



Амидированные производные угольной кислоты и производные бис-(β -хлорэтил)-амина.

План

1. Амидированные производные угольной кислоты:
 - а) общая характеристика;
 - б) уретаны. Мепротан: способ получения, идентификация, количественное определение, применение, хранение.
 - в) ациклические уреиды. Бромизовал: способ получения, идентификация, количественное определение, применение, хранение.
2. Производные бис-(β -хлорэтил)-амина:
 - а) общая характеристика;
 - б) лекарственные препараты, производные бис-(β -хлорэтил)-амина:
 - новэмбихин: получение, идентификация, количественное определение;
 - циклофосфамид: получение, идентификация, количественное определение;
 - сарколизин: получение, идентификация, количественное определение;
 - хлорбутин: получение, идентификация, количественное определение, применение.

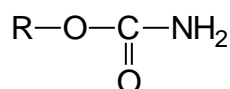
Кислота угольная, как и любая кислота, кроме солей, может образовывать эфиры, амиды и другие производные. Для медицины большой интерес представляют амиды угольной кислоты, так как их производные являются ценными лекарственными препаратами. К этому классу соединений относятся уретаны и уреиды (ациклические и циклические).

Кислоте угольной как двухосновной соответствуют два амида:

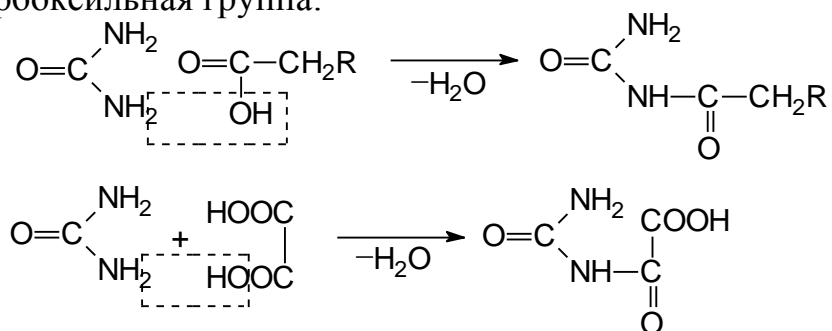
1. Неполный амид - продукт замещения одного гидроксила аминогруппой – карбаминовая кислота;
2. Полный амид – продукт замещения двух гидроксильных групп на аминогруппы – карбамид или мочевины.



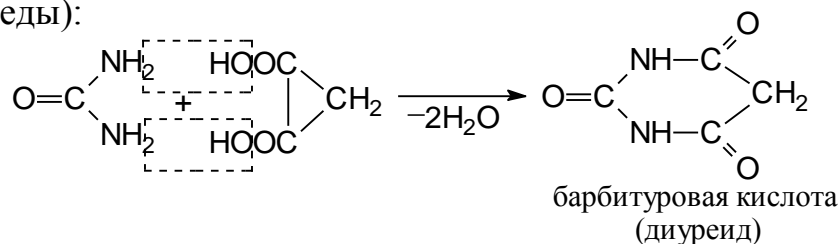
Уретаны по своему химическому строению представляют собой сложные эфиры карбаминовой кислоты общей формулы:



Уреиды – ацильные производные мочевины, т.е. продукты ее взаимодействия с кислотами. Уреиды могут быть ациклические и циклические. Ациклический уреид получается, когда мочевины взаимодействует с одноосновной кислотой жирного ряда; или же если мочевины взаимодействует с двухосновной кислотой, но в реакцию вступает только одна карбоксильная группа:



Циклические уреиды получают в том случае, когда обе амидные группы мочевины вступают в реакцию с обеими карбоксильными группами кислоты (диуреиды):

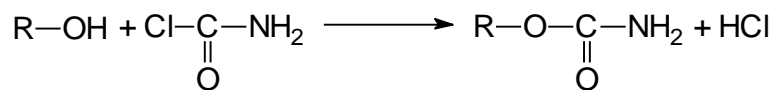


Водороды метиленовой группы барбитуровой кислоты подвижны и могут замещаться на самые разнообразные радикалы, что приводит к получению лекарственных веществ (барбитуратов).

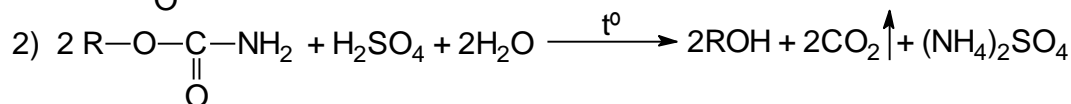
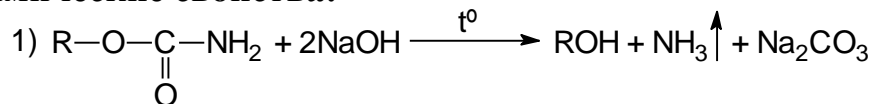
Уретаны

Лекарственным средством из группы уретанов является мепротан.

