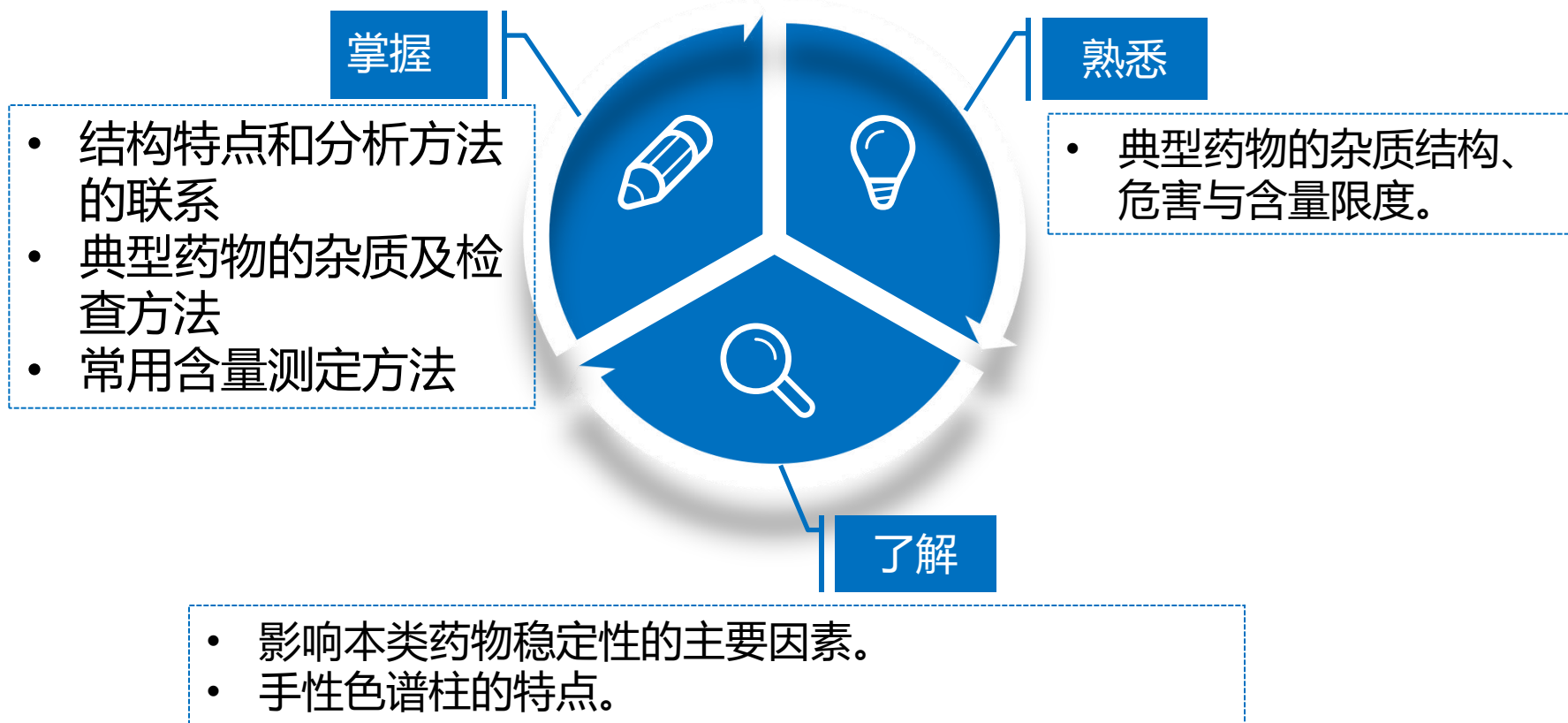




## 第十三章

# 对氨基苯甲酸酯和酰苯胺类局麻药物的分析

# 重点难点





# 目录

---

- ✦ 第一节 结构与性质
- ✦ 第二节 鉴别试验
- ✦ 第三节 有关物质与检查
- ✦ 第四节 含量测定



# 第一节 结构与性质

# 局麻药物

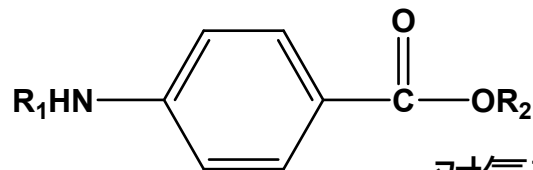
- 一类能在用药部位局部可逆性地**阻断感觉神经冲动发生与传导**的药物

局麻药物

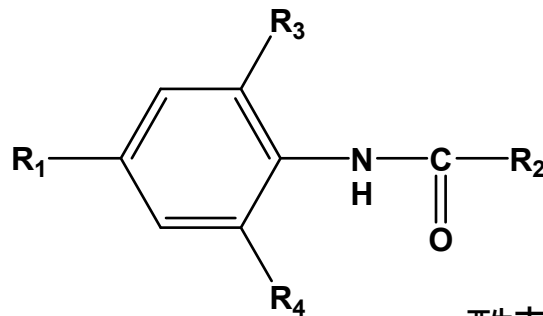
亲脂性芳香环

中间连接功能基

亲水性胺基



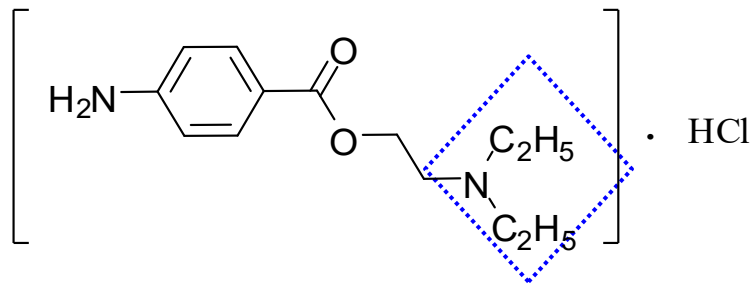
对氨基苯甲酸酯类



酰胺苯胺类

# 第一节 芳胺类局麻药物的结构与性质

## 对氨基苯甲酸酯类



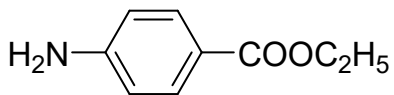
盐酸普鲁卡因

## 主要性质

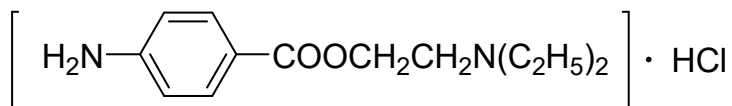
- ① 芳伯胺基特性：重氮化 - 偶合反应
- ② 酯键水解特性：受光线、热、碱的影响；  
盐酸丁卡因→丁氨基苯甲酸，其余药物  
→对氨基苯甲酸
- ③ 弱碱性：叔胺氮原子，生物碱沉淀剂反应，非水溶剂滴定
- ④ 吸收光谱特性：含有苯环及相应的取代基与脂肪胺侧链



