

МФБГОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский
университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА И ПИПЕРИДИНА

Занятие 2
VIII семестр

Волгоград, 2021

Дисциплина

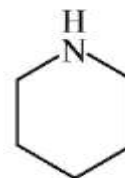
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

VIII СЕМЕСТР
ЗАНЯТИЕ № 2

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА

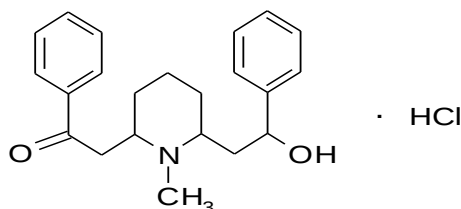
Пиперидин - структурный фрагмент ряда алкалоидов, например, анабазина и кониина. ЛС, производные пиперидина, проявляют холинолитическую (тригексифенидила гидрохлорид), анальгетическую (тримепиридин, фентанил), антидиарейную (лоперамид) и антигистаминную (кетотифен, лоратадин) фармакологическую активность (табл. 1)

Пиперидин – насыщенный шестичленный гетероцикл, содержащий атом азота: Гетероцикл пиперидина характеризуется более выраженными основными свойствами по сравнению с пиридином. Пиперидиновый азот придает основные свойства молекулам лекарственных веществ, что позволяет использовать их солевые формы, растворимые в воде.



Лекарственные средства - производные пиперидина: Лобелина гидрохлорид, цитизин, пахикарпин, фентанила цитрат.

