**Анализ препаратов, содержащих производные фенотиазина: лекарственные формы аминазина и нозепама.**

**ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА**

 В основе химической структуры лекарственных веществ, входящих в эту группу, лежит фенотиазиновая гетероциклическая система с гетероатомами азота и серы. Фенотиазин состоит из конденсированной гетероциклической системы, состоящей из тиазинового гетероцикла и двух бензольных ядер:



Производные фенатиазина относятся к группе препаратов, имеющих большое значение и перспективность в современной фармации и фармакологии. Начиная с 30-х годов 20 века в ходе поиска антигистаминных веществ, являющихся производными фенотиазина, $-$было открыто первое вещество с антипсихотическим действием — хлорпромазин. В ходе исследований установлено, что вещества с алкилпроизводными фенотиазина обладают нейролептическим и антипсихотическим действием, а ацилпроизводные - с антиаритмическим действием. Общая формула препаратов, содержащих производные фенотиазина, выглядит следующим образом:

****

Производные фенотиазина в основном делятся на 2 группы в зависимости от их химической структуры и фармакологического действия: 10 алкилпроизводных и 10 ацилпроизводных:

S

N

C

H

2

R

1

R

2

5

6

7

8

1

2

3

4

9

1

0

S

N

C

R

2

R

1

O

10-алкильное производное 10-ацилпроизводное

более 50 лет для лечения заболеваний, сопровождающихся шизофренией и психозами, используется более 40 препаратов с **нейролептическими или нейролептическими производными фенотиазина.** Фармакологический эффект производных фенотиазина связан с блокадой дофаминовых рецепторов.

1 ) , расположенного в 10-м положении в молекуле фенотиазина, нейролептики делят на следующие группы:

1) диалкиламиноалкильные производные: хлорпромазин (аминазин), промазин (пропазин), прометазин (дипразин).

2) производные алкилпиперазина: трифлуоперазин (трифтазин), флуфеназин (фторфеназин), перфеназин (этаперазин).

3) производные алкилпиперидина: перициазин (неулептил), тиоридазин (сонапакс).

10-ацильные производные: этацизин, морацизин (этмозин), флуацизин (флуоразицин).

Применяемые в медицине производные фенотиазина отличаются друг от друга природой заместителей в 10-м и 2-м положениях. Введение галогена во 2-е положение усиливает характерное для ЦНС седативное действие производного.

Антиаритмические производные фенотиазина (этимозин, этазизин, нонаксалазин) являются ацилпроизводными.

Лекарственные вещества, содержащие производные фенотиазина, обладают психотропным и антиаритмическим действием, а также антигистаминным, холинолитическим и др. также обладает ударными свойствами. Фармакологические эффекты этих веществ в основном зависят от строения заместителя, расположенного в 10-м положении в молекуле. Так, замещенная алифатическая цепь нейролептиков (аминазин, пропазин, трифтазин и др.) имеет 3 атома углерода, а дипразин с антигистаминным действием – 2 атома углерода. В молекуле антиаритмических препаратов (этмозин, этазизин, нонаксалазин) мочевинная группа (в уретановой цепи) находится в 10-м положении (таблица).

**Взаимосвязь структура-активность в производных фенотиазина**

**Стол**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Нет | Лекарствоэлемент | Заменители | Основной фармакологический эффект |
| р 1 | р 2 |
| **1.** | промазин(Пропазин) |  | $$-$$ | нейролептик |
| **2.** | прометазин(дипразин) |  | $$-$$ | антигистаминное (противоаллергическое) |
| **3.** | Хлорпромазин(Аминазин) |  | $-$Кл | нейролептик |
| **4.** | Левопромазин |  | $-$ОЧ 3 | нейролептик |
| **5.** | Трифлуоперазин(трифтазин) |  | $-$CF 3 | нейролептик |
| **6.** | Вы свободны(этмозин) |  |  | антиаритмический |
| **7.** | Вы стары |  |  | антиаритмический |
| **8.** | нонахлазин |  | $$-$$ | антиаритмический |

 **Синтез** производных фенотиазина состоит из 3-х этапов:

1) синтез фенотиазинового ядра;

2) синтез алкильного или ацильного радикала;

3) Присоединение радикала к фенотиазиновому ядру и получение гидрохлорида органического основания.