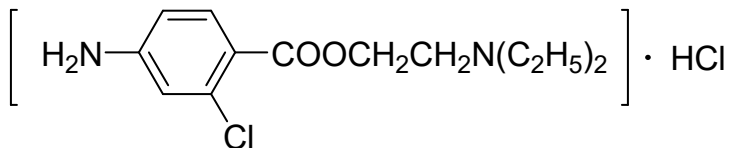
# 常见药物



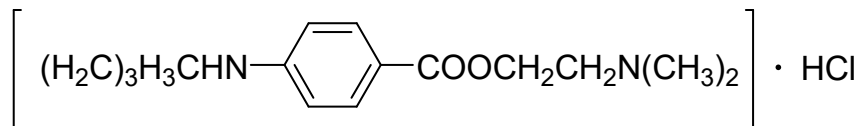
苯佐卡因



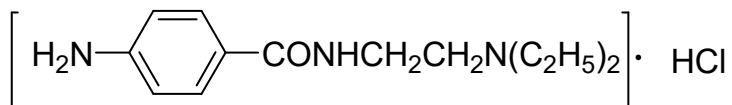
盐酸普鲁卡因



盐酸氯普鲁卡因



盐酸丁卡因

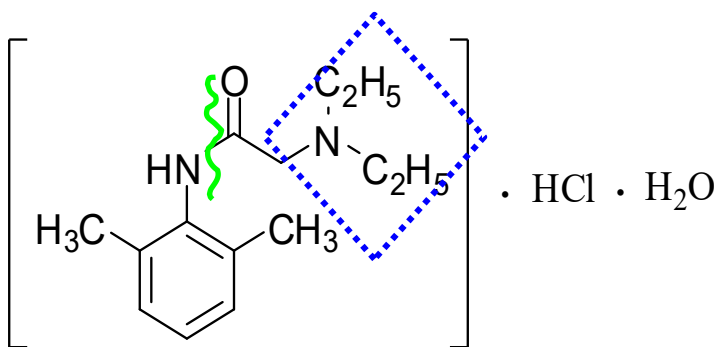


盐酸普鲁卡因胺

# 常见药物

## 酰胺类

## 主要性质

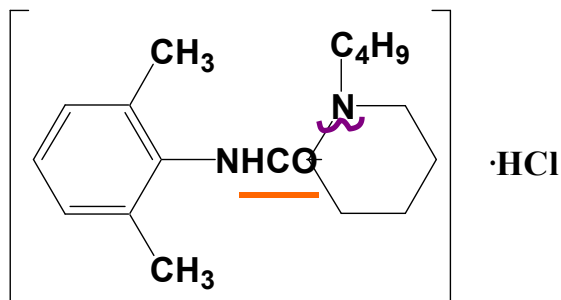


盐酸利多卡因

① 弱碱性：叔胺氮原子 + 生物碱  
沉淀剂 → 沉淀

② 与重金属离子生成有色配位化合物沉淀：酰胺氮原子

③ 吸收光谱特性：含有苯环及相应的取代基与脂肪胺侧链



盐酸布比卡因



# 对氨基苯甲酸酯和酰胺局麻药物的其他特性

---

- ✓ **其它特性**：因结构中有芳伯氨基或同时具有脂烃胺侧链，其游离碱多为碱型油状液体或低熔点固体，难溶于水，可溶于有机溶剂。其盐酸盐则易溶于水，难溶于有机溶剂。



