

ТЕМА:

ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА



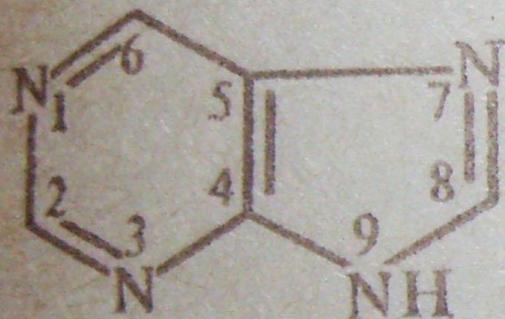
План:

1. Общая характеристика группы
2. Кофеин, кофеин бензоат натрия, теобромин, теофиллин, эуфиллин.

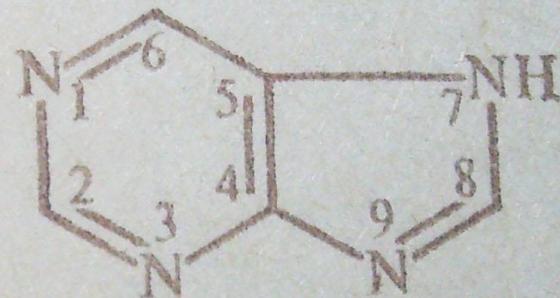


Общая характеристика. Строение и свойства.

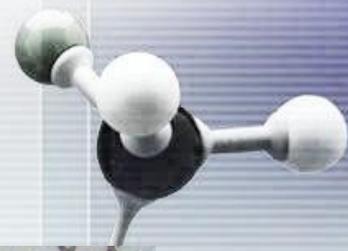
В основе этой группы алкалоидов лежит пурин, представляющий собой бициклическую систему, состоящую из двух конденсированных колец: пиримидинового (А) и имидазольного (В):



