

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ПИРИДИНКАРБОНОВЫЕ ВИТАМИНЫ
ВИТАМИНЫ ГРУППЫ РР
ОКСИМЕТИЛПИРИДИНОВЫЕ ВИТАМИНЫ
ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В6

IV курс VII семестр
Занятие 14

ДИСЦИПЛИНА
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
VII семестр
Занятие 14

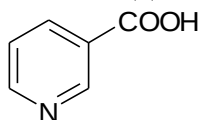
ПИРИДИНКАРБОНОВЫЕ ВИТАМИНЫ
ВИТАМИНЫ ГРУППЫ PP
ОКСИМЕТИЛПИРИДИНОВЫЕ ВИТАМИНЫ
ВИТАМИНЫ ГРУППЫ B6

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

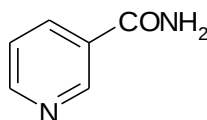
1. Пиридинкарбоновые витамины – витамины PP или B₅. Кислота никотиновая.
2. Противопеллагрическое средство – никотинамид. Получение и полный фармацевтический анализ.
3. Витамины Группы B₆ – оксиметилпиридиновые витамины.

ПИРИДИНКАРБОНОВЫЕ ВИТАМИНЫ
ВИТАМИН B₅ ИЛИ PP

Представителями группы пиридиновых витаминов являются никотиновая кислота и ее амид:



никотиновая кислота



амид никотиновой кислоты

Никотиновая кислота, или β-пиридинкарбоновая кислота, и ее амид известны очень давно (синтетически никотиновая кислота была впервые получена Губером в 1867-1870 гг.), но витаминные свойства их были обнаружены лишь в 1937-1938 гг. В эти годы из печени было получено кристаллическое вещество, оказавшееся никотиновой кислотой. Она была применена для лечения пеллагры у собак.

Из литературных данных известно, что в большинстве природных источников содержится не собственно никотиновая кислота, а ее амид. Установлено, что никотинамид входит в простетические группы многих ферментов, осуществляющих в организме реакции переноса водорода. Никотиновая кислота превращается в никотинамид в процессе обмена веществ в организме, поэтому ее рассматривают как провитамин никотинамида.

Первоначально никотинамид называли РР-фактором (противопеллагрический фактор), затем витамином РР, пеллаграмином и др. Название витамина «РР» происходит от англ. *Pellagra-Preventive* — «предотвращающий пеллагру». В последние годы никотиновую кислоту принято называть ниацином, а ее амид – никотинамидом.

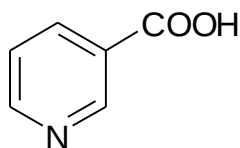
Никотинамид (витамин) и *ниацин* (провитамин) являются специфическими противопеллагрическими средствами. Болезнь пеллагра проявляется в своеобразной шершавости кожи, изъязвлении языка. Кроме антипеллагрического действия, никотиновая кислота принимает участие в углеводном и белковом обмене, а также повышает кислотность желудочного сока. Наиболее богаты никотиновой кислотой дрожжи, пшеничные и рисовые отруби, грибы, печень. В настоящее время никотиновая кислота и ее амид получают синтетически.

Никотиновая кислота и никотинамид являются фармакопейными препаратами.

КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

Acidum nicotinicum

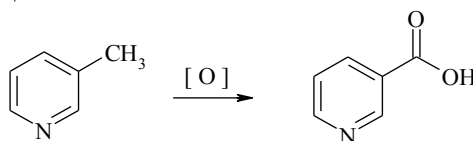
(Пиридинкарбоновая-3-кислота)



Кислота никотиновая или витамин РР была получена ещё в 1867 г, но её специфическое витаминное действие установлено лишь в 1937 г.

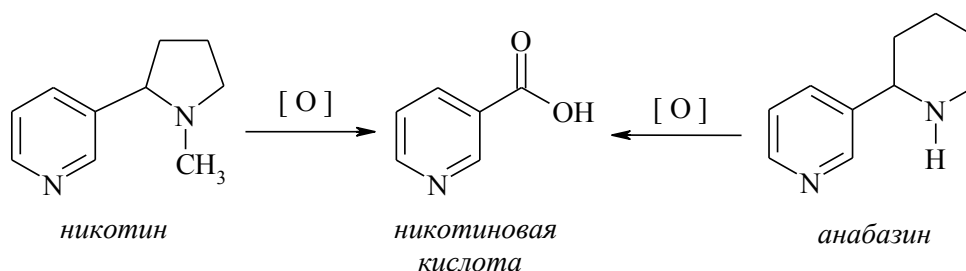
Получение

Исходным для получения пиридин-3 карбоновой (никотиновой) кислоты являются пикотины – жидкие вещества, содержащиеся в каменноугольной смоле. Пикотиновую фракцию подвергают фракционному разделению с дальнейшим окислением β-пикотина различными окислителями – кислородом воздуха, хромовой месью, перманганатом калия в кислой среде и т. д.:



Кислота никотиновая – белое кристаллическое вещество или порошок без запаха, слабокислого вкуса. Температура плавления 234 – 238 °С.

Никотиновую кислоту можно получить также из алкалоидов никотина (содержится в табаке) и анабазина (алкалоид из растения анабазис). Окисляют алкалоиды сильными окислителями (перманганатом калия, азотной кислотой или хромовой смесью):



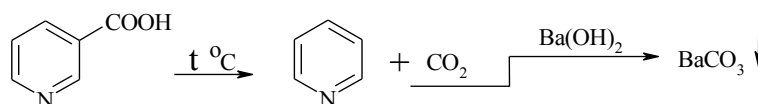
Никотиновая кислота представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, слабо-кислого вкуса. Труднорастворима в воде и спирте, но растворима в горячей воде. Температура плавления 234 – 237°.

Никотиновая кислота обладает амфотерным характером и поэтому растворяется в кислотах (за счет гетероциклического азота) и в щелочах (за счет карбоксильной группы).

Подлинность

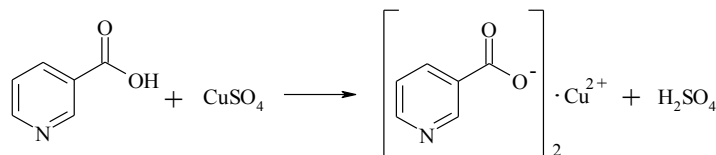
1. Реакция разложения.

