

ФБГОУ ВО  
«Волгоградский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации  
Кафедра фармацевтической, токсикологической  
химии, фармакогнозии и ботаники

---

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

# **Тропановые алкалоиды**

## **(часть 1)**

Занятие 3

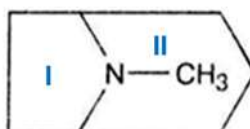
VIII семестр

Волгоград, 2025

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Тропановые алкалоиды - это класс бициклических алкалоидов и вторичных метаболитов, содержащих в своей химической структуре тропановое кольцо. Тропаны присутствуют в различных семействах растений, включая Solanaceae, Convolvulaceae, Proteaceae, Rhizophoraceae, Brassicaceae и Erythroxylaceae.

Тропан - это бициклическая система, состоящая из двух гетероциклических колец: пятичленного пирролидинового (I) и шестичленного пиперидинового (II).

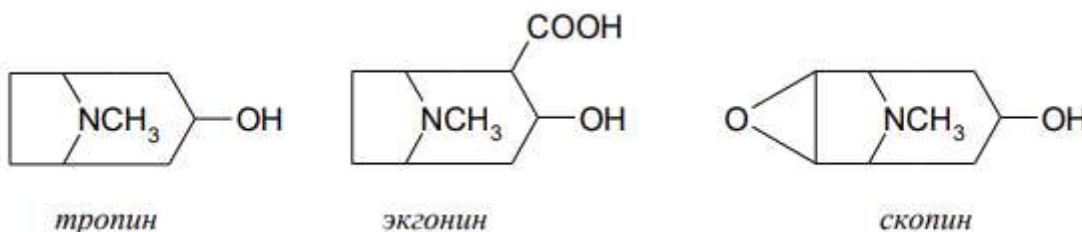


*тропан*

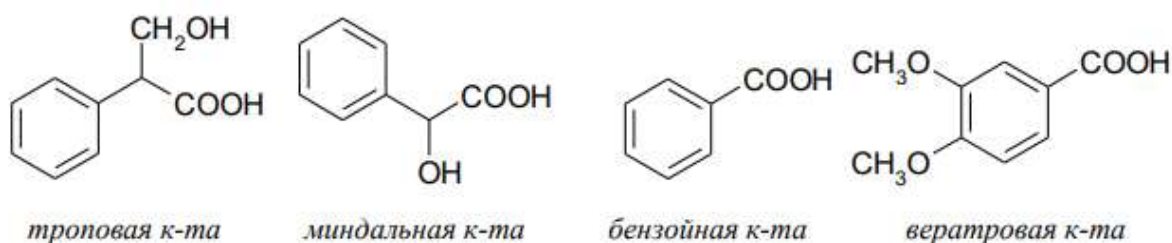
Тропановые алкалоиды представляют собой эфиры аминоспиртов и карбоновых кислот.

Аминоспирты обычно являются производными тропана, тропина (3-гидрокситропана), эггонина (3-гидрокси-2-карбокситропана), 3,7-дигидрокситропана, скопина (6,7-эпокситропина), телоидина (3,6,7-тригидрокситропана) и других. Из кислот в составе алкалоидов наиболее распространены тропиновая, миндальная, бензойная, вератровая (3,4-диметоксибензойная), изовалериановая,  $\alpha$ -метилмасляная, коричная и др.

Аминоспирты:



Кислоты:



Основными представителями тропановых алкалоидов являются рацемический атропин и его левовращающий изомер гиосциамин, скополамин, кокаин и его спутники труксиллины, циннамилкокаин.

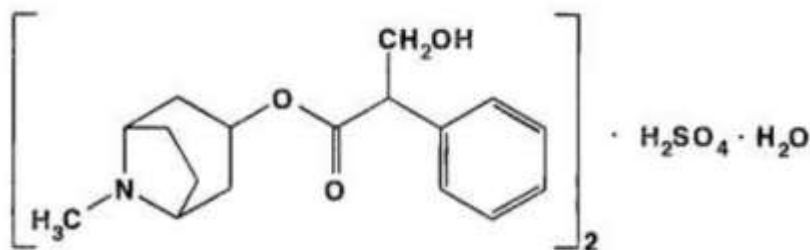
Препараты на основе тропана можно разделить на две группы:

производные тропина (группа атропина) и производные экгонина (группа кокаина).