## 第二节 鉴别试验



## 第二节 鉴别试验

---

- (一) 重氮化 - 偶合反应
- (二) 水解产物反应
- (三) 金属离子反应
- (四) 制备衍生物测定熔点
- (五) 吸收光谱特征



## 第二节 鉴别试验

### 化学法

- 重氮化 - 偶合反应
- 水解产物反应
- 制备衍生物测定熔点
- 金属离子反应
- 氯化物的鉴别反应

### 光谱法

- 红外分光光度法
- 紫外-可见分光光度法吸收

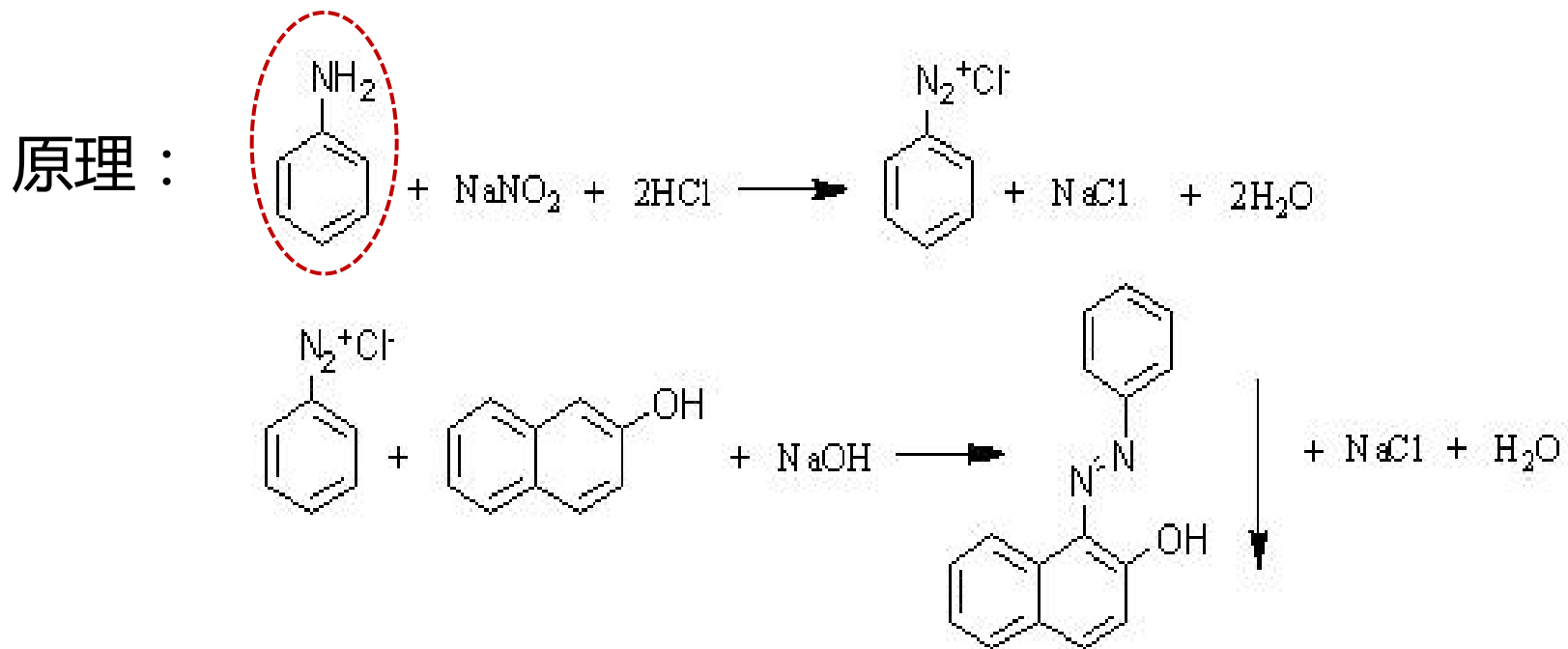
### 色谱法

- 高效液相色谱法

# 一、化学反应法

## (一) 重氮化-偶合反应

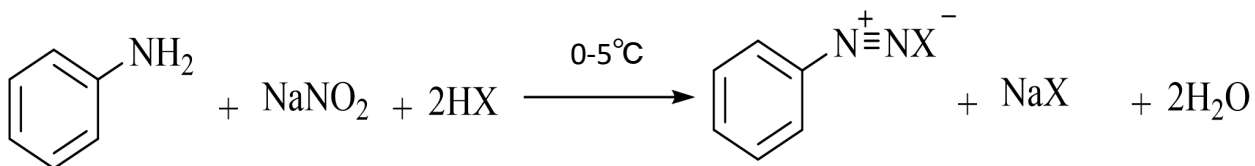
**芳伯氨基**：苯佐卡因、盐酸普鲁卡因、盐酸普鲁卡因胺



现象：橙黄到猩红色的沉淀

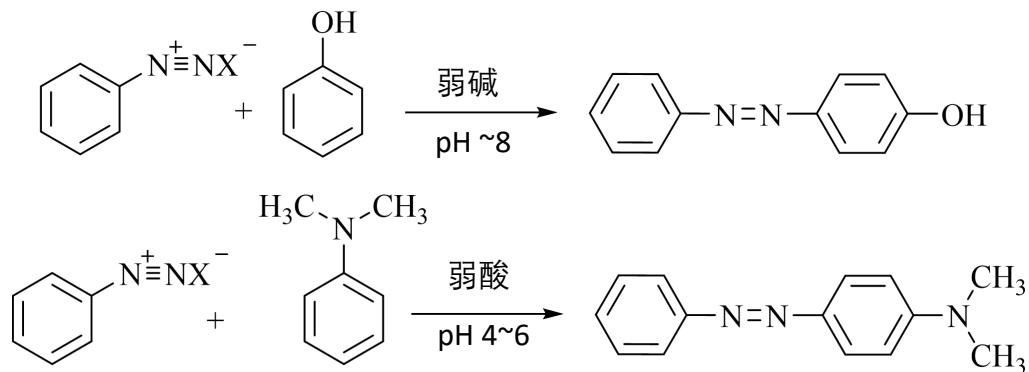


# (一) 重氮化-偶合反应



- ◆ 重氮化反应必须在**低温**下进行（温度高，重氮盐易分解）。
- ◆ **亚硝酸不能过量**（亚硝酸有氧化性，不利于重氮盐的稳定）。
- ◆ 重氮化反应必须保持**强酸性条件**（弱酸条件下易发生副反应）。
- ◆ 重氮盐在强酸中为透明液体，在中性或碱性介质中不稳定，高温、见光、受热、振动都会使之发生爆炸。在低温能保存几小时。重氮盐是重要的有机合成中间体，生成的重氮盐在原溶液中进行下一步合成反应。

# (一) 重氮化-偶合反应



- ◆ 偶合反应是亲电取代反应（重氮阳离子是弱的亲电试剂）。
- ◆ 弱碱性介质中酚可以是酚氧负离子，氧负离子是更强的亲电取代致活基团，能促进反应进行。
- ◆ 芳胺偶合在弱酸介质中，为防止偶合在氮上的副产物生成，又因为强酸性介质中偶合反应不会发生，故选取pH 4~6的条件。



# 芳香第一胺鉴别反应

## ChP2010 二部 附录Ⅲ

### 芳香第一胺类

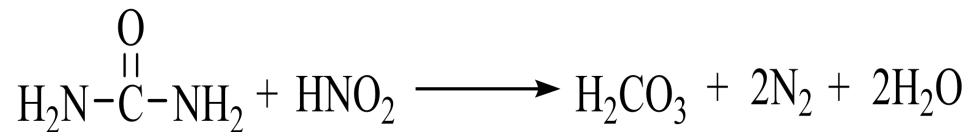
取供试品约 50mg, 加稀盐酸 1ml, 必要时缓缓煮沸使溶解, 放冷, 加 0.1mol/L 亚硝酸钠溶液数滴, 滴加碱性  $\beta$ -萘酚试液数滴, 视供试品不同, 生成由橙黄到猩红色沉淀。

## ChP2015/2020 四部 0301

### 芳香第一胺类

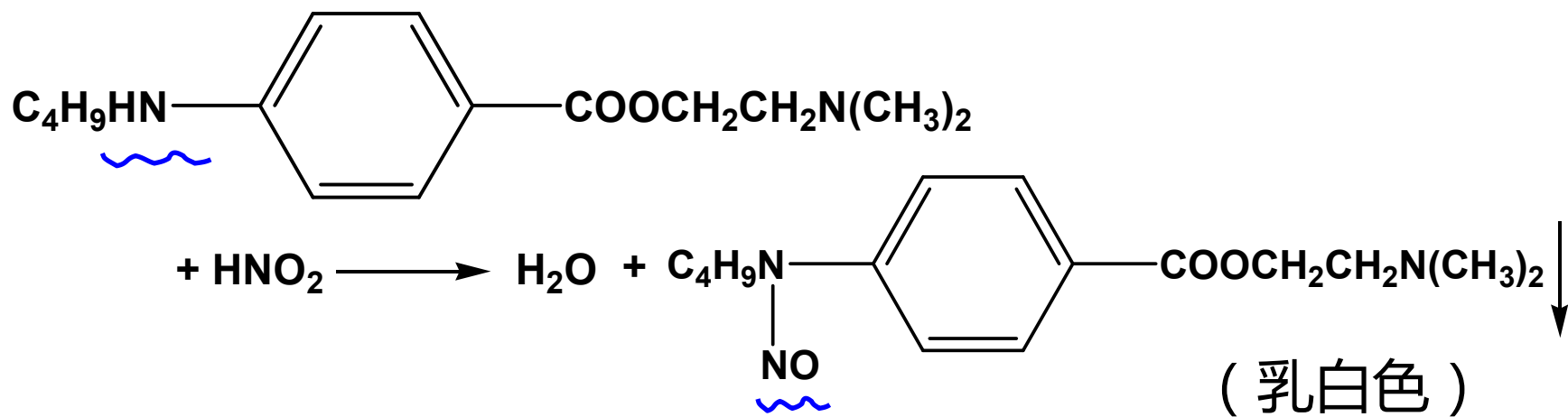
取供试品约 50mg, 加稀盐酸 1ml, 必要时缓缓煮沸使溶解, 加 0.1mol/L 亚硝酸钠溶液数滴, 加与 0.1mol/L 亚硝酸钠溶液等体积的 1mol/L 脲溶液, 振摇 1 分钟, 滴加碱性  $\beta$ -萘酚试液数滴, 视供试品不同, 生成由粉红到猩红色沉淀。