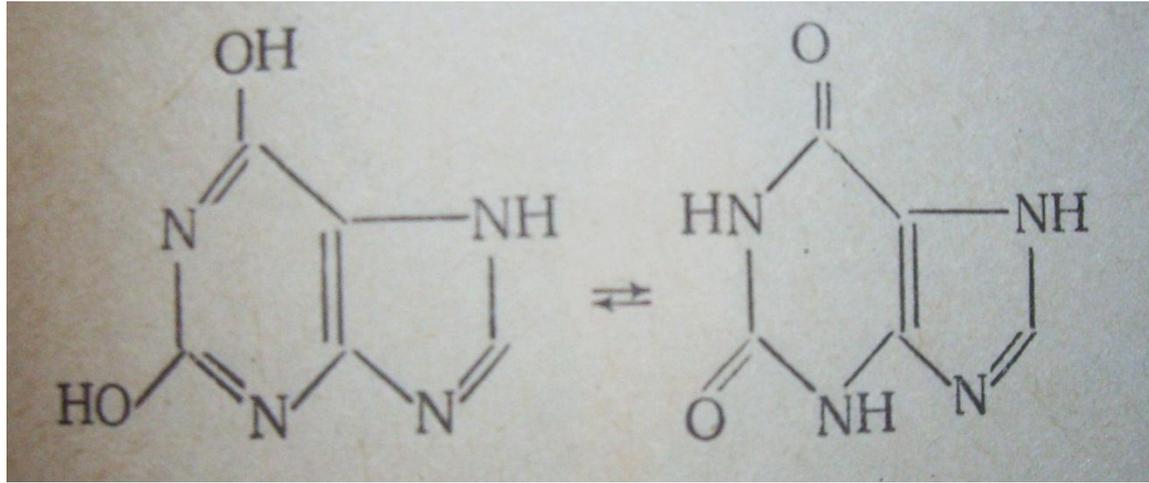
9H-пурин



7H-пурин

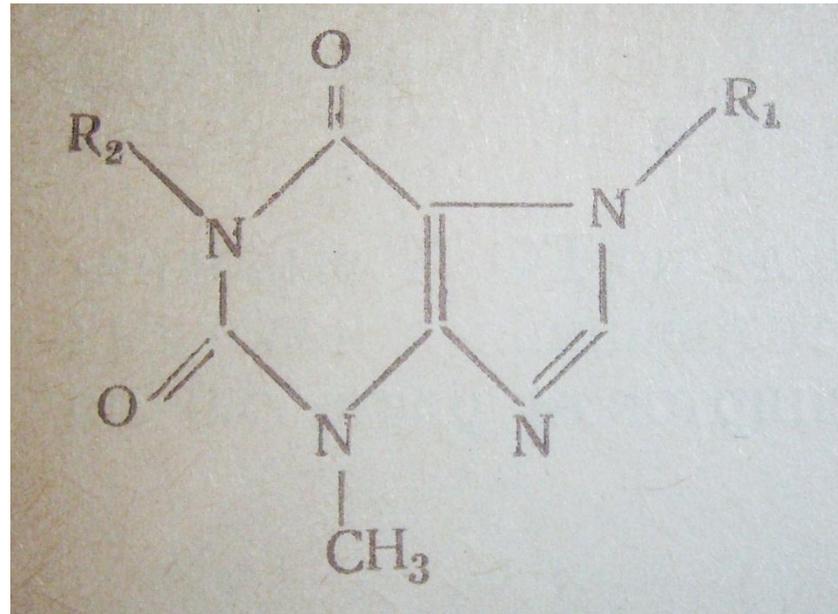


Если в ядре пурина, атомы водорода в пиримидиновом цикле заменить на гидроксилы, получится ксантин



Лактимная форма

Лактамная форма



Ксантин был впервые найден в мочевых камнях, а затем он был обнаружен в листьях чая.

Ксантин как таковой не применяется в медицине, но его метилированные производные являются ценными лекарственными веществами. К ним относятся алкалоиды кофеин, теofilлин, теобрамин.

Основными природными источниками пуриновых алкалоидов являются растительные продукты, которые применяются для приготовления напитков – листья чая, зерна кофе, бобы какао.

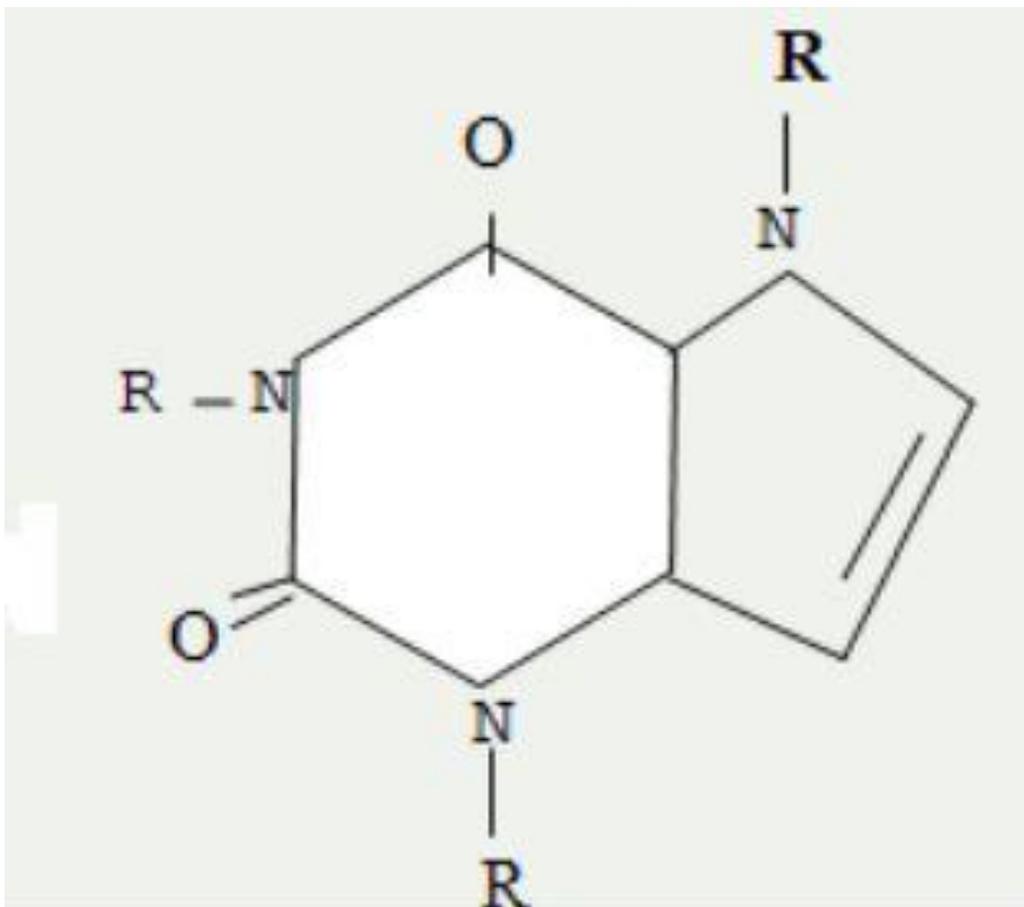
Медицинское применение пуриновых алкалоидов основано на их стимулирующем действии на центральную нервную систему и сердце. Действие на сердце и скелетные мышцы особенно сильно выражено у кофеина, который используется в медицине как тонизирующее средство. Теобрамин и теofilлин являются мочегонными и расширяющими коронарные сосуды средствами. Они входят в состав различных антигипертензивных, антиастматических и других средств.

