

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Фармацевтический колледж

Лекция № 8

Тема: Антибиотики.

Производные нитрофенилалкиламинов

Преподаватели
Ростовцева Л.В., Кириенко З.А.

План лекции:

- 1) Характеристика и классификация антибиотиков
- 2) Производные нитрофенилалкиламинов.
Хлорамфеникол (Левомецетин).

1. Классификация антибиотиков

По своей химической природе антибиотики представляют собой органические соединения, относящиеся к самым различным классам соединений.

Антибиотики имеют два характерных свойства:

1. Проявляют высокую биологическую активность по отношению к чувствительным к ним организмам.

2. Обладают избирательностью действия. Каждый антибиотик проявляет свое действие лишь по отношению к отдельным, вполне определенным организмам или группам организмов, не проявляя при этом заметного действия на другие формы микроорганизмов.

Классификация антибиотиков

Преобладает биологическая и химическая классификация.

1. Антибиотики ациклического ряда
 - Жирные кислоты
 - Ацетилены
 - Полиены и другие азотсодержащие соединения
2. Антибиотики алициклического ряда
 - Производные циклопентана (саркомицин)
 - Производные циклогексана и циклогептана
 - Тетрациклины
3. Антибиотики ароматического ряда (левомецитин)
4. Антибиотики гетероциклического ряда (пенициллин)
5. Антибиотики - макролиды (эритромицин)
6. Аминогликозидные антибиотики (стрептомицины)
7. Антибиотики - полипептиды (грамицидин)

Реакции идентификации антибиотиков

В основу качественной характеристики антибиотиков положена индивидуальность их химической структуры, характер функциональных групп.

Для идентификации антибиотиков в настоящее время широко используется спектральная характеристика.

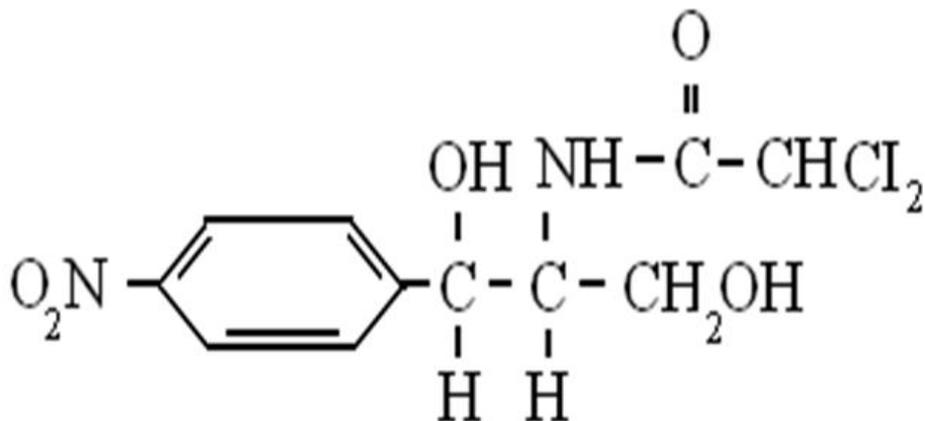
Количественное определение

1. Химические методы. В основе лежат реакции на функциональные группы.
2. Биологические. Основаны на непосредственном биологическом действии антибиотика на применяемый тест-микроорганизм, чувствительный к данному антибиотику.
3. Физико-химические. Наиболее широко применяют спектральные методы в УФ или ИК областях.

Хлорамфеникол (Левомецитин)

Chloramphenicol (Levomecetinum)

N-[(1R,2R)-2-Гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]-2,2-дихлорацетамид



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

М.м. 323,13

Описание.

Белый или белый с сероватым, желтоватым или желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок, тонкие кристаллы или продолговатые пластинки.

