

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ЛЕКЦИЯ № 8-1

ПРИРОДНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

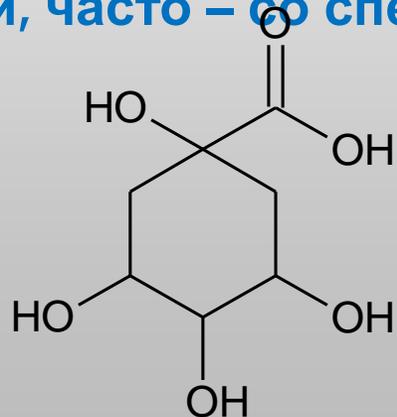
АЛКАЛОИДЫ



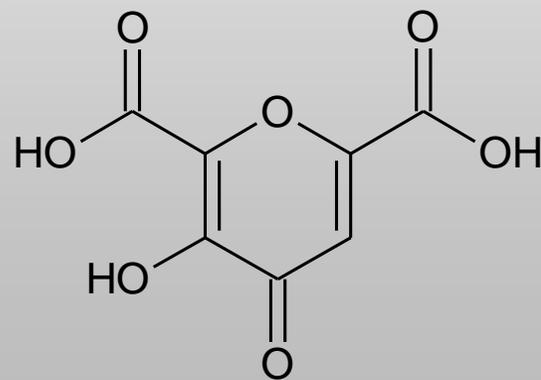
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

Алкалоиды – обширная группа азотистых оснований, преимущественно циклического строения, имеющих растительное происхождение и оказывающих сильное физиологическое воздействие на организм животных и человека, главным образом на нервную систему.

Строение и состав алкалоидов. Чаще всего алкалоиды – третичные амины, значительно реже – вторичные амины или четвертичные аммониевые соли. В состав всех алкалоидов входят **C, H и N**, часто **O**, реже **S, Cl, Br** или **P**. В растениях алкалоиды всегда присутствуют в виде солей с органическими кислотами – щавелевой, янтарной, яблочной, лимонной, часто – со специфическими кислотами (хинной, меконовой и др.).



хинная кислота



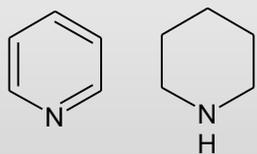
меконовая кислота



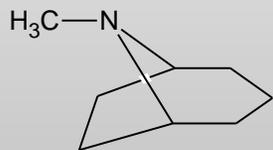
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

Большинство известных **функций** алкалоидов относятся к защите растений от внешних воздействий: защищают растения от паразитических грибов, препятствует их поеданию насекомыми и растительноядными животными. Известна также роль алкалоидов в регулировке роста растений.

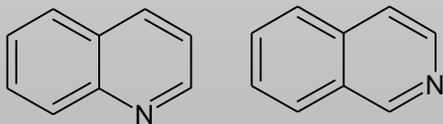
Классификация алкалоидов осуществляется по природе гетероциклического ядра. Наиболее важные классы алкалоидов:



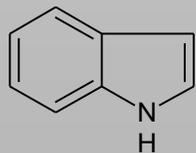
Производные **пиридина** и **пиперидина** (никотин, анабазин, кониин)



Производные **тропана** (атропин, скополамин, кокаин)



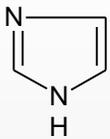
Производные **хинолина** и **изохинолина** (хинин, папаверин)



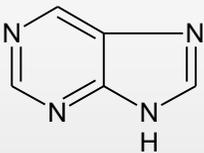
Производные **индола** (резерпин, стрихнин)



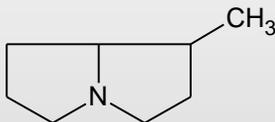
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ



Производные **имидазола** (пилокарпин)



Производные **пурина** (кофеин, теофиллин, теобромин)



Производные **1-метилпирролизидина** (платифиллин)

Ациклические алкалоиды (эфедрин)

Источники алкалоидов – растения. Обычное содержание алкалоидов в отдельных частях растения составляет от 0,001% до 2%, однако в ряде случаев (табак, хинное дерево, опийный мак) оно очень велико (до 10-18%).

Поскольку все алкалоиды имеют в своей структуре высокоосновный атом азота, они обладают рядом общих химических свойств, в частности, легко образуют соли с различными органическими и минеральными кислотами. Это обстоятельство широко используется в фармацевтическом анализе алкалоидов.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

ОБЩЕАЛКАЛОИДНЫЕ РЕАКТИВЫ

Общие реакции алкалоидов основаны на их способности давать простые или комплексные соли с кислотами, тяжелыми металлами и комплексными соединениями. Продукты взаимодействия алкалоидов с этими соединениями обычно не растворимы в воде, поэтому эти соединения называют **осадительными** реактивами.

Реактив **Майера**. К раствору 1,358 г HgCl_2 в 60 мл воды добавляют раствор 5 г KI в 10 мл воды и доводят объем раствора до 100 мл.



