

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ПУРИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ

ДИПРОФИЛЛИН, КСАНТИНОЛА НИКОТИНАТ,
ПЕНТОКСИФИЛЛИН

VIII семестр
Занятие 14

Волгоград, 2025

Дисциплина
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
VIII СЕМЕСТР

ЗАНЯТИЕ № 14

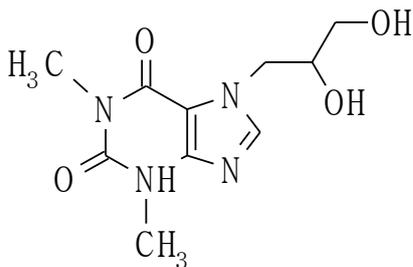
ПУРИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ

ДИПРОФИЛЛИН, КСАНТИНОЛА НИКОТИНАТ,
ПЕНТОКСИФИЛЛИН

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Общая характеристика пуриновых алкалоидов – синтетических производных ксантина. Применение.
2. 7-замещенные теофиллина – дипрофиллин. Синтез, фармацевтический анализ.
3. Двойная соль производного ксантина – ксантинола никотинат. Синтез, фармацевтический анализ.
4. 1-замещенные ксантина – пентоксифиллин. Синтез, фармацевтический анализ.

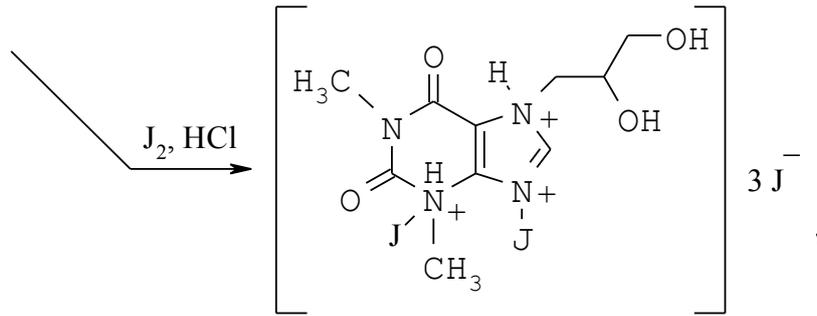
Дипрофиллин
Diprophyllin



белый, мелкокристаллический порошок. Т плавления 158 – 163° С. Дипрофиллин медленно растворим в воде, растворим в этаноле при кипячении, практически нерастворим в хлороформе и ацетоне.

Получение:

Исходным для синтеза является теофиллин, который получают из 8-метилкофеина. Его хлорируют до образования тетрахлорпроизводного с последующим гидролизом до теофиллина, а далее действием хлорпропандиолом-2,3 получают дипрофиллин:



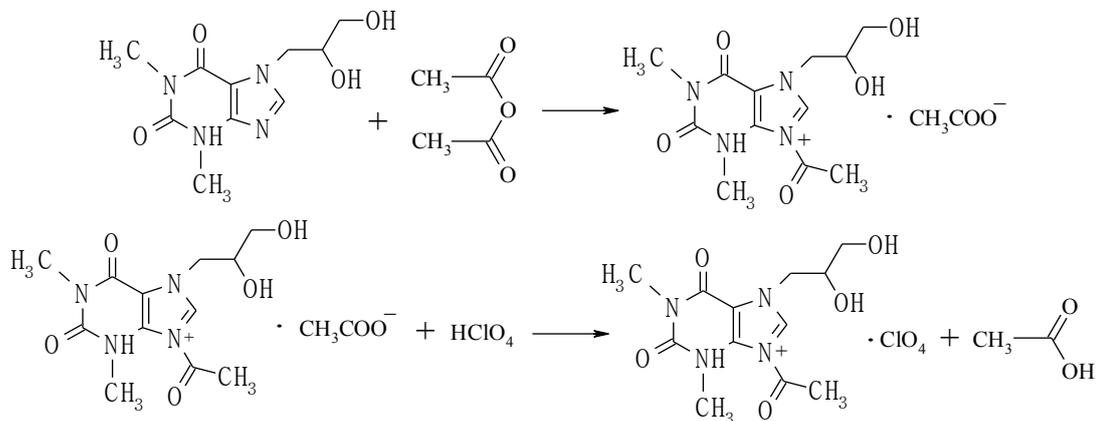
3. **Дипрофиллин при кипячении** с раствором гидроксида натрия выделяет аммиак, который обнаруживают по запаху или по посинению мокрой красной лакмусовой бумаги.

4. **Дипрофиллин при нагревании** с гидросульфатом калия в пробирке, накрытой красной лакмусовой бумагой, смоченной раствором нитропруссиды натрия и каплей пиперидина, на бумаге появляется синее пятно, которое переходит в розовое после добавления 2-3 капель гидроксида натрия.

