

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

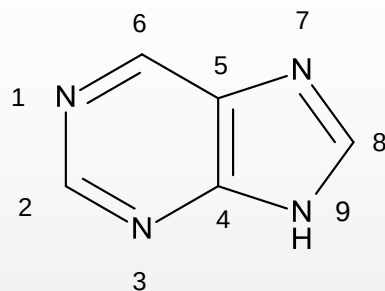
ЛЕКЦИЯ № 3

ПРИРОДНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

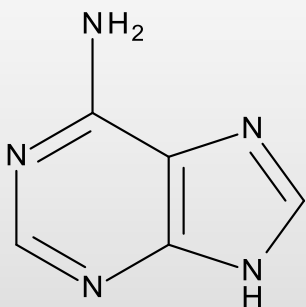
ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА



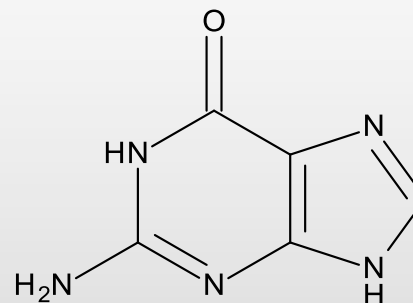
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА



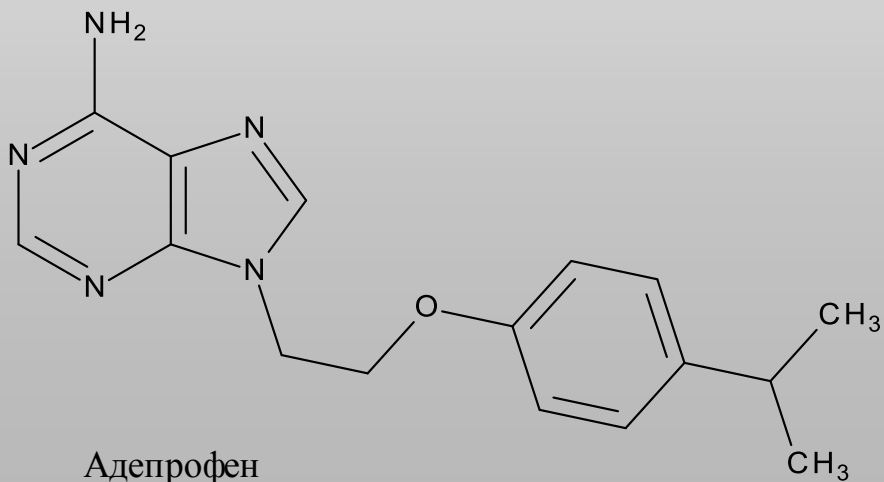
Пурин



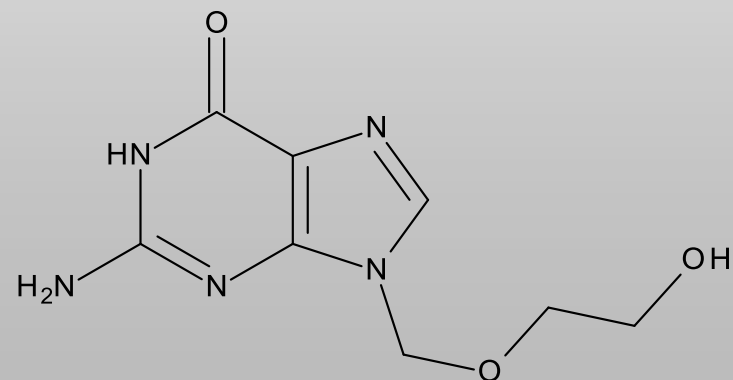
Аденин



Гуанин



Адепрофен

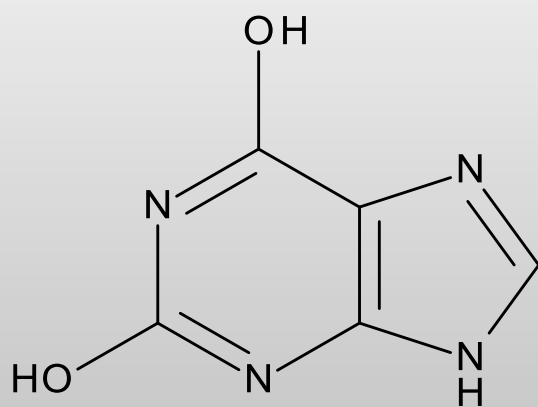


Ацикловир

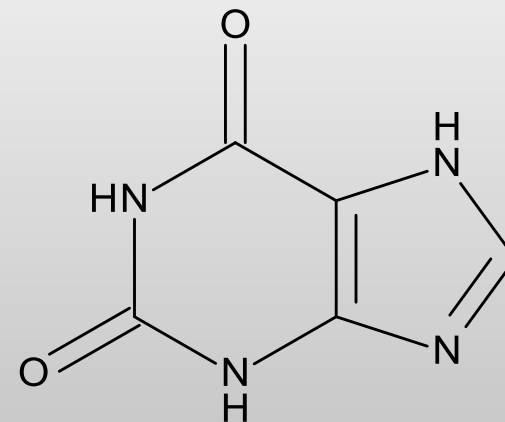
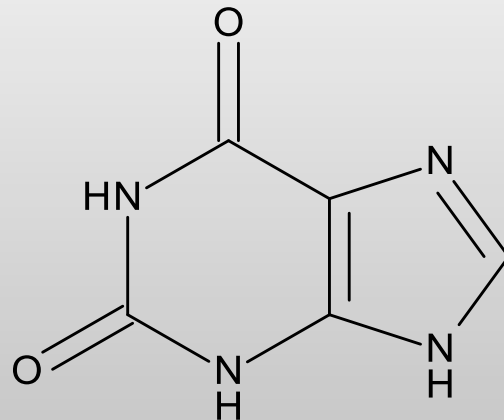


ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

ТАУТОМЕРНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ КСАНТИНА (2,6-ДИОКСИПУРИНА)