ЛОБЕЛИНА ГИДРОХЛОРИД

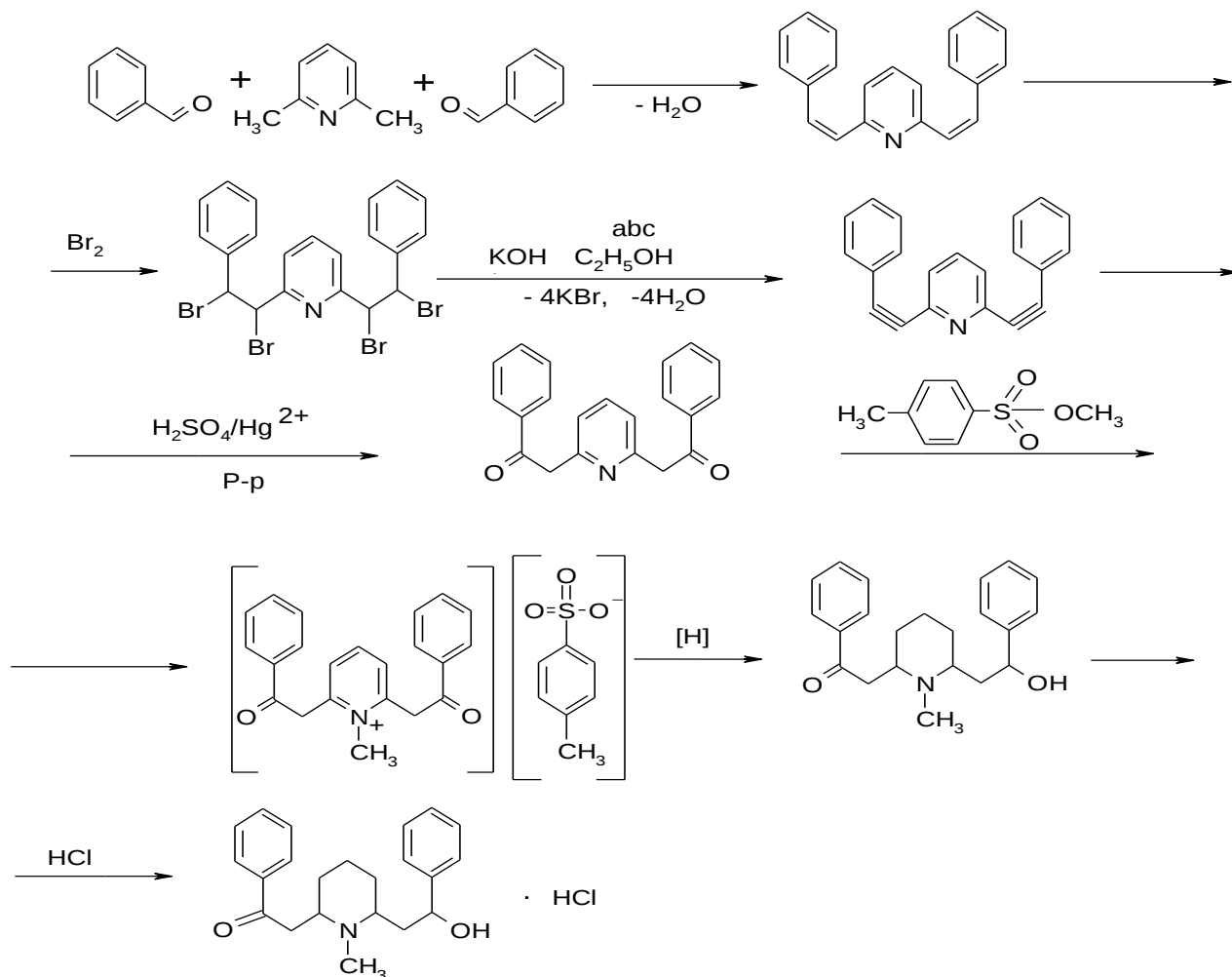


Лобелина гидрохлорид - Lobelini hydrochloridum - белый кристаллический порошок горького вкуса, без запаха, труднорастворимый в воде, растворим в спирте, хлороформе.

Получение:

Исходными для синтеза являются 2,6 - диметил-пиридин и бензальдегид, которые бромруются и дегидробромируются в щелочной

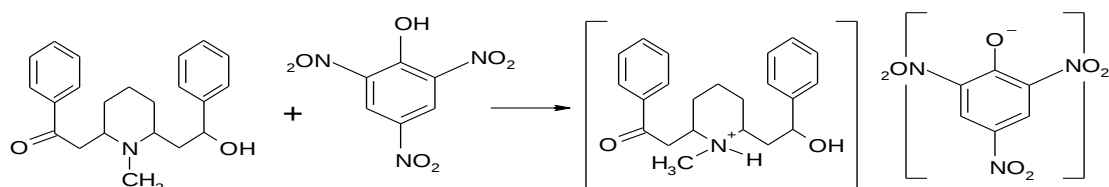
среде, далее окисляют раствором серной кислоты, метилирование с частичным восстановлением, и на последней стадии гидрохлорируют получая соль:



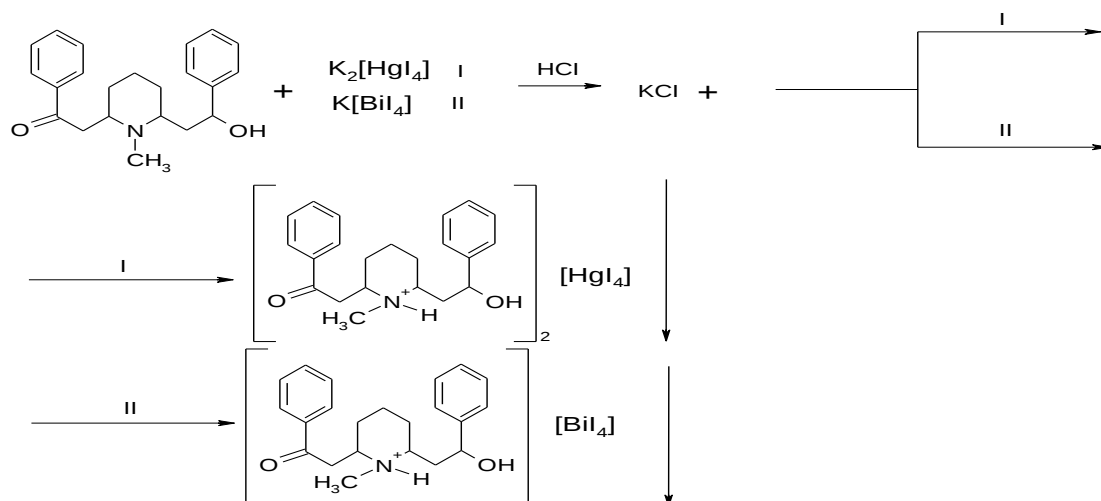
Подлинность

На лобелина гидрохлорид можно действовать общеалкалоидными реактивами:

1. Образование осадка желтого цвета при действии пикриновой кислоты:

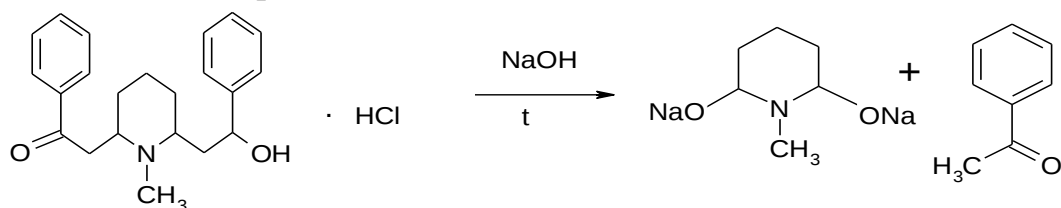


2. При действии реактива Бушарда – Вагнера, Майера (I) или Драгендорфа (II) в кислой среде выпадают белые осадки:



Специфические реакции:

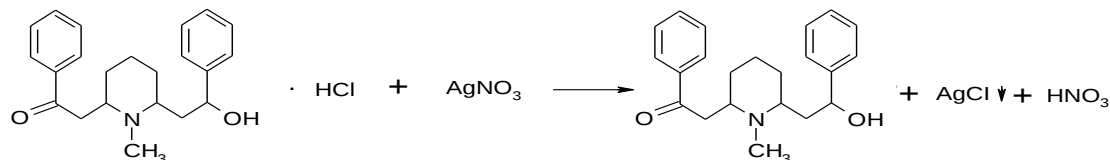
3. Щелочной гидролиз:



Ацетофенон

Ацетофенон в небольших концентрациях имеет приятный запах фиалок.

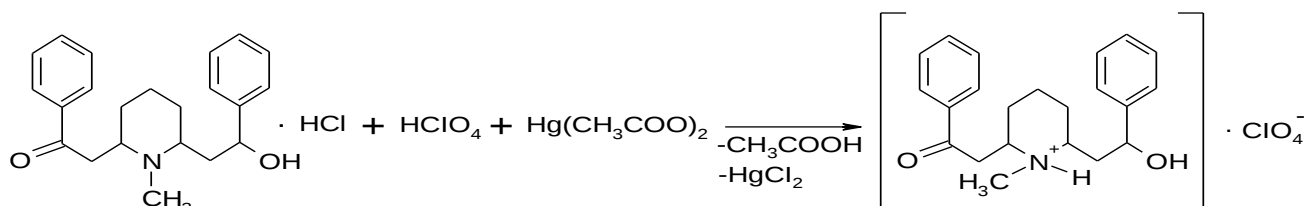
4. Обнаружение хлорид-иона:



Количественное определение:

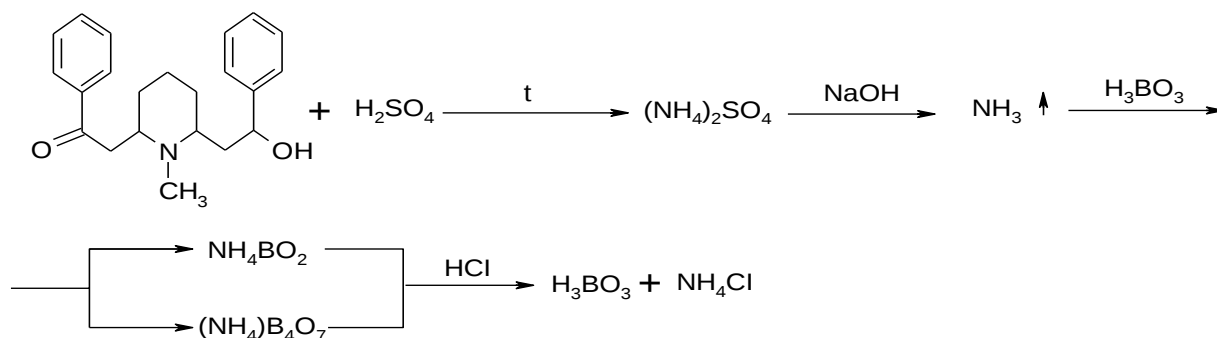
1. Неводное титрование (метод нейтрализации):