**К группе атропина** относятся следующие препараты: атропина сульфат, гоматропина гидробромид, скополамина гидробромид, тропацин, тропафен, тровентол.

Гидрохлорид кокаина относится к **группе экгонина**.

## АТРОПИНА СУЛЬФАТ



**Атропин** - тропановый алкалоид, добываемый из красавки (*Atropa belladonna*), дурмана (*Datura stramonium*) и других растений семейства пасленовых (*Solanaceae*).

Он является вторичным метаболитом этих растений и служит лекарственным средством с широким спектром действия. Он является конкурентным антагонистом мускариновых ацетилхолиновых рецепторов. Его относят к антихолинергическим препаратам.

Будучи потенциально смертельно опасным, он получил свое название от имени Атропос, одной из трех богиней судьбы, которые, согласно греческой мифологии, решали, которому человеку пришло время умереть.

Атропин входит в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, который представляет собой перечень минимальных медицинских потребностей для базовой системы здравоохранения.

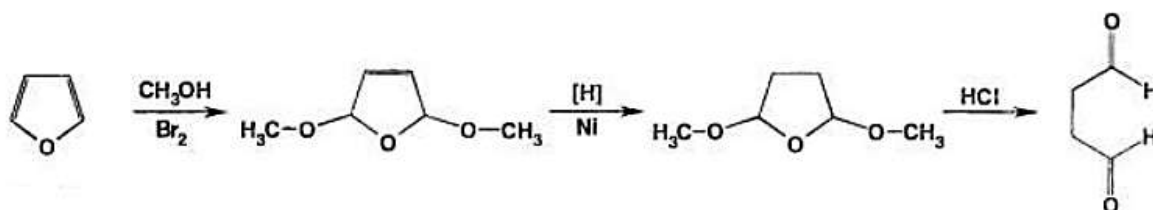
## Получение

### **Природные источники**

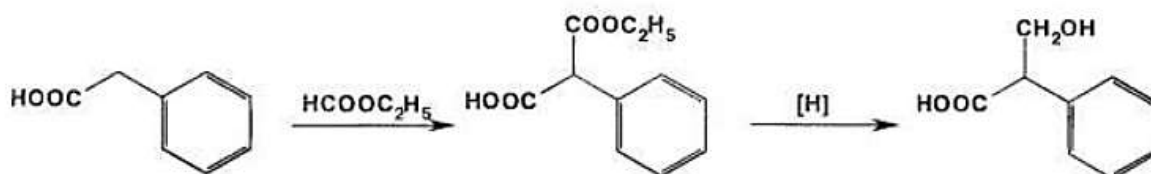
Атропин содержится во многих представителях семейства пасленовых (*Solanaceae*). Наиболее часто встречающиеся источники - *Atropa belladonna*, *Datura innoxia*, *D. metel* и *D. stramonium*. Другие источники включают представителей родов *Brugmansia* и *Hyoscyamus*. Род *Nicotiana* (включая табак, *N. tabacum*) также входит в семейство *Solanaceae*, но эти растения не содержат атропина или других тропановых алкалоидов.