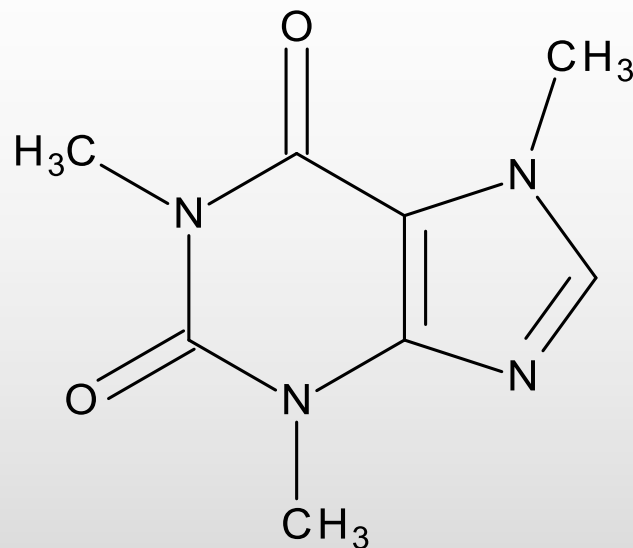


Ксантин





ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА



1,3,7-триметилксантин

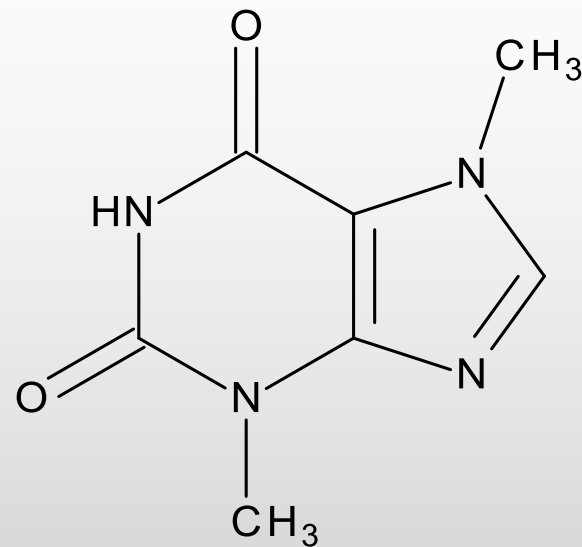
Фридрих Фердинанд Рунге (1795-1867), немецкий химик.

В 1819 г. открыл и выделил в чистом виде **кофеин** как действующее начало кофе по совету немецкого писателя Иоганна Вольфганга фон Гете.

Кофеин был выделен из чая в 1827 г.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА



3,7-диметилксантин

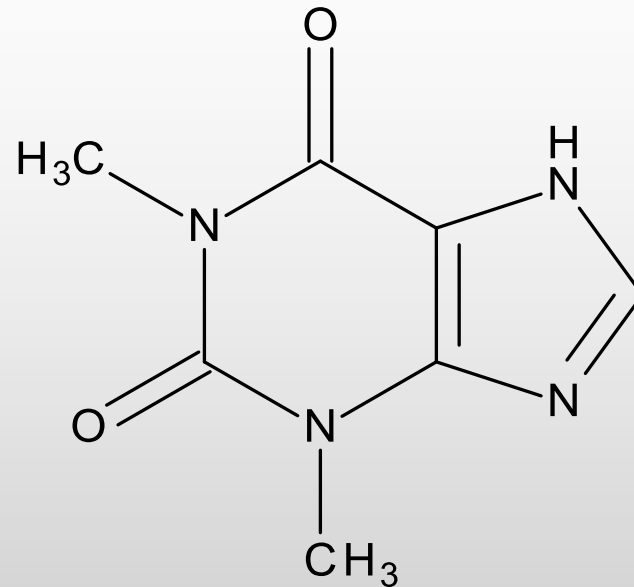
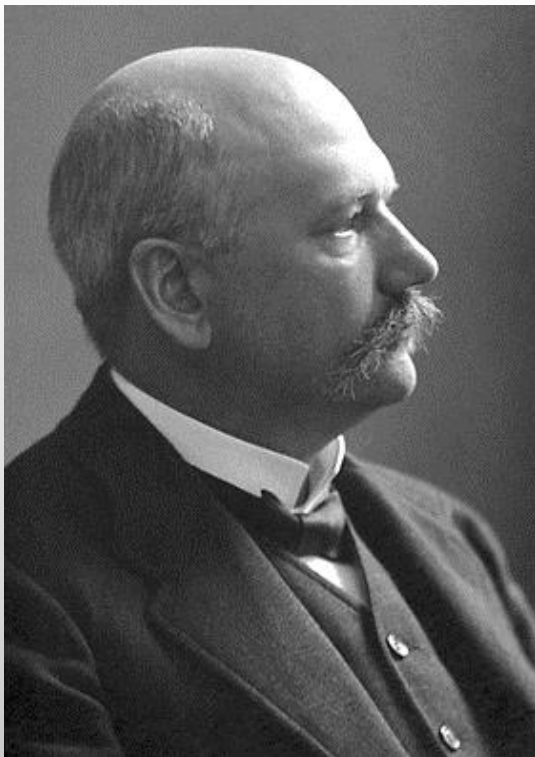
Воскресенский Александр Абрамович (1808-1880), русский химик, «дедушка русских химиков».

Выделил **теобромин** из бобов какао в 1842 г.

Исследовал состав хинной кислоты, нафталина, каменного угля, был инициатором применения минеральных удобрений в сельском хозяйстве Российской Империи.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА



1,3-диметилксантин

Альбрехт Коссель (1865-1927), немецкий биохимик и физиолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1910 г.).