Количественное определение:

1. Титрование в неводной среде

- растворитель: смесь хлороформа и уксусного ангидрида;
- рабочий раствор: хлорная кислота $HClO_4$;
- индикатор: кристаллический фиолетовый:

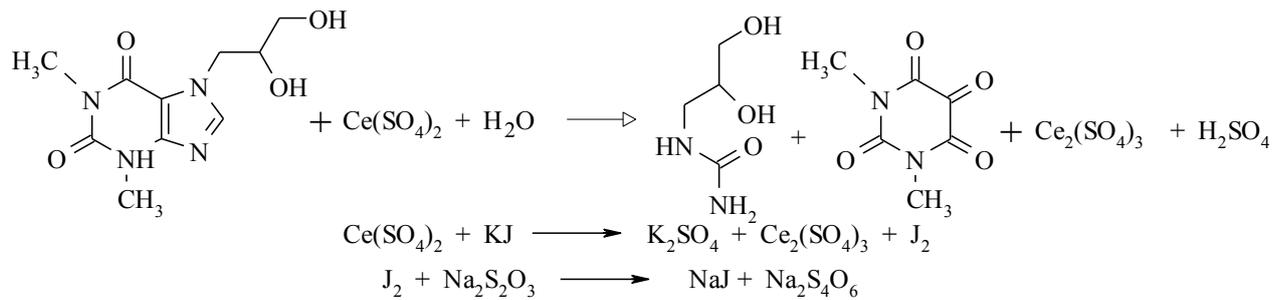


2. Цериметрический метод:

Раствор сульфата церия окисляет дипрофиллин до 1,3-диметилаллоксана, а его избыток оттитровывается иодометрически после добавления 10% раствора иодида калия и хлороформа.

Титрант – тиосульфат натрия.

Индикатор – крахмал:



3. Спектрофотометрический метод

Подлинность пуриновых алкалоидов подтверждают УФ-спектром раствора дипрофиллина в водном растворе, который имеет максимум поглощения при 273 нм.

Хранение:

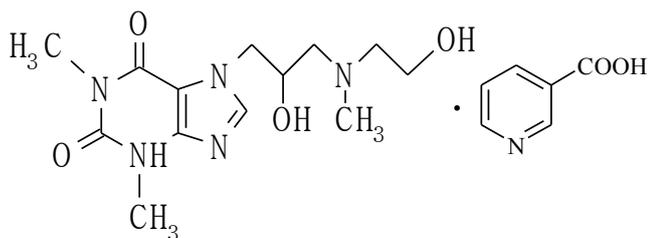
Список Б. В хорошо закупоренной таре, в тёмном, прохладном месте.

Применение:

Дипрофиллин назначают при спазмах коронарных сосудов, сердечной и бронхиальной астме, гипертонической болезни. Вводят внутрь, внутримышечно, внутривенно.

