

Block Analgetika SS 2002, 27.05. - 31.05. 2002

Seminar: 27.05.2002 HS A Anatomie

Substanzen:

- Acetylsalicylsäure
- Diclofenac-Natrium
- Ibuprofen
- Indometacin
- Metamizol-Na
- Morphin-Hydrochlorid
- Paracetamol
- Phenazon
- Phenylbutazon
- Tramadol-Hydrochlorid

- 2 Analysen quantitativ (je bis zu 3 Punkte)
- 1 Analyse qualitativ (bis zu 1 Pkt.)
- 2er Gruppen
- 1 gemeinsames Protokoll
(Kopie bitte erst nach Abzeichnung)

Protokollabgabe bis 03.06.2002

(Ausnahme, da Freitag nach Fronleichnam
Praktikum)

Protokollrückgabe bis 05.06.2002

(im Praktikum)

Praktikum Analgetika SS 2002

*Bitte mit Gruppen-Nr. und Namen die Analysen anfordern!
Anforderung in Jodzählkolben!*

Qualitative Analyse:

Fertigarzneimittel oder Analgetikamischung mit Verunreinigungen

- Möglicher Verschnitt: Natriumsulfat
- bis zu 2 analgetisch wirksame Wirkstoffe, u.a. mögliche Verunreinigungen: Glucose, Coffein, Bleiacetat, Ascorbinsäure, Salicylsäure, Saccharin-Natrium

Quantis ohne Verunreinigungen (nur Verschnitt Na₂SO₄)

**Bei jeder Analyse bitte:
Quali und Quanti gesondert anfordern**

Analgetika

OPIOIDE

- **Morphin und Derivate**

 - *Morphin*

- **Morphinan-Derivate**

- **Benzomorphone**

- **Pethidin-Gruppe**

- **Methadon-Gruppe**

- **Fentanyl-Gruppe**

- **Verschiedene**

NICHT-OPIOIDE

- **Anilin-Derivate**

 - *Paracetamol, Flupirtin*

- **Pyrazolinon-Derivate**

 - *Phenazon, Metamizol-Na*

- **Pyrazolidindione**

 - *Phenylbutazon*

- **Salicylsäure-Derivate**

 - *ASS, Salicylsäure*

- **Anthranilsäure-Derivate** – *Mefenaminsre.*

- **Phenyl-/Heteroaryl-Essigsäure-Derivate**

 - *Diclofenac, Indometacin*

- **Phenylpropionsäure-Derivate**

 - *Ibuprofen, Naproxen*

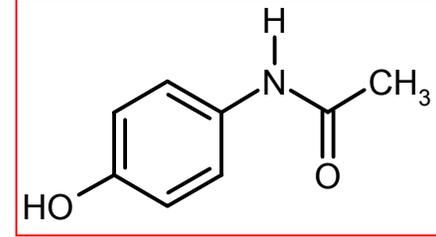
- **Oxicame** – *Piroxicam, Meloxicam*

- **Benzoxazin** - *Nefopam*

„Schwache“ Analgetika:
Struktur-Wirkungsbeziehungen
(SAR= Structure activity relationship)

- Säurefunktion (hydrophiles/anionisches Zentrum)
dann zugleich antiphlogistisch und antirheumatisch
 - aromatische / heteroaromatische Ringsysteme
(planare hydrophobe Region)

Paracetamol (Bsp. Benuron®, Enelfa®) (4-Hydroxy-acetanilid)



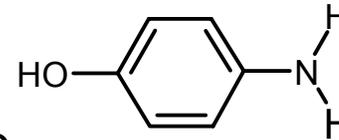
- pKs: 9.0 - 9.5 (je nach Literaturstelle)

- *Hydrolyse-empfindlich*

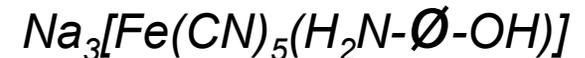
im Sauren: p-Aminophenol + Essigsäure

- Stabilitäten:

pH 5 - 6:	19-21 Jahre
pH 2:	7 Monate
pH 9:	3.2 Jahre



- Reinheit:



- 4-Aminophenol: NW mit Natrium-nitroprussid (Komplex)

- 4-Chloracetanilid: DC-Prüfung (nicht vollständige Hydroxylierung)

- NW:

über Hydrolyse-Produkte –Phenolnachweis mit Fe(III)-chlorid

- Acetat: Lanthannitrat/Iod (Blaufärbung)

- 4-Aminophenol: Oxidation (K-dichromat) und Dimerbildung

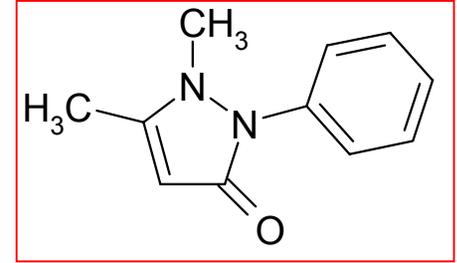
(Merocyanin-Bildung)

- Gehalt: z.B. Cerimetrie

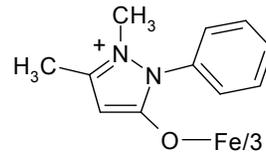
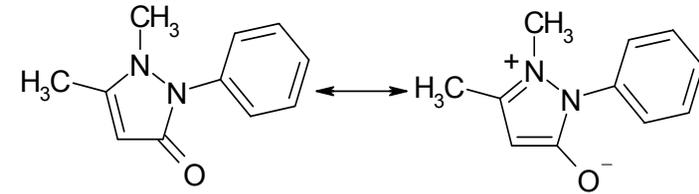


Phenazon (z.B. Migräne Kranit mono®)

1,5-Dimethyl-2-phenyl-3(2H)-pyrazolon



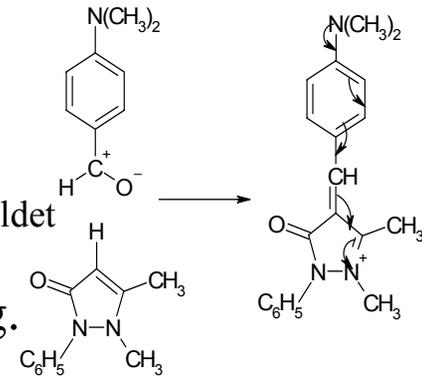
- Pyrazolinon-Derivat
- vinyloges Säureamid / Betain-Struktur
- Sehr reaktiv wg. Enamin-Gruppe
- Identität



- Fe-Komplexe
- Umsetzung mit Natriumnitrit/HCl (4-Nitrosophenazon)
- Umsetzung mit DMAB (Cyanin-Farbstoff)

Verhältnis 2:1 in HClO₄ => Weiterreaktion zu farblosen Derivaten – nicht abgebildet

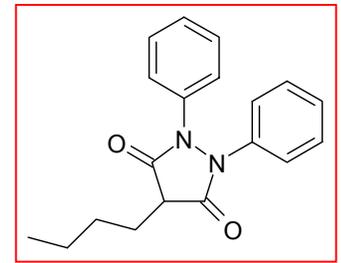
- Stabilität: schnelle Hydroxylierung (Pos.4) in wässriger Lösg.
(weitere Oxidation zu Oxalsäure und Essigsäure-1-methyl-2-phenylhydrazid erst nach längerer Dauer)