С большинством алкалоидов (кроме кофеина) реактив Майера в слабокислых или нейтральных растворах дает осадки белого или светло-желтого цвета.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

Реактив **Драгендорфа**. Раствор А. К смеси 40 мл воды и 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 0,85 г висмута нитрата основного $(\text{BiO})\text{NO}_3$ и перемешивают до полного растворения осадка (15 мин). Раствор Б. Растворяют 8 г калия иодида KI в 20 мл воды. Реактив Драгендорфа: смешивают 5 мл раствора А с 5 мл раствора Б, добавляют 100 мл воды и 20 мл ледяной уксусной кислоты



Сернокислые или солянокислые соли алкалоидов образуют с реактивом Драгендорфа аморфные или кристаллические осадки красно-оранжевого или коричневого цвета.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

Реактив **Зонненштейна**. Фосфорномолибденовая кислота.



Реактив Зонненштейна – один из самых чувствительные реактивов на алкалоиды. Образует осадки желтого цвета, переходящего в зеленое или синее окрашивание.

Реактив **Шейблера**. Фосфорновольфрамовая кислота.



Реактив Шейблера дает осадки белого цвета с большинством алкалоидов.



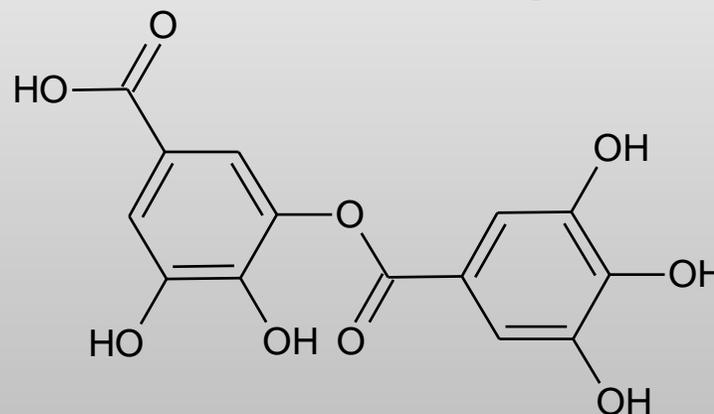
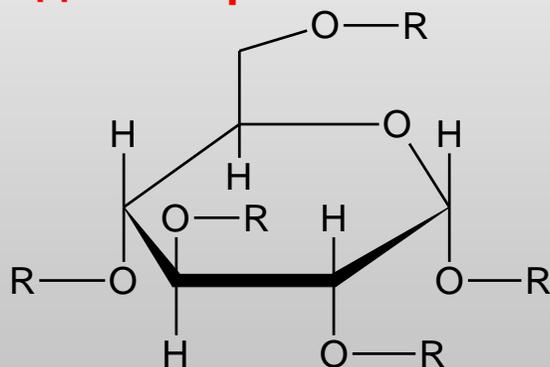
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

Реактив **Бушарда (Вагнера, Люголя)**. Отличаются методом приготовления и концентрацией. Калия периодид.



С подкисленными растворами алкалоидов дают бурые осадки.

Раствор танина 10% водно-спиртовой. Раствор 10% танина и 10% спирта в воде.



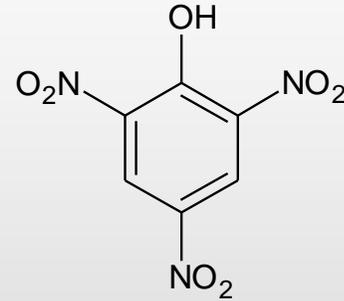
мета-дигалловая кислота

С солями алкалоидов в нейтральной или слабокислой среде дает белые или светло-желтые осадки.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

Пикриновая кислота. 1% насыщенный раствор: 12,3 г пикриновой кислоты и 1000 мл воды перемешивают в течение суток.