Как известно, мочева́я кислота́ будучи устойчива к кислотам, щелочам и восстановителям, при окислении в кислой среде образует аллоксан и мочеви́ну.

Раньше все пуриновые алкалоиды получались исключительно из природных источников – путем экстрагирования определенных частей растений: чая, кофе и какао. Но поскольку содержание алкалоидов в природных источниках невелико, изыскивали пути синтетического получения данных алкалоидов.



Свойства производных пурина.



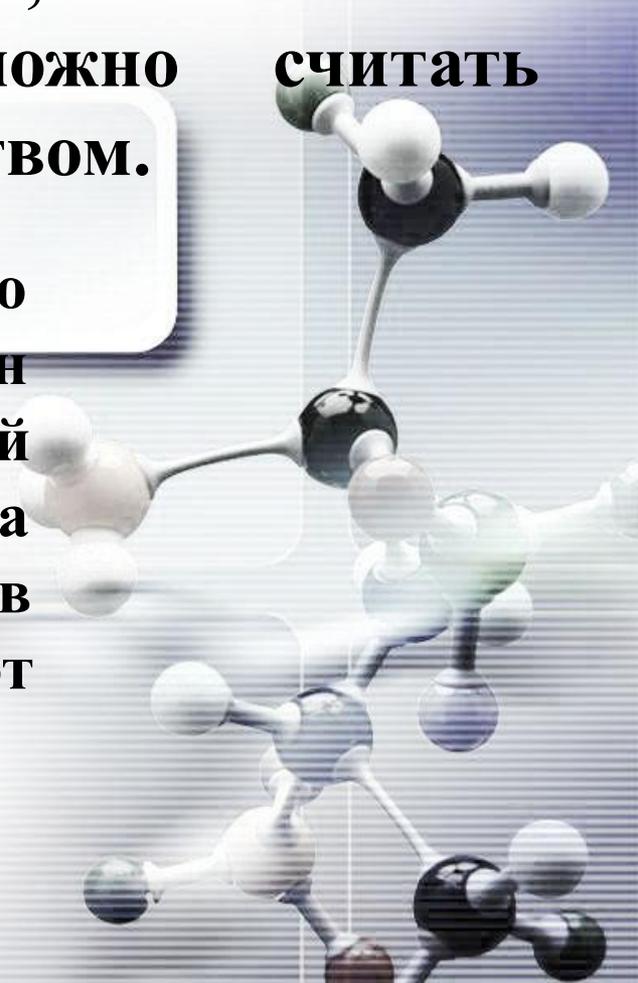
Пуриновая система носит ароматический характер. Пурин устойчив к действию окислителей, хорошо растворим в воде, амфотерен, образует соли не только с сильными кислотами, но (благодаря наличию -NH- группы в молекуле) и со щелочными металлами.