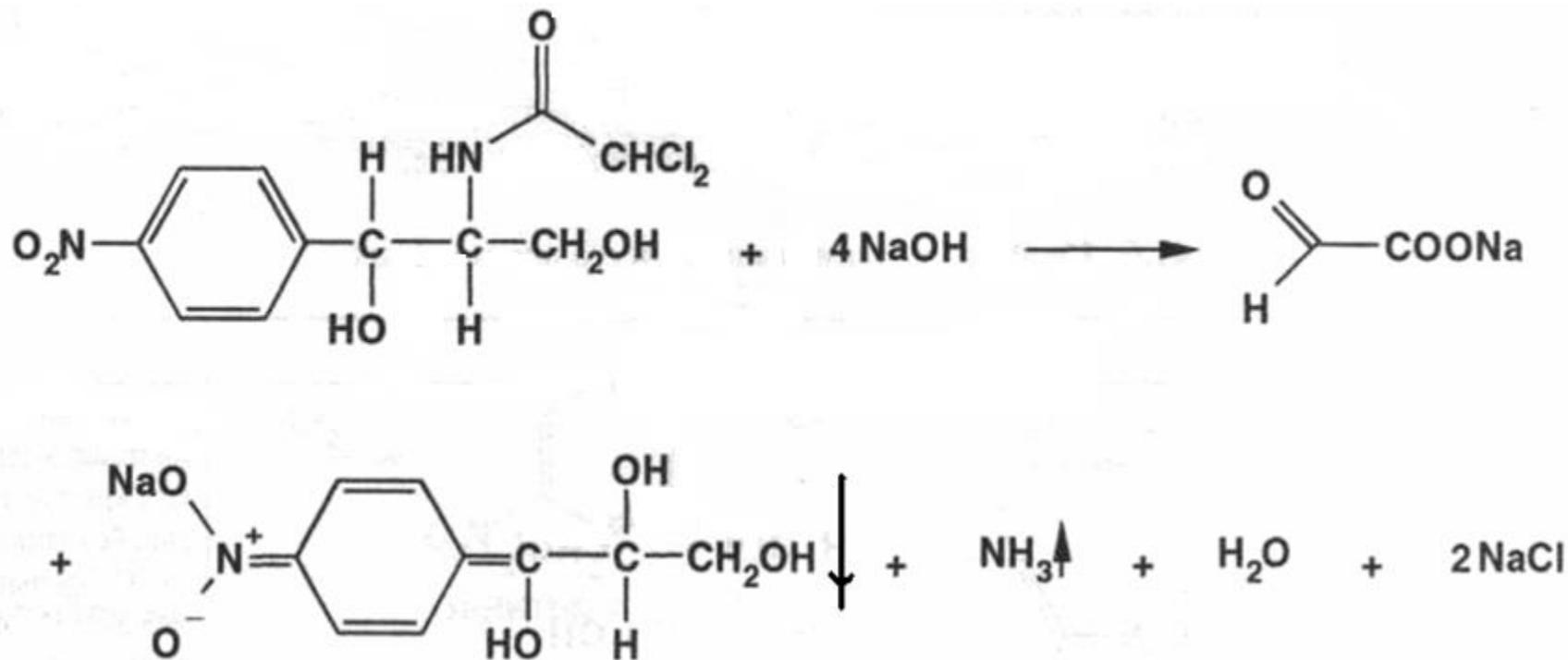
Легко растворим в спирте 96 %, растворим в этилацетате, мало растворим в воде.

Реакции подлинности

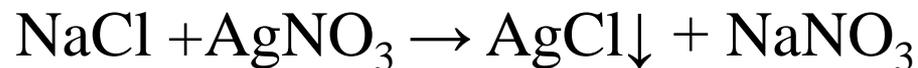
1. Левомецетин является оптически активным соединением, поэтому для него определяют удельное вращение от $+18$ до $+21^{\circ}$ (5%-ный раствор в этаноле).

2. Реакция щелочного гидролиза.

Нагревают на водяной бане субстанцию с 20 % раствором натрия гидроксида; должно появиться желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. При дальнейшем нагревании окраска усиливается, выпадает кирпично-красный осадок и выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху и по посинению влажной лакмусовой бумаги.

