

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ВИТАМИНЫ
ВИТАМИНЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

IV курс VII семестр
Занятие 10

Волгоград, 2023

ДИСЦИПЛИНА
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
4 курс VII семестр
Занятие 10

ВИТАМИНЫ
ВИТАМИНЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Общая классификация витаминов. Химическая классификация.
2. Витамины алифатического ряда. Кислота аскорбиновая (витамин С). Способы получения, причины нестойкости, окислительно – восстановительные и кислотнo-основные свойства. Химические основы стабилизации аскорбиновой кислоты в лекарственных формах.
3. Витамины алифатического ряда. Пантотеновая кислота (кальция пантотенат).
4. Витамины алифатического ряда – пангамовая кислота (кальция пангамат - витамин B₁₅).

ВИТАМИНЫ

Витамины – это сложные биологически активные органические соединения разнообразной химической природы, которые необходимы для нормального течения жизненных процессов в организме.

В начале XX века в науке существовало мнение, что основоположником учения о витаминах следует считать польского биохимика Функа, который впервые выдвинул в 1910 – 1911 гг. термин «витамин». Однако ещё задолго до работ Функа русский врач Н. И. Лунин в 1880 г в своей диссертации и опубликованной в том же году статье высказал мысль о том, что в пище животных, кроме «казеина, жира, молочного сахара и солей, содержатся ещё другие вещества, незаменимые для питания». Этот вывод был подтверждён затем другим исследователем – С. А. Сосиным, который пришёл к заключению, что в искусственно очищенной пище животных отсутствуют какие-то вещества, необходимые для жизни. Эти материалы дают полное право считать основоположником учения о витаминах Н. И. Лунина. Он впервые создал искусственную экспериментальную диету для животных и первый в мире показал, что для нормальной деятельности животного организма необходима пища, в которую входят не только белки, жиры, углеводы и минеральные соли, но и другие, неизвестные вещества, находящиеся в естественных продуктах.

В 1897 г голландский врач Эйкман обнаружил, что у кур, питавшихся очищенным

рисом, возникает заболевание полиневрит. Отруби риса или полученные из них водные экстракты исцеляли кур от этого заболевания. Эйкман предположил, что заболевание людей болезнью *бери-бери*, распространившейся в то время в больших масштабах, есть результат питания очищенным рисом.

Не меньшее внимание врачей того времени привлекала к себе и другая болезнь, известная под названием *цинги*, или *скорбута* (болезнь характеризуется хрупкостью капиллярных сосудов и как следствие этого кровоточивостью дёсен). Врач В. В. Пашутин на основании ряда исследований сделал вывод, что цинга возникает у человека вследствие отсутствия какого-то сложного органического вещества, которое организм не в состоянии синтезировать сам.

Продолжая работы Эйкмана, Функ выделил (1911) из отрубей риса активное вещество в кристаллическом виде, которое полностью излечивало больных от заболевания *бери-бери*. Поскольку это вещество содержало амино-группу NH_2 , Функ назвал его витамином, что означает «жизненный амин».

Однако впоследствии оказалось, что аминная группа содержится не во всех витаминах, поэтому термин «витамин», предложенный Функом, не совсем точен. В настоящее время установлено, что для витаминов характерно присутствие в молекуле гидроксильных групп различного характера: фенольной, спиртовой, карбоксильной и др.

Витамины, как правило, не синтезируются в организме человека, а доставляются ему с пищей в готовом виде. Они содержатся в организме в очень малых количествах либо в соединении со специфическими белковыми молекулами, образуя ферментные системы, либо в свободном виде. Характерно, что витамины не доставляют организму энергии и не используются им в качестве пластического материала для построения тканей. Витамины являются катализаторами процессов обмена веществ.

В ряде случаев организм животного получает органические вещества, которые не являются витаминами, но, являясь химически родственными соединениями, в процессе обмена веществ или фотосинтеза способны переходить в витамины. Такие вещества называются *провитаминами*. Например, широко известны такие важнейшие провитамины, как каротиноиды, содержащие в своей молекуле структурную часть витамина А; некоторые стерины, способные под влиянием ультрафиолетовых лучей переходить в витамины группы D; никотиновая кислота, переходящая в организме в никотинамид.

Когда в организм не поступает достаточного количества тех или других витаминов, которые могли бы полностью удовлетворить его физиологические потребности, развивается *гиповитаминоз*. Если организм ощущает недостаток одновременно в нескольких витаминах, развивается *полиавитаминоз*.

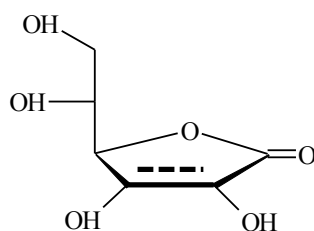
Долгое время считали, что витамины можно применять в неограниченном количестве. Однако в дальнейшем оказалось, что неограниченный приём витаминов ведёт к скоплению их излишков. Это приводит к заболеванию – гипervитаминозу. Так, например, избыток витамина К способствует возникновению тромбофлебита.

В настоящее время известны вещества, которые применяются для борьбы с явлениями гипervитаминоза, так называемые *антивитамины*, или ингибиторы, которые действуют как антагонисты по отношению к некоторым витаминам и поэтому способны снимать явления гипervитаминоза.

Понятие «антагонисты» было впервые предложено Вудсом, который открыл способность п-аминобензойной кислоты противодействовать бактериостатическому эффекту сульфаниламидных препаратов. Такие антагонисты существуют в настоящее время для большинства витаминов.

КИСЛОТА АСКОРБИНОВАЯ

Acidum ascorbinicum



γ-лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты
(γ-лактон L-трео-2,3,4,5,6-пентаоксигексен-2-овой кислоты)

В конце XIX века известный русский врач В. В. Пашутин установил, что тяжёлое заболевание цинга возникает в результате недостатка в организме какого-то очень важного вещества. Несмотря на то что в 1922 г Н. А. Бессоновым из капусты было получено активное кристаллическое вещество, излечивающее цингу, природа этого вещества оставалась неизвестной до 1927 г. В 1927 г венгерский учёный Сент-Георги (Szent-Györgyi) выделил из надпочечников быка кристаллическое вещество, которое обладало резко выраженными восстанавливающими свойствами и излечивало цингу (скорбут), откуда оно и получило название «аскорбиновая кислота».

Аскорбиновая кислота широко распространена в природе. Особенно ею богат растительный мир. Так, богаты витамином С свежие овощи: салат, капуста, свекла, картофель. Из фруктов – лимоны, апельсины, яблоки, особенно антоновские, из ягод – черная смородина, шиповник, барбарис и др. Много витамина С содержится в хвое, крапиве.