Общий способ получения уретанов:

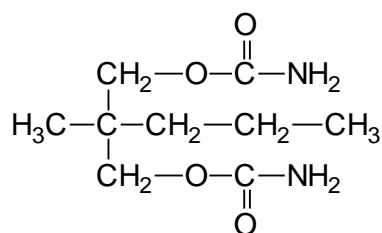


Химические свойства:



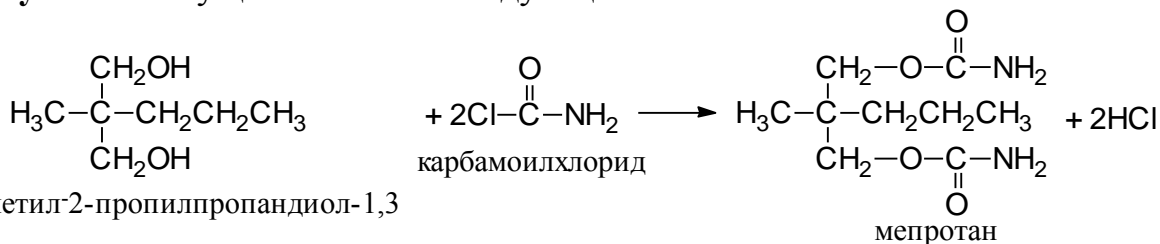
МЕПРОТАН (MEPROTANUM)

Mepramate*



Дикарбаминный эфир 2-метил-2-пропилпропандиола-1,3

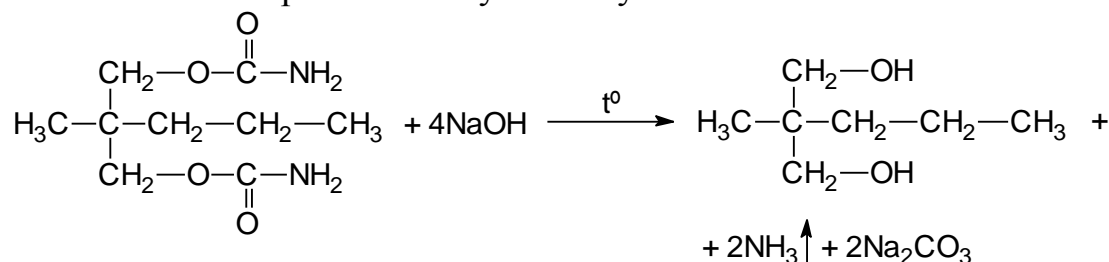
Получение. Осуществляют по следующей схеме:



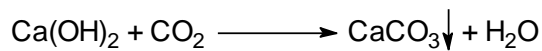
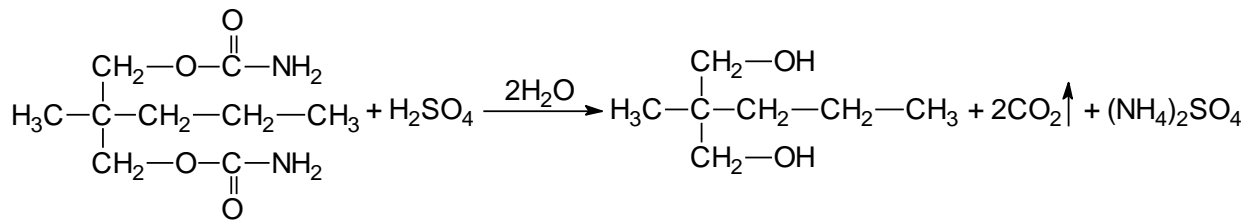
Описание. Белый кристаллический порошок с характерным запахом и вкусом.

Растворимость. Мало растворим в воде и эфире, легко – в 95% спирте и ацетоне.

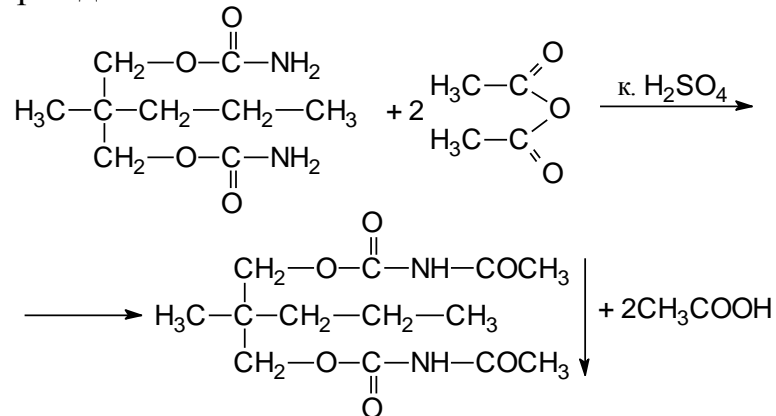
Идентификация. 1. Являясь уретаном, мепротан разлагается щелочью при нагревании с образованием аммиака, который обнаруживают по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.



2. При нагревании вещества с кислотой серной разведенной выделяется углекислый газ, вызывающий помутнение известковой воды, через которую пропускают выделяющийся CO_2 :



3. Определяют температуру плавления диацетильного производного мепротана, которая должна быть 123 – 125⁰С.



Количественное определение. Определение азота после минерализации кислотой серной (см. аминокислоты).