## Современный промышленный синтез атропина.

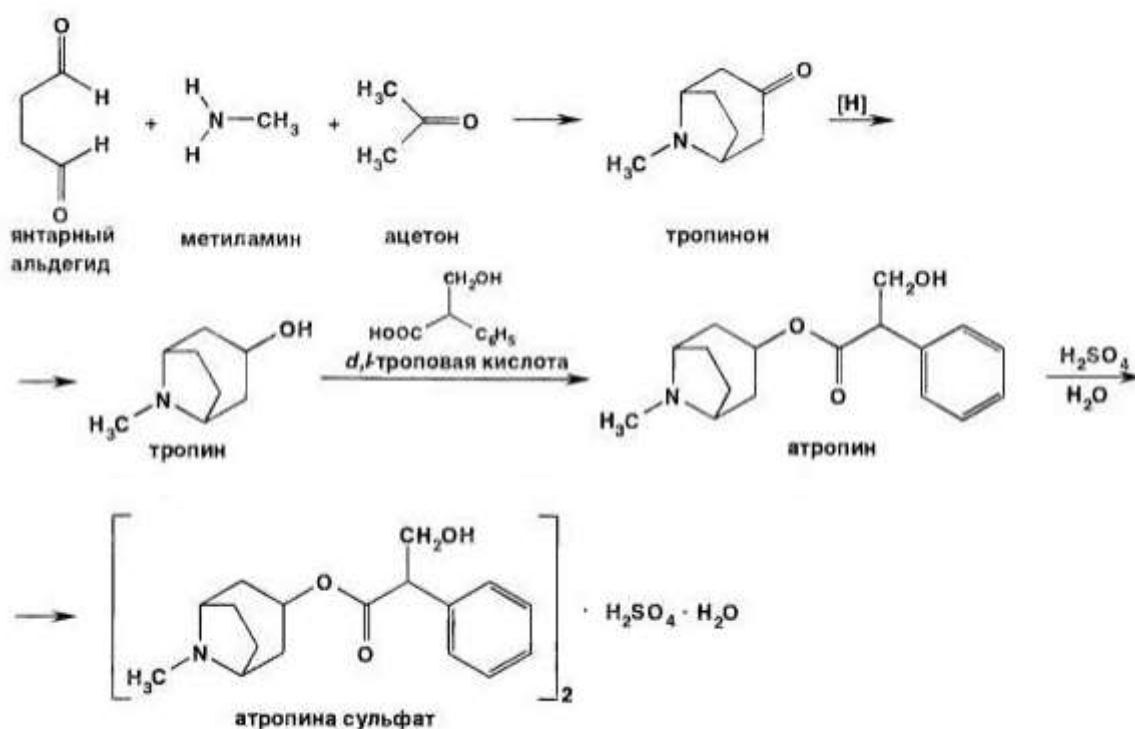
Источником для получения янтарного альдегида является фуран, который последовательно превращается в дигидро-, а затем в тетрагидропроизводное:



Троповую кислоту получают конденсацией этилформиата с фенилуксусной кислотой и последующим гидрированием полученного этилмалоната:



Конденсация:



## Физические свойства

Белый кристаллический или слегка комкующийся порошок без запаха, температура плавления атропина сульфата 188-194°C, удельное вращение не более  $-0,6^\circ$  (5% водный раствор в пробирке объемом 2 дм).

Очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле, практически нерастворим в хлороформе.

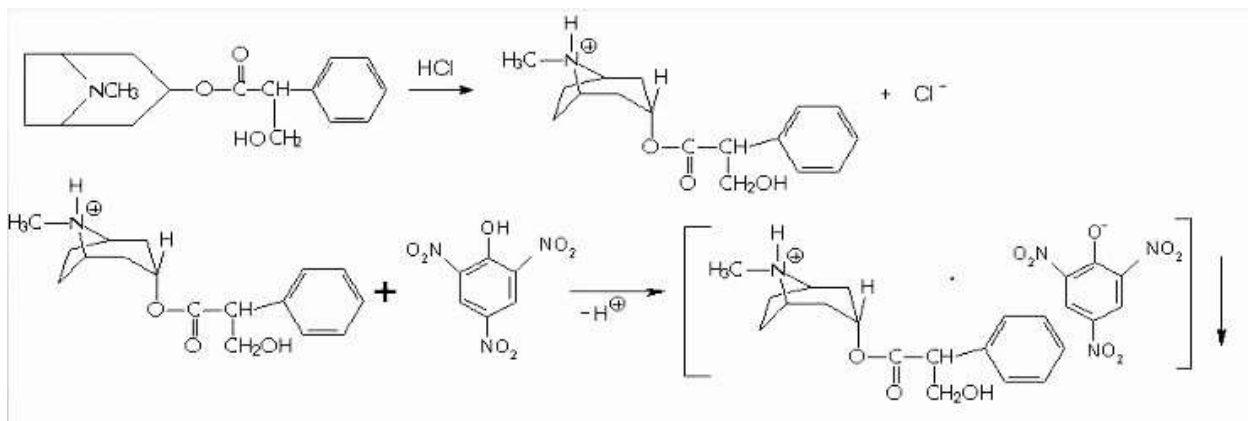
## Подлинность

### 1. ИК-спектроскопия

Инфракрасный спектр исследуемого образца атропина сульфата должен совпадать со спектром стандартного образца.