Разложение кислоты никотиновой происходит при нагревании с карбонатом натрия. Образуется пиридин, который имеет характерный, неприятный запах:

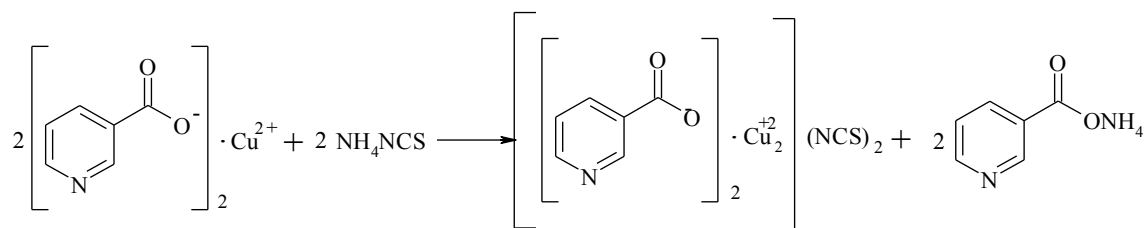


2. Образование окрашенных солей меди.

Кислота никотиновая при действии раствора сульфата серебра образует осадок синего цвета – никотинат меди:

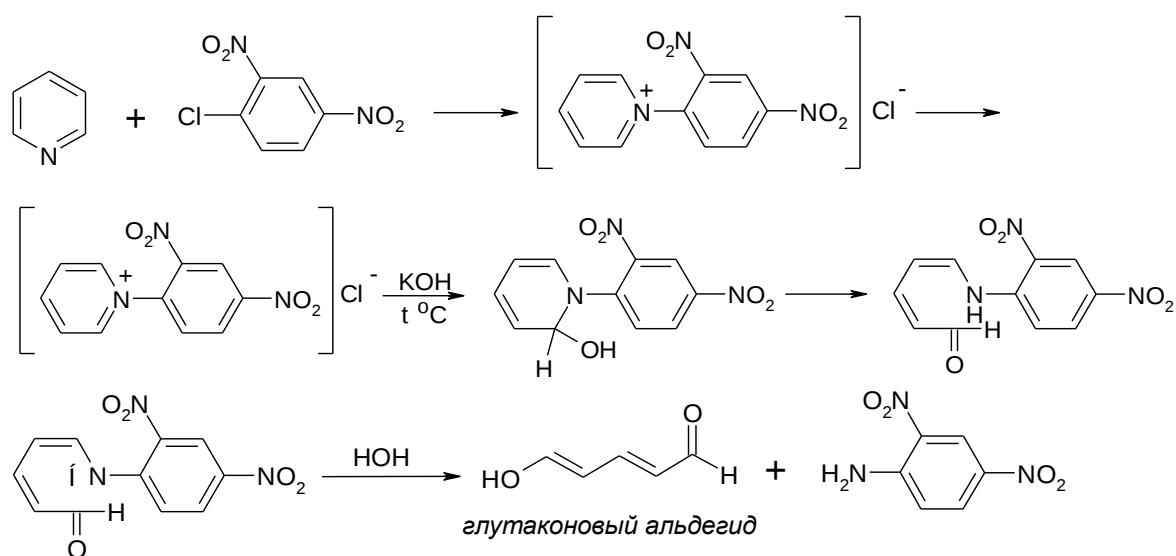


Если эту реакцию проводить в присутствии тиоцианата аммония, то получается тройное комплексное соединение, окрашенное в зелёный цвет:



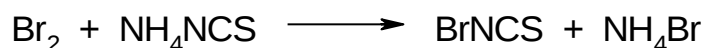
3. Образование полиметинового основания (реакция Цинке)

При взаимодействии пиридина (продукт разложения) с 2,4-динитрохлорбензолом в спиртовой среде после добавления щёлочи, происходит образование жёлтой соли пиридиния, затем окраска становится красной за счёт размыкания цикла с образованием производного глутаконового альдегида (полиметинового основания), окрашенного в бурый или красный цвет. Производные глутаконового альдегида – малоустойчивые соединения, подверженные гидролизу в щелочной среде. Они расщепляются до глутаконового альдегида и 2,4-динитроанилина:

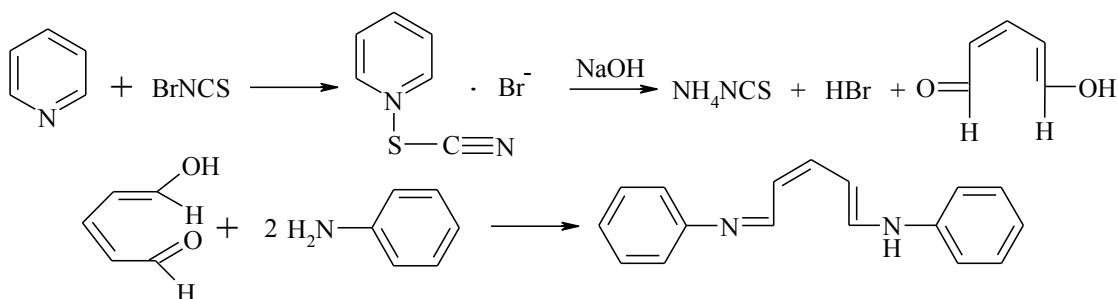


4. Взаимодействие с тиоцианатом брома (бромроданом).

Глутаконовый альдегид в щелочной среде имеет жёлтую окраску. В качестве расщепляющего агента можно использовать тиоцианат брома (бромродан) или хлора (хлорродан), цианид брома, хлороформ, хлоралгидрат. Бромродан получают при добавлении к бромной воде тиоцианата аммония до обесцвечивания:



При нагревании в щелочной среде в присутствии бромродана, происходит размыкание цикла и образование глутаконового альдегида, который при взаимодействии с ароматическими аминами (анилин) образует основание Шиффа, окрашенного в оранжевый цвет:



5. Взаимодействие с лимонной кислотой.

Общей реакцией на производные пиридина является реакция с лимонной кислотой в среде уксусного ангидрида. При нагревании пиридина с раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде появляется красное окрашивание.

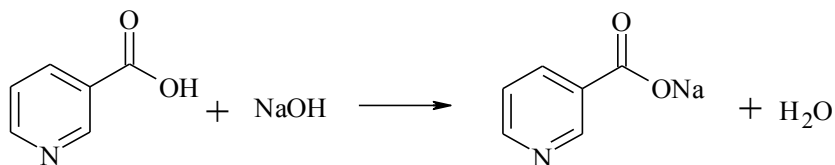
Доброкачествонность

При испытании на чистоту устанавливают допустимое содержание примесей исходных продуктов синтеза или разложения. В кислоте никотиновой с помощью эталона устанавливают допустимое содержание 2,6- и 2,5-пиридиндикарбоновых кислот.