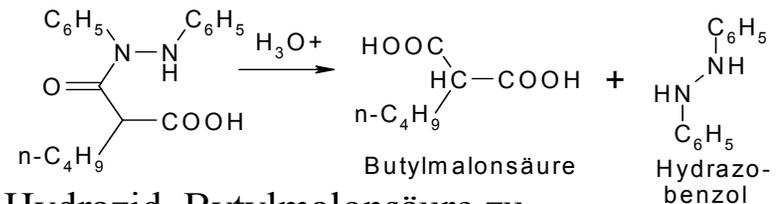
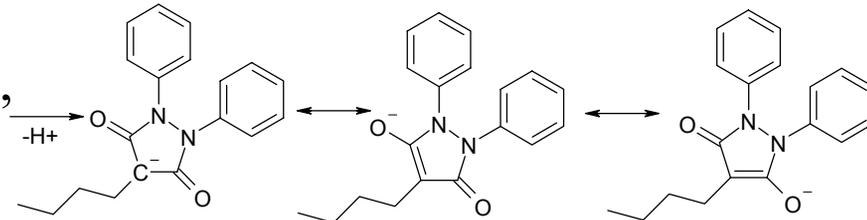
- Gehaltsbestimmung
 - Iodometrisch / bromometrisch / wasserfrei

Phenylbutazon (Demoplas®, Butazolidin®)

4-Butyl-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidindion



- Pyrazolidindion-Derivat
- beta-Dicarbonyl-Verbindung, cycl. Malonsäurehydrazid
- CH-acide (pKa 4,9)
- Hydrolyse (92%)
(überwiegend ringoffene Form)



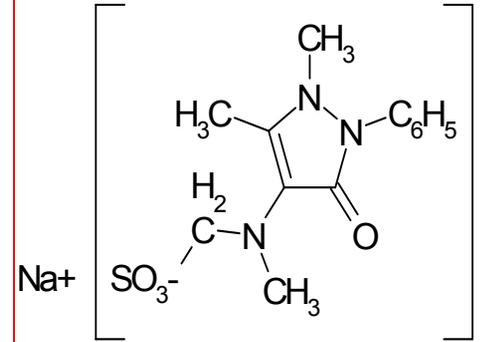
stark sauer/Hitze: Decarboxylierung Säure zu Hydrazid, Butylmalonsäure zu Capronsäure

- **Substanz leicht oxidierbar (Eger, Troschütz, Roth)**
- Identität: Hydrolyse / Umlagerung / Diazotierung / Azofarbstoff
- Gehaltsbestimmung
 - mit NaOH in wässr. Aceton
 - Bromometrisch (Gravimetrie)
 - Kolorimetrie: Umsetzung mit 4-Nitroanilin

Metamizol-Natrium (z.B. Novalgin®)

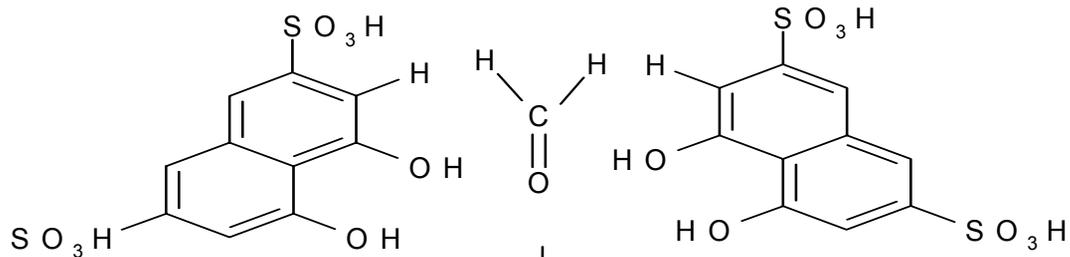
„Novaminsulfonsäure-Natrium“

[N-(2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-4-pyrazolyl)-N-methylamino]methan-sulfonsäure-Natriumsalz