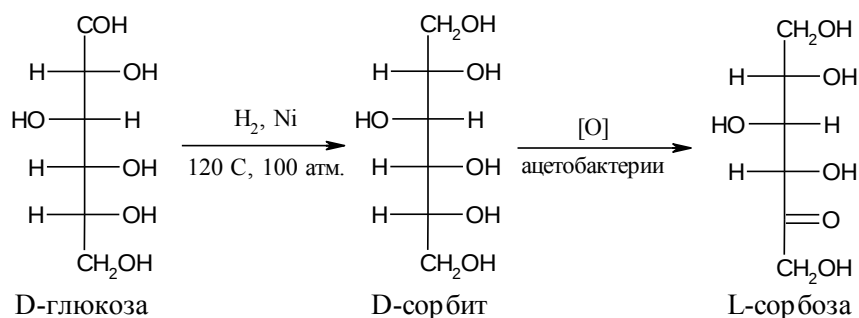
Химическая структура молекулы витамина С была установлена Гевортом (Haworth) лишь в 1933 г и в этом же году был осуществлен её синтез Рейхштейном (Reichstein).

Получение

L-аскорбиновую кислоту получают в виде концентратов из плодов шиповника, болгарского перца, зеленого грецкого ореха. Однако значительно более эффективны синтетические методы. Промышленное значение имеет синтез аскорбиновой кислоты из D-глюкозы, которая в больших количествах получается при расщеплении крахмала серной кислотой.

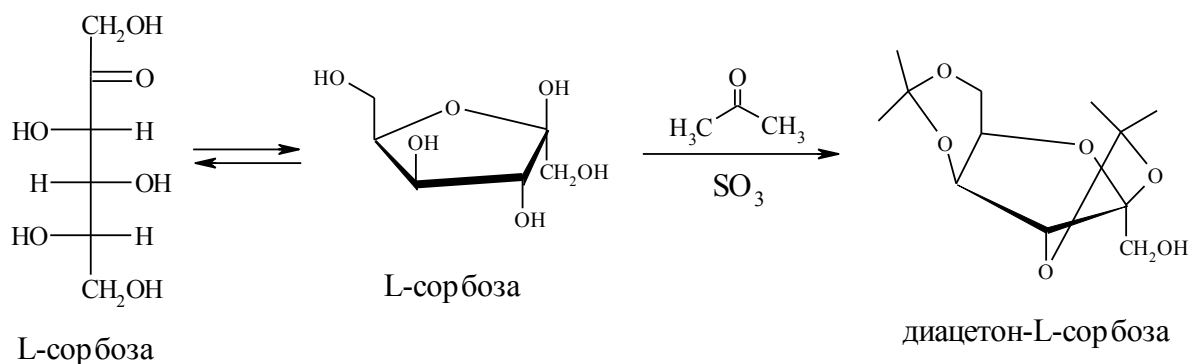
Первым промежуточным продуктом синтеза является шестиатомный спирт D-сорбит, который получают восстановлением D-глюкозы водородом на скелетном никелевом катализаторе (никеле Ренея).

Восстановление можно проводить также в присутствии медно-хромового или железо-кобальтового катализатора. Перспективным методом восстановления D-глюкозы является электролитический. сорбит.

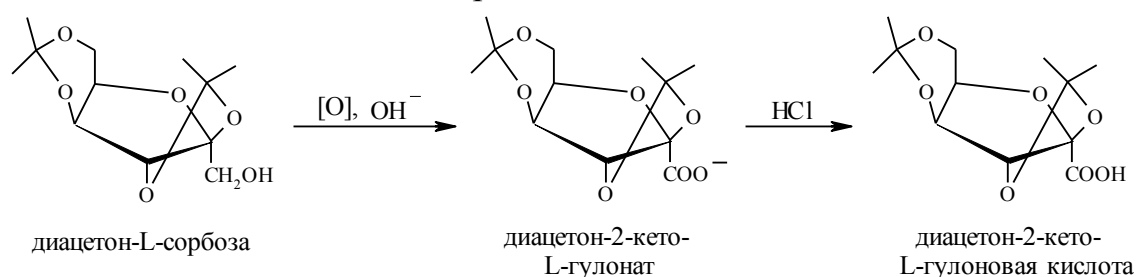


Окисление D-сорбита в L-сорбозу может быть осуществлено как химическим, так и биохимическим путем. В нашей стране используют последний. Биохимическое окисление сорбита в сорбозу является результатом жизнедеятельности аэробных кетогенных уксуснокислых бактерий, культивируемых на питательной среде, состоящей из D-сорбита и дрожжевого автолизата или экстракта. Технологический процесс окисления состоит из следующих стадий: приготовления посевной культуры, приготовления рабочей культуры, проведения биохимического окисления в ферментаторах, очистки L-сорбозы.

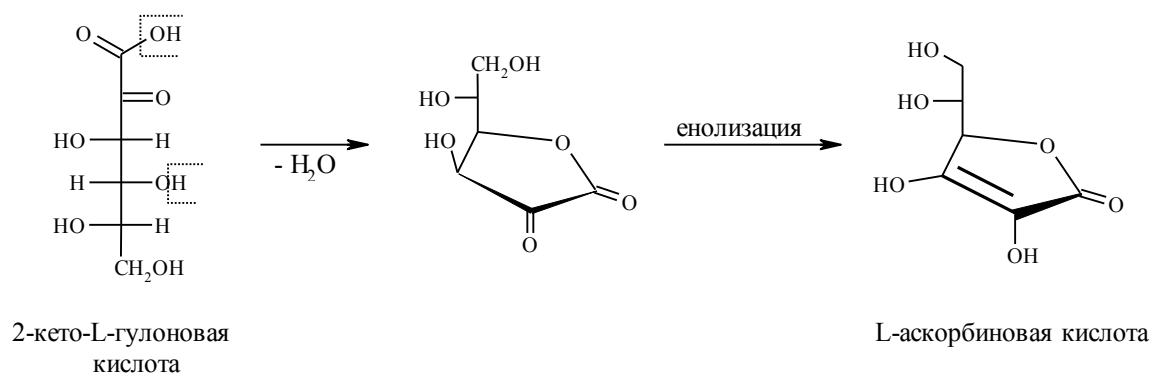
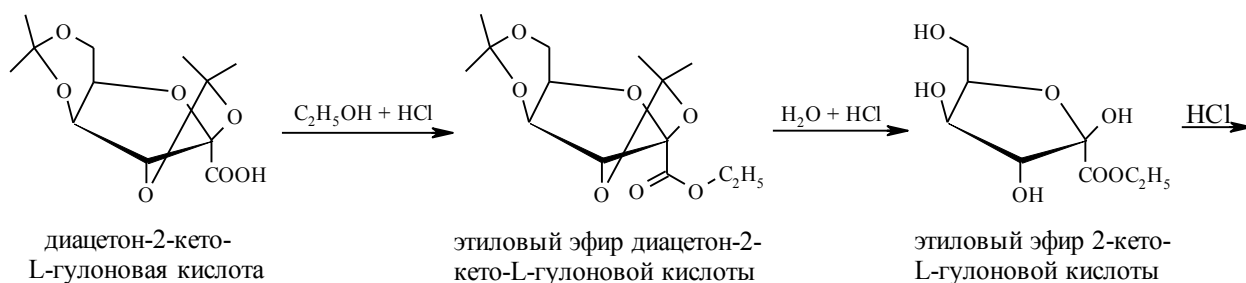
Ацетонирование L-сорбозы проводят с целью защиты гидроксильных групп при вторичных углеродных атомах от окисления на последующей стадии – стадии окисления $\text{СН}_2\text{ОН}$ -группы. Ацетонирование проводят в присутствии серной кислоты или олеума в реакторе из кислотостойкой стали или эмалированном, снабженном быстроходной мешалкой и рубашкой для охлаждения водой. Наиболее эффективным является ацетонирование избытком ацетона в присутствии олеума.