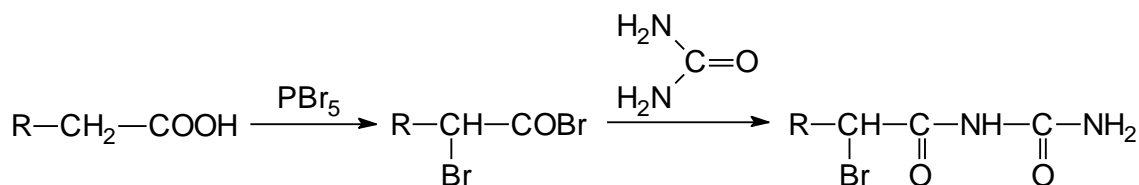
Хранение. В хорошо закупоренной таре.

Применение. Мепротан (мепробамат) считается родоначальником “малых” транквилизаторов. Он был синтезирован в поисках центральных миорелаксантов. Исследование мепротана показало, что наряду с миорелаксирующим действием он оказывает общее успокаивающее действие на ЦНС, усиливает действие снотворных и обезболивающих средств, обладает противосудорожной активностью. На вегетативный отдел нервной системы выраженного влияния не оказывает; непосредственно не действует на сердечно-сосудистую систему, дыхание, гладкую мускулатуру, несколько понижает температуру тела.

Применяют при неврозах и неврозоподобных состояниях, протекающих с раздражительностью, возбуждением, тревогой, страхом, нарушениями сна, а также при заболеваниях сопровождающихся повышенным мышечным тонусом. В психиатрической практике при острых психотических состояниях мепротан неэффективен. В отдельных случаях при приеме мепротана наблюдается эйфория.

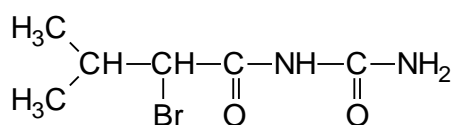
Ациклические уреиды

Общий способ получения. Получают бромангидрид α -бромпроизводного алифатической кислоты, который взаимодействует с мочевиной.



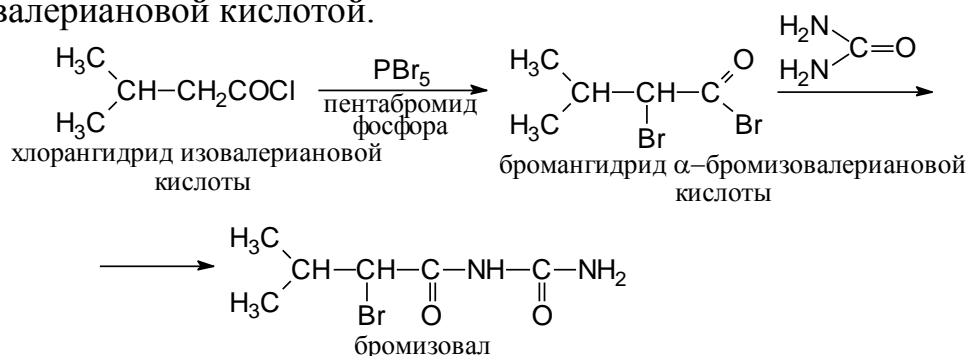
БРОМИЗОВАЛ (BROMISOVALUM)

Bromisoval*



N-(α -бромизовалерианил)-мочевина

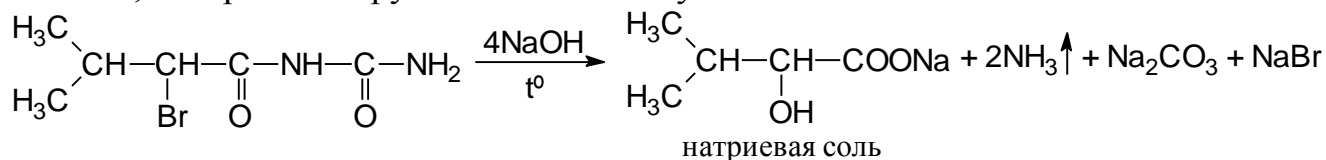
Получение. Продукт конденсации мочевины с монобромизовалериановой кислотой.



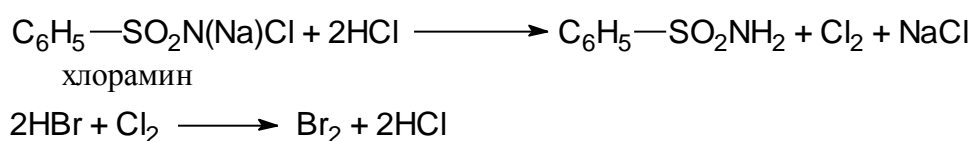
Описание. Белый кристаллический порошок горьковатого вкуса, со слабым запахом.

Растворимость. Очень мало растворим в воде. Растворим в 95% спирте.