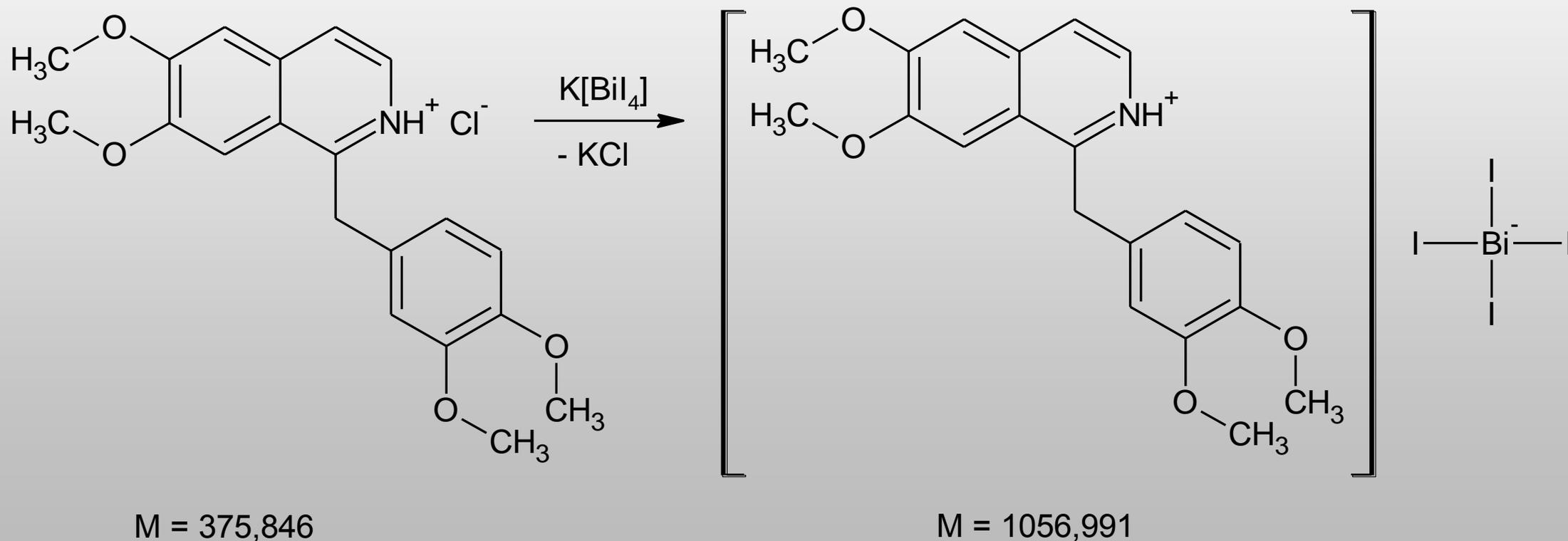
С большинством алкалоидов (кроме кофеина, теобромина, морфина) дает осадки желтого цвета (пикраты). Пикраты органических соединений, в том числе алкалоидов, часто имеют четкую температуру плавления.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ОСАДИТЕЛЬНЫХ РЕАКТИВОВ – РЕАКЦИИ ИОННОГО ОБМЕНА

Пример: взаимодействие папаверина гидрохлорида с реактивом Драгендорфа





ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

ВТОРАЯ ГРУППА ОБЩЕАЛКАЛОИДНЫХ РЕАКТИВОВ - ОКИСЛИТЕЛИ

Реактив **Фреде**. Раствор 0,1 г молибдата аммония $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ в 10 мл концентрированной серной кислоты. Реактив Фреде с апоморфином дает **зеленое** окрашивание, с папаверином – **сине-фиолетовое**, с бруцином – **красное**. С атропином и кокаином окраски нет.

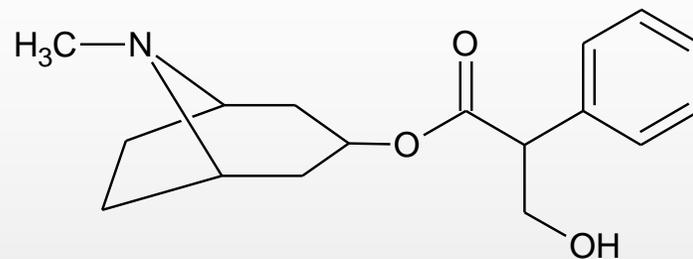
Реактив **Марки**. Раствор 0,2 мл формалина в 10 мл концентрированной серной кислоты. Реактив Марки с кокаином дает **сине-фиолетовое** окрашивание, с атропином – **желтое**.

Реактив **Эрдмана**. Смесь концентрированных серной и азотной кислот. К 20 мл концентрированной серной кислоты добавляют 10 капель смеси, полученной путем прибавления 10 капель концентрированной азотной кислоты к 100 мл воды. С реактивом Эрдмана бруцин дает **красную** окраску, морфин – **красно-коричневую**. Атропин, кокаин, никотин, кофеин, хинин, стрихнин окраски не дают.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

АЛКАЛОИДЫ ТРОПАНОВОГО РЯДА: АТРОПИН



основание атропина

Природный алкалоид – *L*-гиосциамин, производящие растения – дурман, белена, белладонна