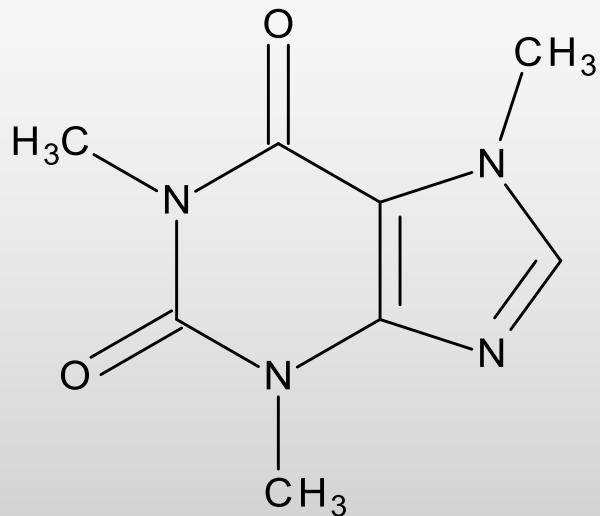
В 1889 г. выделил из чайного листа **теофиллин**.

Впервые выделил и описал нуклеиновые основания – урацил, тимин, цитозин, аденин и гуанин. Исследовал химический состав клеточного ядра и биологию клетки.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

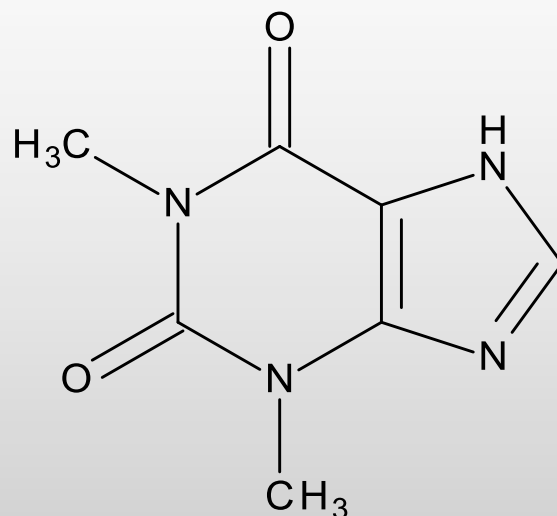
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПУРИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ



кофеин

Т. пл. 235-238 С

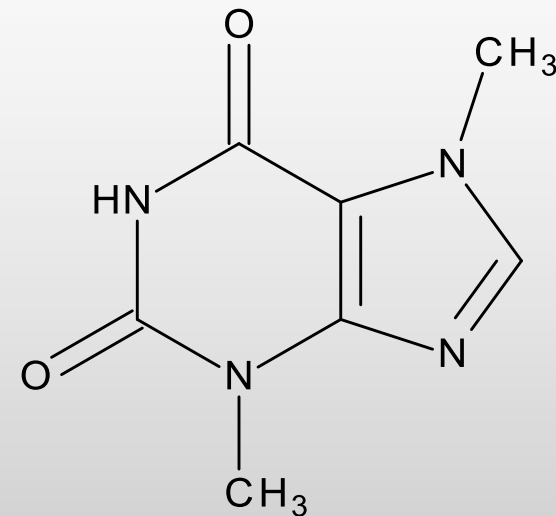
р-м в воде и ХЛ



теофиллин

Т. пл. 270-274С

р-м в щелочах



теобромин

Т. пл. 350-354 С

р-м в щелочах



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

Выделение кофеина из природного сырья (чайная пыль, ветки, обрезки листьев чая)

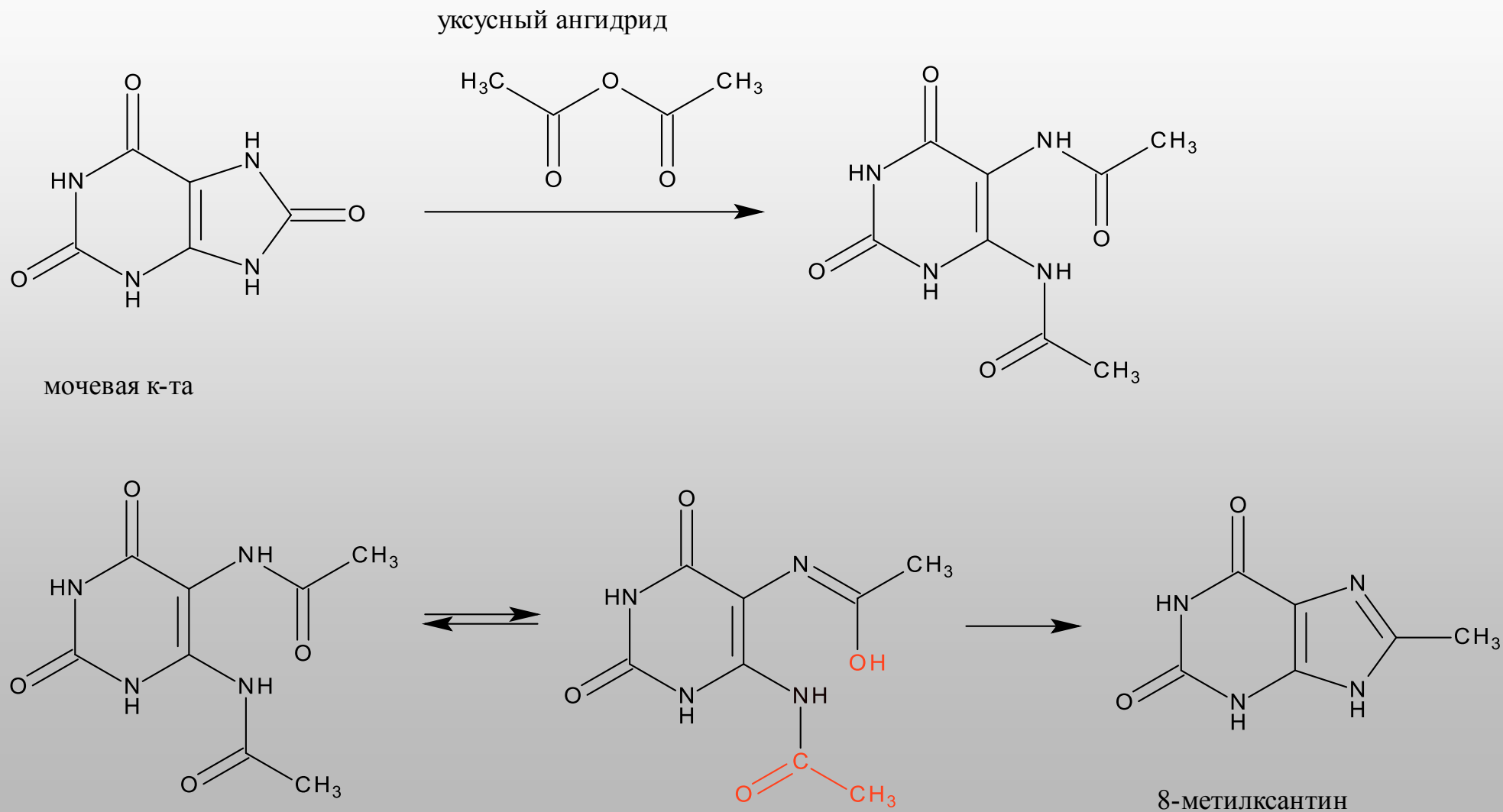
1. Отходы чайного производства экстрагируют горячей водой и фильтруют.
2. К фильтрату добавляют $\text{Ca}(\text{OH})_2$ для осаждения балластных веществ и дополнительно фильтруют.
3. Водный экстракт повторно экстрагируют хлороформом и хлороформенный экстракт упаривают досуха.
4. Сухой остаток кристаллизуют из воды: кофеин легко растворим в горячей воде (1:2), умеренно растворим в холодной (1:60).