Синтез производных фенотиазина можно показать следующим образом на примере хлорпромазина: для синтеза хлорпромазина из 2,4-дихлортолуола на начальной стадии получают 2-хлорфенотиазин:

3

H

C

l

C

C

l

H

N

O

3

C

O

O

H

l

C

C

l

 2,4-дихлортолуол 2,4-дихлорбензойная кислота

N

H

2

a

n

i

l

i

n

C

H

O

O

C

l

N

H

6

3

$-$CO2

3-хлордифениламин-

6-угольная кислота

N

H

C

l

S

2

5

0

C

0

3-хлордифениламин

N

H

C

l

S

2-хлорфенотиазин

На 2-й стадии из простых органических веществ получают диалкиламиноалкильные соединения. Например, 3-диметиламинопропилхлорид-гидрохлорид получают по следующей схеме:



3-диметиламинопропилхлорид-гидрохлорид

На 3-й стадии присоединение диалкиламиналкилхлорида осуществляют путем замены атома водорода в 10-м положении на фенотиазиновое ядро. Например, на стадии 3 синтеза гидрохлорида хлорпромазина 2-хлорфенотиазин реагирует с 3-диметиламинопропилхлоридом:



хлорпромазин хлорпромазин-гидрохлорид основание Аминазина

10-ацильные производные фенотиазина также синтезируют по аналогичной схеме, но на 3-й стадии производное фенотиазина $β$обрабатывают хлорангидридом -хлорпропионовой кислоты:



Заменой атома хлора на соответствующие радикалы получают ацильные производные. Так, этим методом синтезируют морацизим, этацизин и другие производные.

Производные алкиламина обладают антинейролептиком, гипотензивным, противорвотным и антигистаминным действием, а производные ацила применяют при сердечно-сосудистых заболеваниях. 10-алкильные производные, обладающие нейролептическим действием, также усиливают действие лекарств, снотворных, анальгетиков и противосудорожных средств.

В медицинской практике широко используются следующие представители производных фенотиазина:

**1. Хлорпромазина гидрохлорид (Аминазин)**



Общая структура производных фенотиазина

2-хлор-10-(3 / -диметиламинопропил)

фенотиазин-гидрохлорид

Представляет собой белый кристаллический порошок с белым или коричневым оттенком. Гигроскопичен, темнеет на свету. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, практически не растворим в эфире и бензоле. Температура плавления 195-198 0 С.

Это нейролептик и успокоительное. Хлорпромазин-гидрохлорид 0,025; 0,05; 1 в 0,1 г драже (таблетки, покрытые оболочкой) и 2,5% раствор для инъекций; Выпускается в объеме 2 и 5 мл.

**Анализ производных фенотиазина**

**Определение личности**

При анализе производных фенотиазина в основном используют их кислотно-основные свойства, восстановительные свойства и другие реакции.

Большинство лекарственных веществ, содержащих производные фенотиазина, представляют собой соли сильных минеральных кислот и органических азотистых оснований. Органические основания разделяют действием на растворы препаратов щелочей, карбонатов и растворов аммиака.

Производные фенотиазина в виде азотсодержащих солей взаимодействуют с общими алкалоидными осаждающими реагентами (Майера, Драгендорфа, Вагнера-Бухара-пикриновой кислоты и др.). Поскольку основания лекарственных веществ с производными фенотиазина представляют собой не кристаллические, а аморфные или маслоподобные вещества, то при анализе этих веществ большое значение имеет определение температуры плавления образуемых ими комплексов с общими алаклоидными реактивами.