Дурман



Белена



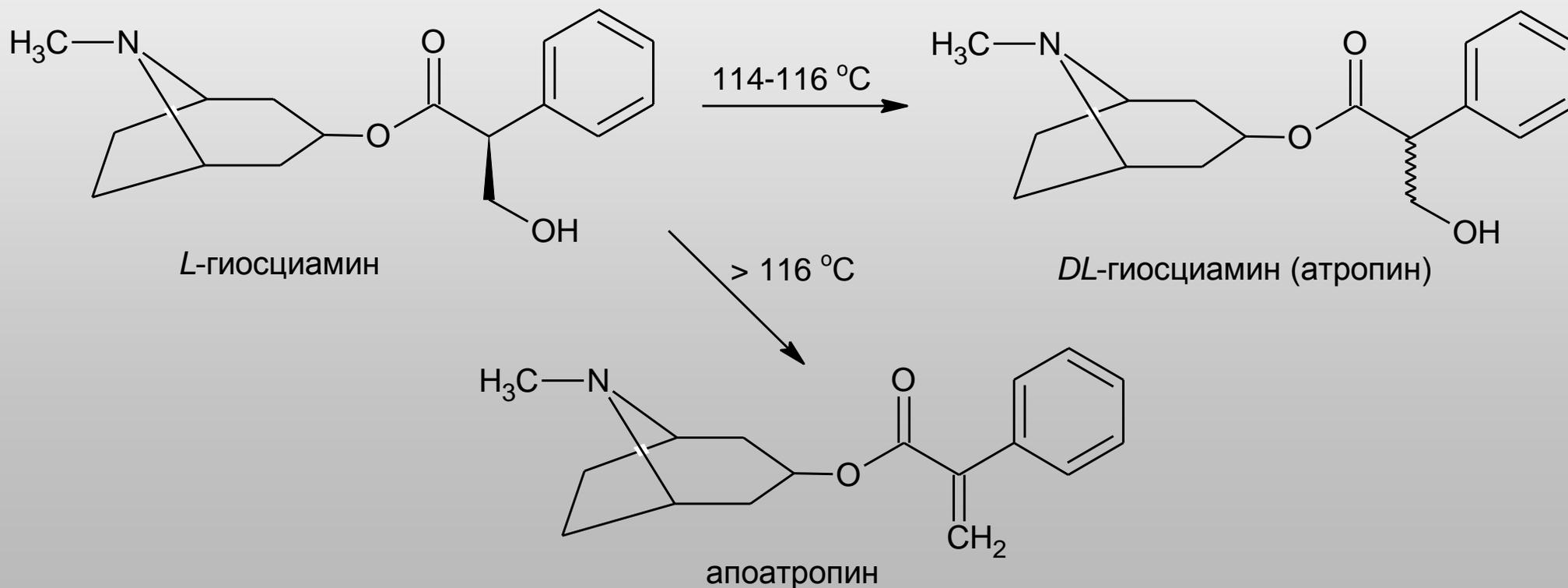
Белладонна



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

АЛКАЛОИДЫ ТРОПАНОВОГО РЯДА: АТРОПИН

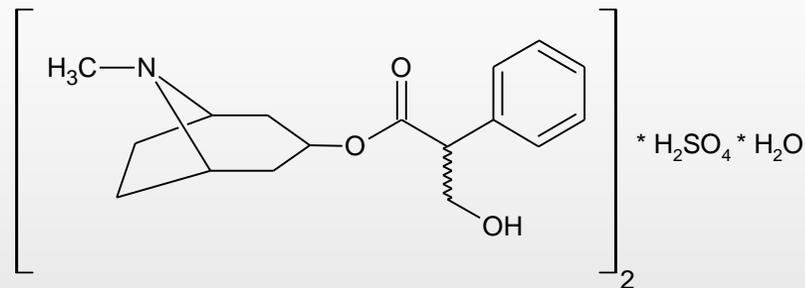
L-Гиосциамин (Т. пл. 108,5 °С) был впервые выделен в 1833 г., химическое строение установлено в 1901 г., синтез осуществлен в 1917 г. Атропин получают путем рацемизации природного L-гиосциамин при обработке щелочью его спиртового раствора или путем нагревания при температуре 114-116 °С. При более высокой температуре происходит дегидратация L-гиосциамин с образованием апоатропин (нежелательная примесь).





ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

Фармакопейным препаратом является **атропина сульфат**.



Обладает холинолитическим, спазмолитическим действием. Применяется в офтальмологии в виде 0,1% водного раствора для расширения зрачка при обследовании глазного дна. ЛД₅₀ = 5-6 мг/кг (перорально), однако уже доза 0,15-0,25 мг/кг (перорально) делает человека недееспособным (**криминальное применение!**).

Видовое название растения "белладонна" ("красивая женщина" – ит.) происходит от первоначального использования паслена смертоносного для расширения зрачков глаз для косметического эффекта.
Реакции на подлинность.