Недостатки метода: большие объемы перерабатываемого сырья при невысоком выходе готового продукта, отсутствие в Российской Федерации собственной ресурсной базы, недостаточная чистота кофеина (примеси теофиллина и других соединений).



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

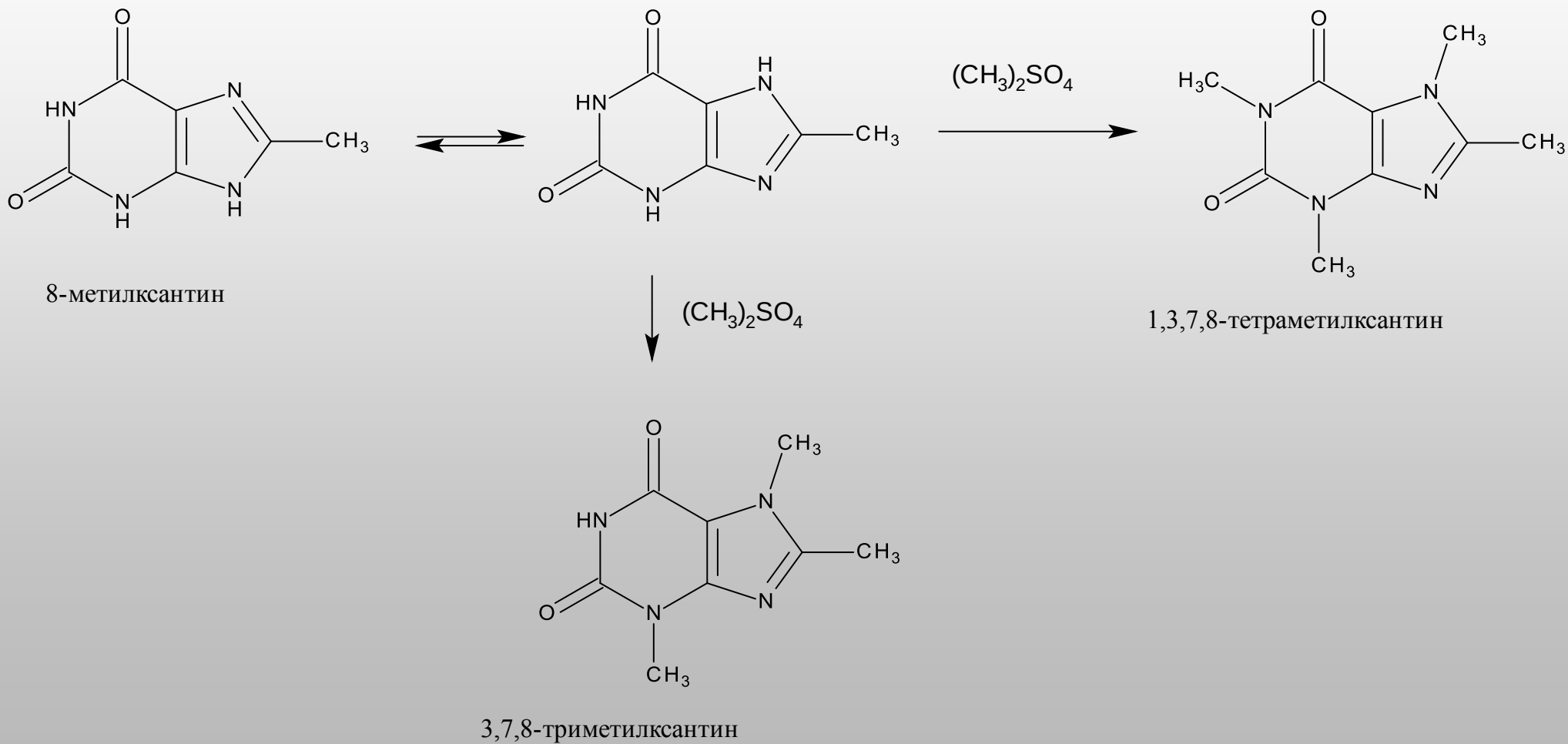
СИНТЕЗ КОФЕИНА ИЗ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ. Стадия 1 - ацелирование





ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

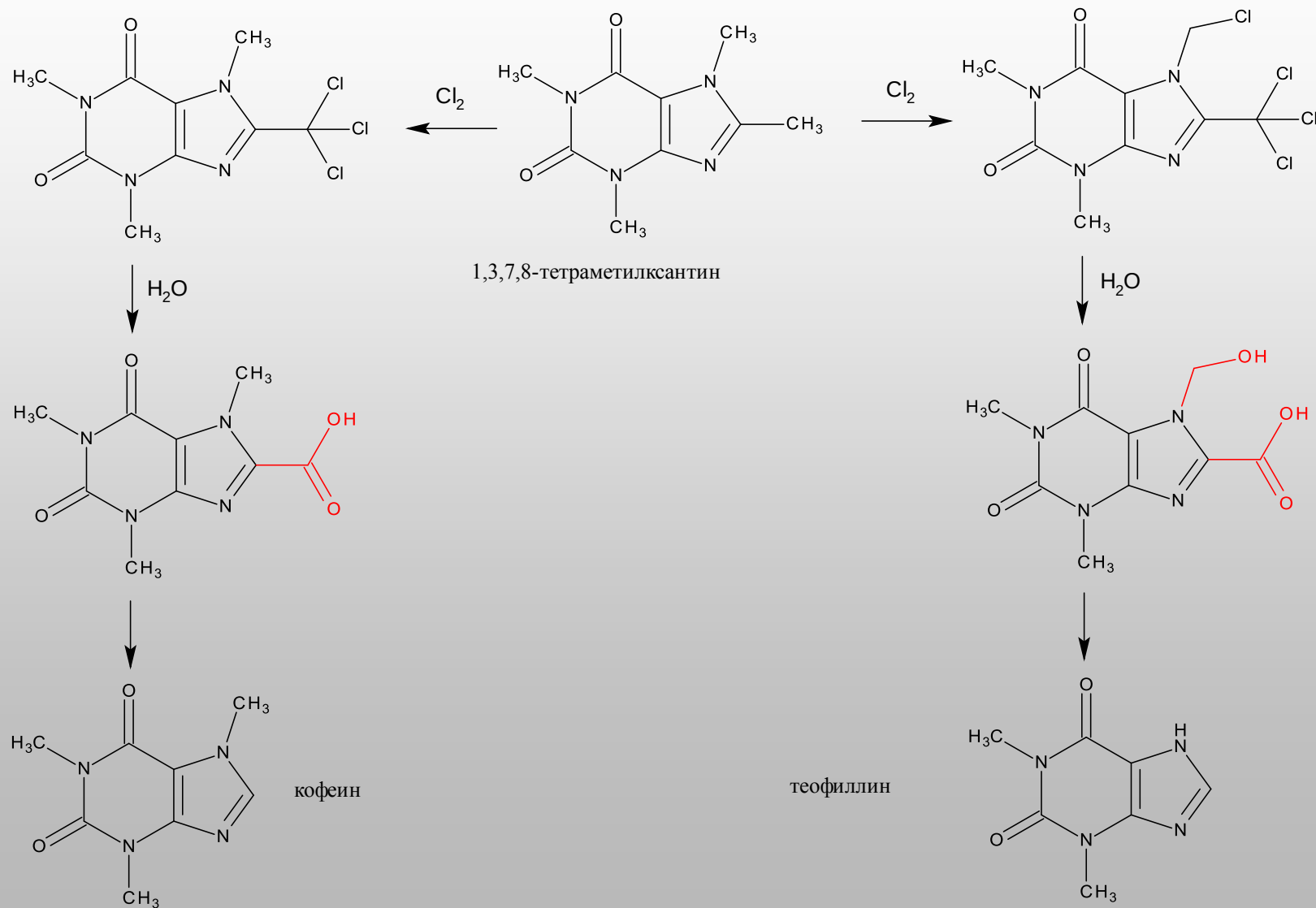
СИНТЕЗ КОФЕИНА ИЗ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ. Стадия 2 - метилирование





ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

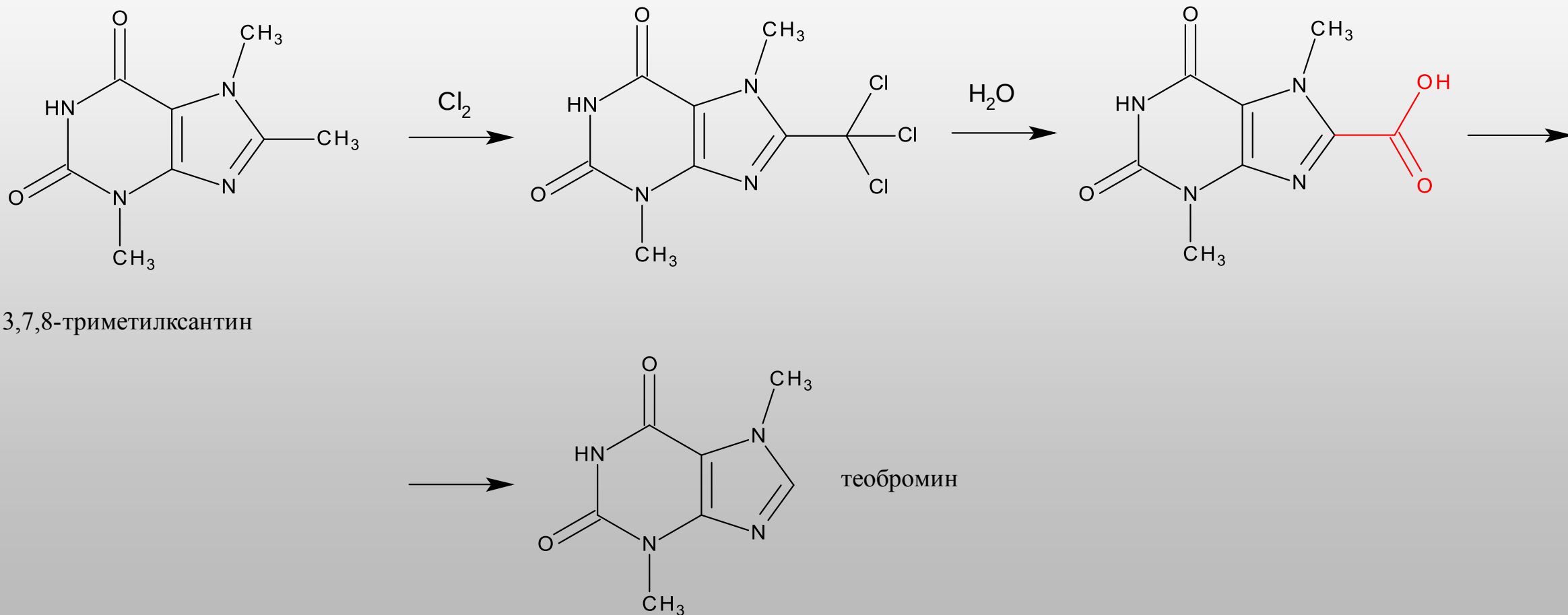
СИНТЕЗ КОФЕИНА ИЗ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ. Стадия 3 – хлорирование и гидролиз





ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

СИНТЕЗ ТЕОБРОМИНА ИЗ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

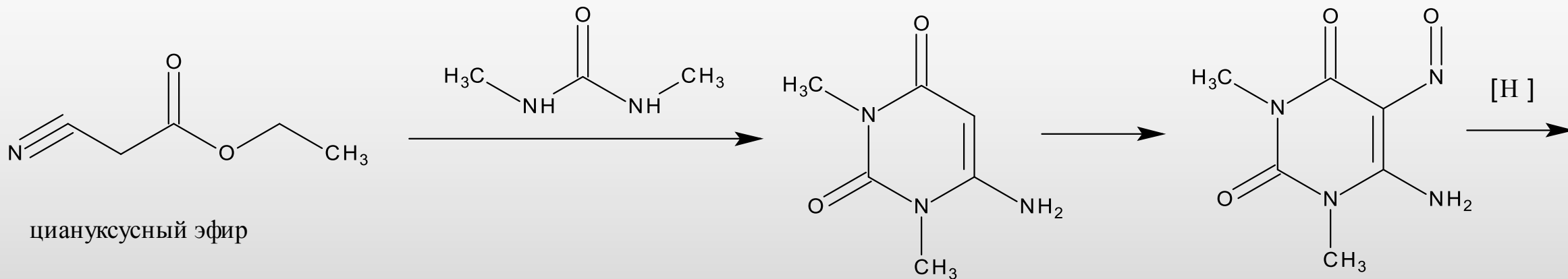




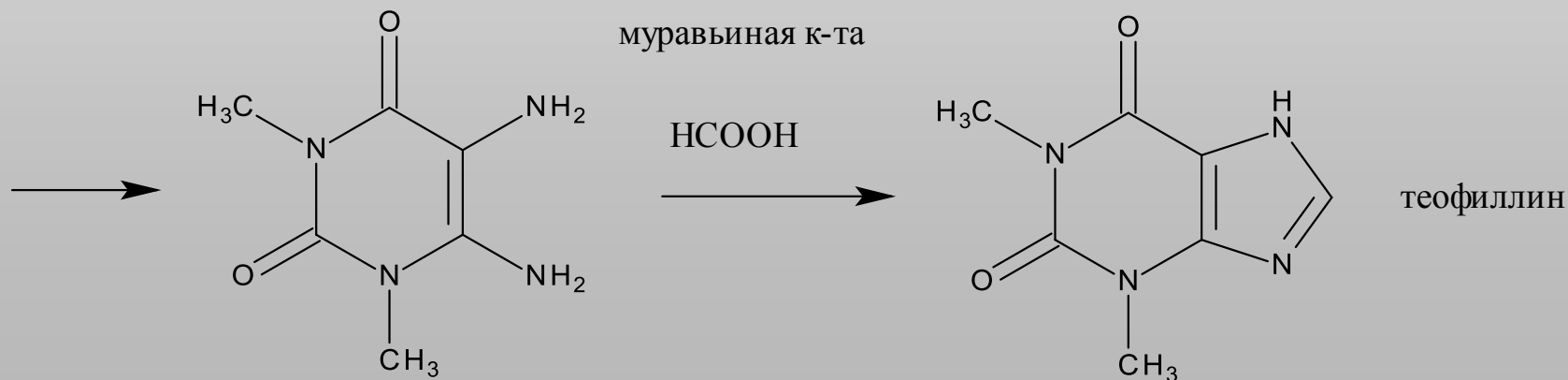
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