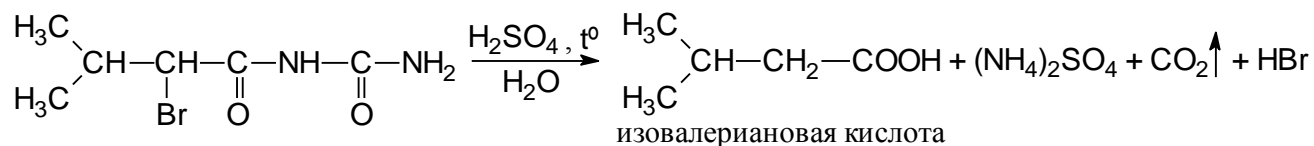
Идентификация. 1. Разлагается щелочью при нагревании с образованием аммиака, который обнаруживают по запаху:



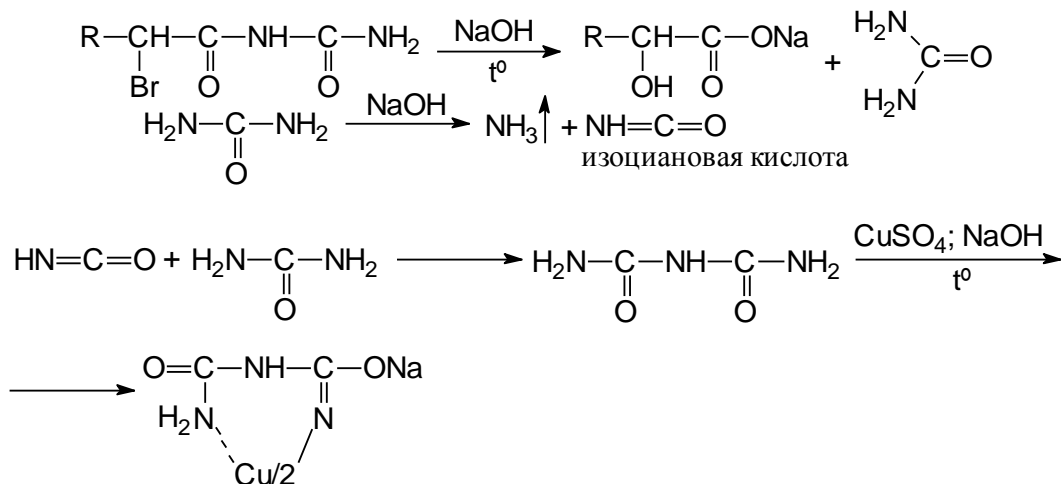
Реакционную смесь подкисляют кислотой хлористоводородной разведенной, прибавляют раствор хлорамина и хлороформ. Свободный бром окрашивает хлороформный слой в желто-бурый цвет:



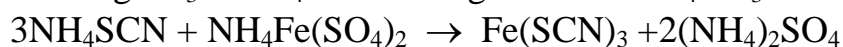
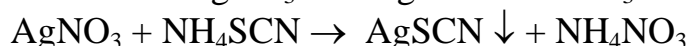
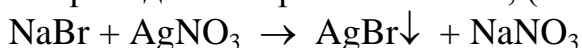
2. При нагревании субстанции со смесью воды и кислоты серной концентрированной ощущается специфический запах кислоты изовалериановой:



3. При нагревании вещества с раствором меди (II) сульфата в щелочной среде появляется розово-красное или при избытке реактива – красно-фиолетовое окрашивание (биуретовая реакция на мочевины).



Количественное определение. Определение проводят аргентометрически (метод Фольгарда) после нагревания со щелочью, чтобы перевести органически связанный бром в ионогенный (см. идентификация). Далее реакционную смесь подкисляют, прибавляют избыточное количество титрованного раствора серебра нитрата, избыток последнего оттитровывают раствором аммония тиоцианата, индикатор – раствор железа (III) аммония сульфата. Параллельно проводят контрольный опыт; (s=1):

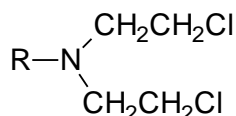


Хранение. В хорошо закупоренной таре оранжевого стекла.

Применение. Оказывает успокаивающее и умеренное снотворное действие.

Производные бис-(β-хлорэтил)-амина

Общая формула препаратов этой группы:

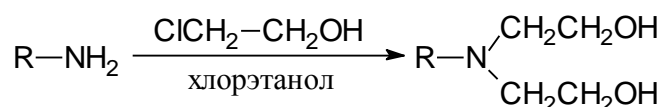


где R может быть алифатическим, ароматическим, гетероциклическим радикалом.

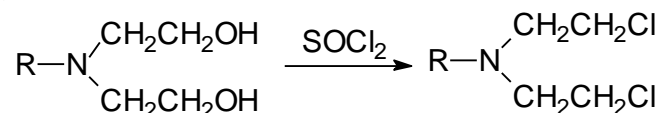
Производные бис-(β-хлорэтил)-амина обладают алкилирующими свойствами. Они способны реагировать с нуклеофильными центрами

белковых молекул (нуклеиновые кислоты, ферменты), нарушая синтез ДНК, в меньшей степени РНК, в результате чего нарушается жизнедеятельность клеток и блокируется их митотическое деление. Высокую чувствительность к действию этих веществ проявляют ядра опухолевых тканей и лимфоидной ткани, что послужило основой для создания противоопухолевых средств. Вместе с тем бис-(β-хлорэтил)-амины легко взаимодействуют с нуклепротеидами клеточных ядер кроветворных тканей, вследствие чего они угнетают процесс кроветворения.