Т е о б р о м и н

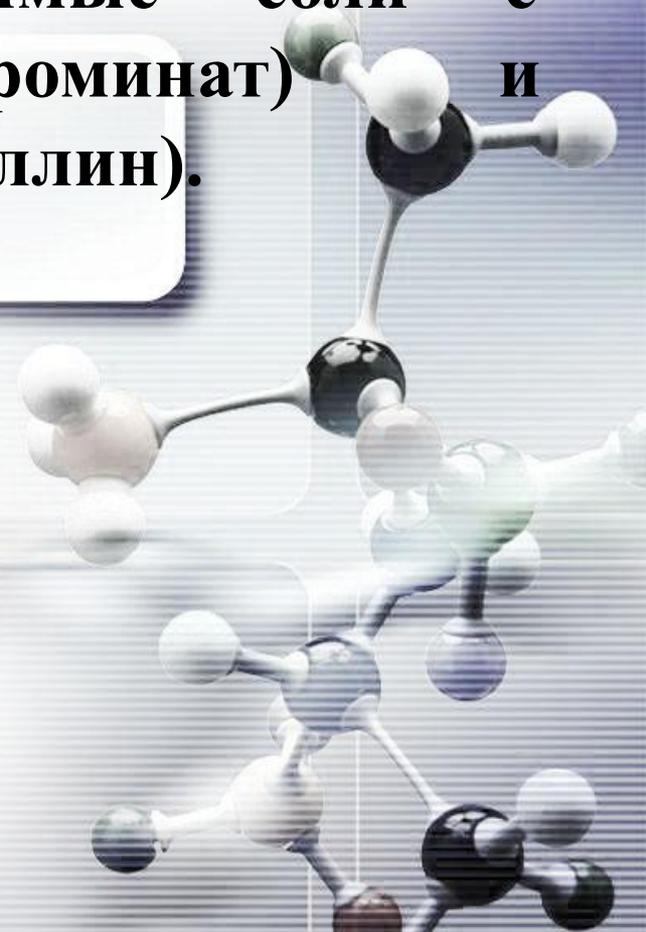
У кофеина атомы водорода имидных групп замещены на метильные радикалы, поэтому у него отсутствуют кислотные свойства, а основные настолько слабы, что его можно считать практически нейтральным веществом.

Все алкалоиды пуринового ряда плохо растворимы в воде. Кофеин и теофиллин легко растворяются лишь в горячей воде. Растворимость кофеина значительно увеличивается в присутствии органических кислот (бензойной, салициловой) и их солей.



Примером такого комплекса является кофеин - бензоат натрия, являющийся фармакопейным препаратом.

Теofilлин и теобромин за счет кислотных свойств образуют водорастворимые соли с металлами (натрия теоброминат) и органическими основаниями (эуфиллин).



Способы получения производных пурина

Природными источниками алкалоидов пуринового ряда являются листья чая (кофеин, теофиллин), зерна кофе (теофиллин), бобы какао (теобромин), откуда путем экстракции органическими растворителями и получали раньше эти алкалоиды. Кроме алкалоидов, листья чая содержат много сопутствующих веществ (дубильные вещества, белки, углеводы, смолы, нуклеопротеиды, ферменты и др.), поэтому требуется тщательная очистка экстрактов от этих примесей.