- рабочий раствор - хлорная кислота HClO_4 ;
- среда: в присутствии ацетата ртути (II);
- индикатор - кристаллический фиолетовый.



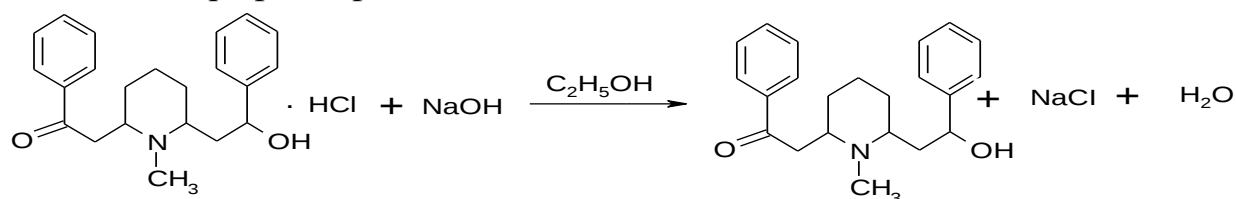
2. Метод Кьельдаля - определение органически связанного азота после минерализации:

- рабочий раствор 0,1н NaOH;
- индикатор: метиловый оранжевый + метиленовый красный.



3. Алкалиметрия:

- рабочий раствор - 0,1н NaOH;
- среда: раствор спирта или ацетона;
- индикатор: фенолфталеин.



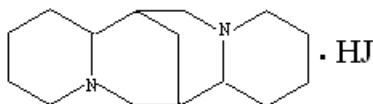
Применение:

Лобелина гидрохлорид применяют для стимуляции дыхания:

Рефлекторная остановка дыхания преимущественно при вдыхании раздражающих веществ, или отравлении окисью углерода; в послеоперационном периоде.

В качестве дополнительного средства для отвыкания от курения.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА - ПАХИКАРПИНА ГИДРОИОДИД

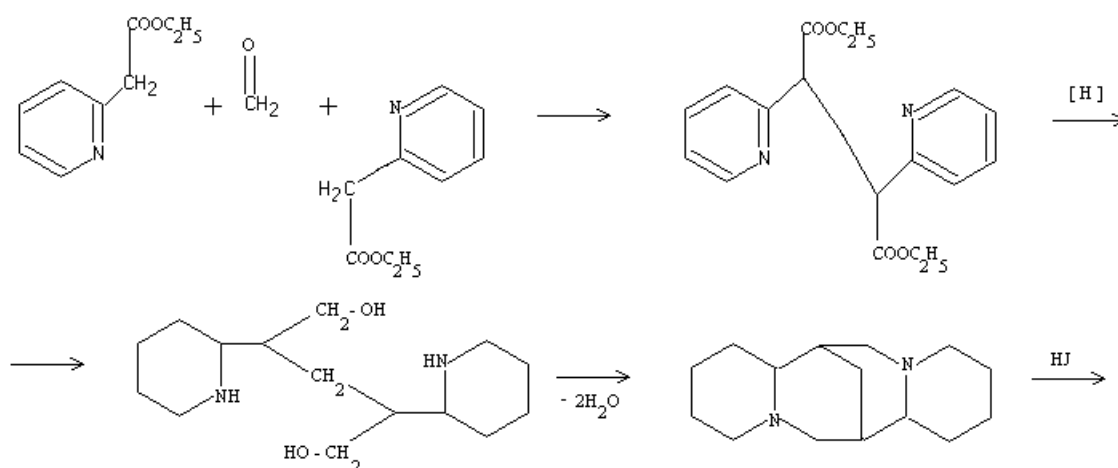


Pachycarpini Hydroiodatum

Пахикарпина гидроиодид – белый кристаллический порошок, температура плавления 233-236 °С. Легко растворим в хлороформе, растворим в спирте и воде, трудно растворим в эфире и ацетоне.