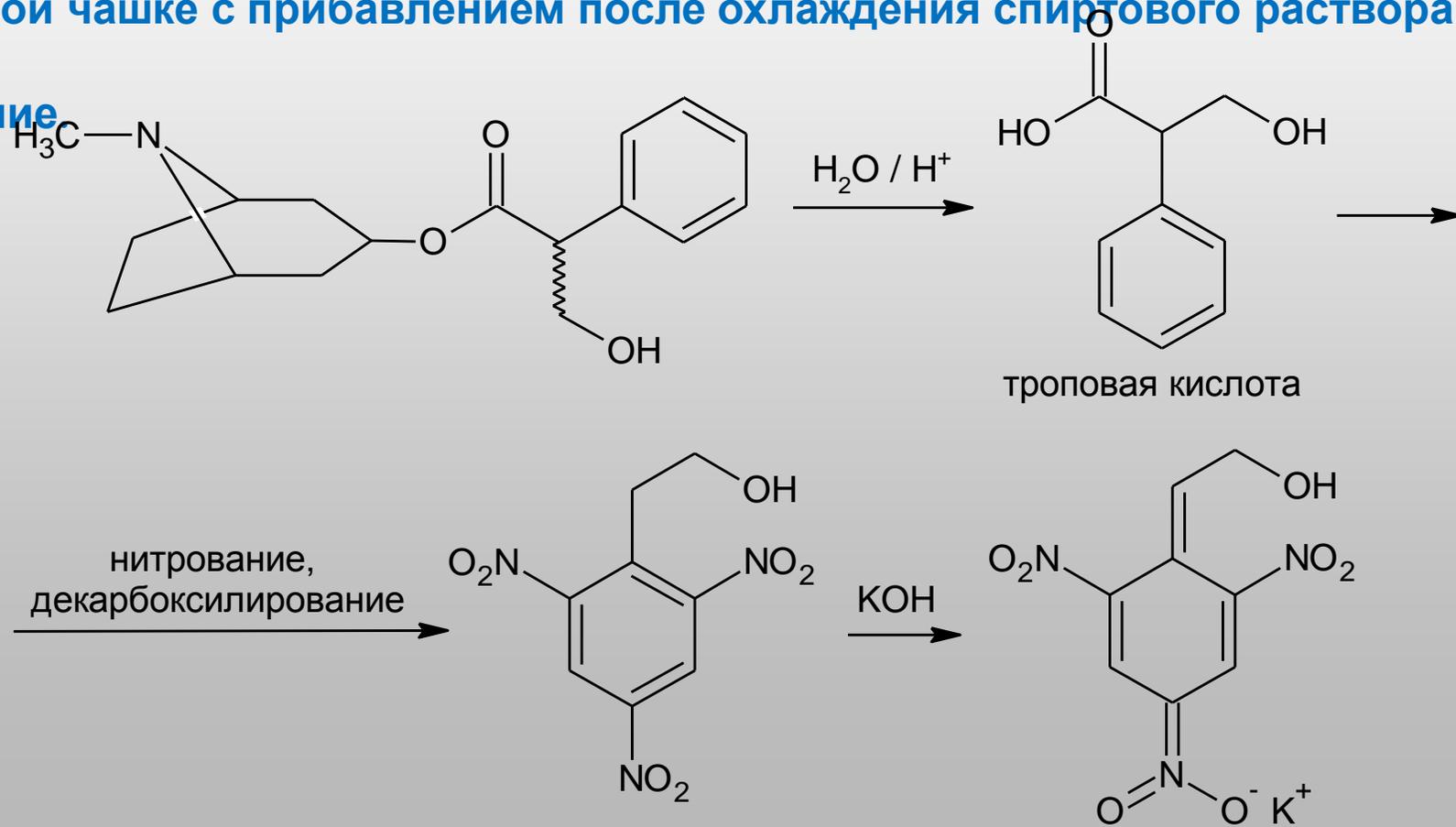
1. Физико-химические свойства. Белое кристаллическое вещество, легко растворимое в воде, растворимое в спирте, мало растворимое в хлороформе.
2. Открытие сульфат-иона.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

Реакции на подлинность.

3. Реакция Витали-Морена: выпаривание атропина сульфата с концентрированной азотной кислотой в фарфоровой чашке с прибавлением после охлаждения спиртового раствора KOH – образуется фиолетовое окрашивание