1. 根据重氮化-偶合反应的原理, 理解各试剂的用途。
2. 脲溶液的作用:

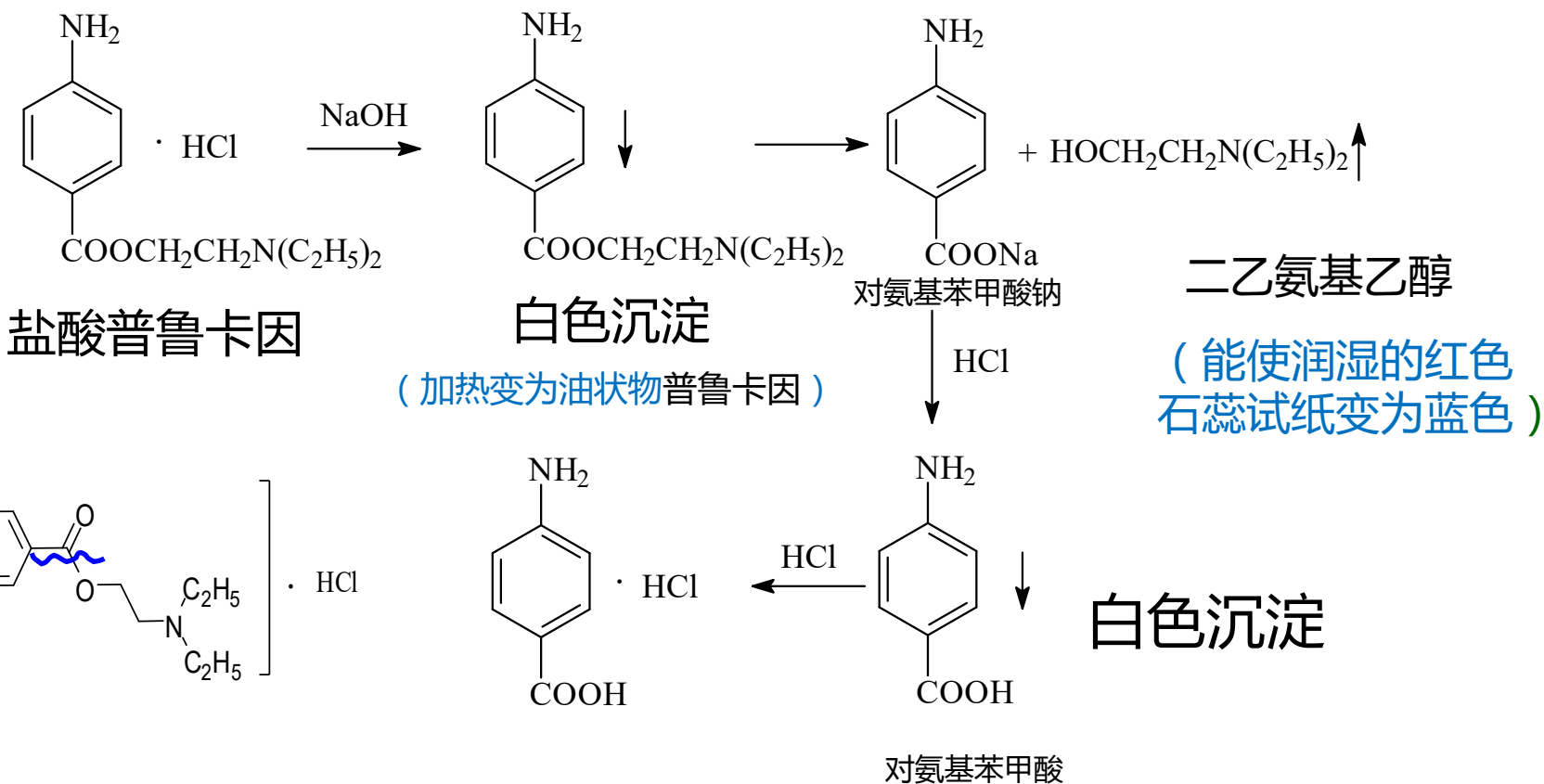


可用于尿素的定量测定;  
也可用于破坏和除去亚硝酸。

## 区别盐酸丁卡因：



# (二) 水解反应产物

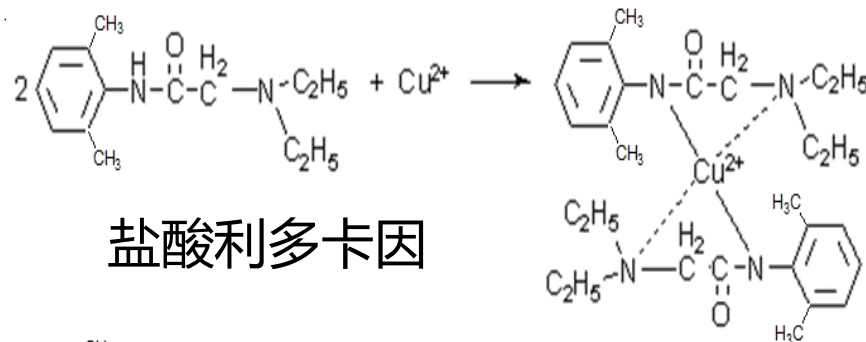




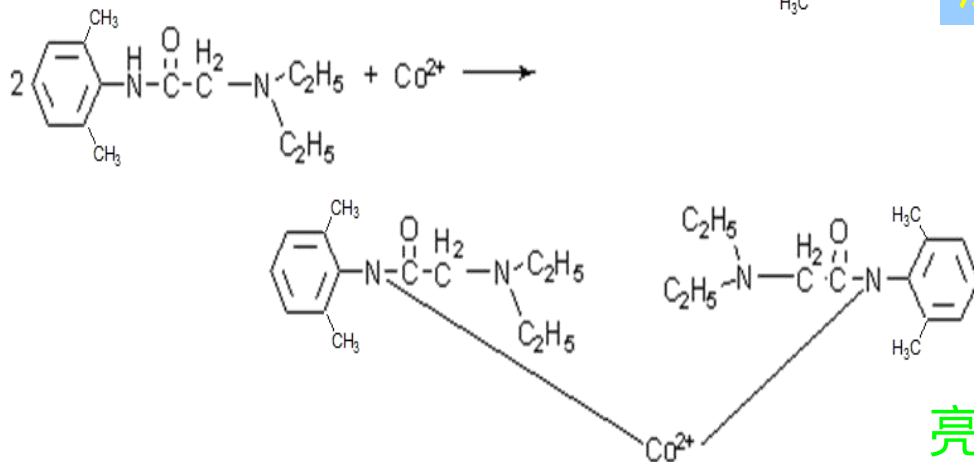
# (四) 与金属离子反应

## 与铜、钴离子反应 ( 芳酰胺的特征 )

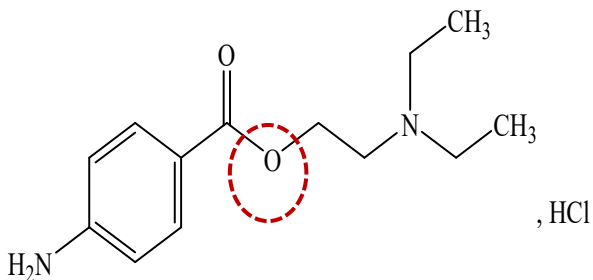
- 芳酰胺结构，在 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 中与 $\text{CuSO}_4$ 生成蓝紫色，转溶氯仿中显黄色。



在三氯甲烷层中显黄色

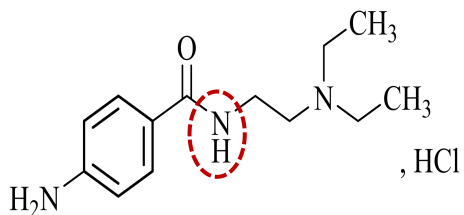
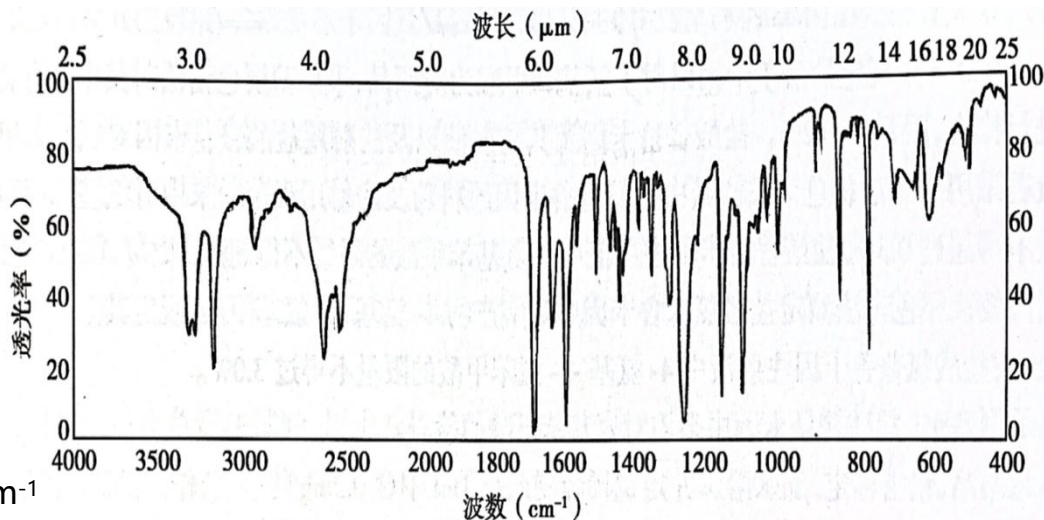


# 二、吸收光谱特征-红外吸收光谱



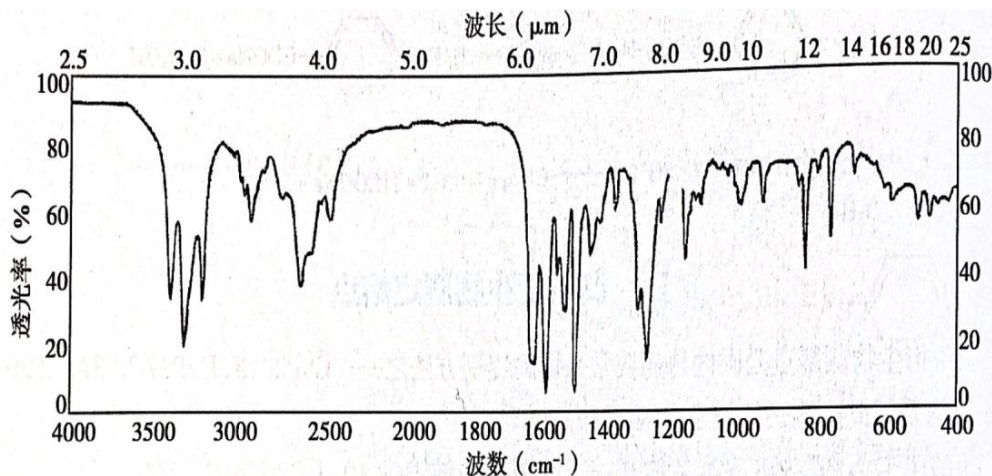
盐酸普鲁卡因

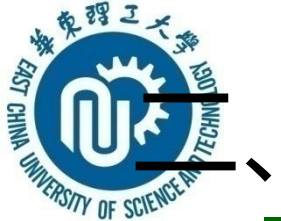
- |                                |                             |                              |                                   |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 伯胺基 $\nu_{\text{NH}_2}$        | 3315, 3200 $\text{cm}^{-1}$ | 胺基 $\delta_{\text{N-H}}$     | 1645 $\text{cm}^{-1}$             |
| 氨基 $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ | 2585 $\text{cm}^{-1}$       | 苯环 $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ | 1604, 1520 $\text{cm}^{-1}$       |
| 酯羰基 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  | 1692 $\text{cm}^{-1}$       | 酯基 $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ | 1271, 1170, 1115 $\text{cm}^{-1}$ |



盐酸普鲁卡因胺

- |                                |                            |                                  |                             |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| 酰胺 $\nu_{\text{NH}_2}$         | 3100-3500 $\text{cm}^{-1}$ | 苯环 $\nu_{\text{C}=\text{C}}$     | 1640, 1515 $\text{cm}^{-1}$ |
| 氨基 $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ | 2645 $\text{cm}^{-1}$      | 酰胺II带 $\delta_{\text{N-H}}$      | 1550 $\text{cm}^{-1}$       |
| 酰胺I带 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ | 1640 $\text{cm}^{-1}$      | 酰胺III带 $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ | 1280 $\text{cm}^{-1}$       |