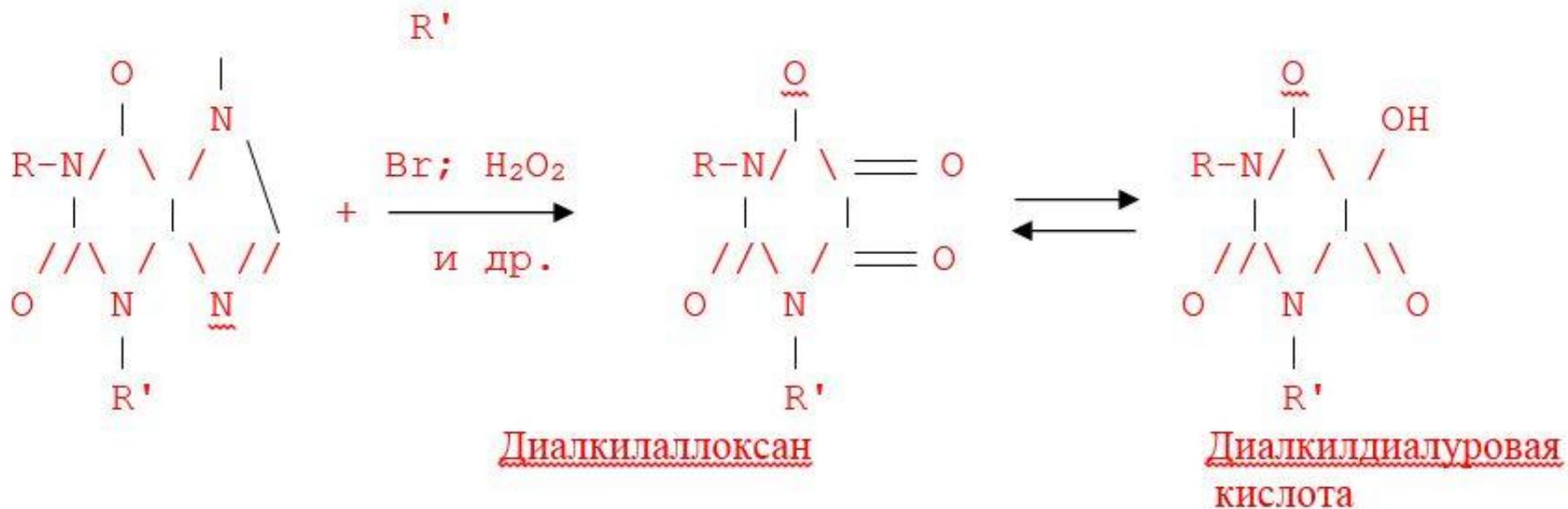
В настоящее время препараты пуриновых алкалоидов получают синтетическими путями, из которых долгое время применялся полусинтетический метод из мочевой кислоты, имеющий в молекуле готовый пуриновый цикл.

Химические свойства.

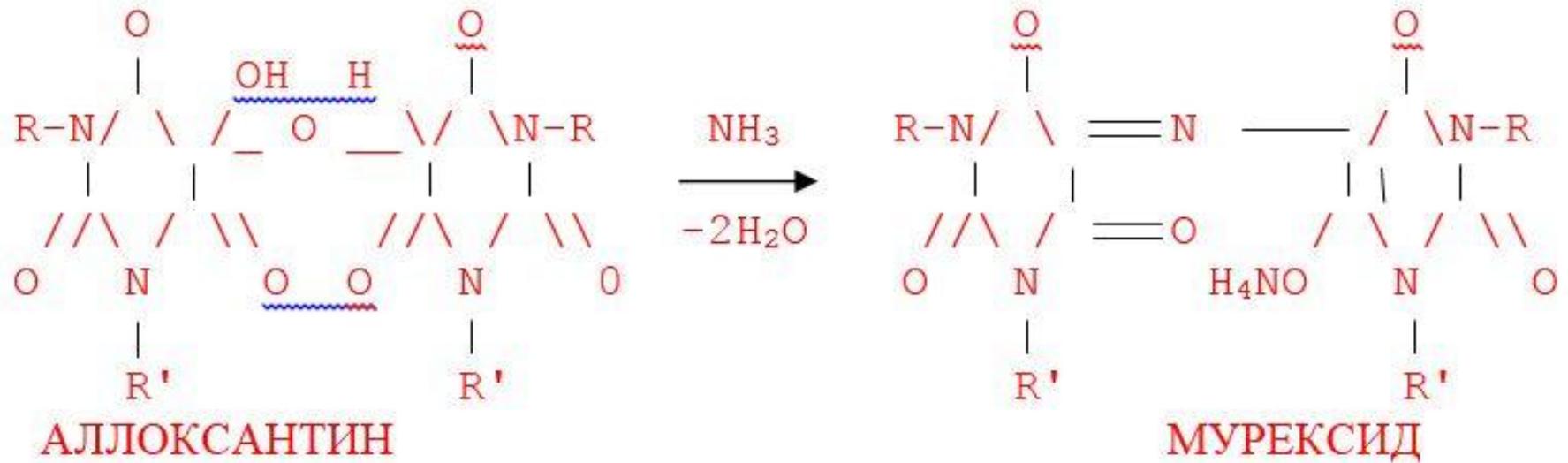
Установление подлинности. Требования к чистоте.