ПОЛНЫЙ ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ТЕОФИЛЛИНА

N,N'-диметилмочевина



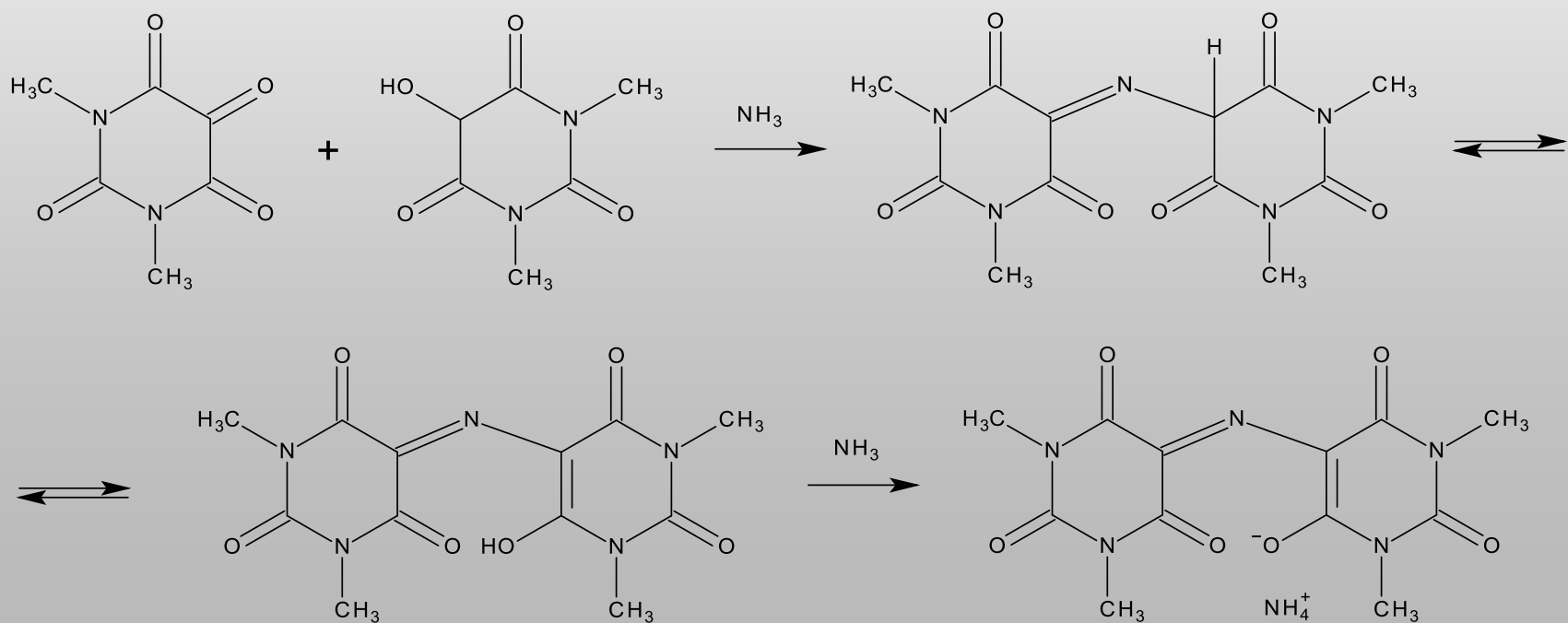
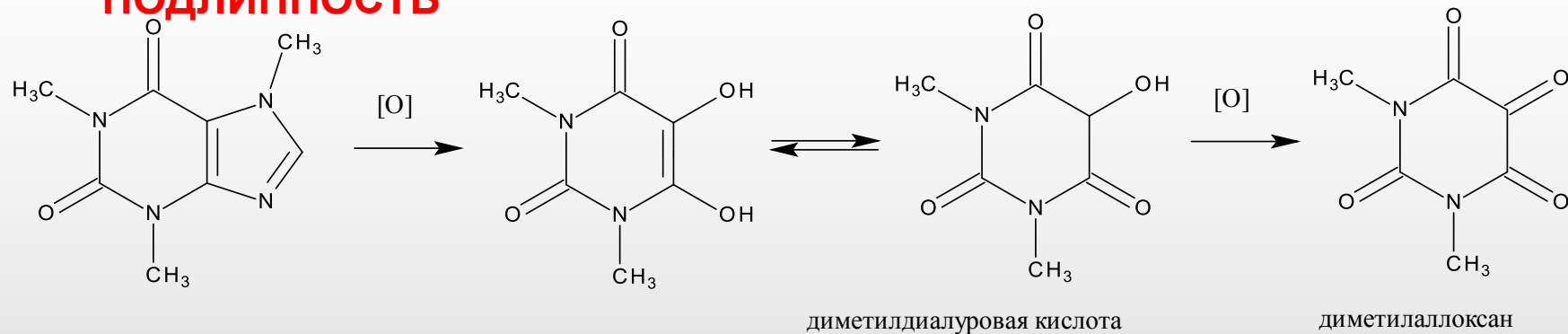
1,3-диметил-5-нитрозо-6-аминоурацил





ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

МУРЕКСИДНАЯ ПРОБА – ОСНОВНАЯ РЕАКЦИЯ НА ПОДЛИННОСТЬ



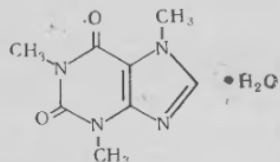


ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

172. Coffeinum

Кофеин

1,3,7-Триметилксантин



$C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O$

М. в. 212,21

М. в. 194,19 (безводный)

Описание. Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется.

Растворимость. Медленно растворим в воде (1 : 60), легко растворим в горячей воде и хлороформе, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в эфире.

Подлинность. 0,01 г препарата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель разведенной соляной кислоты, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 1—2 каплями раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.

0,01 г препарата растворяют в 10 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют по каплям 0,1% раствор танина; образуется белый осадок, растворимый в избытке реактива.

0,05 г препарата растворяют в 5 мл горячей воды, охлаждают, добавляют 10 капель 0,1 н. раствора йода; не должно появляться ни осадка, ни помутнения. При прибавлении нескольких капель разведенной соляной кислоты образуется бурый осадок, растворимый в избытке щелочи.

Температура плавления 234—237° (после высушивания при 80° до постоянного веса).

Кислотность или щелочность. 0,2 г препарата растворяют в 10 мл свежeproкипяченной горячей воды. При добавлении к охлажденному раствору 5 капель раствора тимолфталейна не должно появляться голубое окрашивание. Последнее должно появляться при прибавлении не более 0,1 мл 0,05 н. раствора едкого натра.

Посторонние алкалоиды. 10 мл раствора препарата (1 : 100) не должны давать помутнения от прибавления нескольких капель реактива Майера.

Органические примеси. 0,3 г препарата должны растворяться в 3 мл концентрированной серной кислоты, а также в 3 мл концентрированной азотной кислоты с образованием прозрачных, бесцветных растворов.

Хлориды. 0,5 г препарата взбалтывают с 2 мл горячей воды, разбавляют водой до 25 мл и фильтруют через фильтр, предварительно про-

мытый горячей водой. 10 мл этого фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 80° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 8,5% для кофеина моногидрата и 0,5% для безводного кофеина.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,15 г предварительно высушенного при 80° до постоянного веса препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл уксусного ангидрида при нагревании на водяной бане, прибавляют 20 мл бензола, 5 капель кристаллического фиолетового и титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты до получения желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора хлорной кислоты соответствует 0,01942 г $C_8H_{10}N_4O_2$, которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,0%.

Хранение. Список Б. В хорошо укупоренной таре.

Высшая разовая доза внутрь 0,3 г.