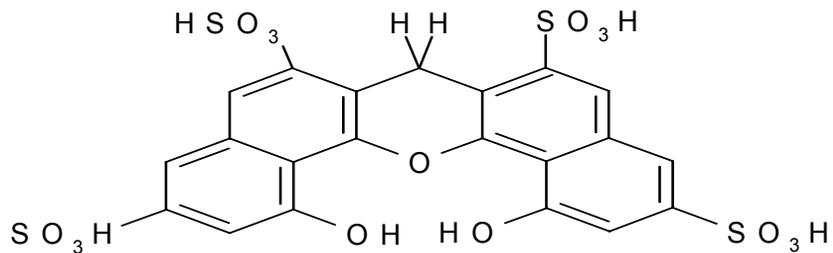


- Pyrazolinon-Derivat (alte Bezeichnung)
besser: 1,2-Dihydro-3*H*-pyrazol-3-on
- funktionalisiertes sekundäres Amin
- gut hydrolysierbar (Aminomethansulfonsäure)
- Identität: -A: Rkt.mit Wasserstoffperoxid – farbige Oxidations-Produkte
- Natriumnachweis (Kalium-hexahydroxyantimonat)
-C: saure Hydrolyse (Abspaltung schweflige Säure, Formaldehyd)
Chromotropsäurereaktion (Folie)
- Reinheit: lipophile Stoffe aus Synthese bzw. Zersetzung (DC)
(4-Aminophenazon, 4-Methylamino-phenazon und
N,N'-Methylen-bis-(methylamino-phenazon))
- Gehalt: - direkt iodometrisch (<20°C) zunächst zum Halbaminal, dann zum
Methylamin und HCHO