Общей реакцией на препараты алкалоидов пуринового ряда является реакция образования мурексида - мурексидная проба. Сущность этой реакции заключается в том, что вещество, содержащее пуриновый цикл, нагревают с окислителем (бромной водой, пергидролом, азотной кислотой и т. д.) и затем обрабатывают раствором аммиака; появляется малиновое окрашивание, обусловленное образованием аммониевой соли пурпуровой (амалиновой) кислоты.





Эти две таутомерные формы реагируют друг с другом, в результате чего образуется аллоксантин, который при действии раствора аммиака образует мурексид.



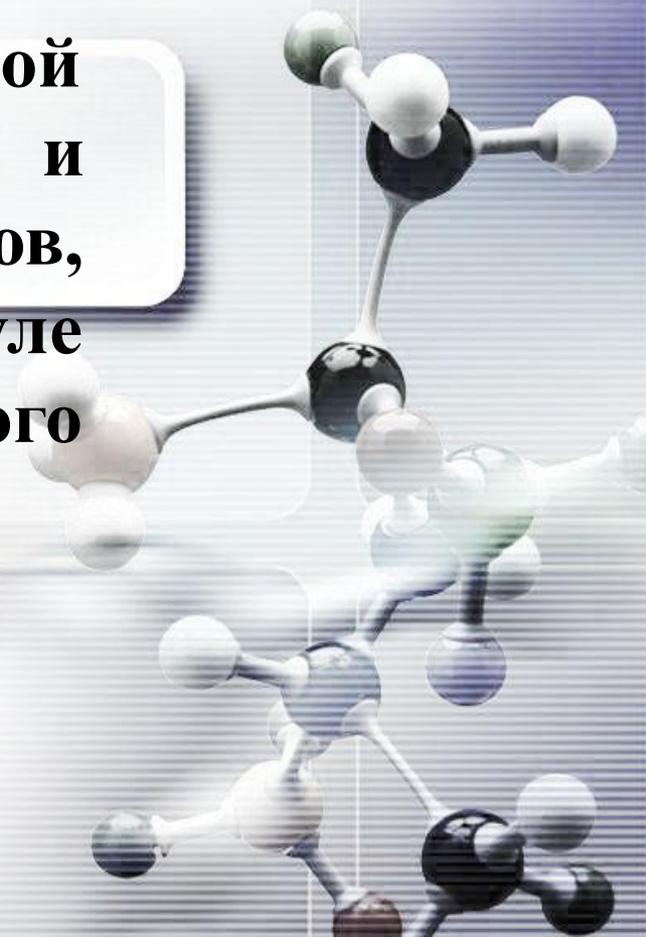
Способность теофиллина и теобромина к образованию солей с металлами используется для целей их идентификации.

Так, для определения подлинности теофиллина и теобромина используют реакции получения их серебряных и кобальтовых солей.

Соль теофиллина с серебром образуется на холоду и выпадает в виде белого кристаллического осадка. Соль теобромина с серебром образуется при нагревании и имеет вид желатинообразной формы.

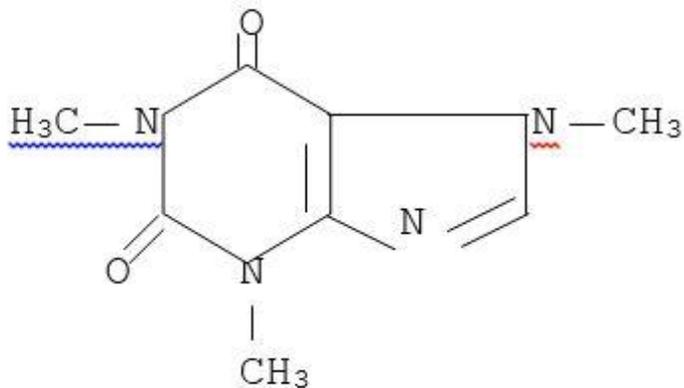
Кобальтовые соли теофиллина и теобромина имеют различные цвета, теобромин-осадок серовато-голубого цвета, а теофиллин-белый с розоватым оттенком.

