета

420015, Казань, К. Маркса, 68