Способы получения производных этой группы имеют много общего. В качестве исходного продукта для синтеза берут аминопроизводное (алифатического, ароматического или гетероциклического ряда) и с помощью β-хлорэтанола или этиленоксида вводят оксиэтильную группу:



Замещение оксигрупп хлором осуществляют с помощью тионилхлорида [дихлороксида серы (IV)]:



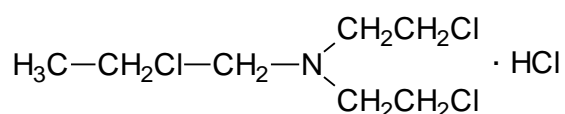
Наличие атома азота придает основной характер производным бис-(β-хлорэтил)-амин. Лекарственные вещества этой группы представляют собой либо основания, либо гидрохлориды:



Для идентификации лекарственных средств используют различные химические реакции, с помощью которых обнаруживают алифатическую или ароматическую часть молекулы, несущую бис-(β-хлорэтил)-амин. Выбор этих реакций зависит от химической структуры препарата. Общие качественные реакции на наличие в молекуле бис-(β-хлорэтил)-амин основаны на взаимодействии с никотиновой кислотой и бензидином; с диэтиламидом β-пиридинкарбоновой кислоты и другими реактивами. Если препарат представляет собой гидрохлорид (новэмбихин, сарколизин), то хлорид-ион обнаруживают реакцией с раствором серебра нитрата.

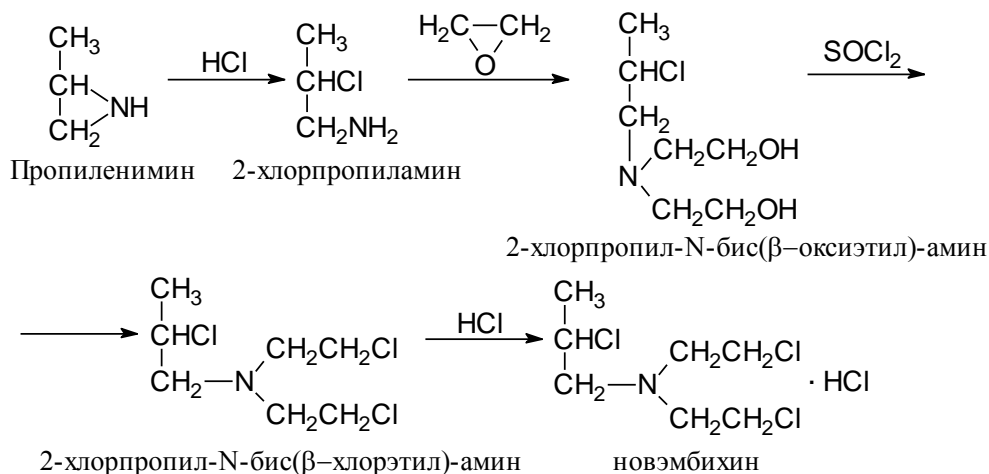
В онкологии наиболее широко применяют новэмбихин, сарколизин, хлорбутин, циклофосфан.

НОВЭМБИХИН (NOVEMBICHINUM)



2-Хлорпропил-бис-(β-хлорэтил)-амин гидрохлорид

Получение.



Описание. Белый порошок.

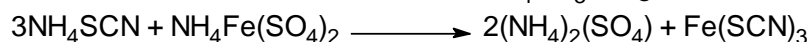
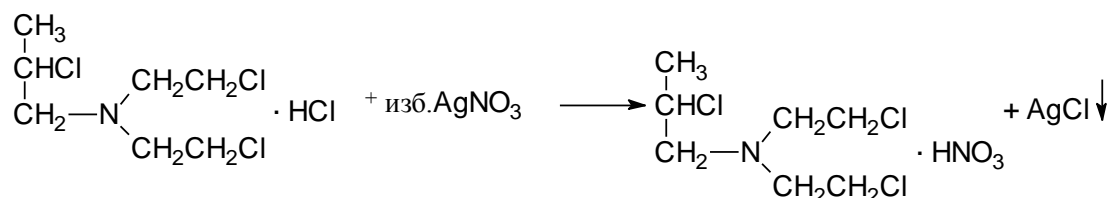
Растворимость. Растворим в воде и спирте, не растворим в эфире.

Идентификация.

1. С раствором калия тетраодовисмутата в калия йодиде в присутствии кислоты серной разбавленной образуется оранжевый осадок (реактив Драгендорфа).
2. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды:



Количественное определение. Проводят по связанной кислоте хлористоводородной аргентометрически (метод Фольгарда), индикатор – раствор железа (III) аммония сульфат; (s=1):



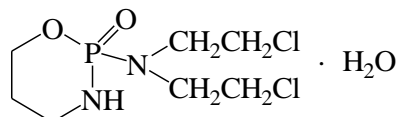
Хранение. В хорошо закрытых склянках или ампулах, в прохладном месте.

Применение. Цитостатическое (противоопухолевое) средство. Применяется при лимфогранулематозе, хроническом лимфолейкозе.

При работе с новэмбихином следует принимать меры, предохраняющие от попадания препарата на кожу и слизистые оболочки.