Высшая суточная доза внутрь 1,0 г.

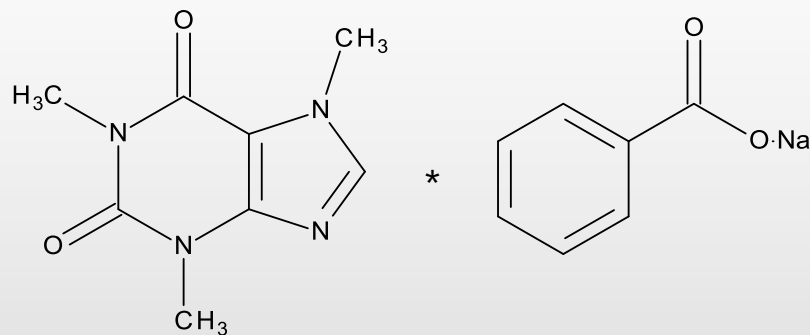
Стимулятор центральной нервной системы; кардиотоническое средство.

ГФ XIV: вместо реакции с таннином введены ИК-спектроскопия и УФ-спектрофотометрия, примеси определяют методом ВЭЖХ, при количественном определении методом неводного титрования точку эквивалентности определяют потенциометрически



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ



Кофеин-бензоат натрия, получают, смешивая водные растворы кофеина и бензоата натрия при их массовом соотношении 40% на 60%. Молярное соотношение составляет 1:1,725 или приблизительно 4:7. **Кофеин-бензоат натрия – не стехиометрическое соединение!**

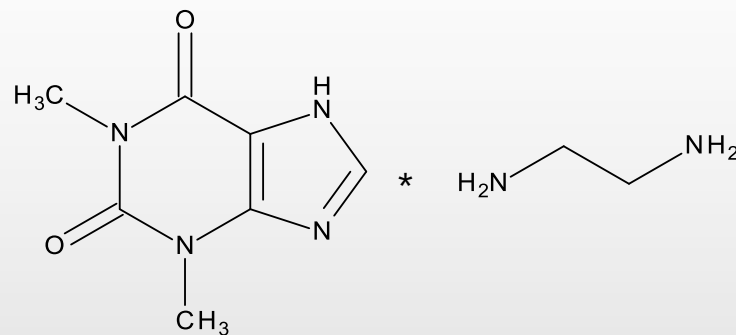
Реакции на подлинность (**ГФ XIV**): открытие катиона натрия; определение температуры плавления кофеина (**234-237 С**) после его осаждения щелочью, экстракции хлороформом и выпаривания; ИК-спектроскопия.

Количественное определение – неводное титрование с потенциометрическим определением двух точек эквивалентности (уксусный ангидрид – уксусная кислота (6:1), титрант – 0,1 М хлорная кислота).



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

ЭУФИЛЛИН – ТЕОФИЛЛИНА ЭТИЛЕНДИАМИНОВАЯ СОЛЬ



Эуфиллин получают растворением теофиллина в водном растворе 1,2-этилендиамина при их молярном соотношении 2:1, после чего при необходимости фильтруют и выпаривают досуха. Растворы эуфиллина имеют щелочную реакцию, поглощают углекислоту из воздуха и при этом мутнеют.

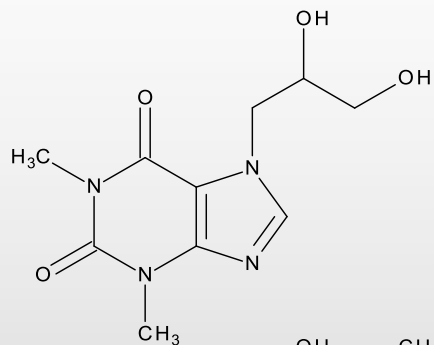
Реакции на подлинность (**ГФ X**): мурексидная реакция; образование фиолетового комплекса с сульфатом меди; определение температуры плавления теофиллина (**269-274 С**) после его осаждения из водного раствора хлористоводородной кислотой.

Количественное определение – ацидиметрия по связанному этилендиамину; алкалиметрия после добавления избытка нитрата серебра по связанному теофиллину.

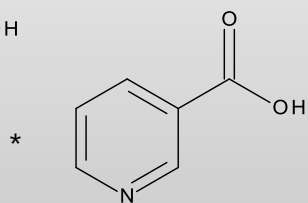
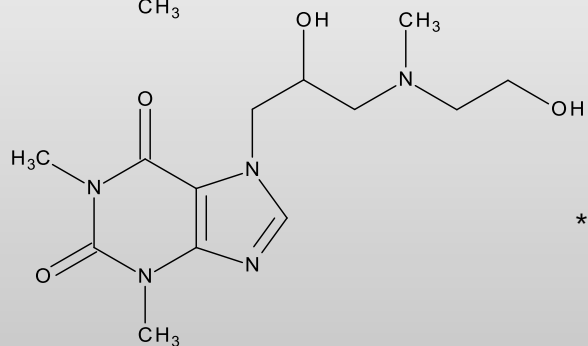


ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

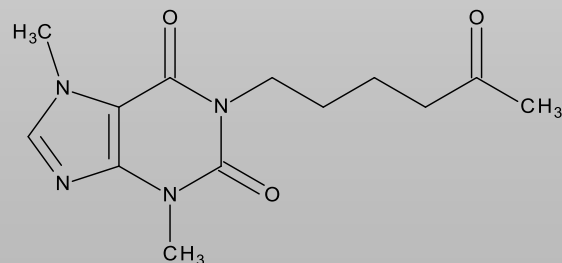
ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ



Дипрофиллин. Обладает бронходилатирующим, коронародилатирующим и гипотензивным действием.



Ксантинола никотинат. Корректор нарушений мозгового кровообращения, вазодилататор, ангиопротектор.



Пентоксифиллин. Улучшает микроциркуляцию и реологию крови. Обладает коронарорасширяющим действием, улучшает оксигенацию крови.



Возникшие вопросы по материалам лекции просьба направлять на почту:

prof_ozeroov@yahoo.com

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!