Дальнейшее окисление диацетон-L-сорбозы до диацетон-2-кето-L-гулоновой кислоты можно проводить с помощью различных окислителей: перманганатом калия, гипохлоритом натрия, азотной кислотой, а также каталитическими и электролитическими методами.



Последняя стадия получения технической аскорбиновой кислоты заключается в действии на дихлорэтановый раствор диацетонкетогулоновой кислоты спиртового раствора хлористого водорода



Выпадающую при охлаждении реакционной массы аскорбиновую кислоту отфильтровывают на центрифуге, хорошо промывают дихлор-

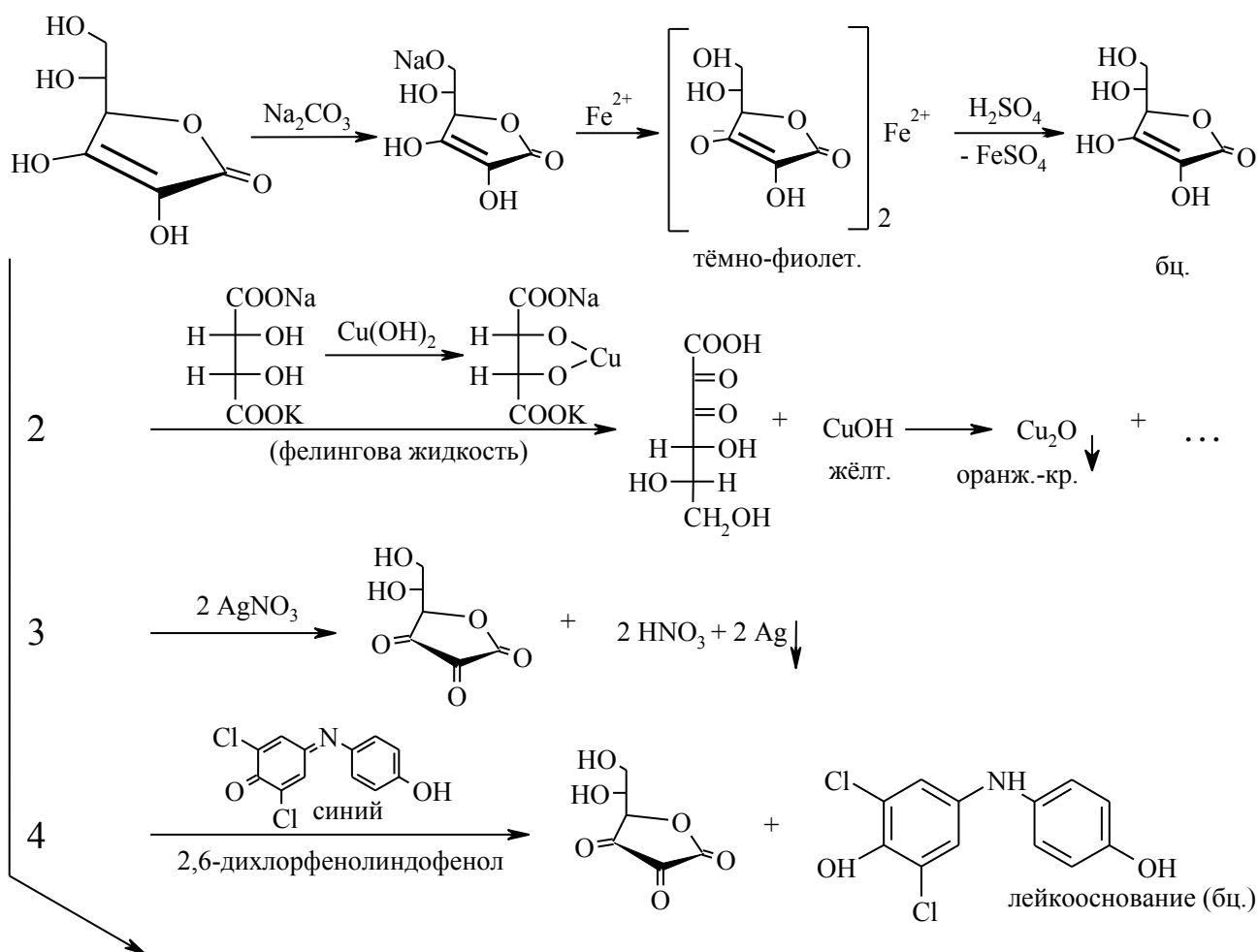
этаном или хлороформом (иногда спиртом) и сушат в вихревой сушилке при 90 – 95° С.