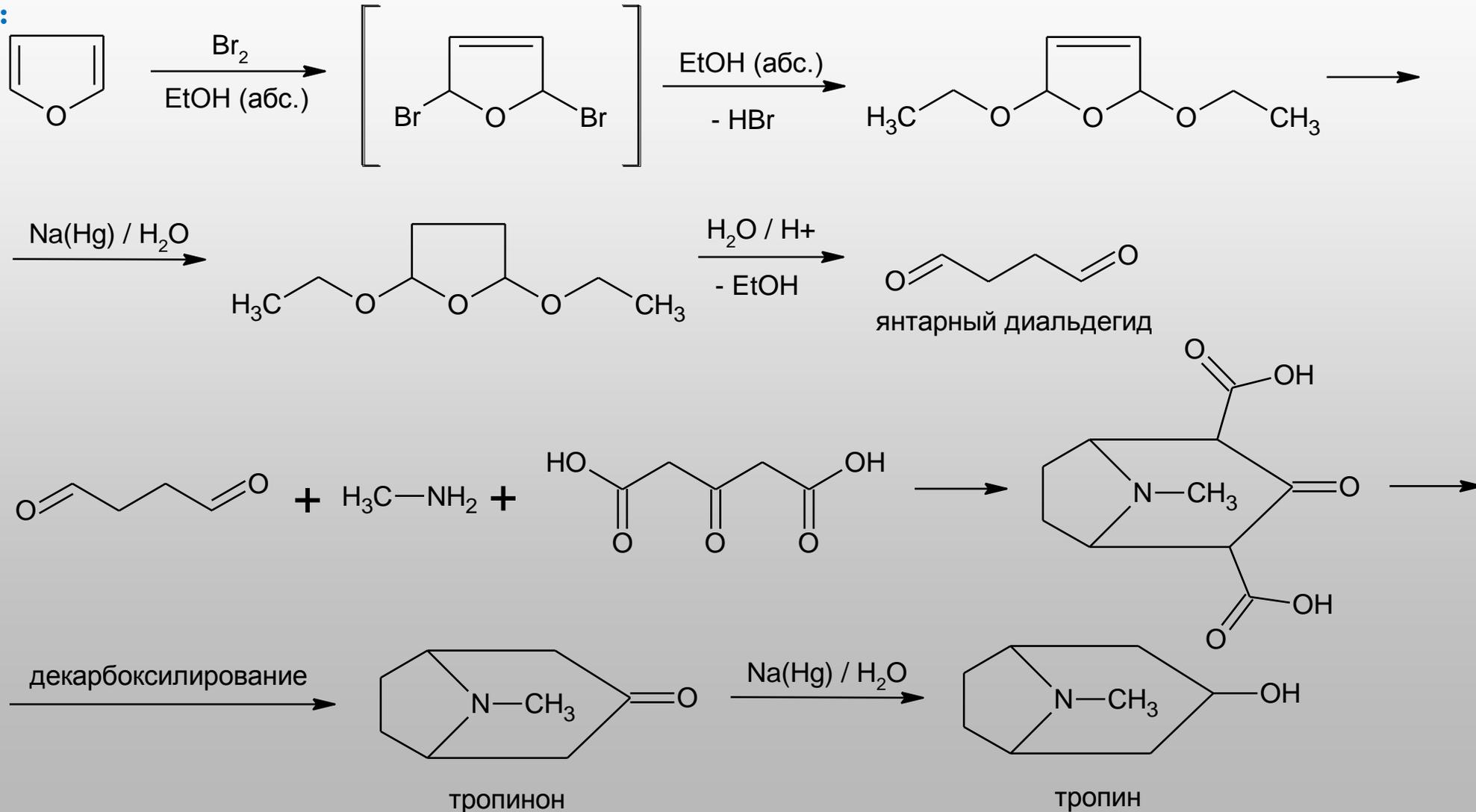




ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

АЛКАЛОИДЫ ТРОПАНОВОГО РЯДА: ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ АТРОПИНА

Полный химический синтез атропина был осуществлен в 1917 г. Робинсоном (реакция Робинсона-Шепфа):