Получение:

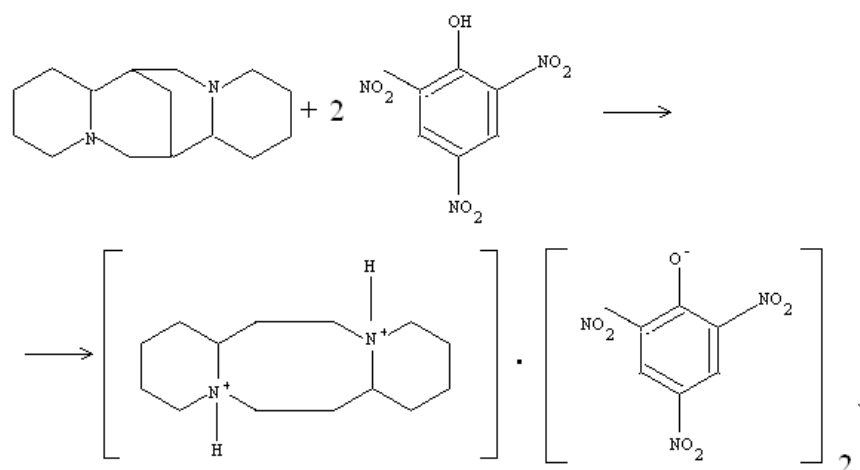
Исходным для синтеза является 2-пиридил этиловый эфир уксусной кислоты, который конденсируется с 1 молекулой формальдегида или йодистого метилена с последующим восстановлением водородом:



Пахикарпин в природе находится в наземных частях среднеазиатского растения софора толстоплодная, семейства бобовые.

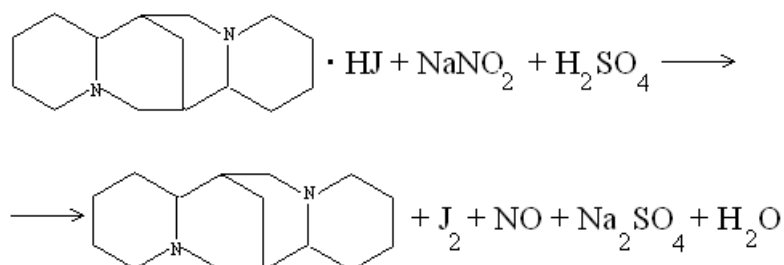
Подлинность:

1. Действие алкалоидных реактивов, например пикриновой кислоты спиртового раствора:



Выделившийся дипикрат – желтый осадок с Т плавления 206-208 °С.

2. Окисление гидройодида до свободного йода действием нитратом натрия в кислой среде. Выделившийся йод окрашивает хлороформный слой в фиолетовый цвет:

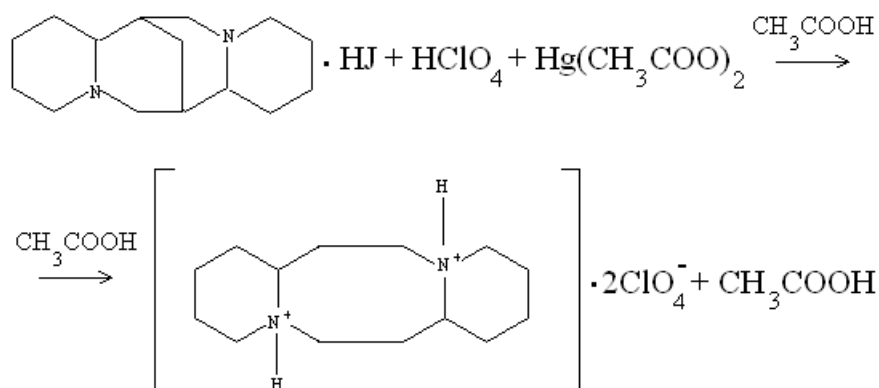


3. При действии нитропрусида натрия в щелочной среде образуется коричнево-красный осадок, растворимый в соляной кислоте.