# 二、吸收光谱特征-紫外特征吸收光谱

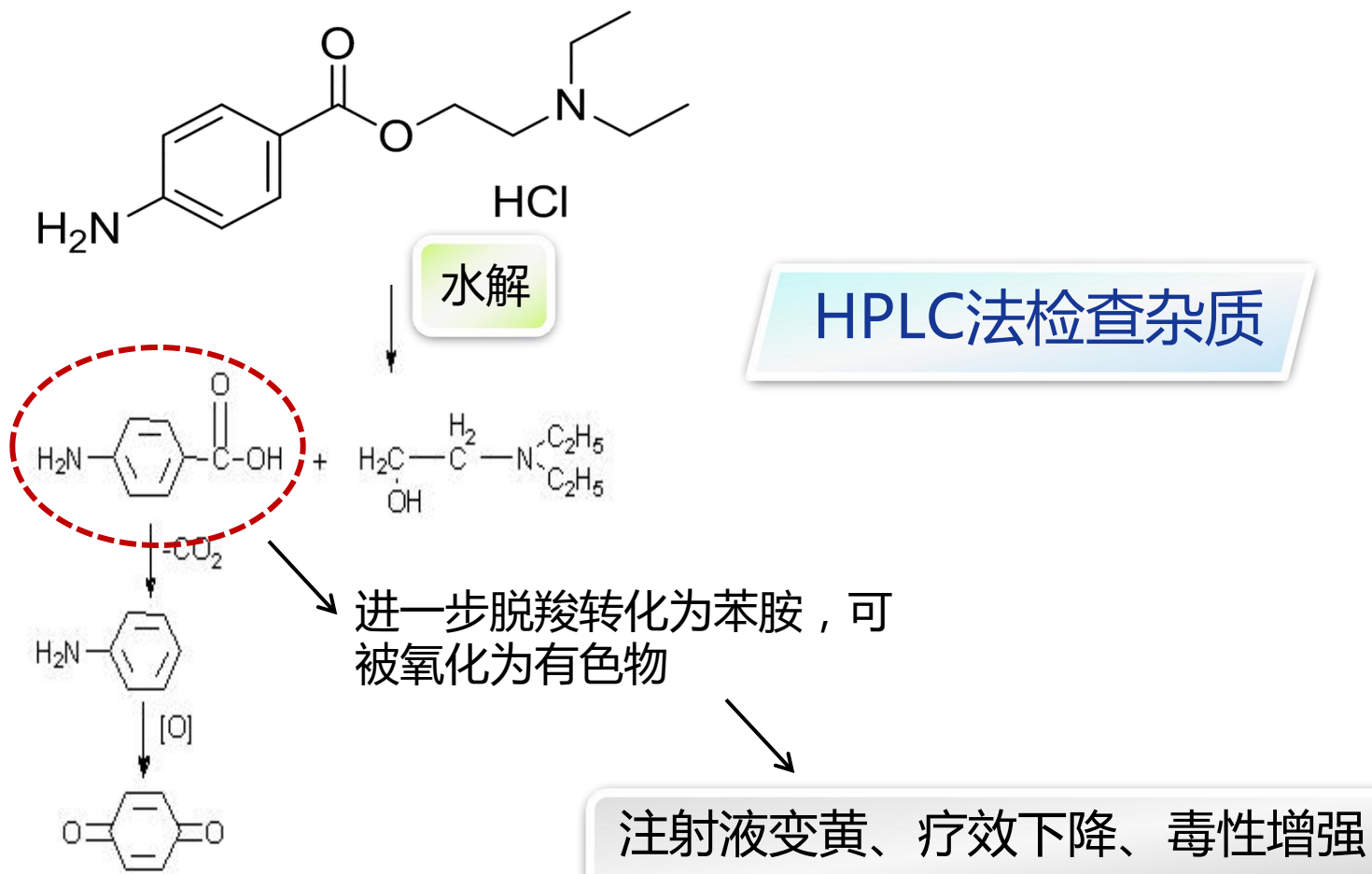
1. 在 $\lambda_{\max}$ 处测定供试液的吸光度。
  - 例如：盐酸布比卡因在0.01mol/L%盐酸中于 $\lambda_{\max}=263\text{nm}$ 和 $\lambda_{\max}=271\text{nm}$ 测定最大吸收，其吸光度分别为0.53 ~ 0.58与0.43 ~ 0.48
2. 在规定的浓度测定 $\lambda_{\max}$ 
  - 例如：盐酸奥布卡因15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；在 $\lambda_{\max}=230\text{nm}; 308\text{nm}$ 处有最大吸收。