Количественное определение

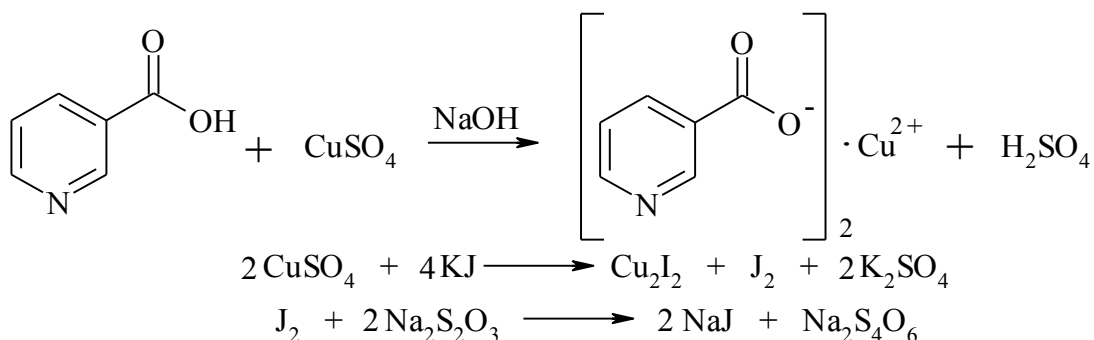
1. Алкалиметрия – титрование в водной среде.

Водные растворы кислоты никотиновой обладают кислыми свойствами. Навеску препарата растворяют в горячей воде и титруют раствором щёлочи NaOH до образования натриевой соли; индикатор фенолфталеин:



2. Куприметрический метод (Йодометрическое титрование)

Никотиновую кислоту определяют после осаждения никотината меди избытком раствора сульфата меди. Избыток оттитровывается иодометрически:



Хранение

Применение

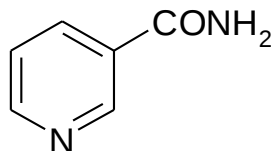
Никотиновую кислоту хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света. Список Б.

Кислоту никотиновую применяют как витаминный препарат в сочетании с никотиномидом. Они являются специфическими противопелларгическими средствами, а также обладают сосудорасширяющим действием. При пеллагре препараты назначают внутрь по 0,1 г на приём, а при других заболеваниях и для профилактических целей – по 0,015-0,05 г.

НИКОТИНАМИД

Nicotinamidum

(Амид никотиновой кислоты)



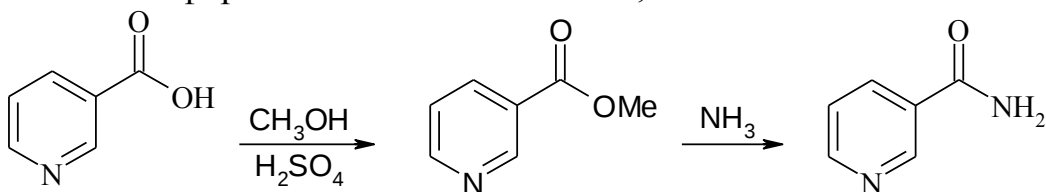
$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$

М.м. 122,13

Получение

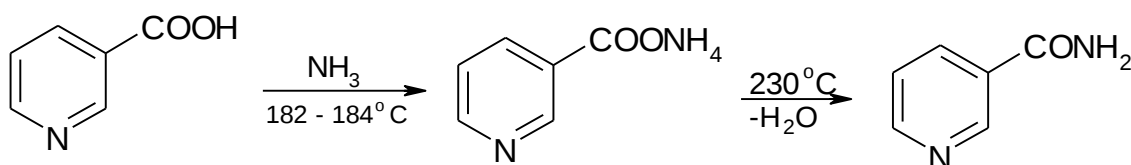
Никотин амид получают:

- из нитрила никотиновой кислоты, полученного при окислительном аммонолизе хинолина; гидролиз нитрильной группы в амидную проводится в присутствии смолы АВ – 17;
- из сложных эфиров никотиновой кислоты;



- более совершенным и экономичным способом синтеза никотинамида из никотиновой кислоты путем пропуска через нее аммиака при

нагревании до 182 – 184° С; этот метод дает 65 – 70% выхода чистого продукта и с 1962 г. является промышленным методом.



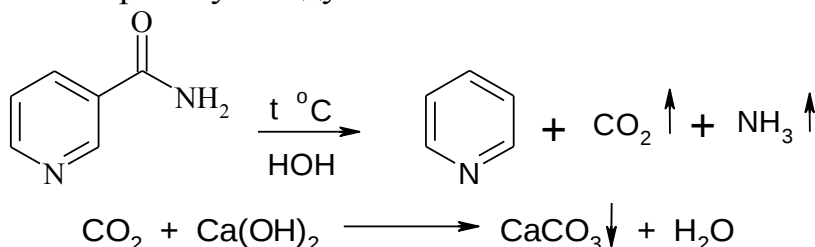
Технический никотинамид может содержать примеси никотиновой кислоты, никотиновокислого аммония и минеральные примеси, от которых освобождаются с помощью ионообменной хроматографии.

Никотинамид – белый мелкокристаллический порошок с очень слабым запахом, горьковатого вкуса. Легко растворим в воде и спирте, трудно растворим в эфире и хлороформе. Дает все реакции, характерные для пиридинового цикла.

Подлинность

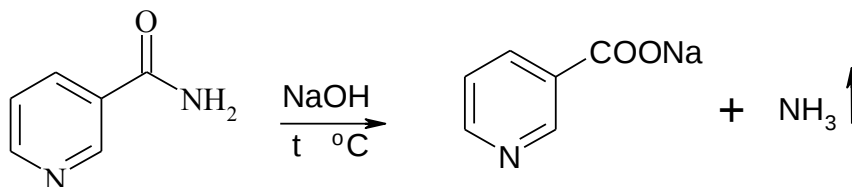
1. Реакции разложения

При нагревании никотинамида с кристаллическим карбонатом калия происходит их разложение с образованием пиридина (характерный запах), аммиака (посинение мокрой красной лакмусовой бумаги) и диоксида углерода, который образует опалесценцию при пропускании его через известковую или баритовую воду:



2. Щелочной гидролиз

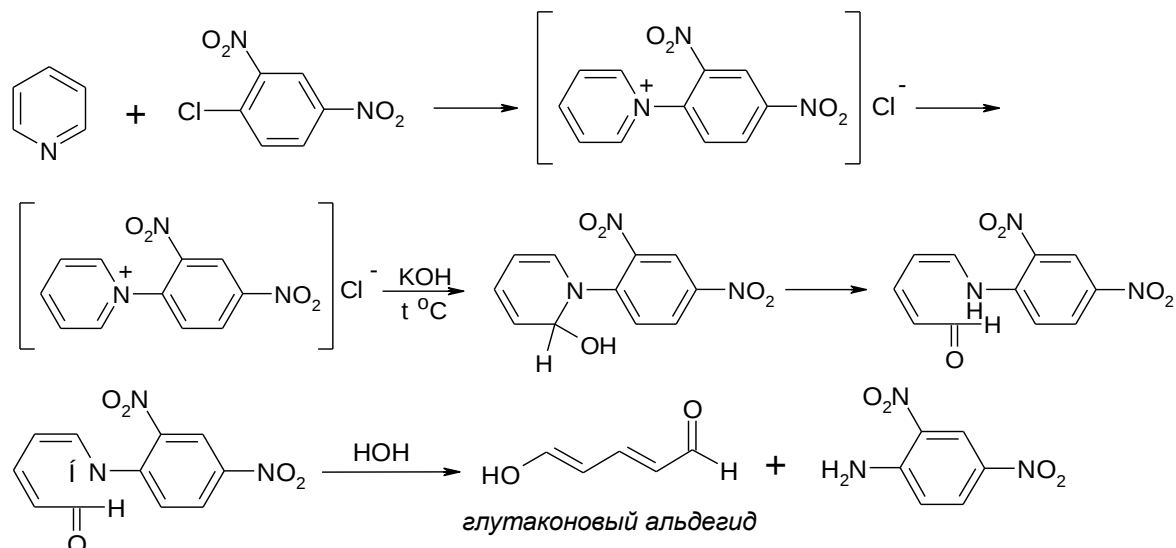
При нагревании никотинамида в растворах гидроксидов щелочных металлов образуются продукты гидролиза: никотиновая кислота (соль) и аммиак (аммиак – резкий запах и посинение мокрой красной лакмусовой бумаги)



3. Образование полиметинового красителя (реакция Цинке)

Суть реакции заключается в расщеплении пиридинового цикла в никотинамиде при действии 2,4 динитрохлорбензола в спиртовом растворе щёлочи. Сначала происходит образования бесцветной соли

пиридиния, которая под действием щёлочи размыкает пиридиновый цикл с образованием производного глутаконового альдегида (полиметинового основания), окрашенного в бурый или красный цвет. Производные глутаконового альдегида – малоустойчивые соединения, подверженные гидролизу в щелочной среде. Они расщепляются до глутаконового альдегида и 2,4-динитроанилина:



4. ИК- и УФ- спектрофотометрия

Подлинность никотинамида рекомендуется подтверждать методами УФ- и ИК- спектрофотометрии. ИК-спектры, снятые в таблетках, спрессованных с бромидом калия должны иметь полное совпадение полос поглощения со стандартными образцами. УФ-спектры проводят в щелочных или кислых растворах с совпадением *max* и *min* поглощения с данными фармакопейной статьи.

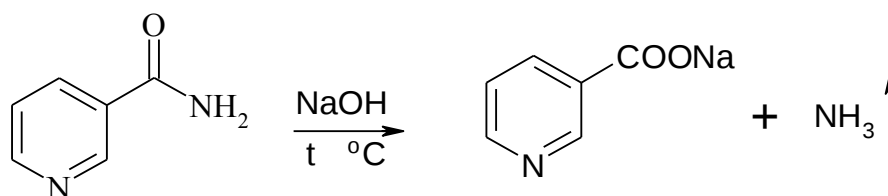
Количественное определение

1. Метод Къельдаля

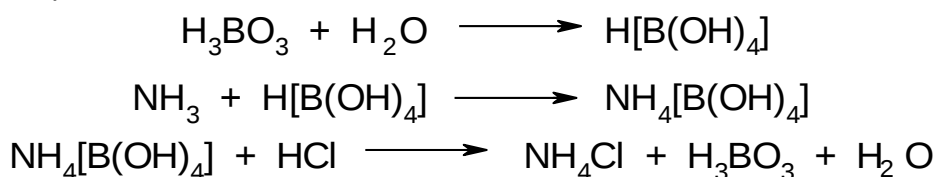
Для количественной оценки никотинамида используют метод Къельдаля по двум методикам:

- после щелочного гидролиза (унифицированный);
- после кипячения в 50% растворе серной кислоты (классический).

а) После щелочного гидролиза никотинамида и никетамида образуются аммиак который количественно отгоняют в приёмник, содержащий раствор борной кислоты:



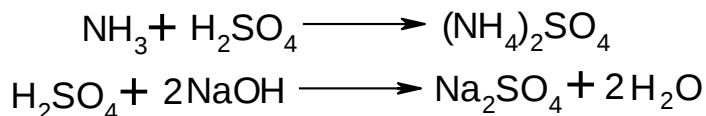
Борная кислота в воде образует тетрагидроксидборную кислоту, которая взаимодействует с аммиаком. Образующие соли аммония оттитровывают 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты в присутствии индикатором метиловым красным или метиловым-оранжевым:



б) После кипячения никотинамида в 50% растворе серной кислоты весь органически связанный азот переходит в гидросульфат аммония, а затем, при действии щелочи в аммиак, который отгоняют в приёмник, содержащий раствор борной кислоты. Образующийся тетрагидроборат аммония оттитровывается 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты в присутствии индикатором метиловым красным или метиловым-оранжевым (химизм выше).

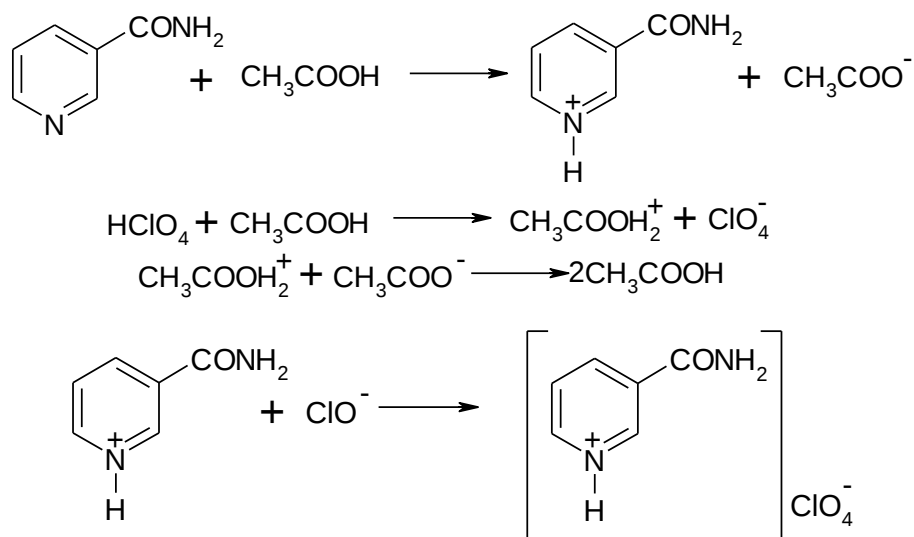
2.Алкалиметрия

Реакция щелочного разложения может быть использована для количественного определения никотинамида в препарате. Выделяющийся аммиак отгоняют в приемник, содержащий определенный объем титрованного раствора кислоты. Избыток кислоты оттитровывают щелочью в присутствии индикатора фенолфталеина:



3 Неводное титрование

ГФ Х рекомендует для количественного определения никотинамида метод кислотно – основного титрования в неводных средах в присутствии ледяной уксусной кислоты по индикатору кристаллический фиолетовый. Этот метод по сравнению с алкалиметрией более точен и требует значительно меньшего времени для определения.



Хранение

Применение

Хранить препарат следует в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Никотинамид встречается в составе коферментов многочисленных дегидрогеназ в форме динуклеотида, в связи с чем эти коферменты обычно называют пиридиндинуклеотидами.

Никотинамид не дает тех побочных явлений, которые наблюдаются при приеме никотиновой кислоты (покраснение лица, головокружение, сыпь).

Показания для его применения те же, что и для никотиновой кислоты, однако как сосудорасширяющее средство никотинамид не применяют.

Выпускается препарат в порошке, драже по 0,015 г (для профилактических целей), таблетках по 0,005 г и 0,025 г (для лечебных целей), в ампулах по 1 мл 1% раствора, 1 – 2 мл 2,5% раствора и 2 мл 5% раствора (для лечебных целей).

ОКСИМЕТИЛПИРИДИНОВЫЕ ВИТАМИНЫ ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В₆

Исследованиями Берча, Гиорги и Харриса (1935) было установлено, что пеллагра у крыс связана не только с недостатком никотиновой кислоты, как это предполагала ранее, а вызывается отсутствием и другого вещества, которое было названо витамином В₆. Вскоре была установлена потребность в нем не только крыс, но и других высших животных и человека.

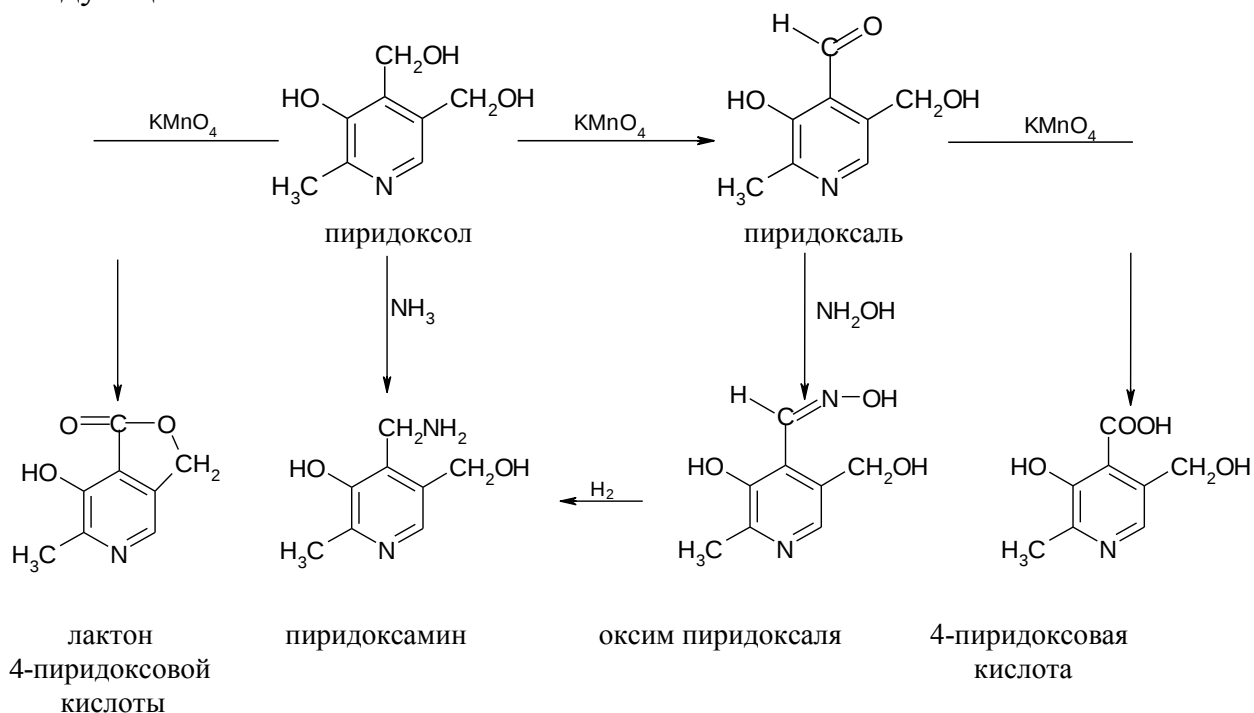
В 1937 г. советскими исследователями витамин В₆ был получен в чистом кристаллическом виде из дрожжей, а затем в США его получили из рисовых отрубей (1938).

В 1939 г. было установлено строение витамина В₆ (пиридоксина), подтвержденное синтезом. По химической структуре он оказался 2-метил-3-окси-4,5-(оксиметил)-пиридином. В дальнейшем было установлено, что

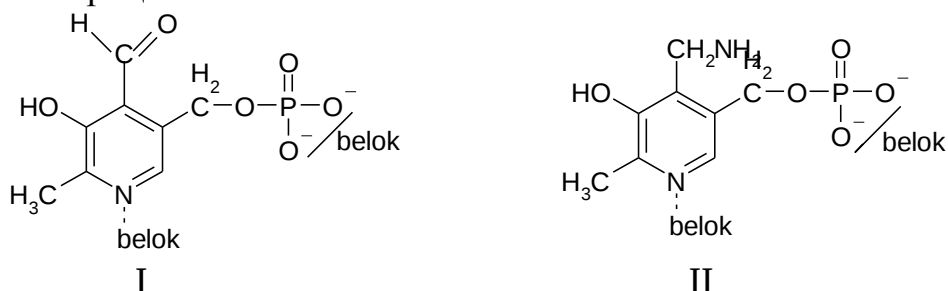
витамин В₆ представляет собой группу трех родственных веществ: *пиридоксола (пиридоксина), пиридоксаль и пиридоксамин*:



Все три соединения близки между собой по химической структуре и могут взаимно превращаться одно в другое, что можно изобразить следующей схемой:



Основная важнейшая биологическая роль пиридоксина в животном организме заключается в том, что они в составе пиридоксаль- и пиридоксамин-фосфат-протеидов (I) и (II) выполняют роль катализаторов важнейших процессов азотистого обмена.