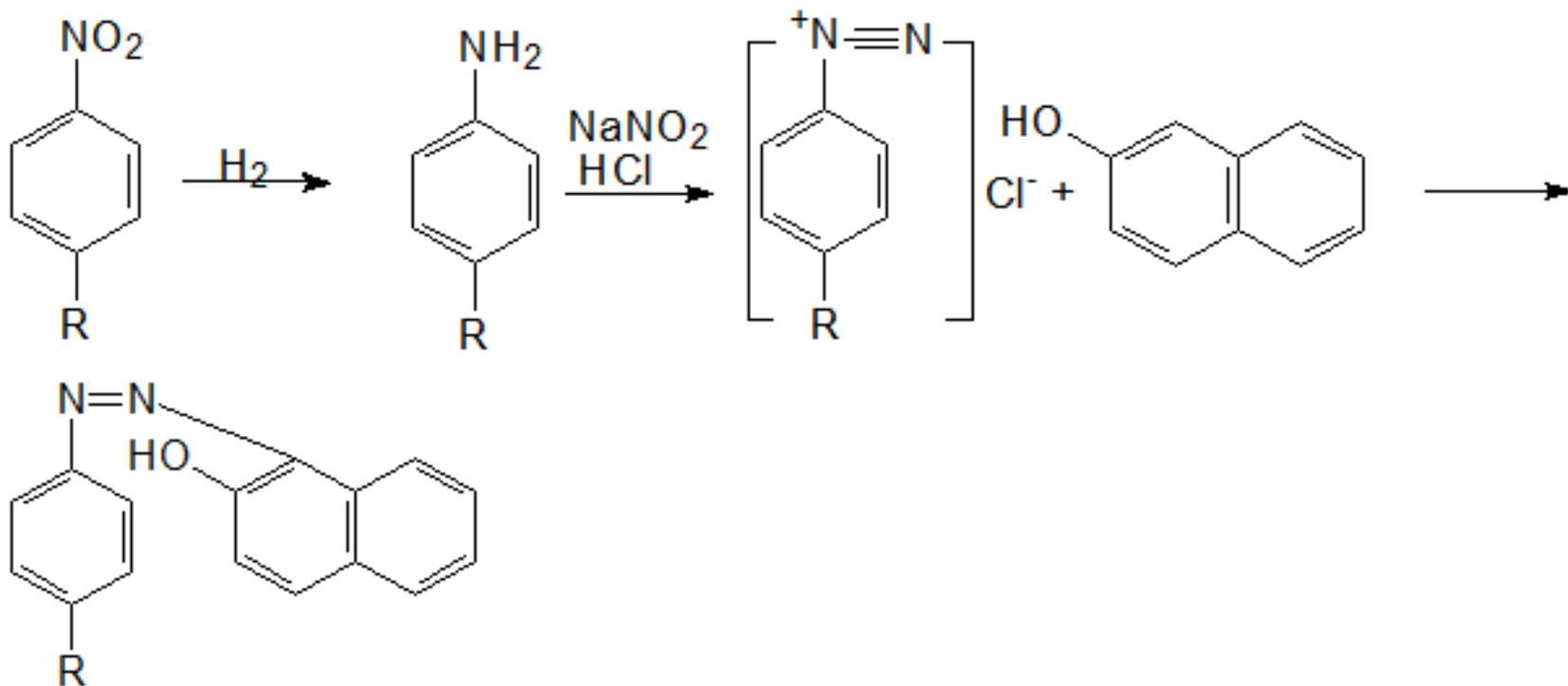


Фильтрат после подкисления азотной кислотой дает характерную реакцию на хлориды:



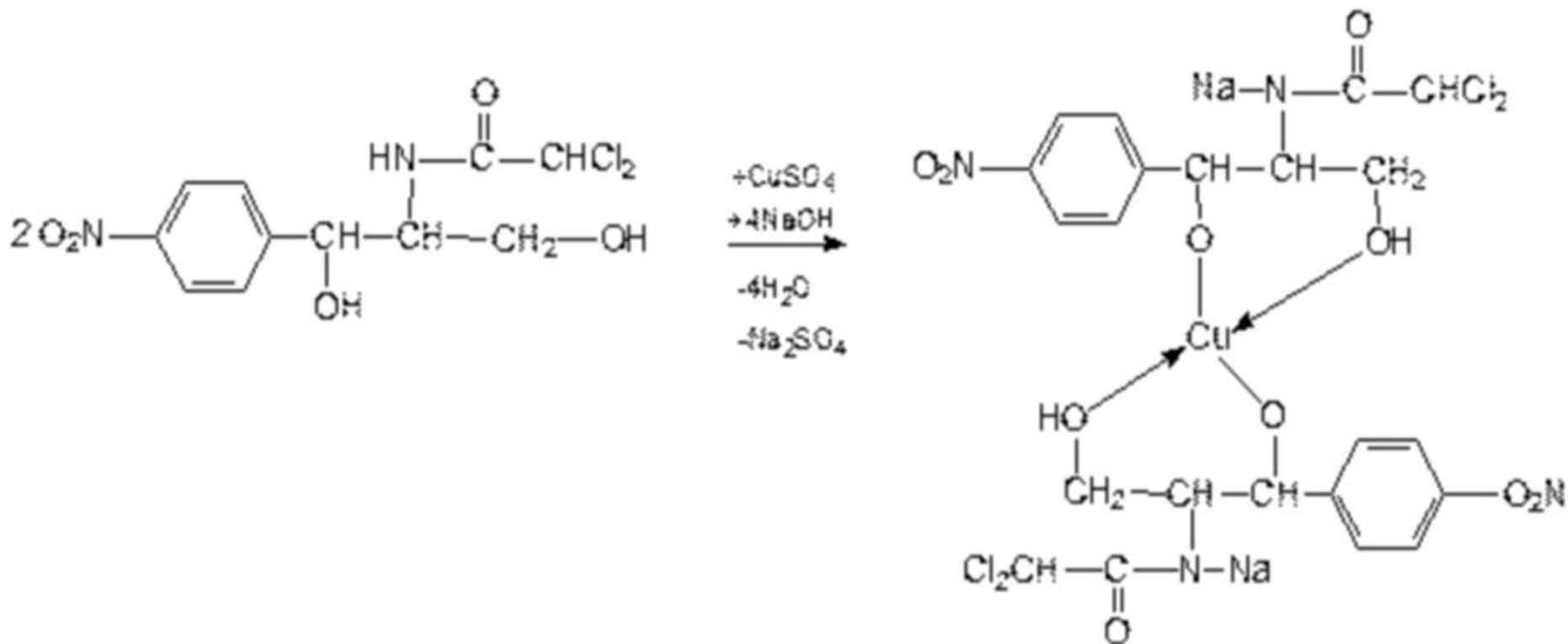
3. На первичную ароматическую нитрогруппу.

Нитрогруппу восстанавливают H_2 (при взаимодействии цинковой пыли с кислотой хлористоводородной или серной) до первичной ароматической аминогруппы, затем проводят реакцию диазотирования и сочетания с β -нафтолом - образуется азокраситель красного цвета:



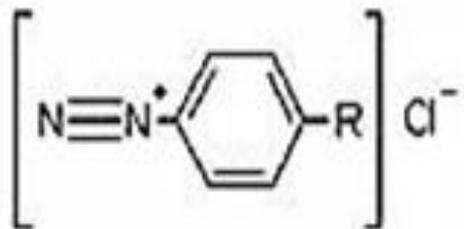
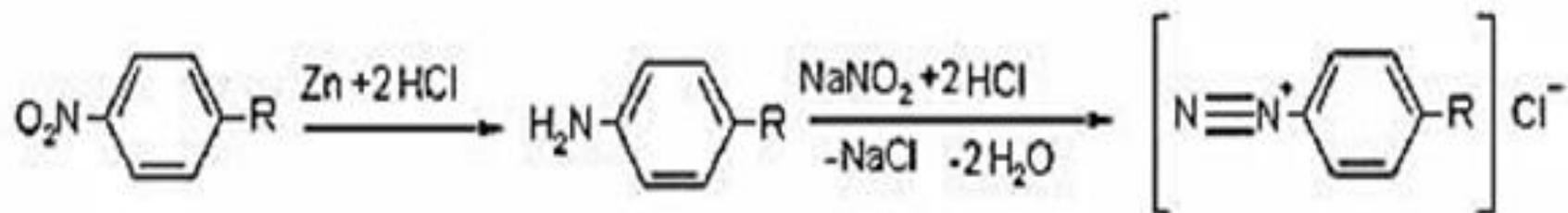
4. Реакция на спиртовые гидроксилы.

С раствором сульфата меди (II) в щелочной среде хлорамфеникол образует синий осадок, который растворяется в *n*-бутаноле, окрашивая его слой в фиолетовый цвет:



Количественное определение

1. Метод нитритометрии после восстановления нитрогруппы до первичной аминогруппы со смешанным индикатором (тропеолин 00 + метиленовая синь):



2. Броматометрия (бромруется ароматическое ядро в *o*-положении)

Этому методу, как и в случае нитритометрии, должна предшествовать стадия гидрирования нитрогруппы в аминогруппу с помощью цинковой пыли и хлороводородной кислоты при нагревании на кипящей водяной бане.

Остаток цинка удаляют фильтрованием и к фильтрату добавляют избыток 0,1 моль/л раствора бромата калия в присутствии бромидов. Количество непрореагировавшего титранта устанавливают с помощью йодида калия. Выделившийся йод оттитровывают 0,1 М раствором тиосульфата натрия.

3. Аргентометрия (определение Cl^- после щелочного гидролиза)

4. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Фармакопейный метод.

5. Куприметрический метод, прямое титрование.

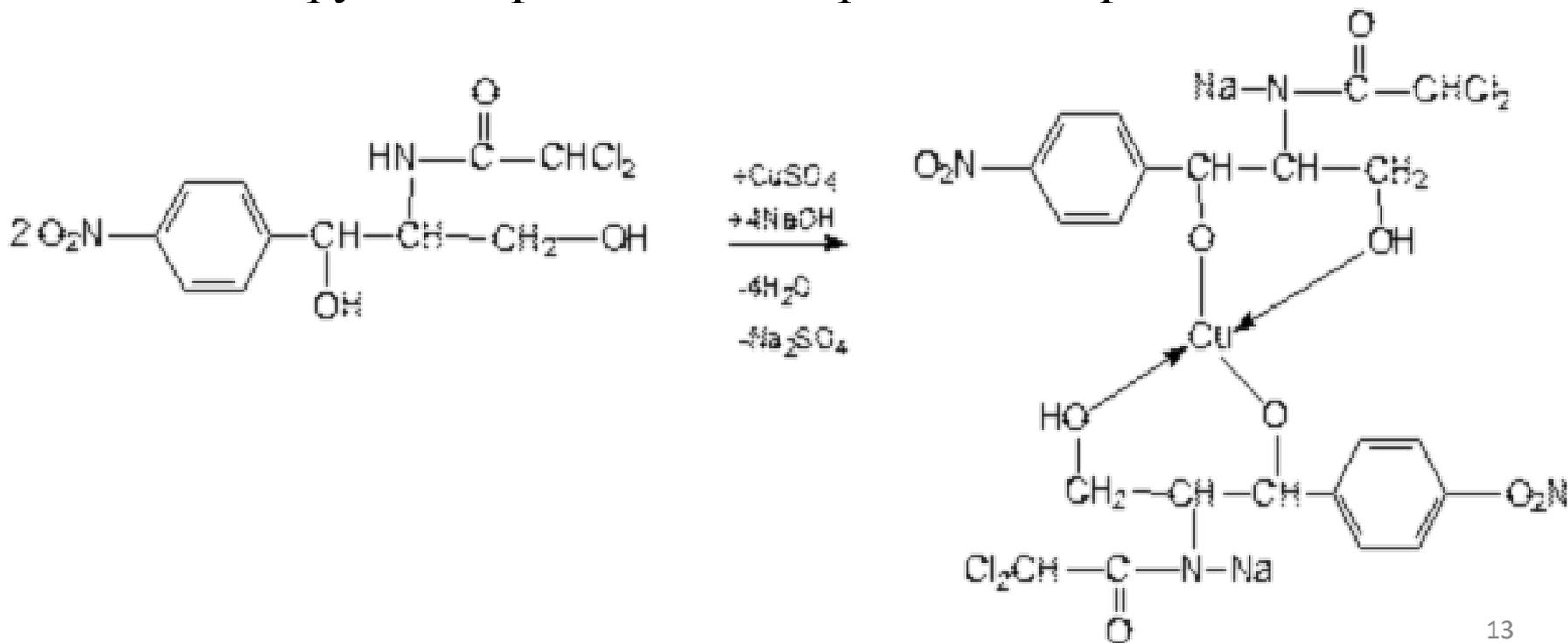
Метод основан на образовании комплексного соединения левомецитина с сульфатом меди (II) в щелочной среде.