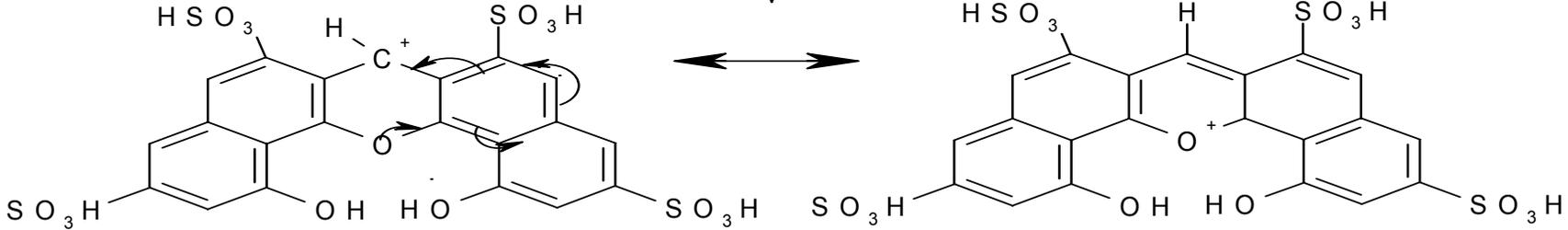
Chromotropsäurereaktion



$-2 H_2O$
 $[H_2SO_4]$



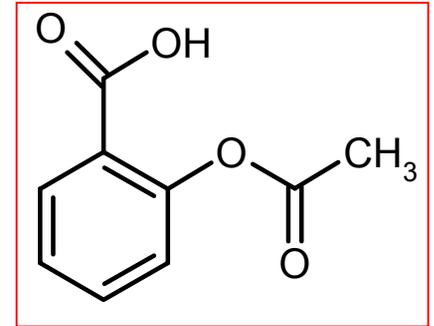
OX.
 durch H_2SO_4



blauviolett gefärbtes Kation

Acetylsalicylsäure

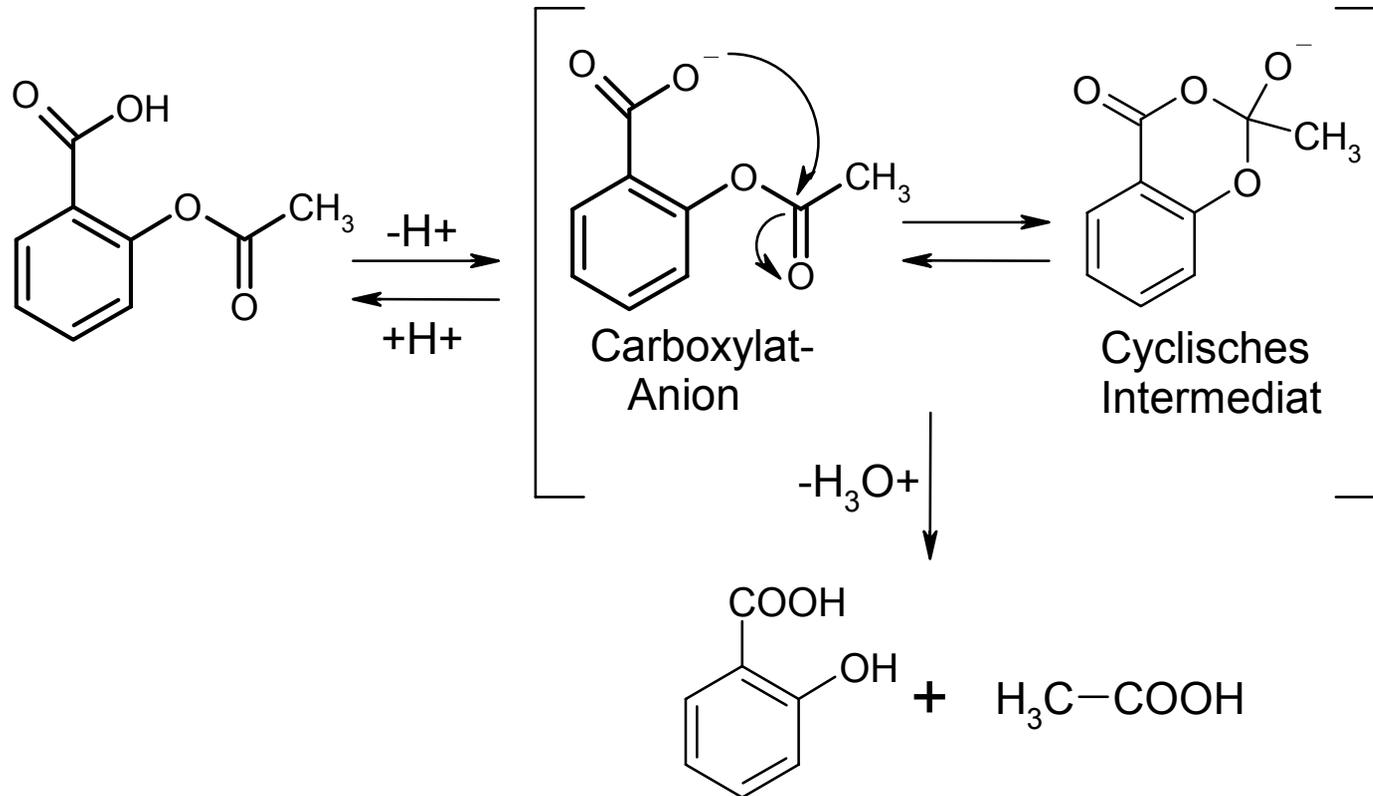
(2-Acetoxybenzoesäure) (u.a. Aspirin®)



- pKs : 3.7 (einbasige Säure)
- Instabilität des Esters: Salicylsäure + Essigsäure => Folie
- intramolekulare Basenkatalyse => Folie
- Reinheit: Kondensationsprodukte aus Synthese und Verarbeitung (allergenes Potential) => Folie
- NW: indirekt über Hydrolyse-Produkte
 - Schmelzpunkt der Salicylsäure (158-161°C) , Reaktion mit Fe(III)
 - Geruch der Essigsäure, bzw. nach Rkt.zum Ethylacetat
- Gehalt: Säure-Base-Titration (Rücktitration)