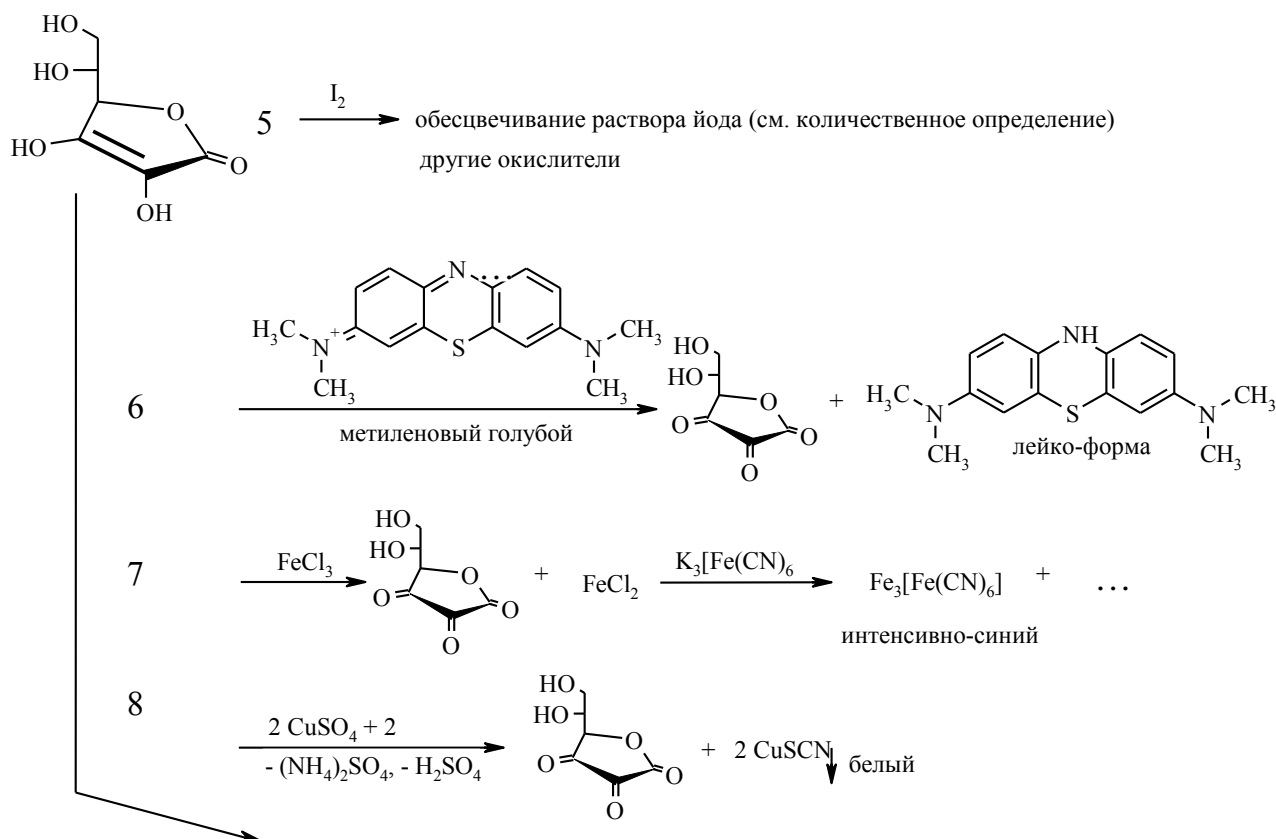
Полученную техническую L-аскорбиновую кислоту очищают перекристаллизацией из водных или водно-спиртовых растворов.

Аскорбиновая кислота представляет собой твердое кристаллическое вещество белого цвета с температурой плавления 192° С (с разложением). Она хорошо растворима в воде и в метиловом спирте, умеренно – в этиловом спирте, плохо – в амиловом, практически нерастворима в эфире, бензине, бензоле и других неполярных растворителях. Сухая и чистая кристаллическая аскорбиновая кислота устойчива по отношению к кислороду воздуха. В водных растворах в присутствии воздуха, особенно в щелочной или кислой среде, она быстро окисляется.

Кроме чистой L-аскорбиновой кислоты, ее соли (аскорбинаты натрия, кальция, железа) и эфиры (пальмитат аскорбиновой кислоты) применяются как в медицинской практике, так и для витаминизации пищевых продуктов.

Подлинность



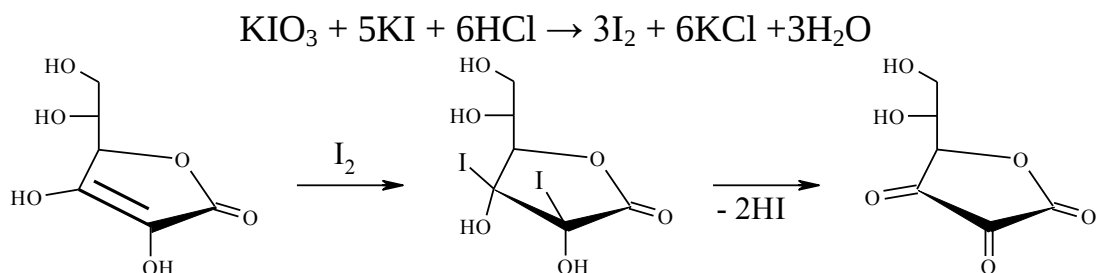


Доброкачественность

Содержание органических примесей, сульфатов и тяжелых металлов допускается в пределах эталона.

Количественное определение

1. Йодометрия:



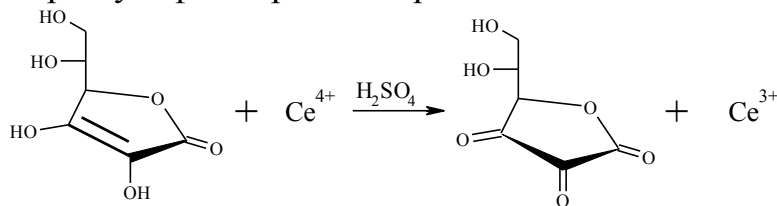
Или титруют 0,1 м раствором йода без индикатора до образования стойкого желтого окрашивания. Можно использовать крахмал, который добавляют в конце титрования.

2. Йодхлорометрия.

Титруют 0,1 м раствором иодмоноклорида (индикатор крахмал). Прибавления йодида не требуется, так как он образуется при взаимодействии кислоты аскорбиновой с титрантом:

$$\text{ICl} + \text{HI} \rightarrow \text{I}_2 + \text{HCl}$$

Рабочий раствор - сульфат церия четырёхвалентный.

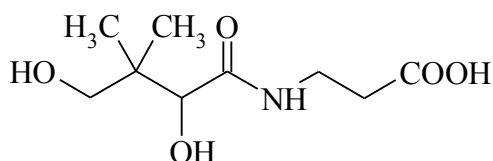

$$\left[\text{Fe}(\text{phen})_3 \right]^{2+} + \text{Ce}^{4+} \longrightarrow \left[\text{Fe}(\text{phen})_3 \right]^{3+} + \text{Ce}^{3+}$$

интенсивно-красный голубой

Применение

Хранить аскорбиновую кислоту (в порошке) следует в хорошо уку- поренных банках из оранжевого стекла в сухом прохладном месте во избежание окисления. Растворы аскорбиновой кислоты хранят в запаянных ампулах в прохладном, защищенном от света месте.

ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА КАЛЬЦИЯ ПАНТОТЕНАТ



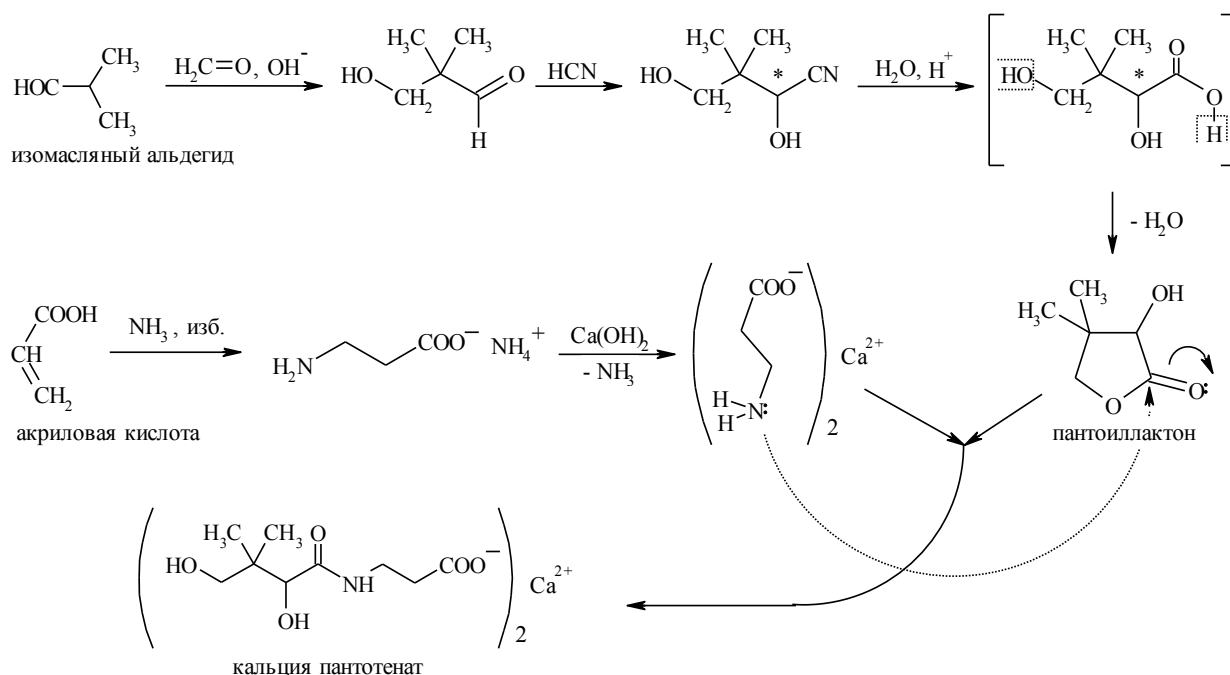
D-(+)-α',γ'-диокси-β',β'-диметил-бутирил-β-аланин

Пантотеновая кислота была впервые обнаружена в свиной печени в 30-х годах XX столетия как вещество, излечивающее дерматиты у кур. Позднее она была выделена из многих других источников (печень, яичный желток, икра рыб, дрожжи, горох и др.). В связи с большой распространенностью Вильяме назвал это вещество пантотеновой кислотой (от греч. пантос – везде, всюду). В 1939 г. она была впервые получена в кристаллическом виде (Вильяме), затем было установлено ее строение и осуществлен синтез. В 1945 – 1947 гг. стало известно о связи этой кислоты с ферментами и обменом веществ.

Как показали исследования Липмана, пантотеновая кислота входит в состав кофермента витамина А, что обуславливает его важную роль в клеточном обмене живого организма.

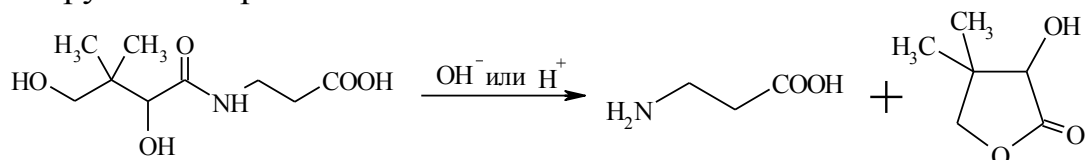
Получение

По химической структуре пантотеновая кислота представляет собой производное аминокислоты β-аланина, образованное путем ацилирования β-аланина диоксикислотой.



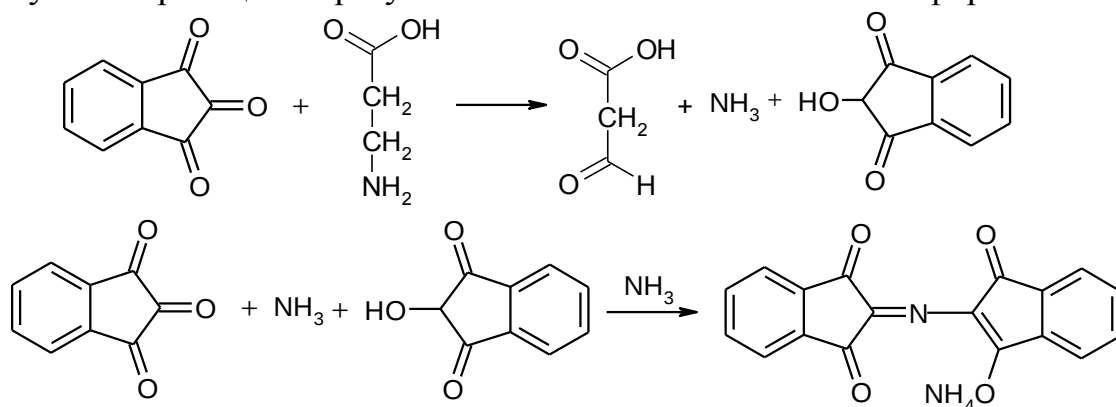
Пантотеновая кислота – амфотерное вещество, но кислые свойства её выражены сильнее. Она имеет один асимметрический атом углерода, поэтому имеет два оптических изомера и один рацемат. Витаминными свойствами обладает D-пантотеновая кислота.

При нагревании с кислотами или щелочами она расщепляется по амидной связи на β-аланин и диоксикислоту, которая в кислой среде лактонизируется с образованием пантоиллактона:



1. Цветная реакция β-аланина с нингидрином:

Для испытания на подлинность аминокислоты β-аланина используют общую реакцию на аминокислоты – цветная реакция с нингидрином. В результате реакции образуется аммонийная соль енольной формы:

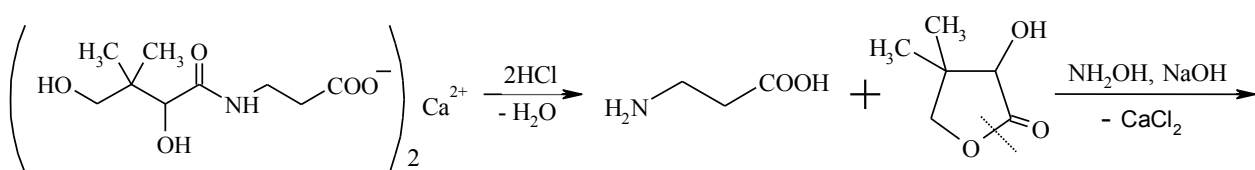


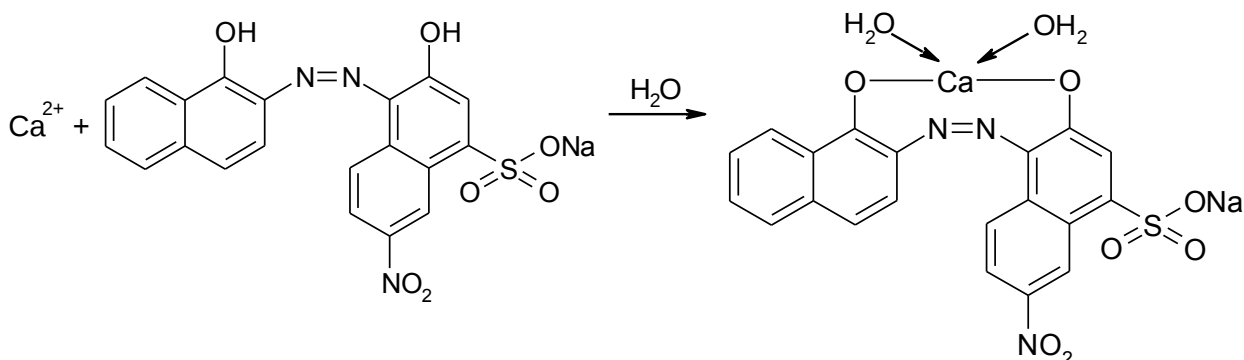
Образующаяся аммониевая соль имеет сине-фиолетовую окраску.

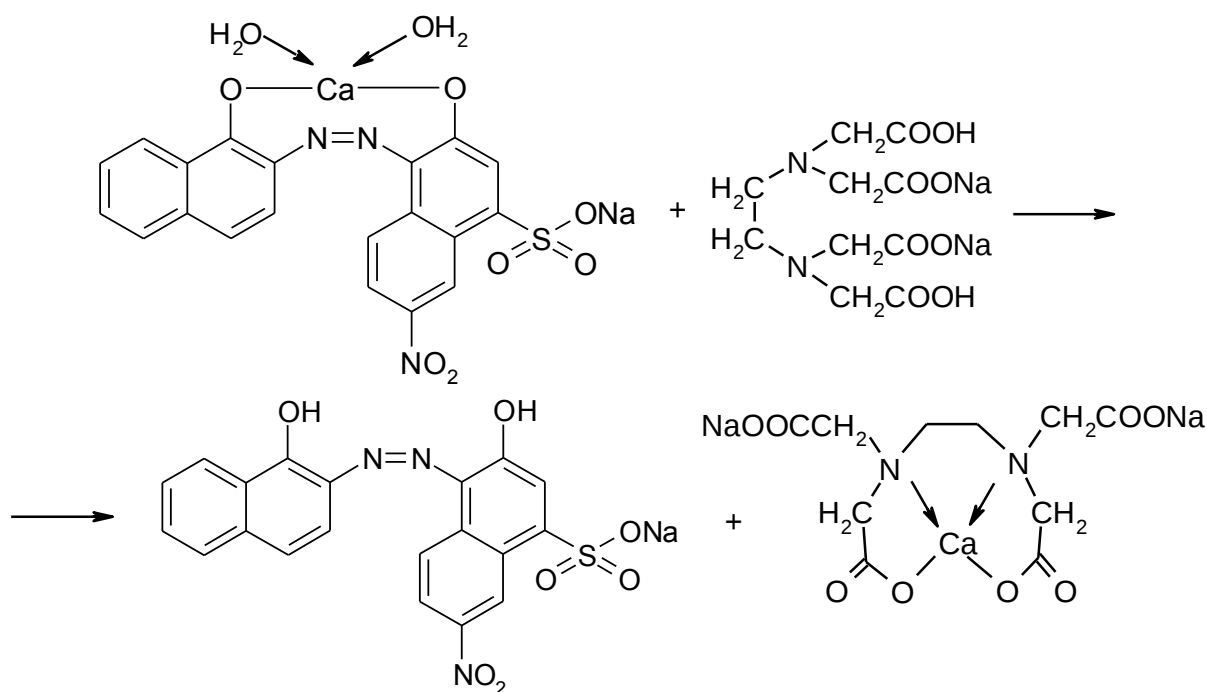
Пантотеновая кислота, имея в молекуле две спиртовые и карбоксильную группы, может образовывать сложные эфиры и другие производные (хлорангидриды, азиды).

2. Образование гидроксамата железа

Для идентификации пантотената кальция можно использовать образование окрашенного гидроксамата железа или меди при взаимодействии γ-бутироллактона (продукт кислотного гидролиза пантотената кальция) с гидроксиламином в щелочной среде и последующем добавлении растворов FeCl₃ или Cu(NO₃)₂ в кислой среде:







Применение

Основная роль пантотеновой кислоты в организме сводится к тому, что, входя в состав ферментных систем, в частности, в состав коэнзима А, она является одним из важнейших биокатализаторов реакций ацетилирования (холина в ацетилхолин, уксусной кислоты в ацетоуксусную, аминов, спиртов и др.) и окисления.

Пантотеновая кислота участвует в углеводном и жировом обмене. Находясь в коре надпочечников, она стимулирует образование кортикостероидов. В медицине применяется кальциевая соль пантотеновой кислоты – *кальция пантотенат* (*Calcii pantothenas*).

По внешнему виду это белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, нерастворимый в спирте.

Применяют кальция пантотенат при нарушении обменных процессов, при полиневритах, невралгии, экземе, аллергических реакциях (дерматиты), бронхитах, бронхиальной астме, токсикозе беременности.

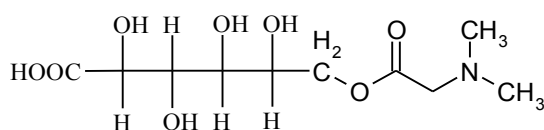
Препарат применяют также для смягчения токсического действия стрептомицина и дегидрострептомицина.

Назначают внутрь, подкожно, внутривенно и местно.

Выпускается в порошке, таблетках по 0,1 г, ампулах по 2 мл 20 % раствора, а в виде мази – 5%.

Хранить препарат следует в сухом защищенном от света месте.