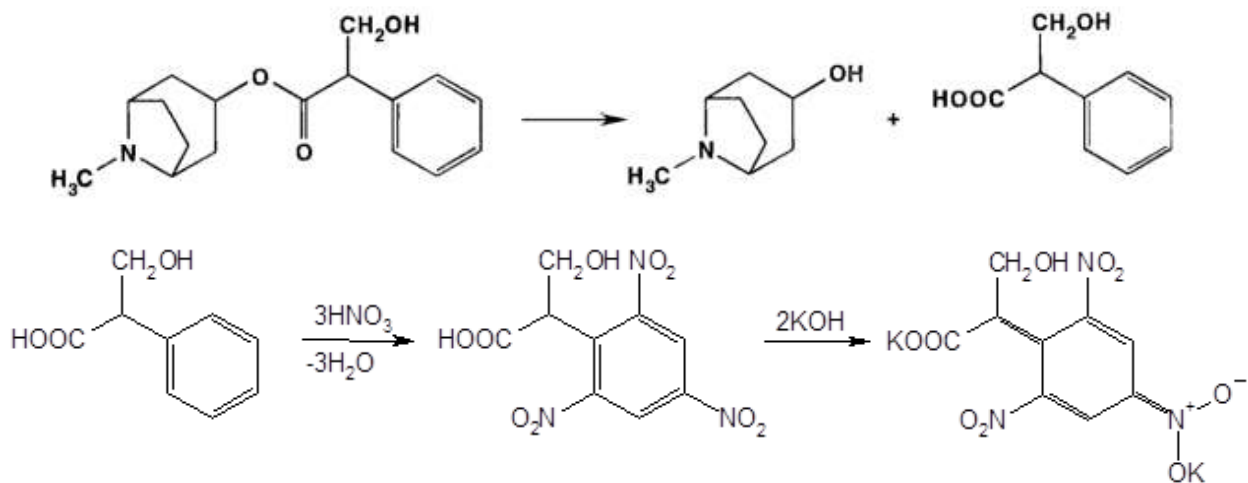
### 2. Взаимодействие с общеалкалоидными реагентами

Например, при взаимодействии с пикриновой кислотой образуется желтый кристаллический осадок.