При участии витамина В₆ в организме осуществляются реакции переаминирования аминокислот с кетокислотами, а также декарбоксилирования, рацемизации, десульфирования и другие превращения аминокислот. Поэтому недостаток витамина В₆ в организме приводит к заболеваниям, связанным с нарушением жизненно важных биохимических процессов.

Установлено, что витамин В₆ и ряд его сернистых производных способствуют быстрому заживлению ожогов кожи, вызванных радиоактивным излучением.

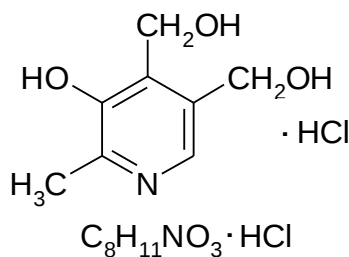
Пиридоксол следует рассматривать как провитамин, так как он проявляет свои витаминные свойства не как таковой, а превращаясь в организме в пиридоксаль и пиридоксамин.

Витамины группы В₆ являются термостабильными и устойчивыми в отношении кислот и щелочей. Но они неустойчивы по отношению к окислителям, а растворы их неустойчивы на свету.

Положение оксиметильной группы в β- и γ-положениях неравноценно. Оксиметильная группа, стоящая в γ-положении, более реакционноспособна, что подтверждается ее способностью легко превращаться в альдегидную группу, аминометильную, в то время как оксиметильная группа в β-положении остается неизменной.

Пиридоксаль может вступать в реакции с различными аминокислотами и аминами, восстановление которых приводит к образованию соответствующих пиридоксиламинокислот и пиридоксиламинов, обладающих 50%, а иногда и 100% витаминной активностью. Эта активность обусловлена превращением указанных соединений снова в пиридоксаль. Исходя из этого, считают, что пиридоксаль является основным представителем в группе витаминов В₆. Природным витамином является не пиридоксол, а пиридоксаль.

ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД



Pyridoxini hydrochloridum

2-Метил-3-окси-4,5-ди(оксиметил)-пиридина гидрохлорид

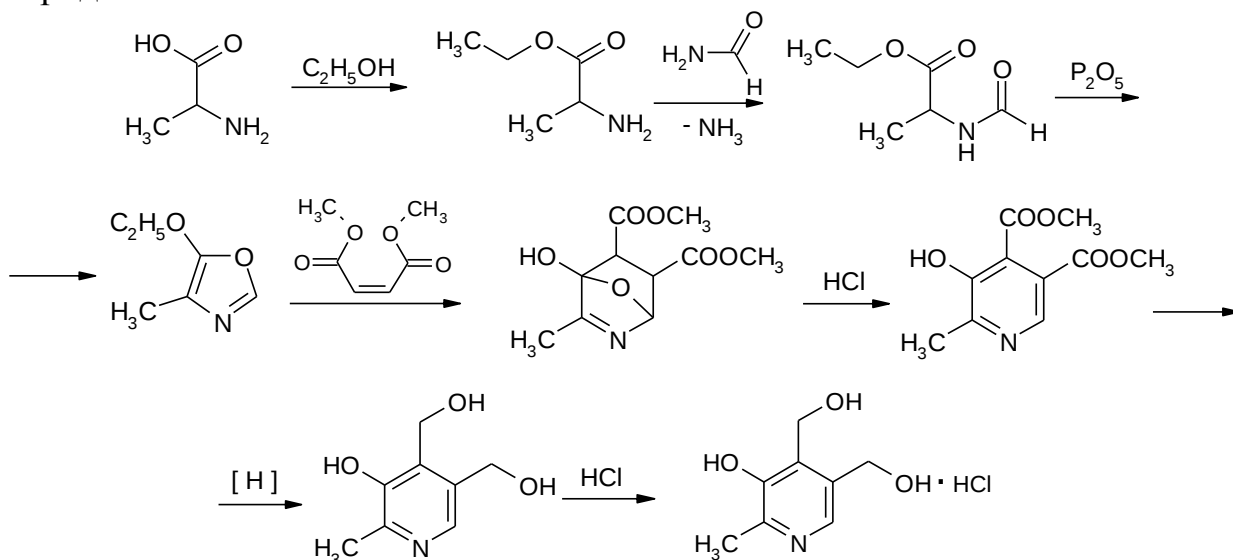
По физическим свойствам это белый мелко кристаллический порошок горьковато – кислого вкуса. Легко растворяется в воде, трудно – в спирте, нерастворим в эфире. Водные 1% растворы имеют рН 3,0 – 3,2. Подобно основанию, гидрохлорид пиридоксина сублимируется.

Получение

Производственное получение витамина В₆ сводится к получению пиридоксина. Последний первоначально получали из естественных источников (дрожжей, рисовых отрубей), но метод этот очень длителен и

трудоемок, требует затраты большого количества сырья, а выход чистого пиридоксина очень низок. Поэтому в настоящее время пиридоксин получают синтетически.

Наиболее эффективный метод получения пиридоксина гидрохлорида основан на циклизации N-формил-D,L-аланина в производное оксазола, последующей его циклоконденсации с эфиром 1,4-бутендионовой (янтарной) кислоты. Полученный бицикл в кислой среде расщепляется и дегидратируется в производное пиридина, которое гидрируют до пиридоксина:

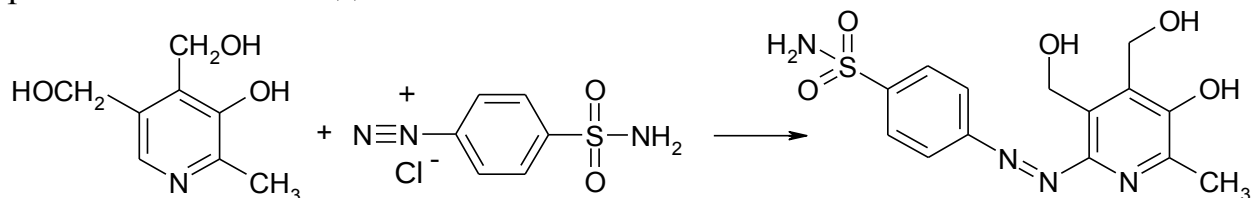


Подлинность

Химические свойства витамина обусловлены, с одной стороны, свойствами пиридинового цикла, с другой – свойствами имеющих в пиридиновом ядре заместителей.