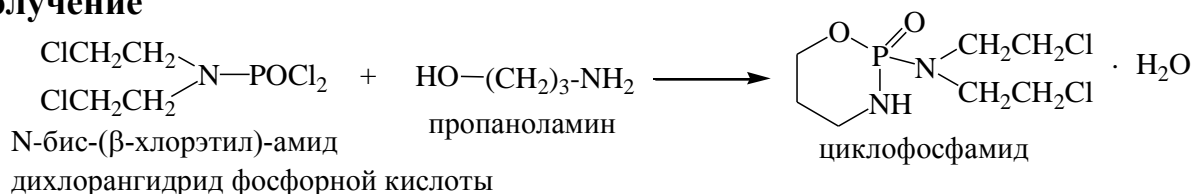
ЦИКЛОФОСФАМИД (CYCLOPHOSPHAMIDUM) (ГФУ)

Cyclophosphamide*



(RS)-2-[бис(2-хлорэтил)амино]тетрагидро-2H-1,3,2-оксазафосфорин-2-оксида

Получение



Описание. Кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

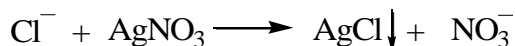
Растворимость. Растворим в воде, легко растворим в 96% спирте, мало растворим в эфире.

Идентификация. 1. Определяют температуру плавления субстанции (ГФУ). Смешивают равные количества субстанции и ФСО циклофосфамида и определяют температуру плавления смеси. Температура плавления субстанции и смеси (около 51°C) не должны отличаться более чем на 2°C.

2. ИК-спектр поглощения субстанции должен соответствовать спектру ФСО циклофосфамида (ГФУ).

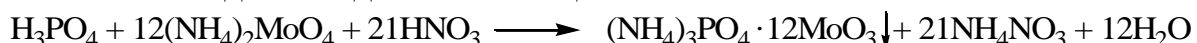
3. Методом тонкослойной хроматографии (ГФУ).

4. К водному раствору субстанции прибавляют раствор серебра нитрата; раствор остается прозрачным. Полученный раствор кипятят; образуется белый осадок, растворимый в растворе аммиака концентрированного (реакция на ковалентносвязанный хлор) (ГФУ):

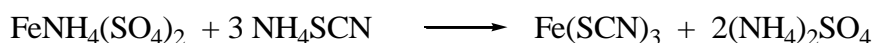
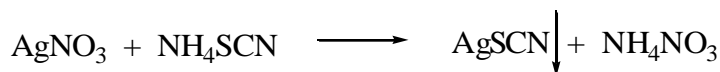
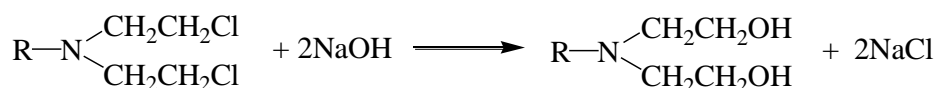


5. Амидный азот определяют после нагревания с кислотой серной концентрированной и после охлаждения добавляют 20% раствор натрия гидроксида. При дальнейшем нагревании выделяется аммиак, который определяют по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.

2. Субстанцию нагревают со смесью концентрированных серной и азотной кислот до удаления окислов азота и обесцвечивания. Затем добавляют раствор аммония молибдата – появляется ярко-желтое окрашивание, постепенно выпадает осадок желтого цвета.



Количественное определение. Аргентометрия (метод Фольгарда) после предварительного кипячения с раствором натрия гидроксида в этиленгликоле с обратным холодильником, индикатор – раствор железа (III) аммония сульфат; (s=1/2). Расчет процентного содержания проводят в пересчете на безводное вещество:

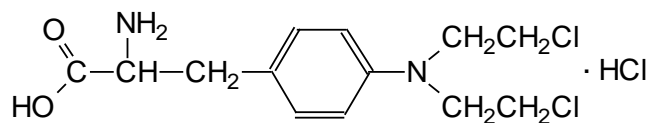


Хранение. В плотно закупоренном контейнере.

Применение. Цитостатическое средство.