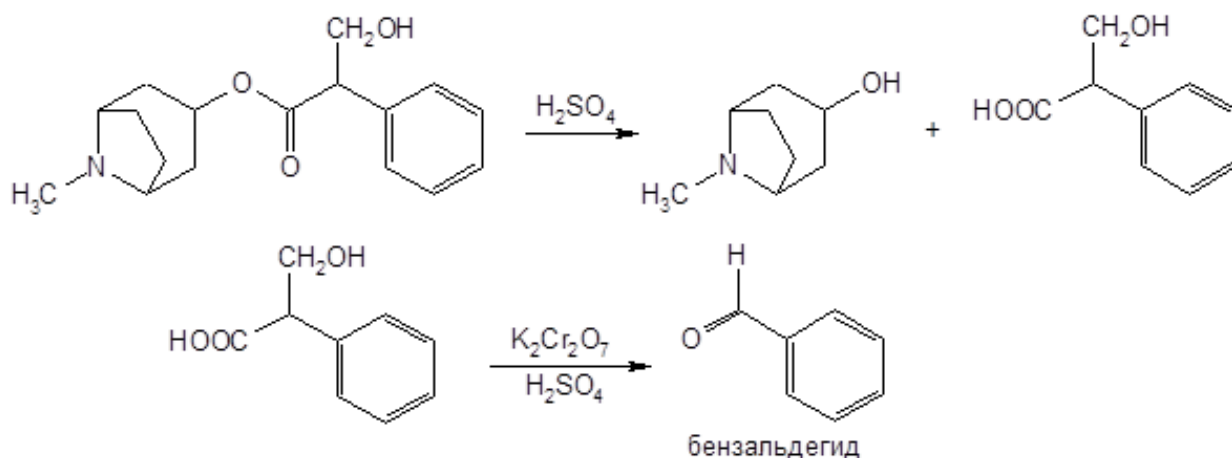
### 3. Реакция Витали-Морена

Реакция основана на гидролизе, нитровании и окислении выделившейся кислоты (при выпаривании с концентрированной азотной кислотой). При действии на остаток после выпаривания спиртовым раствором гидроксида калия и ацетона образуется соединение фиолетового цвета хиноидной структуры:



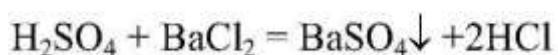
#### 4. Реакция образования бензальдегида

При нагревании основания атропина с раствором серной кислоты в присутствии кристалла дихромата калия появляется запах горького миндаля, обусловленный образованием бензальдегида:



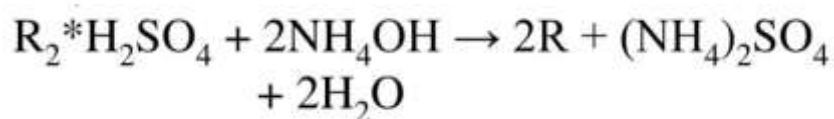
#### 5. Определение сульфатов

Образование белого осадка с хлоридом бария.



#### 6. Выделение основания атропина

Сульфат атропина можно определить по температуре плавления основания атропина, которое медленно высвобождается при добавлении аммиака. Кристаллы основания атропина, высушенные до постоянной массы, плавятся при 190°C с разложением.



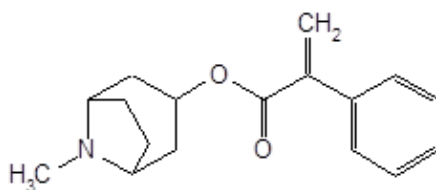
#### Доброкачественность

Отсутствие других алкалоидов и продуктов распада в фармацевтической субстанции атропина сульфата определяется методом ТСХ.

Апоатропин является недопустимой примесью в фармацевтической субстанции тропанового алкалоида.

Присутствие апоатропина можно определить следующим образом: к водному раствору атропина сульфата добавляют раствор аммиака и энергично встряхивают: легкая опалесценция допустима, а быстрое помутнение или выпадение осадка недопустимо.

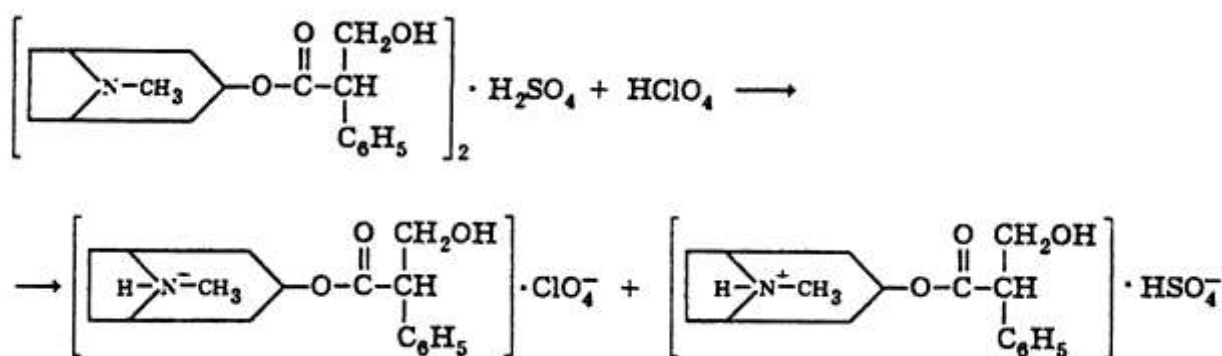
Присутствие апоатропина в безводном атропина сульфате определяется спектрофотометрически.