Ксантинола никотинат

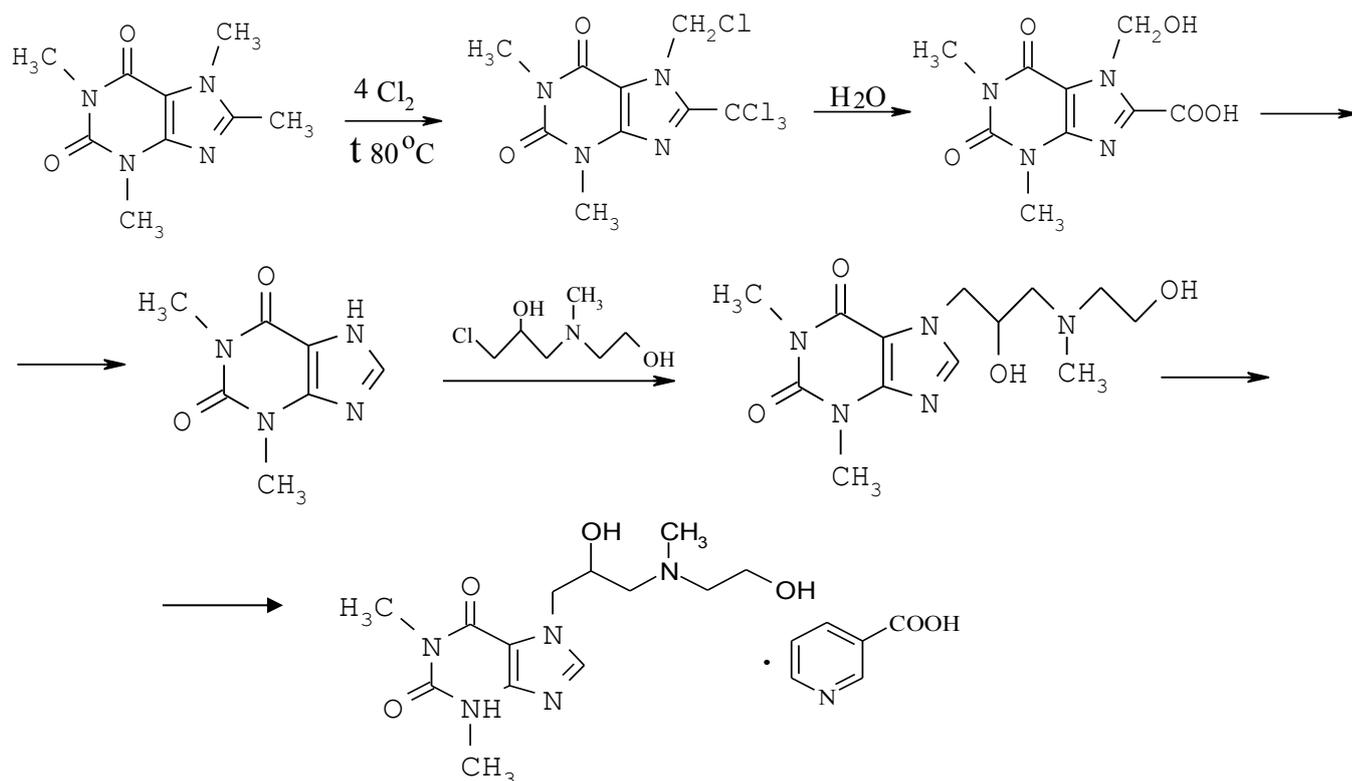
Xantinoli nicotinas –



белый, мелкокристаллический порошок без запаха. Т плавления 180 – 186° С. Легко растворим в воде, мало растворим в этаноле, практически нерастворим в хлороформе и ацетоне.

Получение:

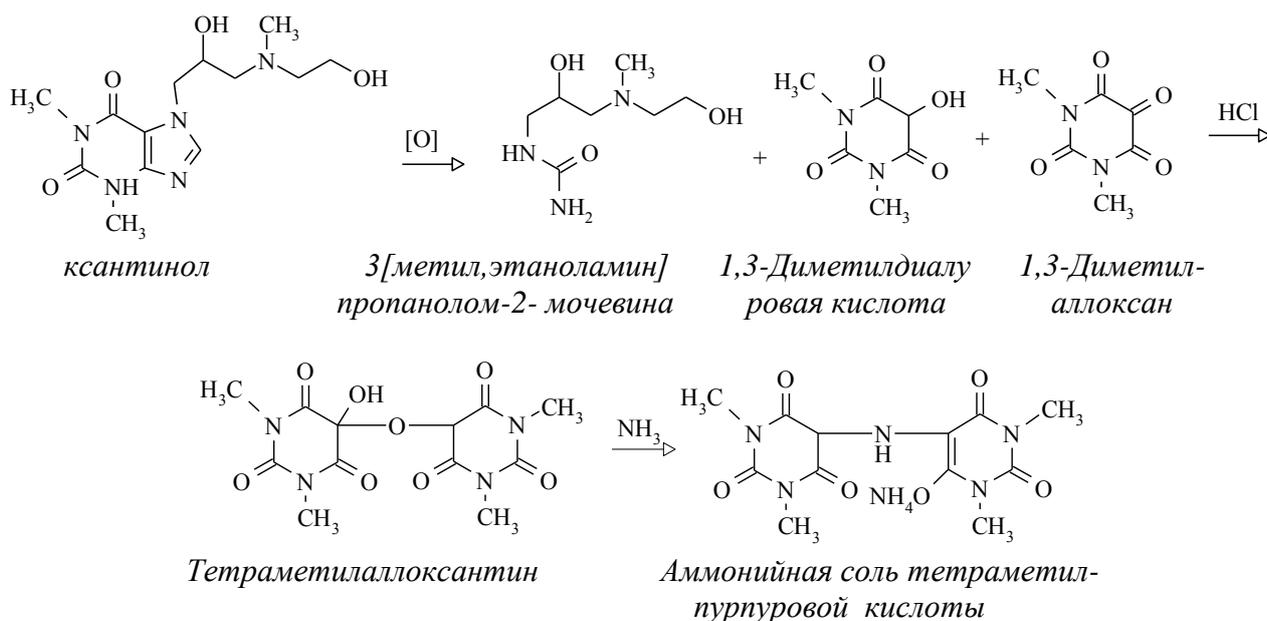
Исходным для синтеза является теофиллин, который получают из 8-метилкофеина. Его хлорируют до образования тетрахлорпроизводного с последующим гидролизом до теофиллина, а далее действием 1-хлор3[метил,этаноламин]пропанолом-2 и никотиновой кислотой получают ксантинола никотинат.