1. Образование азокрасителя с солями диазония

Фенольный гидроксил в молекуле пиридоксина обеспечивает возможность образования азокрасителя при взаимодействии его с различными солями диазония:

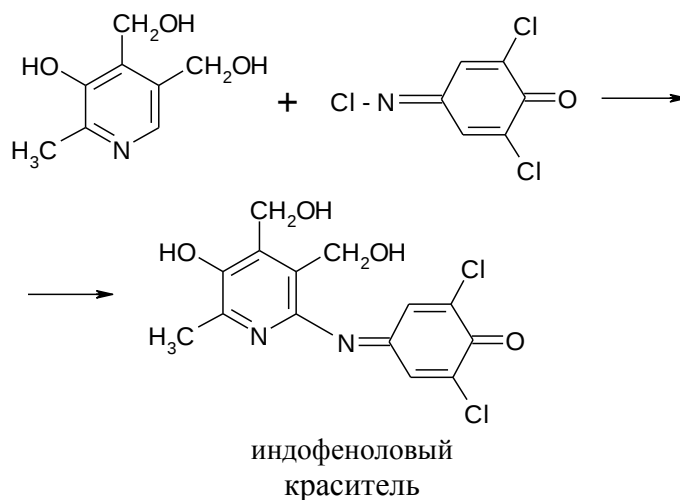


Однако эта реакция неспецифична, так как и многие другие вещества фенольного характера дают эту реакцию.

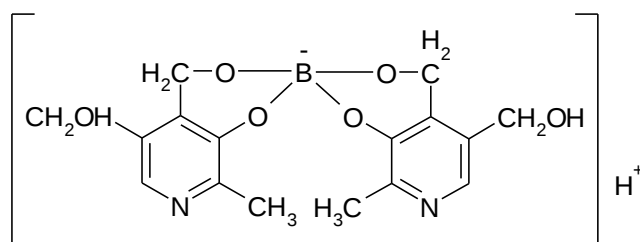
2. Образование индофенолового красителя

Более специфической реакцией и поэтому наиболее распространенной является реакция образования индофенолового

красителя при взаимодействии витамина с 2,6 – дихлорхинонхлоримидом. Последний реагирует только с теми фенолами, у которых *para* – положение является незамещенным:



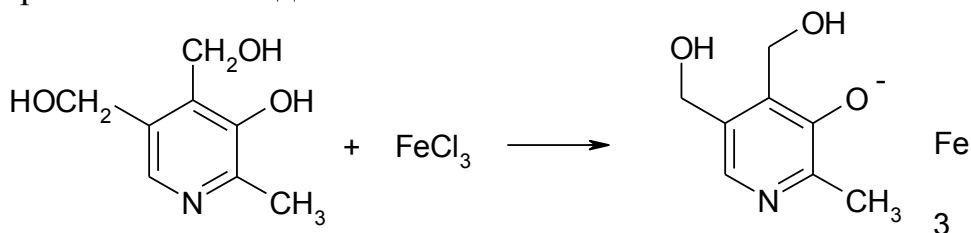
Образующийся окрашенный в голубой цвет продукт извлекают бутиловым спиртом. Если к раствору добавить борную кислоту, то окрашивания не происходит (в присутствии борной кислоты образование индофенольного красителя не происходит, так как пиридоксин связывается в боратный комплекс:



Это используется для обнаружения в нем примесей других соединений фенольного характера – не замещенных в *para* – положении фенолов, например пиридоксала и пиридоксамина, дающих индофеноловый краситель, в отличие от борного комплекса пиридоксина.

3. Цветная реакция с $FeCl_3$

При добавлении к препарату раствора $FeCl_3$ появляется красное окрашивание, исчезающее при добавлении нескольких капель разведенной серной кислоты. Эти реакции используются для идентификации препарата и количественного определения гидрохлорида пиридоксина фотометрическими методами.

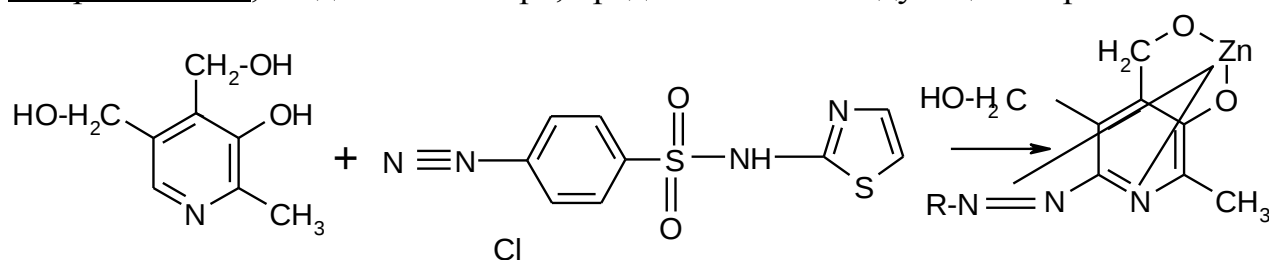


4. Образование металлокомплекса пиридоксина с азокрасителем

Нестойкость окрасок, образующихся в указанных выше реакциях, часто приводит к ошибкам при количественном определении фотометрическим методом. В связи с этим интересны исследования по усовершенствованию цветных реакций пиридоксина с солями диазония. (А.М.Алиев). Установлено, что соли диазония, образованные ароматическими аминами, способными к диазотированию (сульфаниловая кислота, сульфаниламидные препараты, эфиры п-аминобензойной кислоты и др.), в присутствии солей тяжелых металлов (цинка, ртути, таллия, меди, кадмия и др.) при определенном значении рН раствора образуют азокрасители, которые взаимодействуют с соответствующим ионом металла с образованием окрашенных металлокомплексов. При этом получается глубокое стойкое окрашивание.

Для пиридоксина, в частности, предложена реакция с применением стабилизированной хлоридом цинка соли диазония, образованной норсульфазолом при рН 6,5 – 7,0 в водно – спиртовой среде.

Химизм образования металлокомплекса пиридоксина с азокрасителем, по данным автора, представляется следующим образом:



В комплексообразовании участвует также азот пиридинового ядра, так как азокрасители, полученные в этих же условиях, без фенола не обладают металлосвязывающими свойствами. Эта реакция специфична лишь для группы витаминов В₆ и позволяет дифференцировать каждый витамин по различной окраске. Так, пиридоксина гидрохлорид образует стойкое красно-фиолетовое окрашивание, пиридоксамина дигидрохлорид – красное, пиридоксаль – желто – оранжевое.