ПАНГАМОВАЯ КИСЛОТА



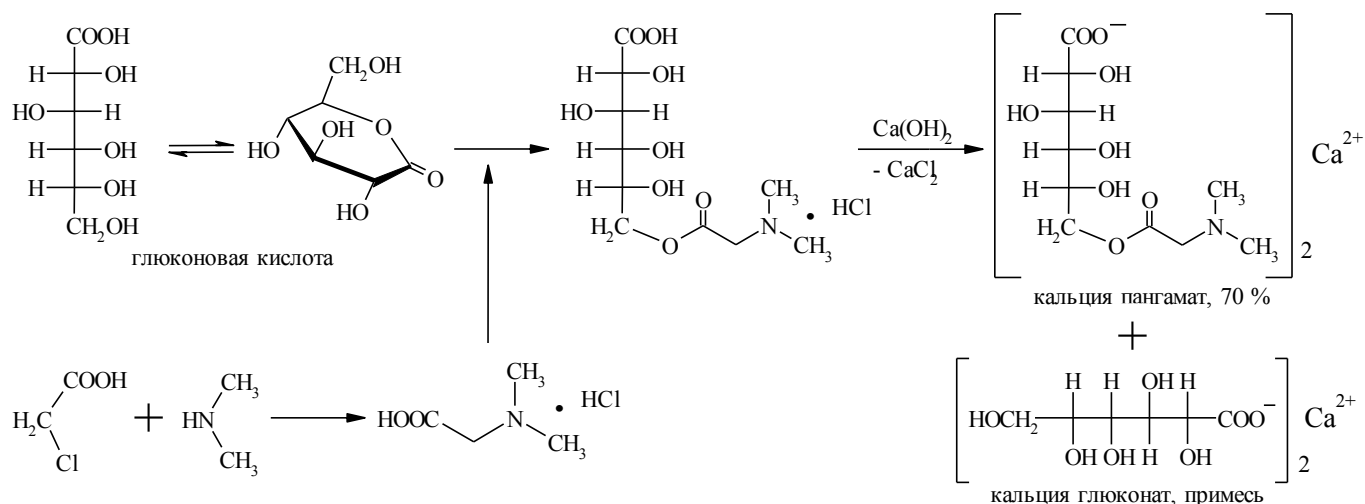
6-(2-диметиламино-ацетокси)-2,3,4,5-тетрагидрокси-гексановая кислота

Пангамовая кислота была открыта в 1951 г. Е. Т. Кребсом с сотрудниками и отнесена к комплексу витаминов группы В. Сначала она была выделена из косточек абрикоса, затем ее обнаружили в коже риса и рисовых отрубях, откуда и выделили в кристаллическом виде. Позже она была найдена в пивных дрожжах, бычьей крови и печени лошади.

Впоследствии оказалось, что пангамовая кислота идентична витамину В₁₅, который был обнаружен в 1950 г. японским ученым Томияма в водном экстракте печени быка. Пангамовой кислотой это вещество (витамин В₁₅) стали называть потому, что оно находится в семенах многих растений (от греческих слов «пан» – всюду, «гами» – семя и произошло это название), а витамином – потому, что оно проявляет свое действие в весьма малых дозах и в природных продуктах сопутствует витаминам группы В. Однако пангамовая кислота не является витамином, так как не была показана строгая необходимость данного вещества в диете человека, а дефицит пангамовой кислоты не связан с какими-либо известными заболеваниями.

Получение

По химической структуре природная пангамовая кислота является эфиром D-глюконовой кислоты и диметилглицина, поэтому ее можно назвать D-глюконодиметил-аминоацетатом. Исходным для синтеза является глюконовая кислота, которая ацилируется N,N-диметилуксусной кислотой с последующим получением кальциевой соли:



В состав препарата – пангамата кальция входит около 25% кальция глюконата и кальция хлорида.

Пангамат кальция – белый или слегка желтоватого цвета кристаллический порошок с характерным аминным запахом, горького вкуса. Растворим в воде и нерастворим в спирте, эфире, ацетоне и других органических растворителях.

Молекула пангамата кальция содержит четыре подвижные метильные группы, чем определяется физиологическая активность этого соединения. Лобильные метильные группы способны принимать участие в реакциях метилирования и трансметилирования.

Подлинность

1. Взаимодействие пангамой кислоты с ионами тяжелых металлов.

При действии раствора FeCl_3 на кальция пантотенат образуется комплекс желто-зеленого цвета. (схема стр. 16),

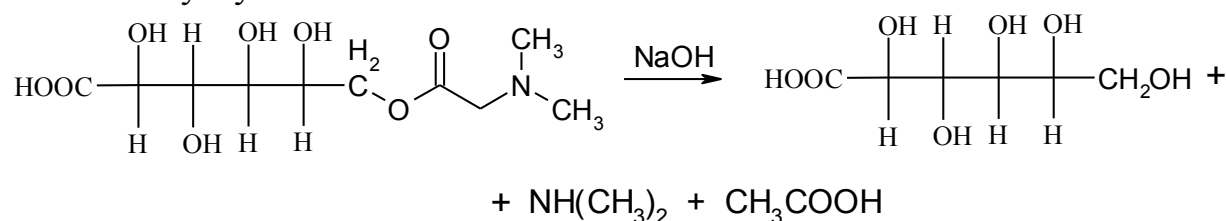
2. Обнаружение ионов кальция

Подлинность препарата устанавливается по иону кальция с оксалатом аммония (схема стр. 16), при этом образуется белого цвета осадок, нерастворимый в уксусной кислоте и растворимый в минеральных кислотах.

3. Гидроксамовая реакция.

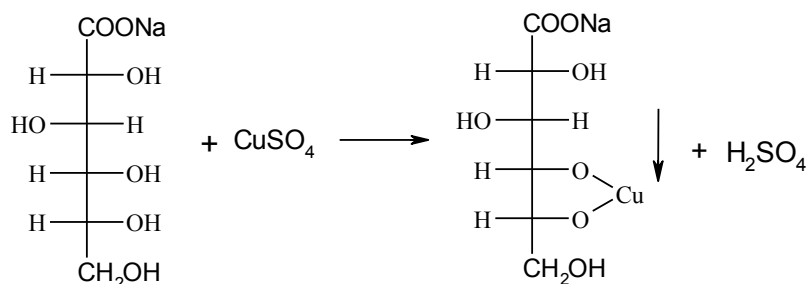
Сложноэфирная связь в молекуле кальция пангамата может быть доказана после щелочного гидролиза (при нагревании) – по запаху диметиламина; по образованию окрашенных гидроксаматов металла, если вести щелочной гидролиз в присутствии гидроксиламина с последующим добавлением соли тяжелого металла – FeCl_3 , $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ и др (схема стр 16).

Препарат устойчив в кислой среде и неустойчив в щелочной. Выдерживает нагревание при температуре 100°C . При нагревании со щелочами пангамовая кислота расщепляется на N,N-диметиламин, соли глюконовой и уксусной кислоты.