## Количественное определение

### 1. Неводное титрование

Атропина сульфат растворяют в безводной уксусной кислоте. Титруют 0,1 моль/л раствором  $\text{HClO}_4$ . Конец титрования определяют потенциометрически.



### 2. Кислотно-основное титрование в водно-спиртовой среде

Титруют раствором щелочи (напишите реакцию)

### 3. Фотоколориметрия

### 4. Фотонепелометрия

## Хранение

Хранят в плотно закрытой таре вдали от света и влаги.

## Медицинское применение

### Офтальмологическое применение

Атропин используется для местного применения чтобы временно парализовать аккомодационный рефлекс, и как мидриатик для расширения зрачка.

### Реанимация

Инъекции атропина используются для лечения брадикардии, асистолии и беспульсовой электрической активности (БЭА) при остановке сердца.

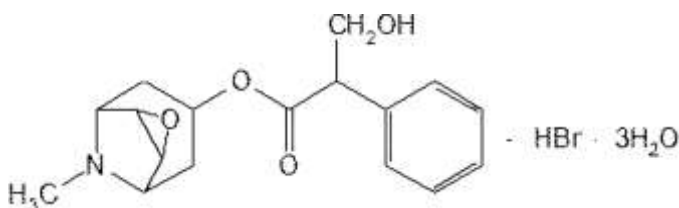
#### *Секреция и сужение бронхов*

Атропин действует на парасимпатическую нервную систему подавляя слюнные, потовые и слизистые железы. Это может быть полезно при лечении гипергидроза. Атропин применяется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазме, холецистите, желчнокаменной болезни, желчекаменной болезни, спазмах кишечника и мочевыводящих путей, бронхиальной астме, для уменьшения секреции слюнных, желудочных и бронхиальных желез.

#### *Лечение отравления фосфорорганическими соединениями*

Атропин не является фактическим антидотом при отравлении фосфорорганическими соединениями. Однако, блокируя действие ацетилхолина на мускариновые рецепторы, атропин также служит средством лечения отравлений фосфорорганическими инсектицидами и нервно-паралитическими газами.

### **СКОПОЛАМИНА ГИДРОБРОМИД**



#### **Получение**

Спрос на скополамина гидробромид полностью удовлетворяется за счет его производства из растительного сырья, в частности из семян дурмана индийского - *Datura innoxia* Mill (семейство пасленовые).

#### **Физические свойства**

Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок. Температура плавления 193-197° С. Удельное вращение от -24 до -27° (5% водный раствор).

Легко растворим в воде и этаноле, очень слабо растворим в хлороформе.



## **Подлинность**

### **1. ИК-спектроскопия**

Инфракрасный спектр исследуемого образца должен совпадать со спектром стандартного образца.

### **2. Взаимодействие с общеалкалоидными реагентами**

Например, при взаимодействии с пикриновой кислотой образуется желтый кристаллический осадок.

### **3. Реакция Витали-Мориена**

Реакция основана на гидролизе, нитровании и окислении выделившихся кислоты (при выпаривании с концентрированной азотной кислотой). При действии на остаток после выпаривания спиртовым раствором гидроксида калия и ацетона образуется соединение фиолетового цвета хиноидного строения.

### **4. Реакция образования бензальдегида**

При нагревании основания скополамина с раствором серной кислоты в присутствии кристалла дихромата калия появляется запах горького миндаля, обусловленный образованием бензальдегида.

### **5. Выделение основания скополамина**

Бромид скополамина можно определить по температуре плавления основания скополамина, которое медленно выделяется при добавлении аммиака. Кристаллы основания, высушенные до постоянной массы, плавятся при 192-196°C.

### **6. Обнаружение бромидов**

а) с помощью раствора нитрата серебра.

б) после окисления и экстракции  $\text{Br}_2$  хлороформом. Хлороформный слой окрашивается в жёлто-коричневый цвет.