## 第三节 有关物质与检查

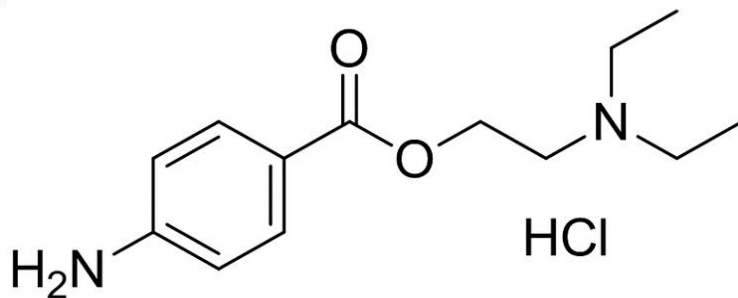
# 第三节 有关物质与检查

## 盐酸普鲁卡因注射液中对氨基苯甲酸的检查





# 第三节 有关物质与检查



已知质控限度为0.5%，请设计盐酸普鲁卡因中**对氨基苯甲酸**的HPLC检查方法。

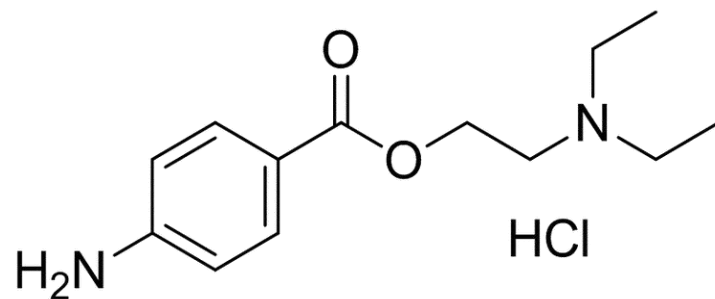
检查方法：

供试品溶液：0.2mg/ml

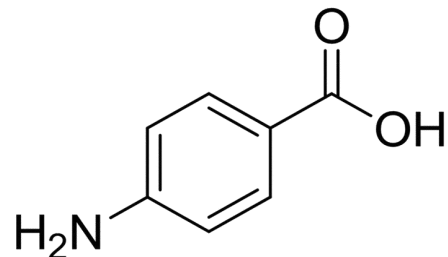
对照品溶液： ? mg/ml

# 第三节 有关物质与检查

- **示例13-7** 盐酸普鲁卡因检查对氨基苯甲酸 (ChP2020)
- 照高效液相色谱法 (通则0512) 测定。
- 供试品溶液：取本品，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml中含0.2mg的溶液。
- 对照品溶液：取对氨基苯甲酸对照品适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1ml中约含1 $\mu$ g的溶液。
- 系统适用性溶液：取供试品溶液1ml与对照品溶液9ml，混匀。
- **色谱条件：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以含0.1%庚烷磺酸钠的0.05mol/L磷酸二氢钾溶液(用磷酸调节pH至3.0)-甲醇(68: 32)为流动相；检测波长为279nm；进样体积10 $\mu$ l。**
- 系统适用性要求：系统适用性溶液色谱图中，理论板数按对氨基苯甲酸峰计算不低于2000，普鲁卡因峰和对氨基苯甲酸峰的分离度应大于2.0。
- 测定法：精密量取供试品溶液与对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图。

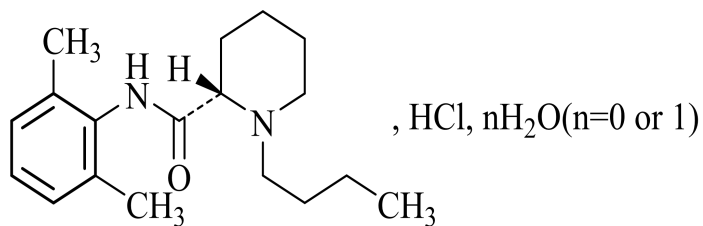


- ◆ 盐酸普鲁卡因和对氨基苯甲酸，前者在反相色谱柱上不易保留，因此采用**离子对色谱法**，在磷酸调节水相pH至3.0的条件下，庚烷磺酸钠与带正电荷的普鲁卡因形成离子对，实现色谱保留和分离；而对氨基苯甲酸则采用离子抑制色谱法原理，即采用酸性流动相，抑制对氨基苯甲酸的解离，得到更好的色谱保留和峰形。

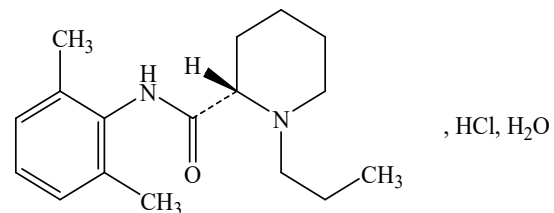


# 第三节 有关物质与检查

- 手性酰苯胺类局麻药的光学纯度检查



盐酸左布比卡因



盐酸罗哌卡因

分析方法：

- HPLC法（手性色谱柱）
- HPCE法（手性添加剂）



## 第四节 含量测定



# 第四节 含量测定

---

- ◆ 亚硝酸钠滴定法（盐酸普鲁卡因）
- ◆ 非水溶液滴定法
- ◆ 分光光度法
- ◆ HPLC



# 亚硝酸钠滴定法（永停滴定法）

## BP2022中芳伯氨基氮的测定方法（Ph. Eur. method 2.5.8）

- 将规定量的待测物质溶于50 mL稀盐酸或其他规定溶剂中，加入3 g溴化钾。在**冰水中冷却**并在不断搅拌下缓慢加入0.1 M亚硝酸钠进行滴定。用电位法或使用规定的指示剂确定终点。

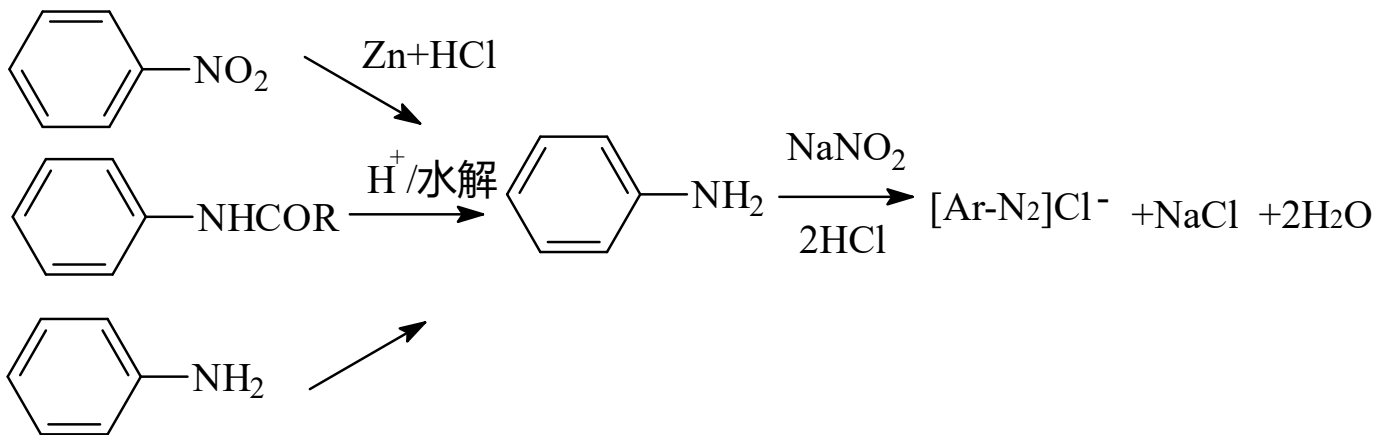
## USP40-NF35中盐酸普鲁卡因的测定

- 将准确称量的约 0.5 g盐酸普鲁卡因转移到烧杯中，加入100 mL冷水、5 mL盐酸和100 mg溴化钾，搅拌至溶解。按照亚硝酸盐滴定 (451) 方法进行，从“**冷却至约 15°**”开始。并将滴定的结果用空白试验校正。每毫升0.1 M亚硝酸钠相当于27.28 mg  $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ 。



# 一、亚硝酸钠滴定法（重氮化法）

1. 原理：本类药物结构中具有的或水解后产生的芳伯胺基在酸性条件下可与亚硝酸钠反应。



测定的主要条件：

- ✓ 加入适量溴化钾加快反应
- ✓ 加入过量盐酸1:2.5~6
- ✓ 室温 $10^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$
- ✓ 滴定管尖端插入液面2/3下滴定