Количественное определение:

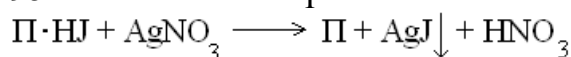
1. Неводное титрование.

- растворитель: ледяная уксусная кислота
- рабочий раствор: хлорная кислота
- индикатор: кристаллический фиолетовый
- в присутствии ацетата ртути:



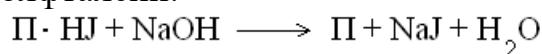
2. Аргентометрия – прямое титрование.

- рабочий раствор: нитрат серебра
- индикатор: эозинат натрия
- растворитель: 95% этиловый спирт:



3. Кислотно-основное титрование.

- растворитель: этанол
- рабочий раствор: спиртовой раствор натрия гидроксида
- индикатор: фенолфталеин:



Хранение:

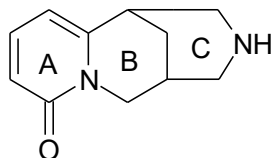
Список Б, в склянках оранжевого стекла без доступа света и влаги.

Применение:

Как средство стимуляции мускулатуры матки (для ускорения родовой деятельности) и как ганглиоблокирующее средство.

ЦИТИЗИН

Cytisinum



Цитизин встречается в многочисленных растениях семейства бобовых -*Leguminosae*. Впервые он был выделен из семян ракитника или, как его называют, «золотого дождя» (*Cytisus laburnum*), а также из семян термопсиса (*Thermopsis lanceolata*).

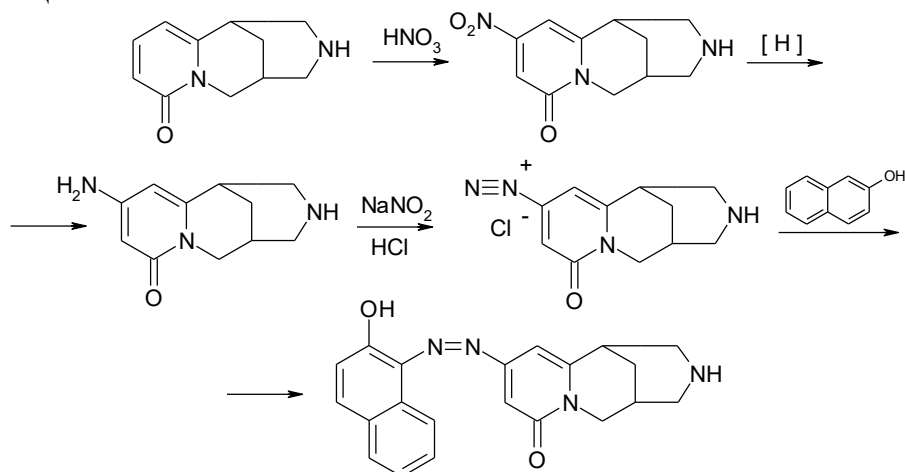
Цитизин (*Cytisinum*) представляет собой белый или слегка желтоватый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, спирте и хлороформе.

По химической структуре цитизин — сложная трициклическая система, включающая два пиперидиновых цикла (B, C).

Подлинность

1. Образование азокрасителя

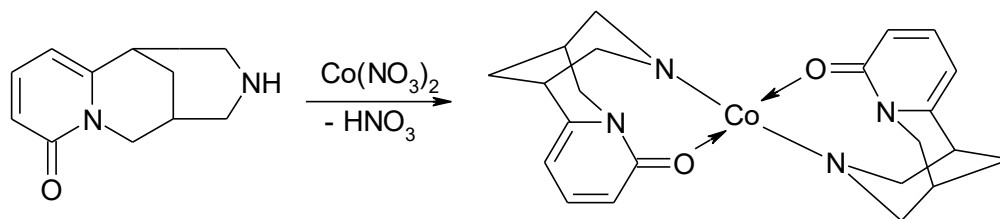
Цитизин способен нитроваться. Аминопроизводное, полученное восстановлением нитропроизводного, может диазотироваться. Это свойство цитизина указывает на наличие в его молекуле ароматического кольца (A). В кольце A имеется лактамная связь.