титрант - 0,01M CuSO_4 ;

среда щелочная - раствора NaOH 10%;

индикатор - мурексид;

титруют от фиолетовой окраски до коричневой



При внутриаптечном контроле

1. Метод йодометрии обратного титрования

5мл 10% NaOH + 2мл раствора левомицетина + 2мл 0,05 М J₂, кипятят на плитке 3-4 минуты, охлаждают под струей воды + 2мл 10% раствора KJ + 5мл раствора H₂SO₄ и выделившийся J₂ титруют Na₂S₂O₃ 0,1М, индикатор раствор - крахмала 1мл, титруют - до обесцвечивания синей окраски.

Расчет ведут по формуле обратного титрования.

$$T = 0,004039$$

2. Метод перманганатометрии

2 мл раствора левомицетина + 0,02М KMnO₄ + 0,5 мл 2% NaOH, смесь перемешивают + 4 капли раствора H₂SO₄ + 4 капли раствора KJ 5% + 0,5 мл крахмала.

Выделившийся J₂ оттитровывают 0,02 М Na₂S₂O₃ и до обесцвечивания синей окраски.

$$T = 0,006462$$

Применение

Антибиотик широкого спектра действия. Применяется для лечения брюшного тифа, дизентерии, бруцеллеза, коклюша, гонореи, тифа и других заболеваний.

Хранение.

В хорошо закрытой упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.



Контрольные вопросы для закрепления:

1. Какой реакцией доказывают наличие первичной ароматической нитрогруппы в структуре левомицетина?
2. Опишите реакцию на спиртовые гидроксилы левомицетина.
3. Назовите и охарактеризуйте методы количественного определения левомицетина?

Основная литература

Плетенева, Т. В.

Контроль качества лекарственных средств : учеб. для мед. училищ и колледжей / Т. В. Плетенева, Е. В. Успенская, Л. И. Мурадова ; ред. Т. В. Плетенева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 560 с.

Дополнительная литература

Контроль качества лекарственных средств [Электронный ресурс] : курс лекций для обучающихся по специальности 33.02.01 - Фармация / сост. З. А. Кириенко, Л. В. Ростовцева ; Красноярский медицинский университет, колледж Фармацевтический. - Красноярск : КрасГМУ, 2017. - 236 с.

Кувачева, Н. В.

Фармацевтическая химия в схемах и таблицах [Электронный ресурс] : учеб. пособие для студентов / Н. В. Кувачева, Я. В. Горина, А. В. Озерская ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2013. - 75 с.

Электронные ресурсы:

ЭБС КрасГМУ «Colibris»;

ЭБС Консультант студента Колледж