Intramolekulare Basenkatalyse

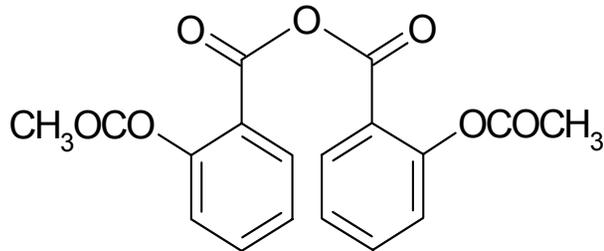
Identitätsreaktion B auf ASS



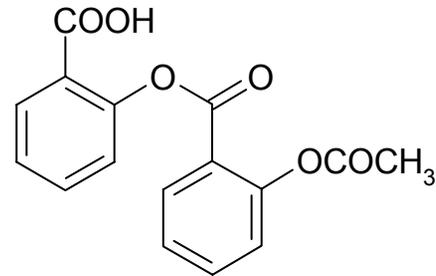
Verunreinigungen von ASS

= bei Synthese bzw. galenischer Verarbeitung entstehend
(Sollen Aspirinallergie hervorrufen)

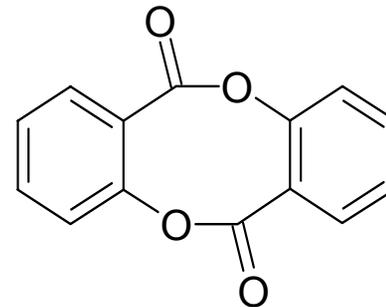
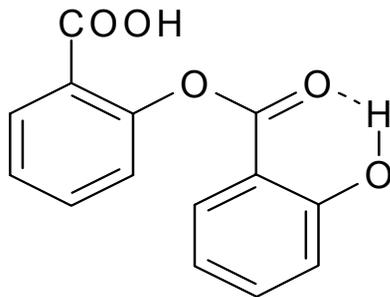
Test: Emerson-Reaktion (TBAH, Isopropanol, 4-Aminophenazon)



ASN

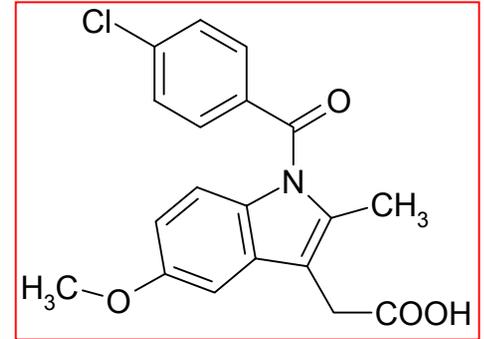


ASSA

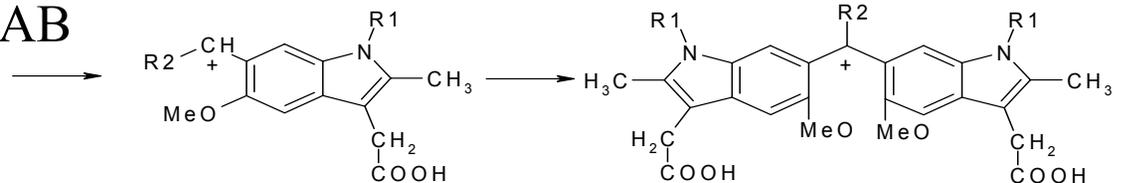


Indometacin (Bsp. Amuno®)

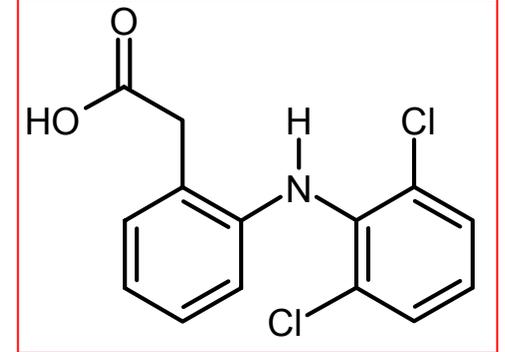
(1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolyl)essigsäure



- Heteroaryl-essigsäure-Derivat, pK_a 4,5
- nicht koplanare Anordnung der beiden Aromaten, Elektronenpaar des Stickstoffs in Resonanzstabilisierung des Ringsystems einbezogen
- Stabilität (pH5=Optimum)
 - Hydrolyse in alkalischem Milieu
- Identität
 - Hydroxamsäure-Reaktion / Fe-Komplexe
 - Umsetzung mit DMAB
- Gehaltsbestimmung
 - mit NaOH gegen Phenolphthalein in Aceton