Подлинность:

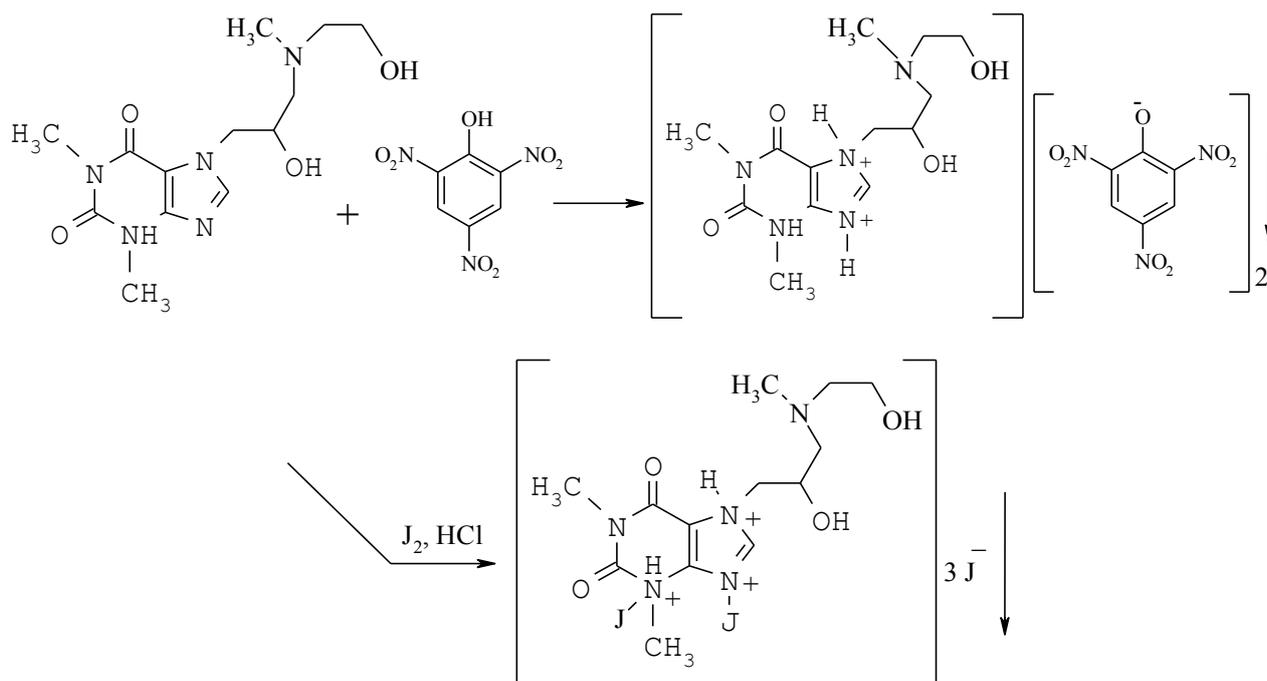
1. Мурексидная проба.

Реакцией подлинности ксантинола никотината является *мурексидная проба*. Она основана на разрушении молекулы пурина при нагревании с окислителем в присутствии избытка раствора аммиака приобретают пурпурно-красное окрашивание. Окраска обусловлена появлением аммонийной соли тетраметилпур-пуровой кислоты:



2. Действие общеалкалоидных реактивов,

например пикриновой кислоты или раствора йода в кислой среде:

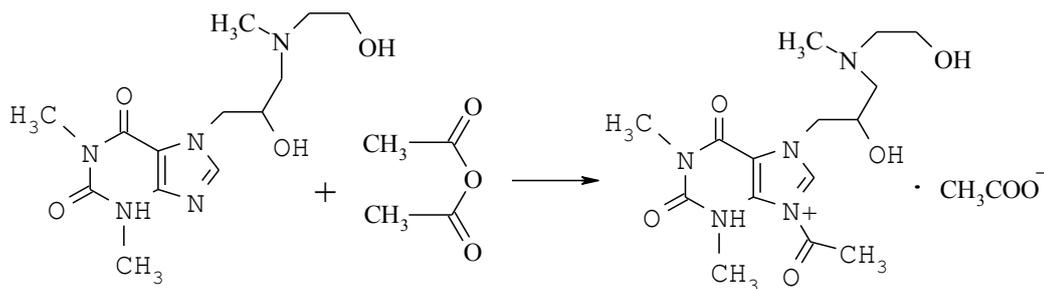


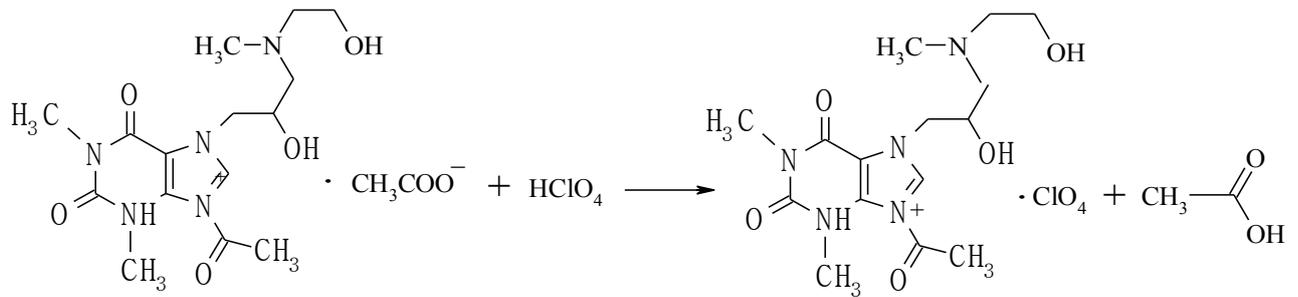
3. **Ксантинола никотинат при кипячении** с раствором гидроксида натрия выделяет аммиак, который обнаруживают по запаху или по посинению мокрой красной лакмусовой бумаги.
4. **Ксантинола никотинат при нагревании** с гидросульфатом калия в пробирке, накрытой красной лакмусовой бумагой, смоченной раствором нитропрусида натрия и каплей пиперидина, на бумаге появляется синее пятно, которое переходит в розовое после добавления 2-3 капель гидроксида натрия.
5. **ТСХ:** Наличие кислоты никотиновой устанавливают методом тонкослойной хроматографии в сравнении со свидетелем. Элюэнт – бутано-метанол-раствор аммиака-хлороформ 8:9:6:14.

Количественное определение:

1. Титрование в неводной среде

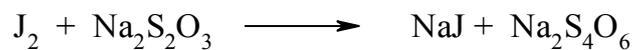
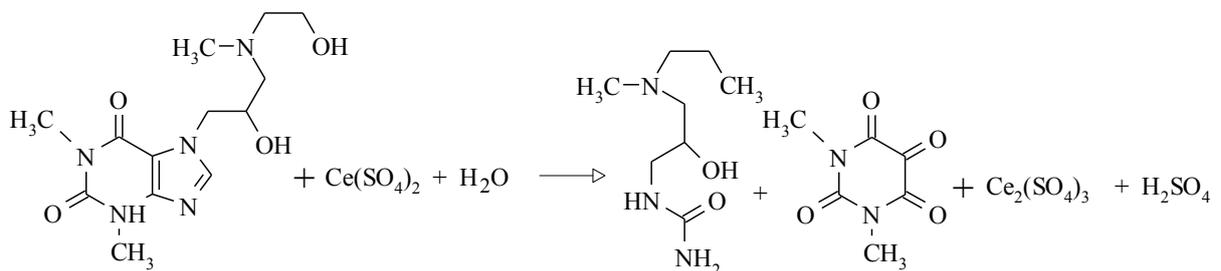
- растворитель: смесь хлороформа и уксусного ангидрида;
- рабочий раствор: хлорная кислота $HClO_4$; индикатор: кристаллический фиолетовый:





2. Цериметрический метод:

Раствор сульфата церия окисляет ксантинол до 3-метилаллоксана, а его избыток оттитровывается иодометрически после добавления 10% раствора иодида калия и хлороформа. Титрант – тиосульфат натрия, индикатор – крахмал:



3. Спектрофотометрический метод.

Подлинность пуриновых алкалоидов подтверждают УФ-спектром раствора дипрофиллина в водном растворе, который имеет максимум поглощения при 273 нм.

Хранение: Список Б. В хорошо закупоренной таре, в тёмном, прохладном месте.

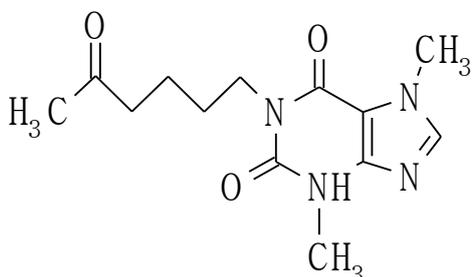
Применение:

Ксантинола никотинат является средством, улучшающим периферическое и церебральное кровообращение. В составе комплексной терапии при лечении облитерирующего атеросклероза и эндартериита сосудов нижних конечностей: диабетической ангиопатии; ретинопатии; острого тромбоза поверхностных и глубоких вен; посттромбофлебитического синдрома; трофических язв нижних конечностей; пролежней; синдром Меньера; дерматозов, связанных с расстройством трофики сосудистого характера; острого нарушения мозгового кровообращения.