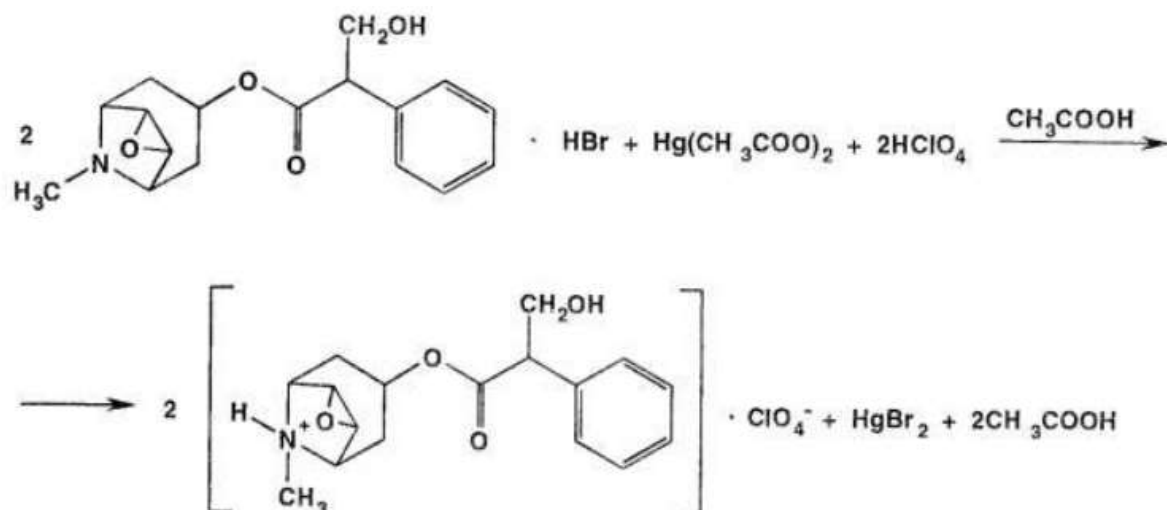
## **Доброкачественность**

Проводят испытания на определение прозрачности и цветности раствора, кислотности и щелочности, отсутствие примесей, таких как апоскополамин и апоатропин, а также остаток после высушивания.

## **Количественное определение**

### **1. Неводное титрование**

Проводят в среде уксусного ангидрида и уксусной кислоты, титрант - 0,1 моль/л раствор  $\text{HClO}_4$ . Конец титрования определяют потенциометрически.



## 2. Кисотно-основное титрование в водно-спиртовой среде

Титруют раствором щелочи.

### Хранение

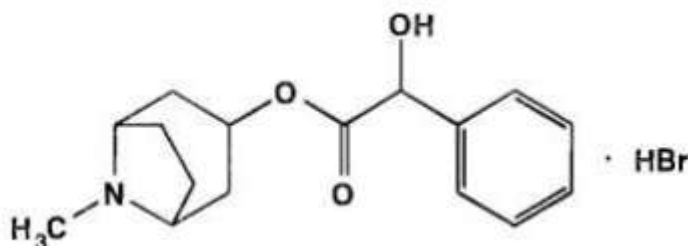
Хранят в плотно закрытой таре вдали от света и влаги.

### Медицинское применение

M-холиноблокатор, обладает противорвотным, седативным и спазмолитическим действием. Применяется при паркинсонизме, болезни Меньера, двигательном и психическом беспокойстве, премедикации, гиперсаливации, рвоте. Для расширения зрачка в диагностических целях (в том числе при осмотре глазного дна, определении истинной рефракции глаза), при воспалительных заболеваниях глаз (в том числе ирите, иридоциклите, кератите), травмах глаза. Используют для профилактики морской и воздушной болезни.

## СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ (ПО ДЕЙСТВИЮ) АТРОПИНА

### ГОМАТРОПИНА ГИДРОБРОМИД



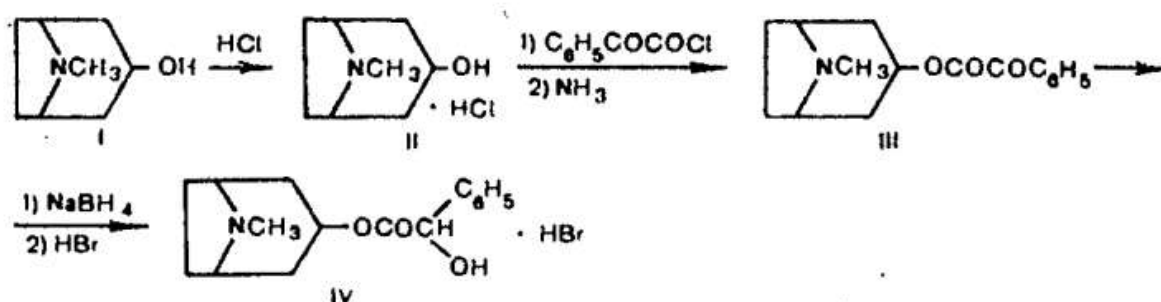
## Получение

Получают из тропина, предварительно полученного гидролизом суммы тропановых алкалоидов, выделенных из растительного сырья.

Существует два метода синтеза гоматропина гидробромида, пригодных для промышленного производства:

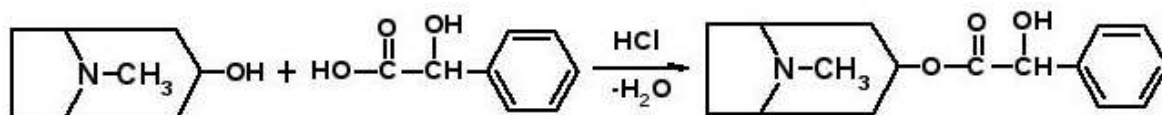
### 1 метод

Тропин (I) превращают в гидрохлорид (II), а последний обрабатывают хлоргидридом бензилглиоксиловой кислоты. Полученный тропиновый эфир бензилглиоксиловой кислоты (III) восстанавливают боргидридом натрия и превращают в гидробромид гоматропина (IV) путем обработки соляной кислотой.



### 2 метод

Метод, основанный на этерификации тропина и миндальной кислоты в присутствии минеральных кислот:



В этом методе поток сухого хлористого водорода пропускают через расплав тропина (I) и миндальной кислоты (V) и полученный гидрохлорид гоматропина превращают с помощью основания в гидробромид (IV).

## Физические свойства

Белый кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде, трудно - в спирте.

## Подлинность

### 1. ИК-спектрофотометрия

ИК-спектры испытуемого и стандартного образцов должны совпадать.

2. ***В отличие от атропина, он не дает реакции Витали-Морина и не осаждается танином. !!!***

3. ***Выделение основания гоматропина***

При действии щелочного раствора образуется белый осадок основания гоматропина, который растворяется в избытке реактива.

4. ***Взаимодействие с раствором йода и другими общеалкалоидными реактивами.***

При добавлении раствора йода к препарату образуется коричневый осадок.

5. ***Реакция с дихлоридом ртути***

Раствор аммиака осаждает основание гоматропина, которое экстрагируется хлороформом. К остатку добавляют раствор дихлорида ртути, который становится желтым, а затем кирпично-красным.

Эта реакция отличает гоматропин от большинства алкалоидов, за исключением атропина и скополамина.

6. ***Обнаружение бромида***

а) с помощью раствора нитрата серебра.

б) после окисления и экстракции  $\text{Br}_2$  хлороформом. Хлороформный слой окрашивается в жёлто-коричневый цвет.

### **Доброкачественность**

Для оценки чистоты вещества контролируют цветность и прозрачность водного раствора гоматропина гидробромида, pH водного раствора (от 5,0 до 6,5), содержание сопутствующих примесей (ВЭЖХ), потери в массе при высушивании, сульфатную золу.

### **Количественное определение**

1. ***Кислотно-основное титрование***

Титрант - 0,1М раствор NaOH. Конец титрования устанавливается потенциометрически.

2. ***Неводное титрование***

Титрант - раствор хлорной кислоты, индикатор - кристаллический фиолетовый, препарат растворяют в безводной уксусной кислоте. Определение проводят в присутствии ацетата ртути.

### **Хранение**

В хорошо закупоренных склянках, в защищенном от света месте.

### **Медицинское применение**

Гоматропина гидробромид применяется в офтальмологии в виде 0,25-1,0 % водных растворов для расширения зрачка и как средство, вызывающее паралич аккомодации (при исследовании глазного дна).