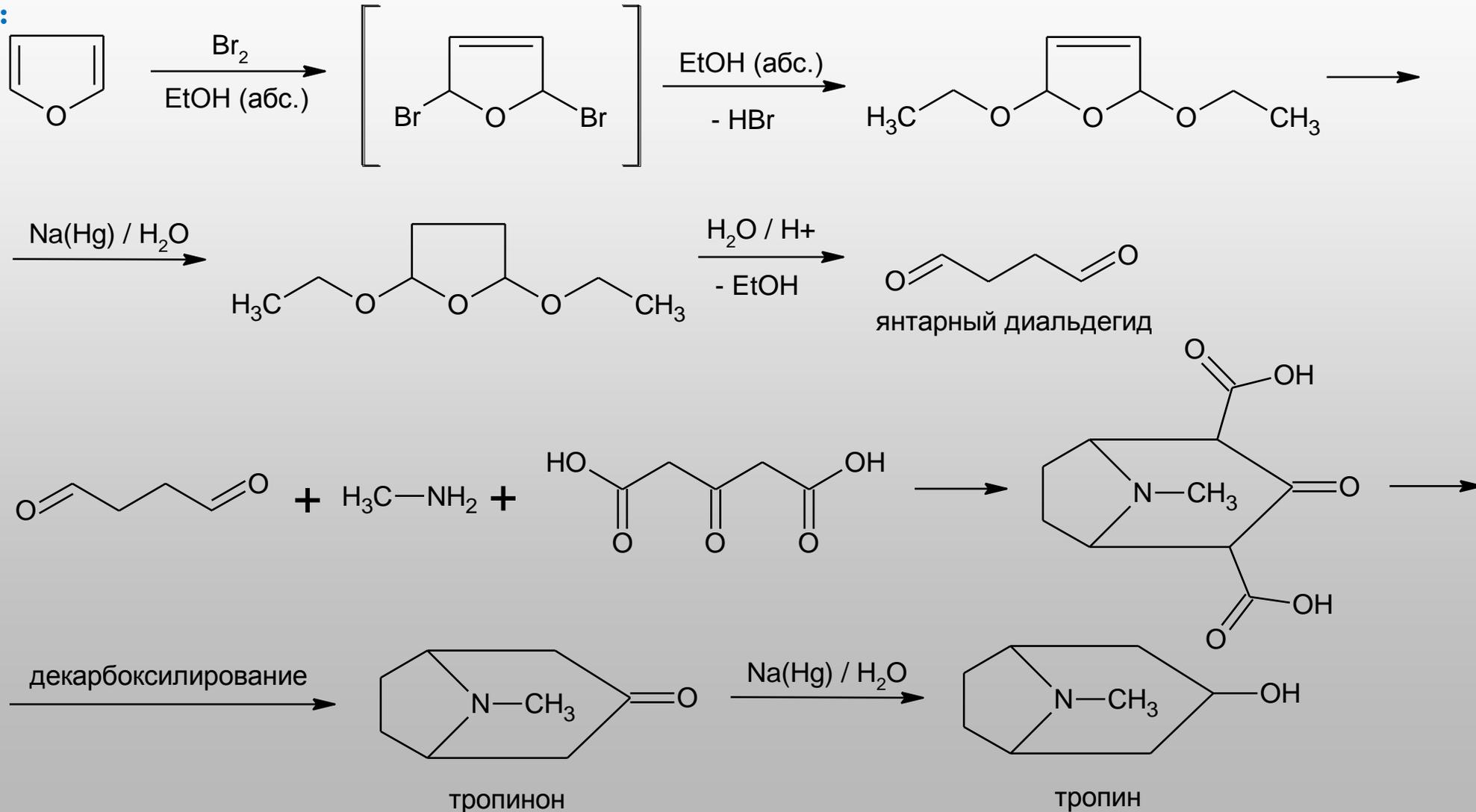




ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

АЛКАЛОИДЫ ТРОПАНОВОГО РЯДА: ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ АТРОПИНА

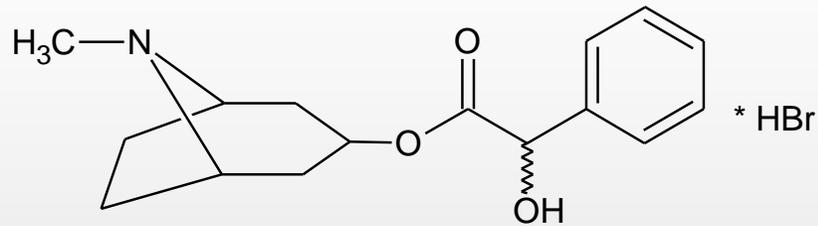
Полный химический синтез атропина был осуществлен в 1917 г. Робинсоном (реакция Робинсона-Шепфа):



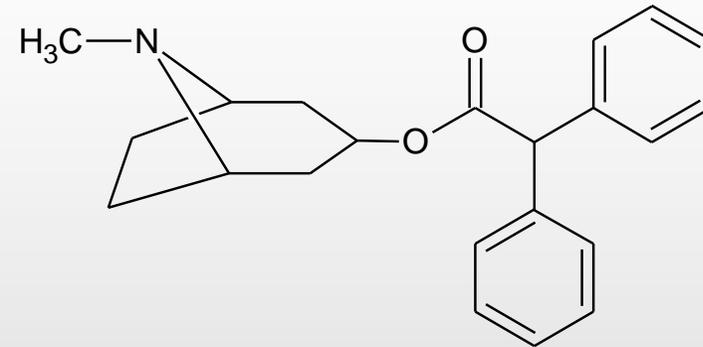


ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

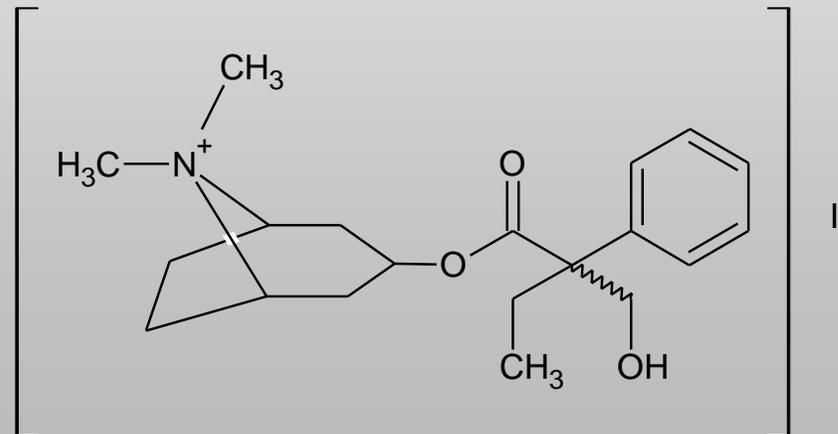
АЛКАЛОИДЫ ТРОПАНОВОГО РЯДА: ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ АТРОПИНА



гоматропина гидробромид
(миндальная кислота),
офтальмология



тропацин (дифенилуксусная кислота),
лечение паркинсонизма, язвенной
болезни, бронхиальной астмы

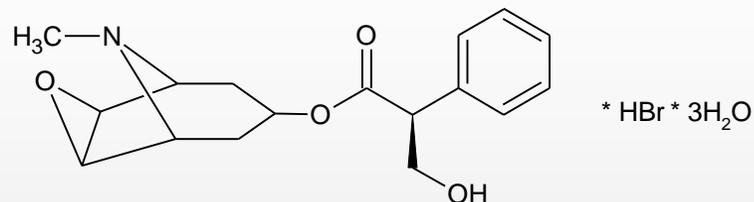


тровентол (йодометилат тропинового эфира 2-оксиметил-2-фенилмасляной
кислоты), бронходилататор