Выпускают в виде таблеток и растворов для инъекций.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

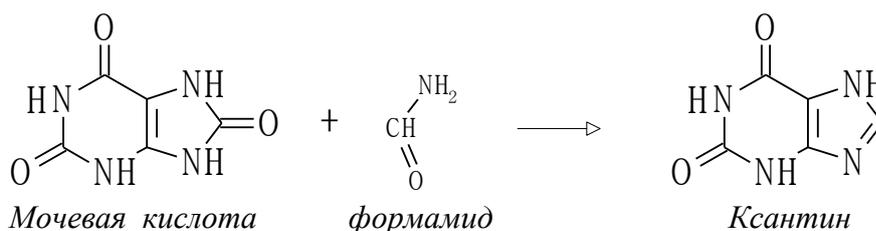
Pentoxiphylline



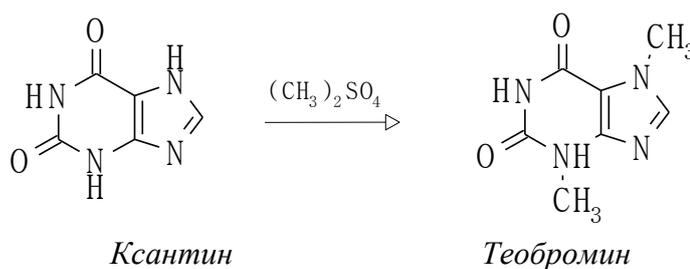
белый или слегка желтоватый, мелкокристаллический порошок практически без запаха. Т плавления 103 – 106 °С. Умеренно растворим в воде и в этаноле, легко растворим в хлороформе и ацетоне.

Получение:

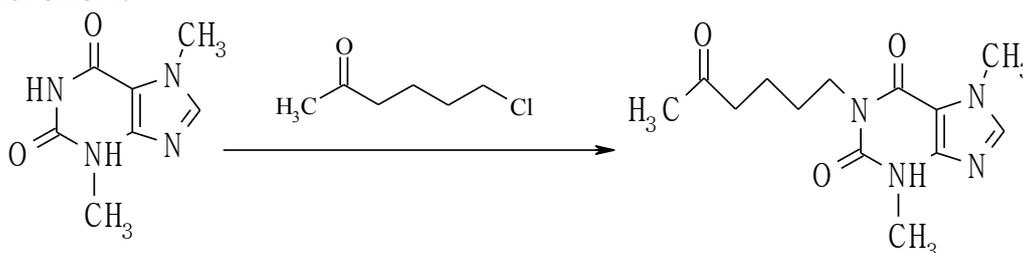
Пентоксифиллин получают из теобромина, для синтеза которого исходным сырьем является мочевая кислота, которую предварительно синтезируют или извлекают водой из экскрементов птиц (гуано), где ее количество достигает до 25 %. Для того чтобы получить теобромин, предварительно из мочевой кислоты действием формамида синтезируют ксантин:



Затем ксантин метилируют диметилсульфатом в присутствии гидроксида калия и метанола при температуре 60 – 70 °С и получают теобромин:



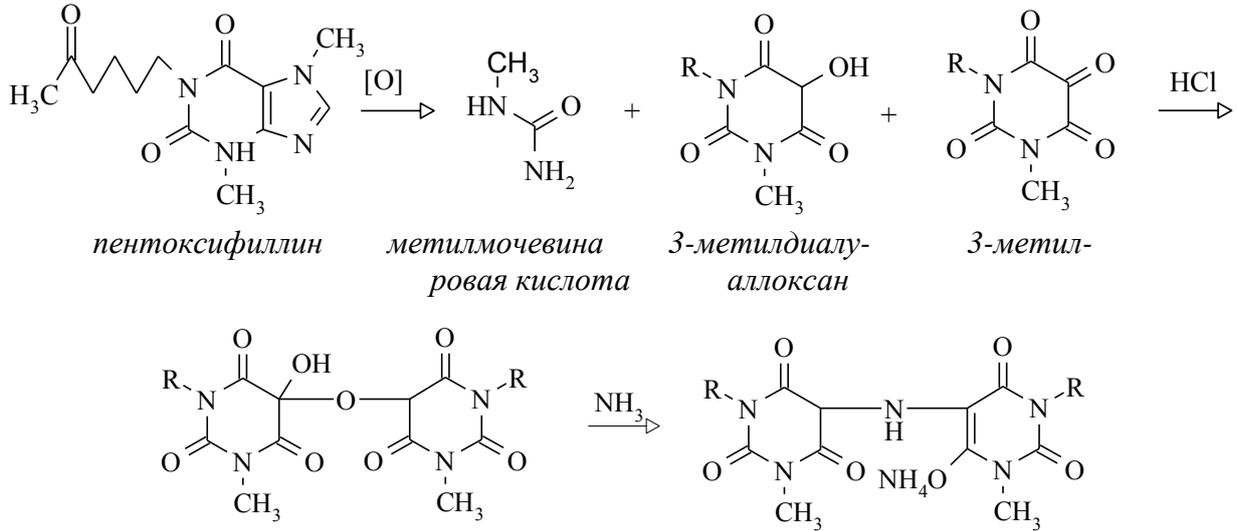
На последней стадии, полученный теобромин алкилируют 4-хлорбутил-метилкетонем:



Подлинность:

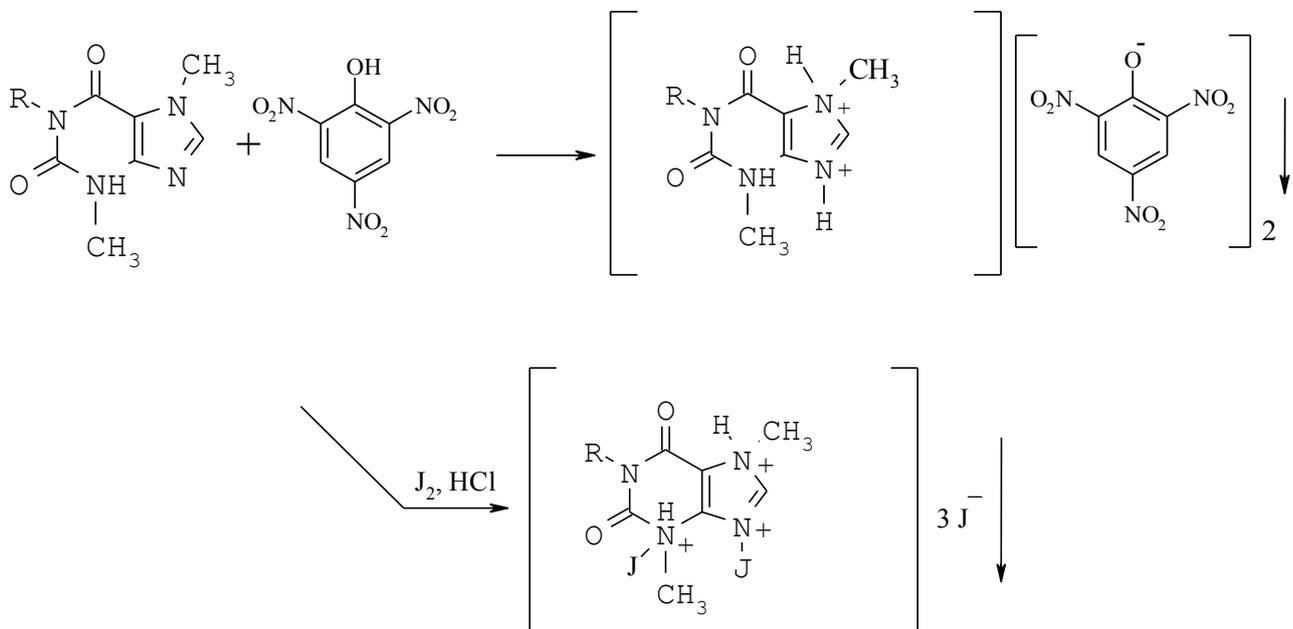
1. Мурексидная проба

Реакцией подлинности пентоксифиллина является *мурексидная проба*. Она основана на разрушении молекулы пурина при нагревании с окислителем до образования смеси метилированных производных аллоксана и диалуровой кислоты. Взаимодействуя между собой, они образуют метилированные производные аллоксантина, которые под действием избытка раствора аммиака приобретают пурпурно-красное окрашивание. Окраска обусловлена появлением аммонийной соли тетраметилпурпуровой кислоты:



2. Действие общеалкалоидных реактивов,

например пикриновой кислоты или раствора иода в кислой среде:



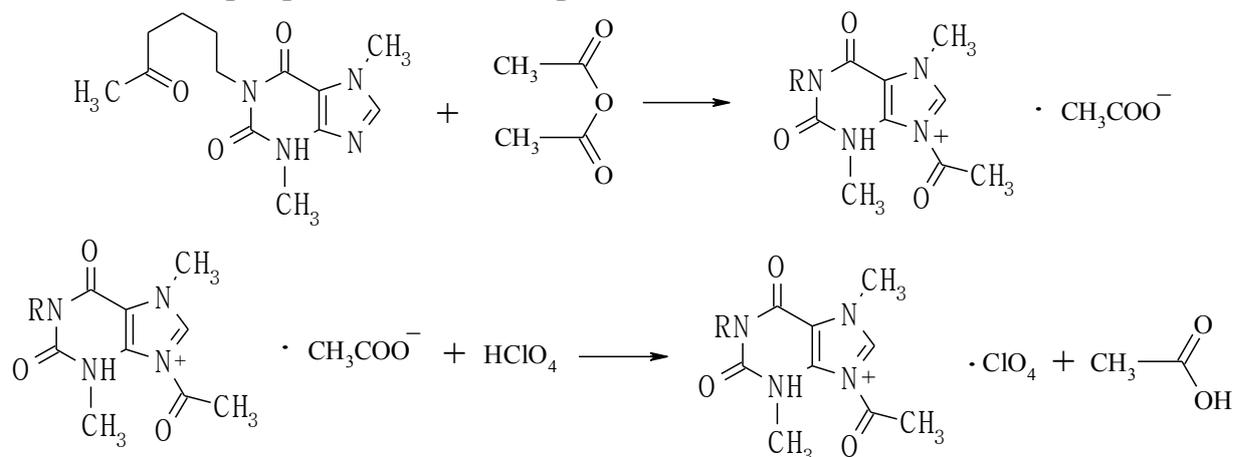
3. *Пентоксифиллин при кипячении* с раствором гидроксида натрия выделяет аммиак, который обнаруживают по запаху или по посинению мокрой красной лакмусовой бумаги.

4. Пентоксифиллин при нагревании с гидросульфатом калия в пробирке, накрытой красной лакмусовой бумагой, смоченной раствором нитропрусида натрия и каплей пиперидина, на бумаге появляется синее пятно, которое переходит в розовое после добавления 2-3 капель гидроксида натрия.

Количественное определение:

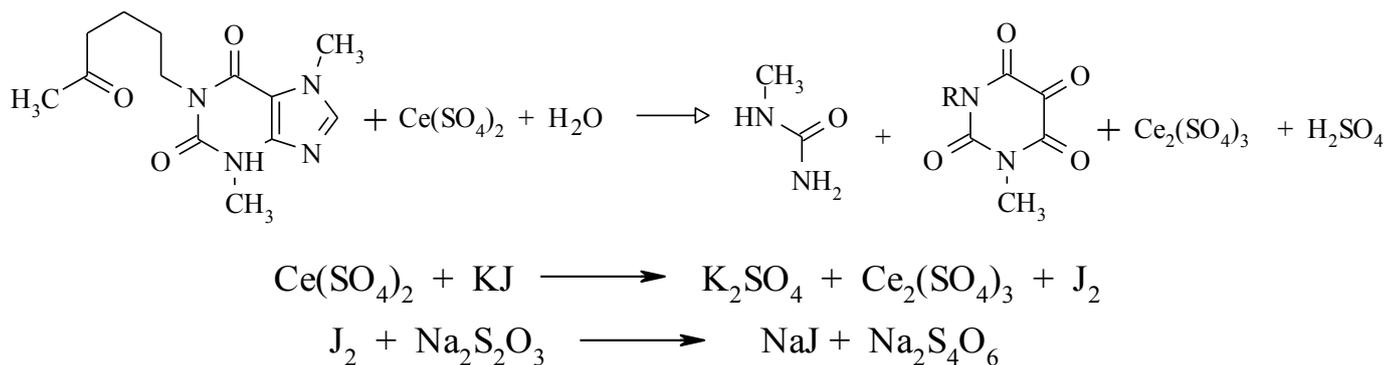
1. Титрование в неводной среде

- растворитель: смесь хлороформа и уксусного ангидрида;
- рабочий раствор: хлорная кислота HClO_4 ;
- индикатор: кристаллический фиолетовый:



2. Цериметрический метод

Раствор сульфата церия окисляет пентоксифиллин до 1-ацетобутил-3-метилаллоксана, а его избыток оттитровывается иодометрически после добавления 10% раствора иодида калия и хлороформа. Титрант – тиосульфат натрия, индикатор – крахмал:



3. Спектрофотометрический метод

Подлинность пуриновых алкалоидов подтверждают УФ-спектром раствора дипрофиллина в водном растворе, который имеет максимум поглощения при 273 нм.

Хранение

Список Б. В хорошо закупоренной таре, в тёмном, прохладном месте.

Применение

- Пентоксифиллин назначают при спазмах коронарных сосудов, сердечной и бронхиальной астме, гипертонической болезни.
- При трофических нарушениях тканей вследствие нарушения артериальной или венозной микроциркуляции (трофические язвы, посттромбофлебитический синдром, отморожения, гангрена);
- При нарушениях периферического кровообращения, обусловленные атеросклерозом, сахарным диабетом (диабетическая ангиопатия), воспалением.