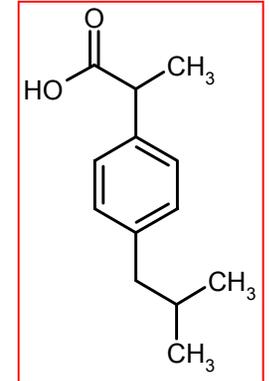


Diclofenac (Bsp. Voltaren®, Allvoran®)
[2-(2,6-Dichloranilino)-phenyl]essigsäure



- Reinheit: Synthese / Abbau
- NW: Pesez/Bartos (Berliner Blau + Biphenyl-derivat)
- Gehalt: diverse photometrische Verfahren
wasserfreie Titration

Ibuprofen (Aktren®, Imbun®, Dolormin®)
(RS)-2-(4-Isobutylphenyl)-propansäure



- Schmelzpunkt 75-77,5°C (Enantiomere 50-52°C)
=> selten: Höherer Schmelzpunkt bei Gemisch
- chirale Verbindung (S(+) ist 150 x wirksamer; =Eutomer)
- im Körper: R-Enantiomer zu S-Enantiomer isomerisiert
- pKs: 4.4

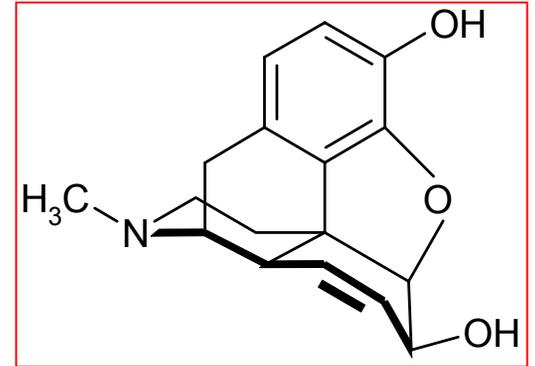
- Reinheit: optische Drehung, Synthese

- NW: IR, UV

- Gehalt: Säure-Base-Titration (Maßlösung Natronlauge)
HPLC/UV

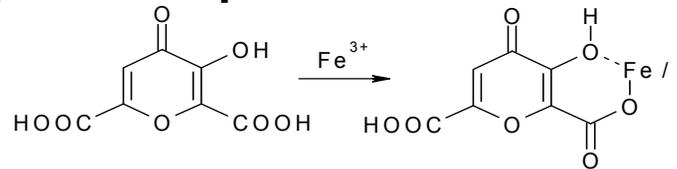
Morphin (-Hydrochlorid)

7,8-Didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorphinan-3,6-diol



- amphoter, pKs-Werte 9,85 und 7,87
- 5 chirale C-Atome (6S,5R,13S,14R,9R)
- Stabilität: oxidative Zersetzung in Lösung, Feststoff stabil
Radikalbildung
Pseudomorphin / Morphin-N-oxid

- Reinheit: Meconsäure



- NW: Dragendorff

Marquis (Codein positiv) => Folie

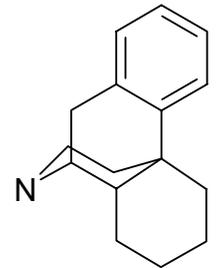
Kiefer (Berliner Blau)

Deniges (negativ bei Codein)