Кристаллы некоторых комплексов препаратов фенотиазиновой группы с реактивом Драгендорфа имеют характерную форму, и это свойство используется в токсикологической химии.

При определении идентичности производных фенотиазина используют также реакции окисления, солей и комплексообразования, а также реакции, связанные с определением азота, серы и хлоридов. Производные фенотиазина легко окисляются с образованием окрашенных продуктов и широко используются.

Для анализа производных фенотиазина используют физико-химические методы, в том числе УФ-спектрофотометрию, ИК-спектроскопию и методы YEMX.

1) Производные фенотиазина легко окисляются и дают окрашенные продукты. В качестве окислителя используют бромную воду, раствор хлорамина, HNO 3 , 3-хлорид железа, H 2 O 2 , твердую H 2 SO 4 (иногда с метиленовым синим), KIO 3 , KBrO 3 , Ce(SO 4 ) 2 и др . в кислая среда . берутся растворы веществ.

Образование окрашенных продуктов обусловлено образованием катионных (парамагнитных) и дикатионных (диамагнитных) радикалов.



 Атом серы в молекуле производных фенотиазина окисляется с образованием различных окрашенных продуктов. Парамагнитный катион окисляется до диамагнитного катиона, который в воде образует такие продукты, как сульфоксиды и сульфоны:



сульфоксиды

 Цвет в состоянии С 2 зависит от природы радикала и не зависит от природы окислителя. Так, конечными продуктами окисления являются 9-S-оксид, 9,9-диоксид (сульфон), 3-окси, 3,7-диокси-3-он-, 3-окси-7-он, тиоридазин 2,9 -S- тиооксид, 2, 2, 9, 9 - тетраоксид может быть:

S

N

R

1

9

R

2

5

6

7

8

1

2

3

4

O

S

N

R

1

R

2

O

O

 9-S-оксид 9,9-S-диоксид

 Из окислителей фенотиазинового ядра более характерна бромная вода. Так, реакция с бромной водой используется для отличия производных фенотиазина друг от друга (таблица...). Фенотиазин окисляется бромной водой с образованием пербромфенотиазония красного цвета:



пербромфенотиазоний

Бромная вода, азотная кислота, 0,15% метиленовая синь наряду с серной кислотой считаются групповыми реагентами для производных фенотиазина. Вместо бромной воды можно использовать 1% бромистый калий с 0,15 мл соляной кислоты.

Цветные реакции производных фенотиазина с бромной водой и твердой азотной кислотой

Стол

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Название препарата** | **бромная вода** | **твердая азотная кислота** |
| Аминазин | открытая малина | красный цвет и белая мутность, окраска исчезает при повторном добавлении реагента |
| Пропазин | мутный темно-красный | темно-розовый |
| Дипразин | оранжевый, малиновый цвет и выпадает осадок | красный при нагревании |
| Трифтазин | становится коричневым, розовым | красный |
| Этмосин иВы стары | сначала светло-сиреневый, затем ярко-фиолетовый |  |

2) Производные фенотиазина осаждают осаждающими реагентами, относящимися к алкалоидам (раствор йода в йодистом калии, пикриновая кислота, Майер, Марме, Драгендорф).

3) подщелачивают раствор солей производных фенотиазина в воде NaOH; образуется белый осадок. Через 5 минут фильтруют раствор и проводят специфическую реакцию на хлориды в фильтрате:

Основание аминазина · HCl + NaOH → NaCl + H 2 O + основание аминазина↓

4) УФ-спектрофотометрия: 10-алкильные производные фенотиазина дают два максимума поглощения в УФ-диапазоне (290-330 нм). В 10-ацилпроизводных наблюдается гипсохромный сдвиг обоих максимумов. 0,00055% раствор хлорпромазина в 0,01 М соляной кислоте имеет $E\_{1sm}^{1\%} 830$длину волны 255 ( ) и 307 нм, раствор промазина-гидрохлорида той же концентрации в воде имеет длину волны 251 нм, а 0,002% раствор флуазицина в 0,1 М соляной кислоты имеет длину волны 258. Она дает максимальное поглощение при длине волны нм $E\_{1sm}^{1\%}190-220$