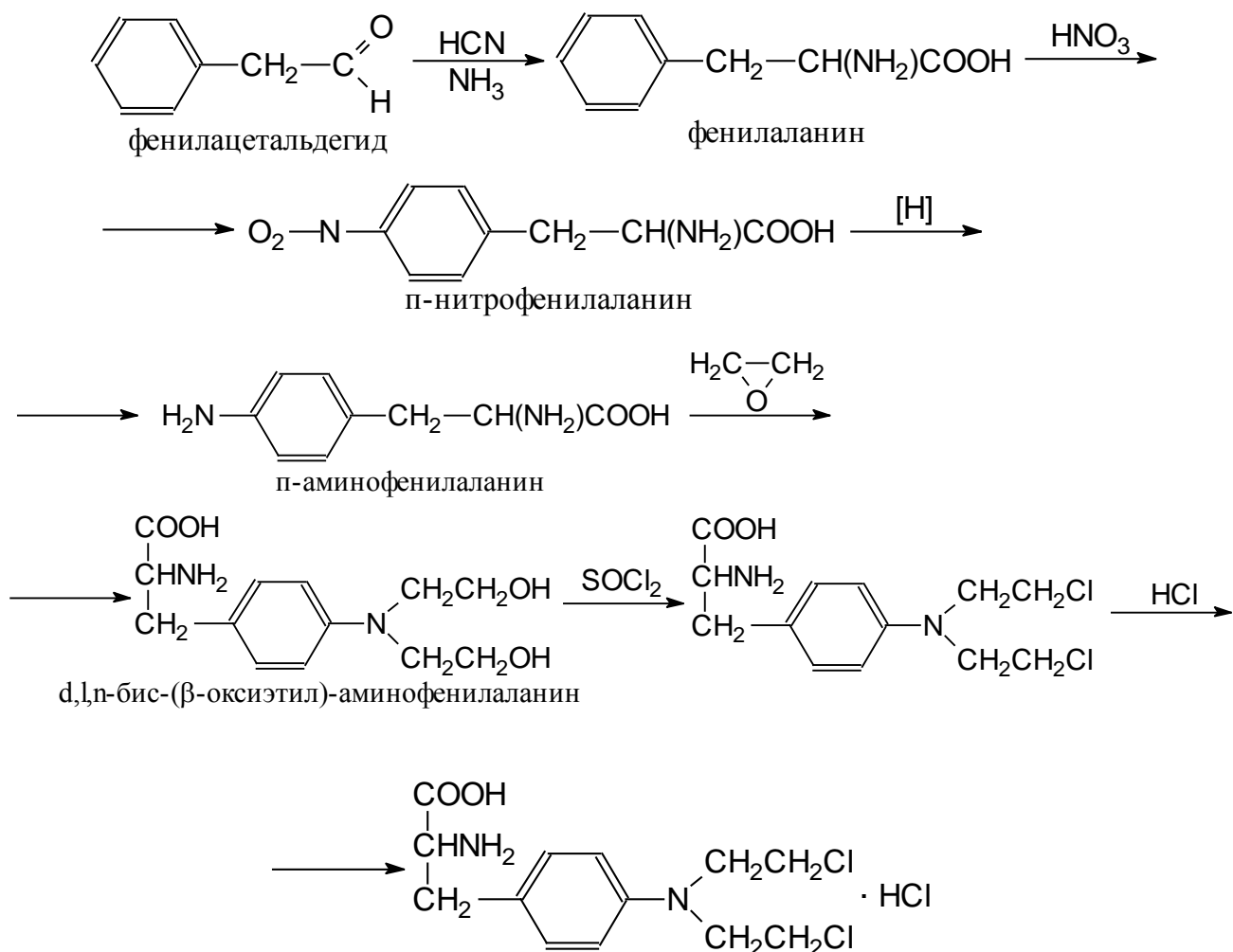
САРКОЛИЗИН (SARCOLYSINUM)

Sarcolysin*



d,l- α -Амино- β -[n-бис-(β -хлорэтил)-аминофенил]-пропионовой кислоты гидрохлорид

Получение.



Описание. Белый или слегка желтоватый порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде при нагревании, метиловом спирте, трудно растворим в 95% спирте.

Идентификация.

1. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.

2. При нагревании спиртового раствора вещества с раствором нингидрина образуется фиолетовое окрашивание.
3. Раствор вещества нагревают с раствором калия дихромата в кислоте серной. Пробирку накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным раствором натрия нитропруссиды и каплей пиперидина – появляется синее пятно.

Количественное определение.

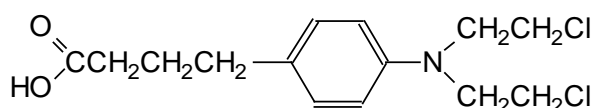
Метод аргентометрии (по Фольгарду) после минерализации; (s=1/3).

Хранение. В хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла, в сухом прохладном месте.

Применение. Цитостатическое средство. Сарколизин можно использовать и для регионарной химиотерапии; при перфузиях опухолей конечностей.

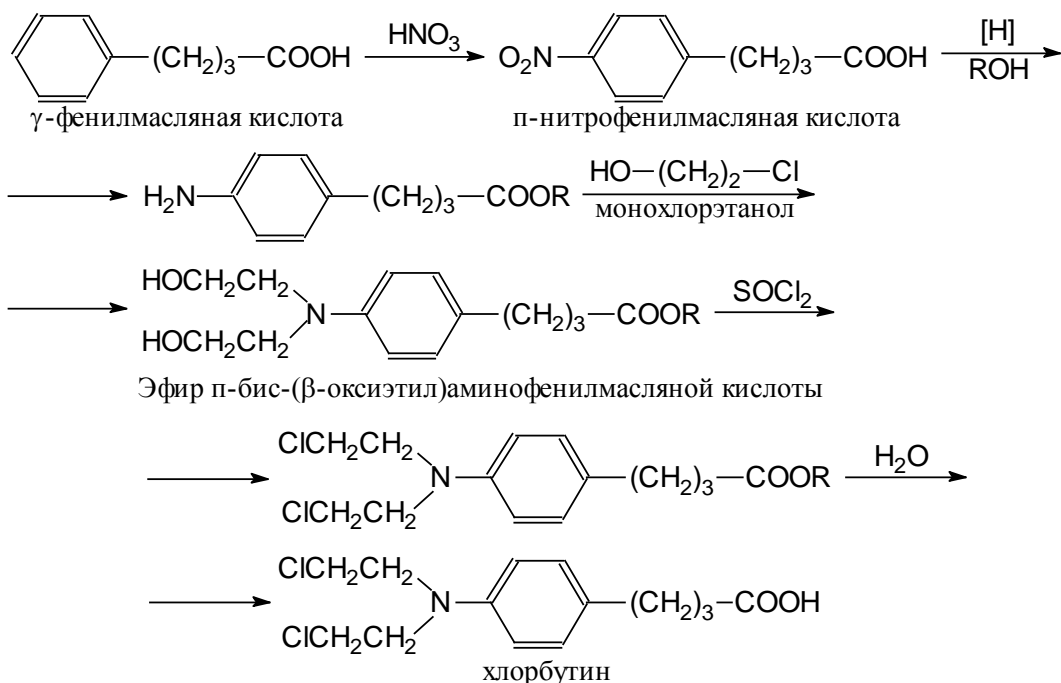
ХЛОРБУТИН (CHLORBUTINUM)