终点指示方法：

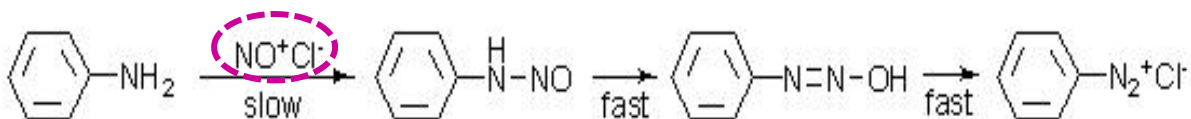
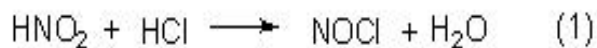
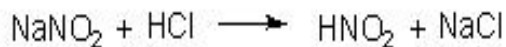
- ✓ 永停法



## 2. 测定的主要条件

### (1) 加入适量溴化钾加快反应

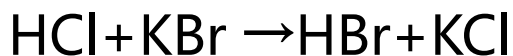
反应速度与酸的种类及酸度的关系： $\text{HBr} > \text{HCl} > \text{H}_2\text{SO}_4$



$K_1 > K_2$  300倍



加入适量溴化钾加快反应

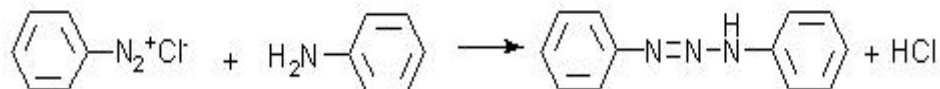
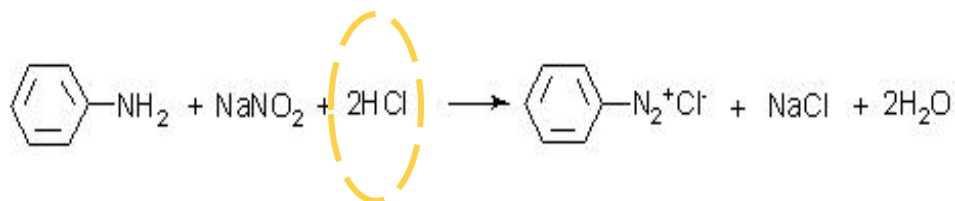


## 2. 测定的主要条件

### (2) 酸度：加过量盐酸加速反应

芳伯氨基：酸的摩尔比为 **1:2.5 ~ 6** 过量酸的作用：

酸度不足，则生成偶氮氨基化合物



防止偶氮氨基化合物的生成

- 过量盐酸加速重氮化反应；
- 与亚硝酸钠生成亚硝酸，最后生成重氮盐，重氮盐在酸性中稳定；
- 防止生成偶氮氨基化合物

# 酸度太高：阻碍氨基的游离（成盐）影响重氮化反应，且使亚硝酸分解。



## 2. 测定的主要条件

---

### (3) 反应速度与温度的关系：

- 温度：升高，反应速度加快； $\text{HNO}_2$ 分解加快；温度过高，重氮盐分解
- $[\text{Ar-N}_2] + \text{Cl}^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ar-OH} + \text{N}_2\uparrow + \text{HCl}$
- Ch.P：宜在低温（ $0-5^\circ\text{C}$ ）下进行。由于低温时反应太慢，经试验， $15^\circ\text{C}$ 时滴定结果较准确



## 2. 测定的主要条件

### (4) 反应速度与滴定速度的关系

- ◆ 反应为分子反应，速度较慢
- ◆ 滴定不宜过快，近终点更要慢滴

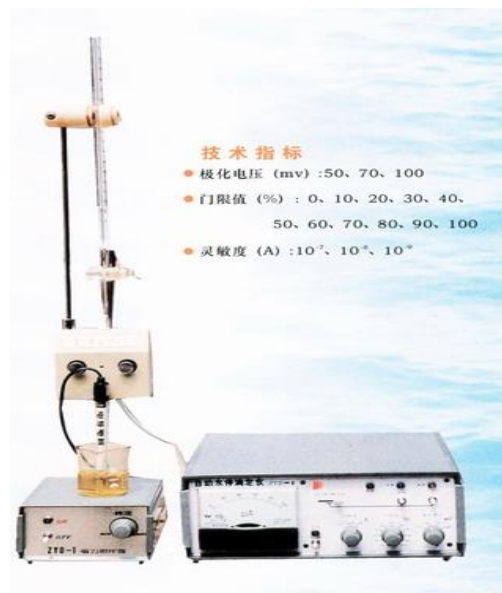
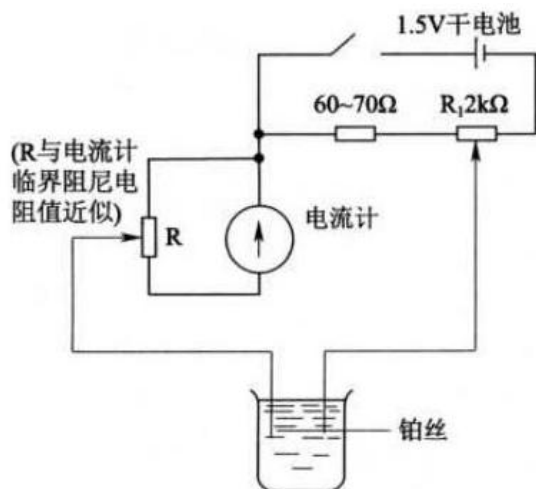
为避免滴定过程中亚硝酸挥发和分解，将滴定管尖端插入液面下2/3处，一次加入近终点体积的亚硝酸钠滴定液。

- ◆ 近终点时，因尚未反应的芳伯胺基浓度极稀，加1滴后需搅拌1~5分钟，判断是否到终点

# 3. 终点指示方法

外指示剂法、内指示剂、电位法、永停滴定法 (2020版)

**永停滴定法**：采用2支相同的铂电极，当在电极间加一低电压(例如50mV)时,若电极在溶液中极化，则在未到滴定终点时，仅有很小或无电流通过；但当到达终点时，滴定液略有过剩，使电极去极化，溶液中即有电流通过，电流计指针突然偏转，不再回复。反之，若电极由去极化变为极化，则电流计指针从有偏转回到零点，也不再变动。





# 本章小结

---

- 对氨基苯甲酸酯类和酰苯胺类药物的**基本理化性质**：芳伯氨基、酯键水解特性
- 鉴别实验：重氮化偶合反应（注意盐酸丁卡因特例）、与重金属离子反应、水解产物反应
- **特殊杂质检查**：了解对氨基苯甲酸类杂质的检查
- **含量测定**：亚硝酸钠滴定法原理、测定主要条件、指示终点的方法