5) 1-2 мг препарата растворяют в 3-5 каплях воды, добавляют 10 капель HNO3 и нагревают на водяной бане в течение 1 минуты. После охлаждения раствора осторожнодобавить 15-20 капель 25% раствора NH 3 через стенку пробирки и посмотреть под УФ-лучами. Фиолетовая флуоресценция наблюдается у флуфеназина и трифлуоперазина, а зеленая - у флуазина (у хлорпромазина, промазина, прометазина, дипразина, перфеназина флуоресценция не наблюдается).

6) Производные фенотиазина образуют окрашенные комплексные соединения с ионами Fe 3+ , Hg 2+ , Co 2+ и Pt 2+ .

7) Для определения серы в ядре фенотиазина препарат нагревают с Na 2 CO 3 и NaNO 3 . Остаток растворяют в воде, фильтруют и проводят сульфатную реакцию.

8) Обозначение производных фенотиазина с пиперазиновым ядром в молекуле.

Часть препарата поместить в пробирку, пропитать ее 10%-ным раствором п-диметиламинбензальдегида в спирте и накрыть фильтровальной бумагой; Нагревают препарат 1-2 минуты на плите, пока он не потемнеет; за счет действия паров пиррола на фильтровальной бумаге (ядре волынки) получается красно-фиолетовая окраска. Эту реакцию дают трифлуоперазин (трифтазин), флуфеназин (фторфеназин) и перфеназин (этаперазин).

9) Определение фтора. 0,025 г препарата расплавляют с металлическим натрием, охлаждают, разбавляют водой и фильтруют. К фильтрату добавляют 0,5 мл ледяной уксусной кислоты. 0,1 мл полученного раствора обрабатывают смесью свежеприготовленного ализаринового красного С и 0,2 мл 0,1% раствора азотнокислого циркония в соляной кислоте; красный цвет раствора меняется на светло-желтый. Эту реакцию дают трифлуоперазин (трифтазин), флуфеназин (фторфеназин) и флуазизин (фторазин).

2 в морацизине (остаток морфина). $–$канал 2 $–$Благодаря наличию группы N пиррол образуется при нагревании производных морфолина с сильными кислотами.$= $

Препарат растворяют при нагревании в разбавленной соляной кислоте и кипятят 1 минуту. Раствор темнеет и приобретает светло-сиреневый цвет. После охлаждения смесь делят на две части. К части его добавляют воду и бромную воду; светло-сиреневый цвет меняется на фиолетовый (производное фенотиазина). 2-ю часть раствора профильтровать, к фильтрату добавить несколько капель раствора нитрита натрия; получается зеленая окраска, переходящая в желтую (морфолин).

Этиловый спирт образуется в результате гидролиза карбетоксигруппы ( СООС 2 Н 5 ) во 2-м положении в этазине и моразине , что дает йодоформную пробу в щелочной среде с раствором йода:$-$

C

O

O

C

2

H

5

+

2

N

a

O

H

N

H

R

N

a

2

C

O

3

+

C

2

H

5

O

H

+

R

-

N

H

2

C 2 H 5 OH + 4I 2 + 6NaOH → HCOONa + 5NaI + CHI 3 + 5H 2 O

0,03 г препарата растворяют в 1 мл раствора NaOH; добавить несколько капель 0,05 М раствора йода и нагреть до кипения; запах йодоформа.

12) Реактив Вагнера-Бухара (раствор йода в йодистом калии) применяют для определения азота в производных фенотиазина.