2. Образование солей тяжёлых металлов

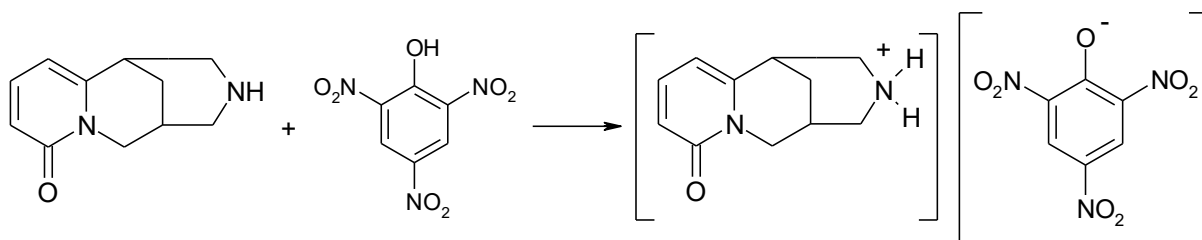
Подлинность цитизина определяется реакцией с раствором нитрата кобальта — образуется осадок голубовато-зеленого цвета. При добавлении

к препарату раствора хлорида окисного железа появляется красное окрашивание, исчезающее при добавлении воды.



3. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами

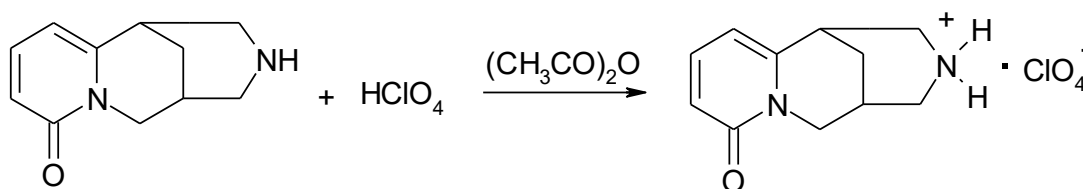
При действии общеалкалоидных реактивов в кислой среде вторичный азот присоединяет протон образуя четвертичный аммониевый катион. Например, цитизин, взаимодействуя с пикриновой кислотой образует пикрат – осадок жёлтого цвета, который имеет чёткую температуру плавления.



Количественное определение

1. Неводное титрование

Количественное содержание цитизина в препарате устанавливается методом нейтрализации. Как основание цитизин титруется кислотой по метиловому красному. Рабочим раствором является кислота хлорная. Среда – уксусный ангидрид, индикатор – кристаллический фиолетовый.



Применение

В медицинской практике применяется *цититон*, представляющий собой 0,15% водный раствор основания цитизина. Этот препарат впервые предложил для медицинского применения М. Д. Машковский.

Цититон (Cytitonum) представляет собой прозрачную бесцветную жидкость, имеющую щелочную реакцию на фенолфталеин. Реакции на подлинность и количественное определение проводятся так же, как и для цитизина.

Цититон, подобно лобелину, возбуждает дыхание, но действует гораздо активнее, чем лобелин. В отличие от лобелина он наряду с возбуждением дыхания повышает артериальное давление, что несколько ограничивает его применение. Вводится внутривенно и внутримышечно. Выпускается в ампулах по 1 мл 0,15% водного раствора цитизина. Цититон более стоек, чем лобелин, к свету и температуре.

Алкалоид в чистом кристаллическом виде, т. е. *цитизин*, очень ядовит и относится к списку А, а его препарат *цититон* – к списку Б.

Цитизин входит в состав таблеток «Табекс». Эти таблетки применяются, чтобы облегчить отвыкание от курения. Прием этих таблеток у курящих вызывает неприятное ощущение, что способствует более быстрому отвыканию от курения.