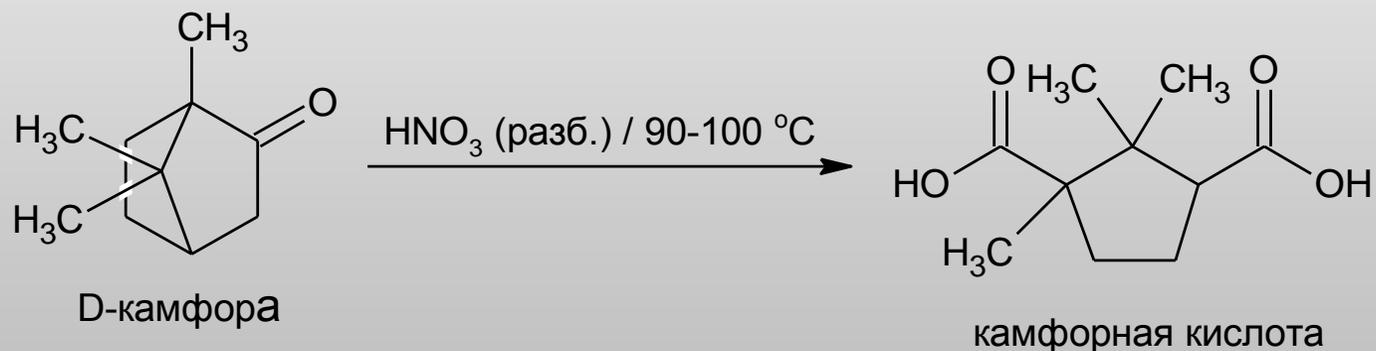
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

АЛКАЛОИДЫ ТРОПАНОВОГО РЯДА: СКОПОЛАМИН



Скополамина гидробромид. Основание скополамина – эпокси-производное гиосциамина. Т.пл. = 192-196 °С, $[\alpha]^{20}_D = -22-26^\circ$, оказывает более сильное воздействие на ЦНС по сравнению с атропином.

Аэрон. Таблетки, содержащие 0,1 мг скополамина и 0,4 мг L-гиосциамина в виде солей с камфорной кислотой – средства против укачивания («морской» болезни).



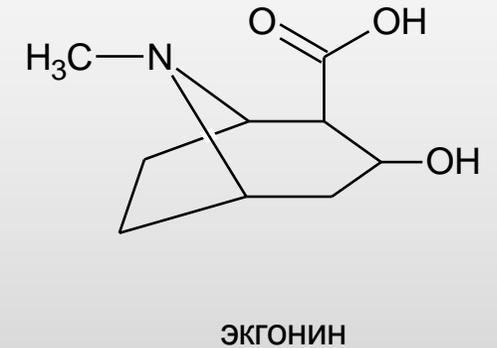
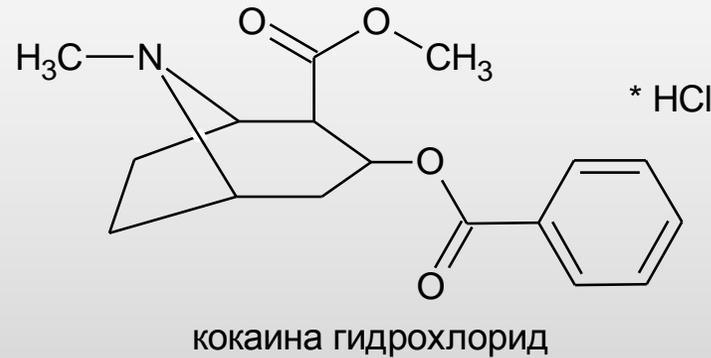
Скополамин известен тем, что заставляет человека в бессознательном состоянии говорить правду («сыворотка правды»). Действует подобно амобарбиталу, оказывает мощное растормаживающее действие, эйфорию. Использовался спецслужбами США, СССР (препарат СП-117), Великобритании, Израиля. Используется в фармакологии при изучении ноотропных (антиамнестических) препаратов.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 8-1. АЛКАЛОИДЫ

АЛКАЛОИДЫ ТРОПАНОВОГО РЯДА: КОКАИН

Кокаин в чистом виде впервые выделен Альбертом Ниманом (Геттинген, Германия) в 1859 г. (скончался в 1861 г. в возрасте 25 лет от отравления ипритом).



Содержание алкалоидов с сухих листьях коки достигает 1,5%, в том числе кокаина 0,5%.

Подлинность.

1. Открытие хлорид-иона.
2. Образование перманганата кокаина (осадок темно-фиолетового цвета).
3. Образование метилбензоата под действием конц. серной кислоты (запах).

Применяется в качестве местноанестезирующего средства в ЛОР-хирургии.



Возникшие вопросы по материалам лекции просьба направлять на почту:

prof_ozeroov@yahoo.com

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!