14) Производные фенотиазина можно различить методом NTX. Используются пластины «Силуфол», в качестве растворителя используется система этилацетат - этанол - диэтиламин (17:2:0,5). После прогона хроматограммы с парами йода в зависимости от природы заместителя во 2-м положении области адсорбции окрашиваются в сине-зеленый цвет (промазин, прометазин, хлорпромазина гидрохлориды) или розово-оранжевый (трифлуоперазин - гидрохлорид, флуорфеназин).

**Определение чистоты**

Посторонние примеси проверяют методом НТХ. Используются пластины Silufol и система растворителей гексан-ацетон-диэтиламин (50:30:2).

**Количественные методы** производных фенотиазина :

1) Спектрофотометрический метод. С помощью этого метода можно провести количественное определение хлорпромазина, промазина и флуазизина. Параллельно проводят эксперимент со стандартным образцом (см. определение идентичности 5).

2) Метод йодометрии. Назначение основано на образовании периодида хлорпромазина (аминазин · 3I 2 ). Избыток йода титруют 0,1 М раствором тиосульфата натрия (Е=Мк/6; Т=0,005922 г/мл).

*Количественное определение промазина и хлорпромазина проводят также методами броматометрии и йодхлорметрии.*

3) Метод нейтрализации (алкалиметрии). Этим методом определяют большинство производных фенотиазина.

Титрование проводят 0,05 М раствором NaOH в хлорпромазине и 0,1 М раствором NaOH в промазине (индикатор - фенолфталеин; Т=0,01775 г/мл в хлорпромазине, Т=0,03209 г/мл в промазине). Органическое основание, полученное в результате реакции, экстрагируют хлороформом.



 4) Метод неводного титрования.

Перфеназин растворяют в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида (30:20) (в моразицине дополнительно берут 20 мл бензола, а в фуразицине в качестве растворителя берут уксусную кислоту) в присутствии 2-ацетата ртути р-р (в некоторых случаях ее заменяют муравьиной кислотой) 0, Титруют 1 М хлорной кислотой (индикатор фиолетовый кристалл). Титрование в перфеназине сине-зеленое (Т=0,02385), а в других препаратах желтое (Т=0,0464 г/мл в морацине и t=0,04309 г/мл во флуацине).

Следует отметить, что при определении количества производных фенотиазина метод безводного титрования применяют в разных вариантах. Однако во всех вариантах в качестве титранта используется хлорная кислота. При анализе гидрохлоридов промазина, прометазина и хлорпромазина в качестве растворителя используют ацетон, а в качестве индикатора - метиловый оранжевый (в ацетоне).

Для гидрохлоридов 10-алкилпроизводных фенотиазина процесс титрования в безводной среде протекает следующим образом: 

5) При определении идентичности, чистоты и количества производных фенотиазина проводят УФ- и ИК-спектроскопию, YEMX, хроматографию на тонком слое и на бумаге (растворитель: н-бутанол уксуснокислая вода (50:1:50) $-$, $-$хроматограмма осветляется реактивом Драгендорфа и в это время должно быть видно только одно пятно) используются методы.

Пластинки «Силуфол» в основном берут для тонкослойной хроматографии. Растворителем здесь является этилацетат $-$этанола $-$диэтиламин (17:2:0,5); гексан-ацетон-диэтиламин (50:30:2), хлороформ-диэтиламин (9:1) и т.д. Используется. Пятна осветляют парами йода, реактивом Драгендорфа.

Поскольку производные фенотиазина легко окисляются, их хранят в таре из темного стекла. Эти препараты попадают в организм через дыхательные пути, кожу и слизистые оболочки и вызывают зуд, угнетение, снижение артериального давления.

Поэтому при работе с этими препаратами следует использовать впитывающий шкаф и перчатки. После окончания работы необходимо вымыть руки холодной водой без мыла (при использовании мыла производные фенотиазина могут быть переведены в основную форму, вследствие чего их нельзя мыть водой).