Кофеин не дает положительной реакции с нитратом серебра и другими солями тяжелых металлов, так как не имеет в молекуле функциональных групп кислотного характера.



Отдельные представители.

Кофеин Coffeinum



• H₂O

1,3,7-Триметилксантин

C₈H₁₀N₄O₂ • H₂O

М.м. 212,21

М.м. 194,19 (безводный)

Получение.

Основным природным источником являются отходы чайного производства. Кофеин содержится также в зернах кофе. В настоящее время используются полусинтетические методы.

Методом противоточной экстракции получают водный экстракт, обрабатывают ацетатом свинца или оксидом магния, примеси осаждаются, отфильтровывают водный экстракт, упаривают, по мере охлаждения кофеин выкристаллизовывается.

Свойства.

Кофеин представляет собой белые шелковистые игольчатые кристаллы слабогорького вкуса. На воздухе выветривается. В горячей воде и хлороформе растворяется хорошо, трудно - в холодной воде, бензоле, этиловом спирте. Очень мало растворим в эфире.

Кофеин не совместим с дубильными веществами и препаратами, содержащими дубильные вещества, в частности с отваром листьев толочнянки – выпадает в осадок такаты кофеина в виде черной клейкой массы, пристающей ко дну и стенкам флакона.

Растворимость значительно улучшается в присутствии антипирина, лимонной кислоты, натрия бензоата и салицилата. Дает отсыревающие смеси с антипирином, гексаметилентетрамином, димедролом, аскорбиновой кислотой, натрия салицилатом, фитином.

Фармакологически не совместим с морфина гидрохлоридом – снижение анальгезирующей активности, с левомецетином – снижение активности последнего.

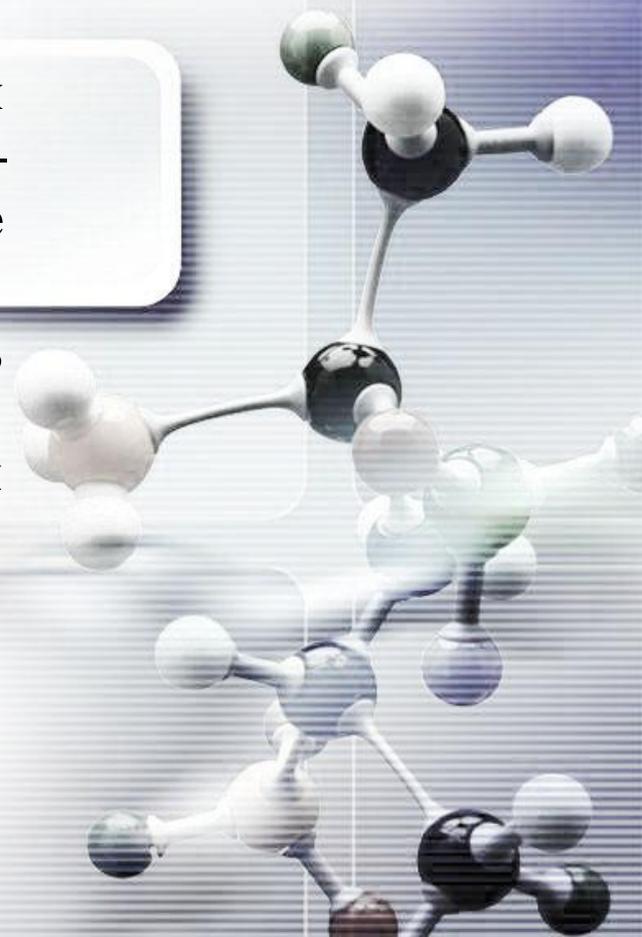


Определение подлинности.

1. К 0,01 препарата добавить 10 капель хлороводородной кислоты, 10 капель пергидроля, выпаривают, к остатку добавляют 1-2 капли раствора аммиака – образуется *пурпурно-красное окрашивание (мурексидная проба на все пурины)*.