Chlorambucil*



3-[*n*-Бис-(β-хлорэтил)-аминофенил]-масляная кислота

Получение.



Описание. Белый или белый со слабым розоватым или кремоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Практически не растворим в воде, легко растворим в 95% спирте, эфире.

Идентификация.

1. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды.
2. К субстанции прибавляют раствор калия дихромата в кислоте серной. Пробирку накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным раствором натрия нитропрусида и каплей пиперидина. После нагревания появляется синее пятно.

Количественное определение.

1. Аргентометрия (метод Фольгарда) после нагревания с избытком титрованного раствора серебра нитрата с обратным холодильником; ($s=1/2$).
2. Алкалометрия в среде нейтрализованного по фенолфталеину спирта (индикатор – фенолфталеин); ($s=1$).

Хранение. В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в прохладном месте.

Применение. Хлорбутин является алкилирующим цитостатическим веществом; оказывает угнетающее действие на кроветворную ткань и гиперплазированные (опухолевые) ткани. Препарат влияет более избирательно на лимфоидную ткань, чем на гранулоцитарные элементы. Назначают хлорбутин при хроническом лимфолейкозе (преимущественно при лейкоемических формах), лимфо- и ретикулосаркоме, лимфогранулематозе, а также при раке яичников.

Для анализа производных бис-(β -хлорэтил)-амин применяют оптические методы. Сарколизин и хлорбутин могут быть идентифицированы и количественно определены методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области. Фотометрирование всех препаратов этой группы возможно по окрашенному продукту реакции с диэтиламидом β -пиридинкарбоновой кислоты. Для экстракционной фотометрии сарколизина в качестве реактива используют натрия эозинат, а циклофосфан определяют в виде тройного комплекса с железом (III) тиоцианатом. ИК-спектрофотометрическое установление подлинности и количественное определение основано на использовании полосы валентных колебаний (C-Cl)-связи β -хлорэтиламинной группы, которая соответствует $760-770\text{ см}^{-1}$ (растворитель – ацетон).

Нельзя допускать попадания препаратов на кожу и слизистую оболочку, так как они обладают сильным раздражающим действием.

Литература.

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск I. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск II. – М.: Медицина, 1989. – 398 с.
3. Государственная фармакопея СССР. X издание. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.
4. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – М.: Высш. шк., 1993. – 432 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.1. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
6. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – М.: Медицина, 1986. – 768 с.
7. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – В 2-х Т. – М.: Медицина, 1976. – Т. I. – 780 с., Т. II. – 827 с.
8. Туркевич М Фармацевтична хімія. – Київ: Вища школа, 1973. – 495 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1987. – 303 с.
10. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. /Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1976. – 248 с. Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
11. Методы анализа лекарств. / Н.П. Максютин, Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко и др. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
12. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.
13. Справочник провизора-аналитика. /Под ред. Д.С. Волоха и Н.П. Максютин. – Киев: Здоров'я, 1989. – 200 с.
14. Лабораторные работы по фармацевтической химии. /Под ред. В.Г. Беликова. – М.: Высшая школа, 1989. – 375 с.
15. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ: Пер. с нем. – Л.: Химия, 1981. – 624 с.
16. Брутко Л.И., Гриценко С.В. Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов. – М.: Медицина, 1978. – 256 с.
17. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография: В 2-х т.; Пер. с англ. — М.: Мир, 1981; Т.1. – 616 с.; Т.2. – 523 с.
18. Мазор Л. Методы органического анализа: Пер. с англ. — М.: Мир, 1986. – 584 с.
19. Методы идентификации фармацевтических препаратов. /Н.П. Максютин, Ф.Е.Каган и др. – Киев: Здоров'я, 1978. – 240 с.
20. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. — Харьков: Торсинг, 1997. – 2 т. – 13-е изд. Т. I – 560 с., Т. II – 592 с.
21. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
22. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Вышейш. шк., 1985. – 240 с.
23. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научных трудов ГНЦЛС /Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «Рирег», 1996. – 777 с.
24. British Pharmacopoeia, 1999. – CD-ROM, v. 3.0.
25. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 1998. Council of Europe Strasbourg.
26. Надлежащая производственная практика лекарственных средств /Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.