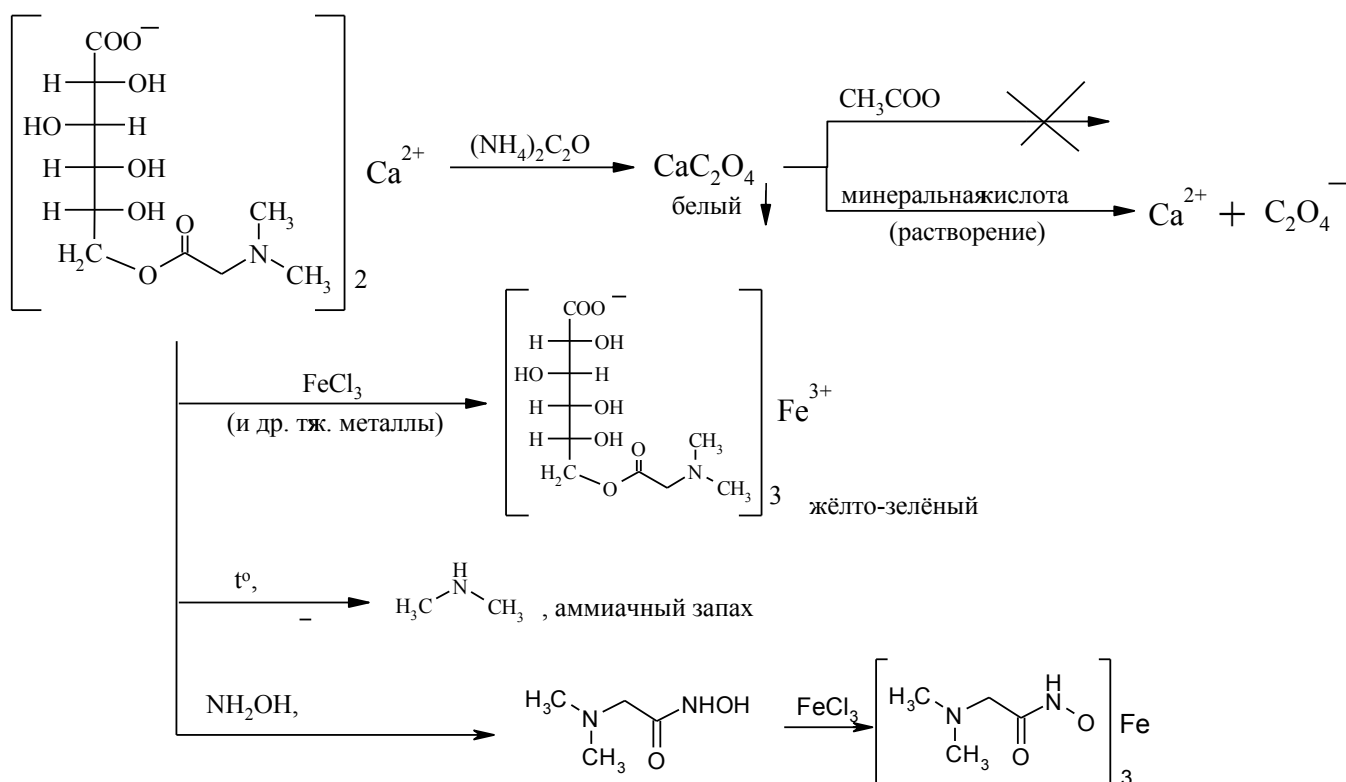


4. Обнаружение глюконовой кислоты

Наличие в молекуле остатка глюконовой кислоты обуславливает образование окрашенных комплексов с металлами. Например, при действии раствора CuSO_4 образуется комплекс сине-зеленого цвета. Окрашенные комплексы могут образовываться и с другими металлами: железом, кобальтом и др.



Подлинность (схема)

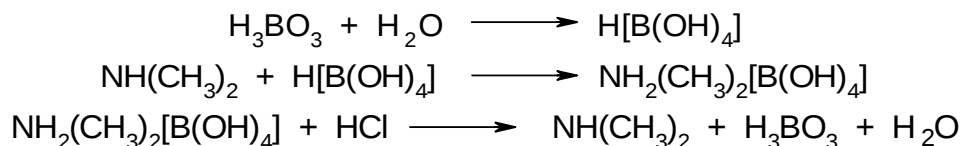


Количественное определение

Для количественной характеристики комплексного препарата, содержащего пангамата кальция, кальция глюконата и кальция хлорида. Сначала определяют азот по Кьельдалю и сумму ионов кальция комплексометрически (кальция пангамат + кальция глюконат + кальция хлорид). Затем определяют кальция хлорид аргентометрически (по Фольгарду), а кальций, связанный с глюконовой кислотой – по разности.

1. Определение азота по Кьельдалю

После щелочного гидролиза пангамата кальция образуется диметиламин (см. выше), который количественно отгоняют в приёмник, содержащий раствор борной кислоты. Борная кислота в воде образует тетрагидроксиборную кислоту, которая взаимодействует с аммиаком или диметиламином.



Образующие соли аммония оттитровывают 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты в присутствии индикатором метиловым красным или метиловым-оранжевым:

2. Определение суммы ионов кальция

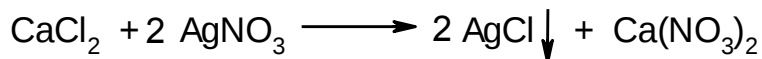
Сумму ионов кальция определяют комплексометрически (кальция пангамат + кальция глюконат + кальция хлорид).

3. Определение кальция хлорида по Фольгарду

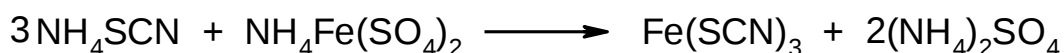
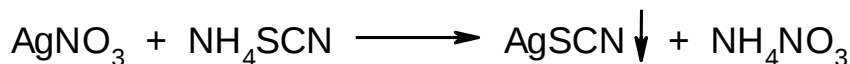
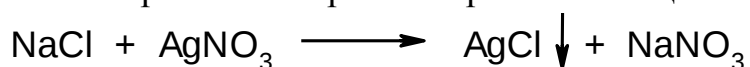
(тиоцианатометрическое титрование)

(способ обратного титрования)

Суть метода заключается в том, что к исследуемому раствору хлорида щелочного металла приливают избыток титрованного раствора нитрата серебра.



Избыточное количество рабочего раствора нитрата серебра оттитровывается вторым рабочим раствором тиоцианатом аммония. Индикатор метода Фольгарда - насыщенный раствор железомонийных квасцов $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$. В точке эквивалентности малейший избыток тиоцианата аммония вызывает образование кроваво-красного тиоцианата железа:



Количество нитрата серебра, пошедшего на титрование хлорида кальция, вычисляется по разнице двух рабочих растворов.

Хранение, применение

Хранить препарат следует в плотно закупоренной таре в сухом прохладном месте (при температуре не выше 18° С).

Пангамат кальция активизирует кислородный обмен в клетках ткани; улучшает кровоснабжение сердца; нормализует нарушенный баланс калия и натрия в сердечной мышце при коронарной недостаточности.

Применяют препарат при разных формах атеросклероза, при эмфиземе легких, пневмосклерозе и др. заболеваниях. Установлено положительное влияние кальция пангамата при кислородном голодании, которое наблюдается, например, при отравлении цианидами. Выпускается кальция пангамат в таблетках по 0,05 г.