В качестве комплексообразователя могут быть использованы ионы ртути (А. М. Алиев, А. Р. Онов). При этом вначале получают азокраситель пиридоксина, а затем его связывают с ионами ртути.

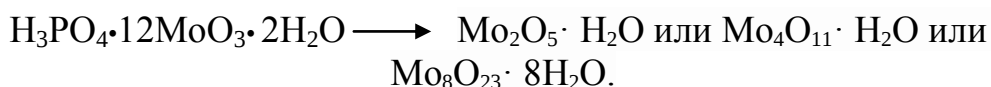
5. Действие общеалкалоидных реактивов и обнаружение хлорид-ионов

Из растворов пиридоксин легко осаждается фосфорновольфрамовой, кремневольфрамовой и серной кислотами, что обусловлено наличием третичного азота в его молекуле. Для идентификации можно использовать и другие общеалкалоидные реактивы и обнаружение хлорид-иона (реакцию пишем).

Фосфорно-молибденовая кислота (реактив Зонненштейна):



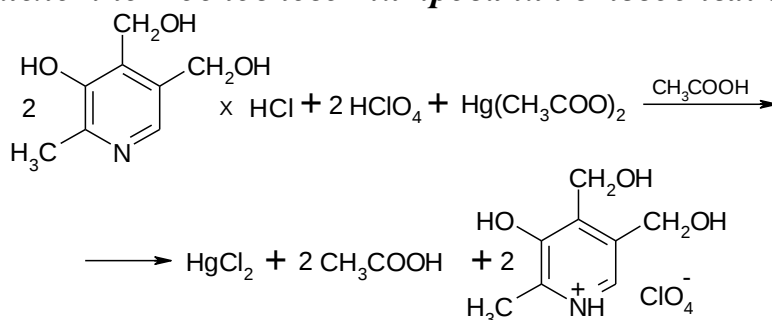
Реактив является одним из наиболее чувствительных на алкалоиды; дает аморфные осадки желтоватого цвета, которые вследствие восстановления молибденовой кислоты через некоторое время приобретают синее и зеленое окрашивание (молибденовая синь).



Количественное определение

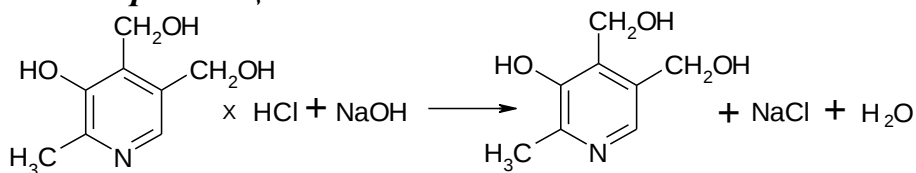
Для количественного определения пиридоксина гидрохлорида в препарате ГФ X рекомендует 2 метода:

1. Метод кислотно – основного титрования в неводных средах:



Индикатор – кристаллический фиолетовый

2. Метод нейтрализации по связанной соляной кислоте:

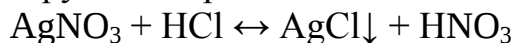


Индикатор – бромтимоловый синий.

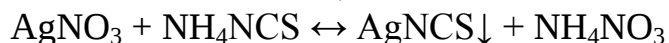
В фармацевтическом анализе возможны еще такие методы, как:

3. Обратное аргентометрическое титрование (метод Фольгарда).

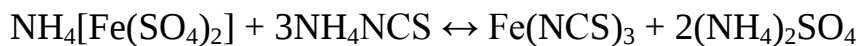
Для определения хлорид-ионов (солевая форма пиридоксина) используется обратное титрование. Суть определения состоит в том, что к анализируемому раствору прибавляют удвоенный минимальный, точно отмеренный объем *стандартного раствора серебра нитрата* (1-й рабочий раствор), который реагирует с хлорид-ионами:



Непрореагировавший остаток серебра нитрата оттитровывают вторым стандартным раствором *аммония тиоцианата* в присутствии индикатора железомонийных квасцов:



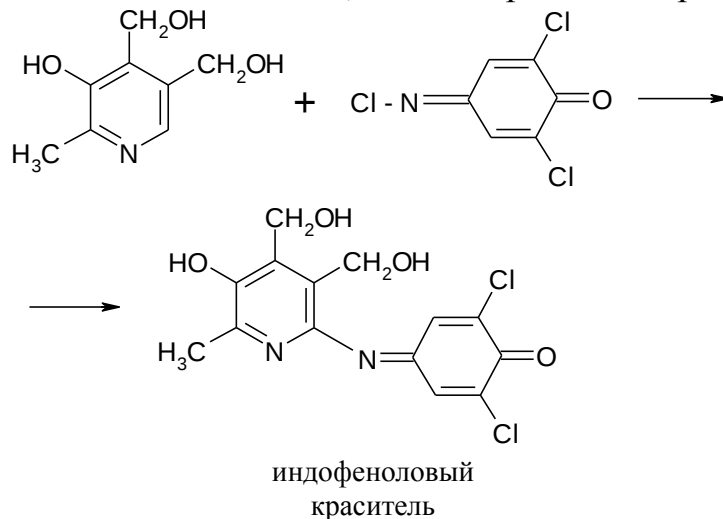
в конце титрования избыточная капля раствора NH_4NCS реагирует с индикатором:



и раствор окрашивается в красный цвет.

4. Фотометрический метод.

а) Метод основан на реакции образования индофенолового красителя при взаимодействии витамина с 2,6 – дихлорхинонхлоримидом.



При добавлении к препарату раствора FeCl_3 появляется красное окрашивание.

б) Метод основан на образовании металлокомплекса пиридоксина с азокрасителем. В качестве комплексообразователя могут быть использованы ионы ртути (А. М. Алиев, А. Р. Онов). При этом вначале получают азокраситель пиридоксина, а затем его связывают с ионами ртути, азосоставляющее – соль диазония норсульфазола (см. выше).

Хранение

Хранить препарат следует в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла в прохладном месте; таблетки и ампулы – в защищенном от света месте.

Применение

В лечебных целях пиридоксина гидрохлорид применяют при различных заболеваниях: при токсикозе беременности, при пеллагре (совместно с никотиновой кислотой) при различных видах паркинсонизма, при острых и хронических гепатитах и др. заболеваниях.

Назначают препарат внутрь, подкожно, внутримышечно или внутривенно. Выпускается в порошке, таблетках по 0,002 г, 0,005 г и по 0,01 г и ампулах по 1 мл 1% и 5% раствора.