Reaktion mit HNO₃

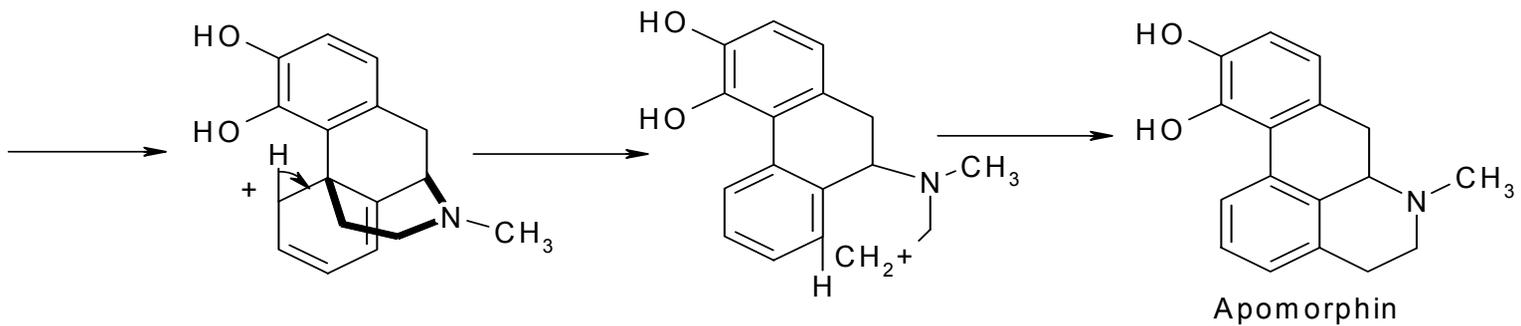
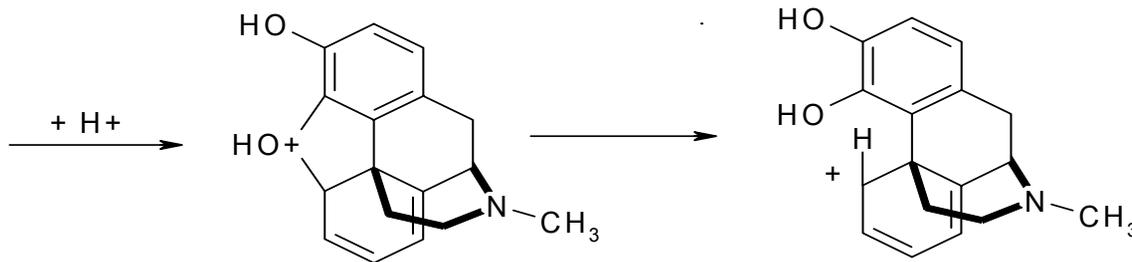
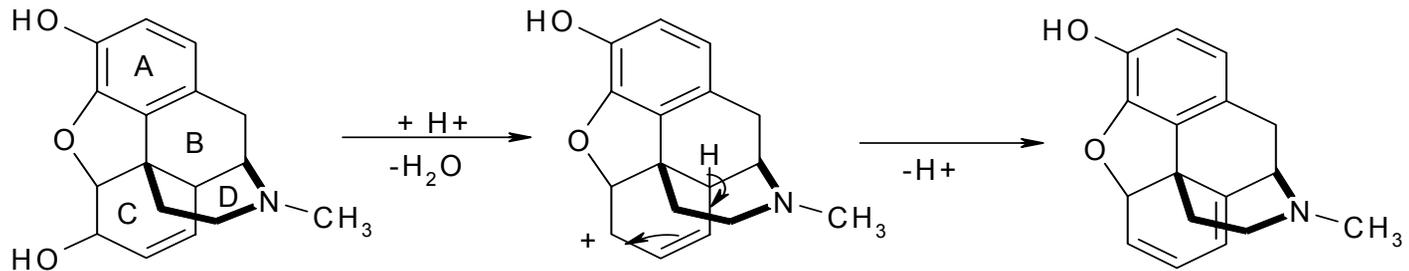
Reaktion mit H₂SO₄ + Zusätzen (Fröhde, Husemann, Mandelin, Pellagri)

- Gehalt: wasserfreie Titration, Gravimetrie des Dinitrophenylethers



Morphinan-Grundgerüst

Apomorphinumlagerung - Säurekatalyse



Stabilität von Morphin / Stabilisierung