2. 0,01 препарата растворяют в 10 мл воды, к 5 мл раствора прибавляют раствор танина – образуется белый осадок, растворимый в избытке реактива.

3. 0,05 препарата растворяют в горячей воде, охлаждают, прибавляют 10 капель 0,1 N раствора йода, не должно быть осадка, образуется помутнение, прибавляют хлороводородную кислоту, – образуется *бурый осадок*, растворимый в щелочи, температура плавления 234-237°C.



Количественное определение.

1. Неводное титрование.
2. К раствору, подкисленному серной кислотой, прибавляют избыток титрованного раствора йода, выпадает осадок *периодида кофеина*, избыток йода оттитровывают тиосульфатом натрия.

Применение.

Кофеин применяют как стимулятор ЦНС и кардиотоническое средство.

Выпускается в порошке.

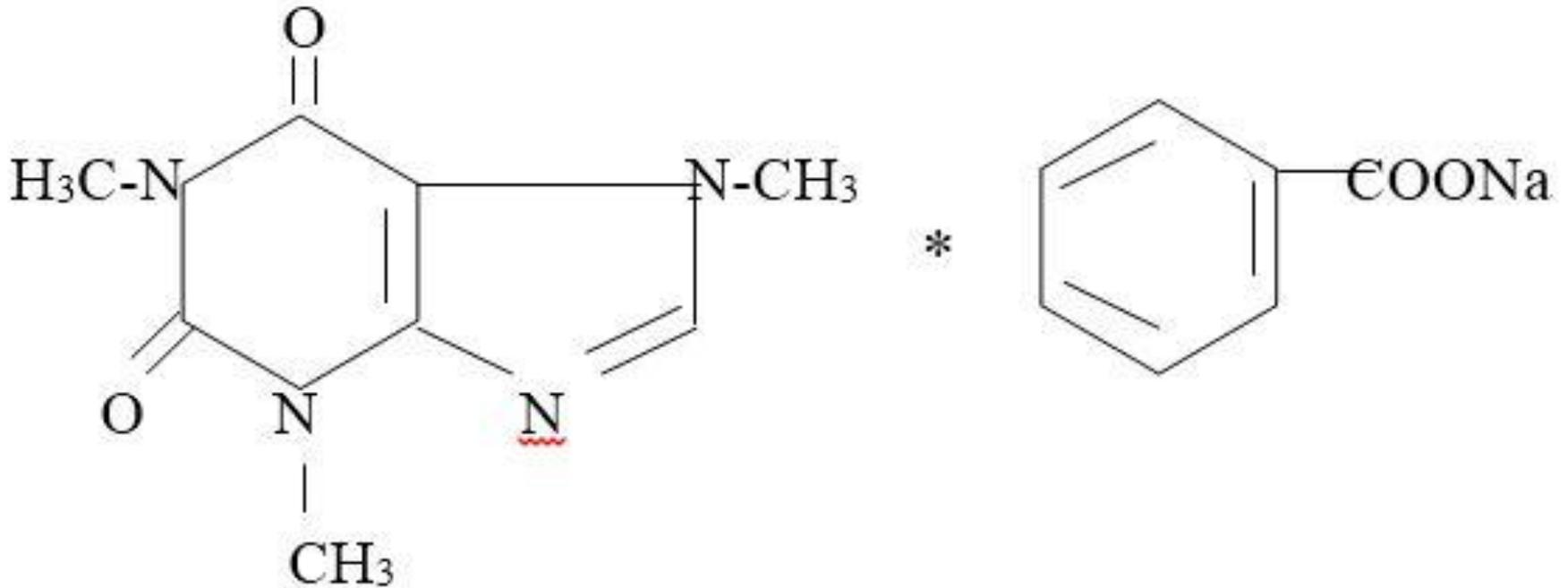
Высшая разовая доза внутрь 0,3 г, высшая суточная – 1,0 г.

Хранение.

Список Б в хорошо закупоренной таре.



Кофеин-натрия бензоат
Coffeinum-natrii benzoas



Получение.

Получают путем взаимодействия водных растворов бензоата-натрия и кофеина.

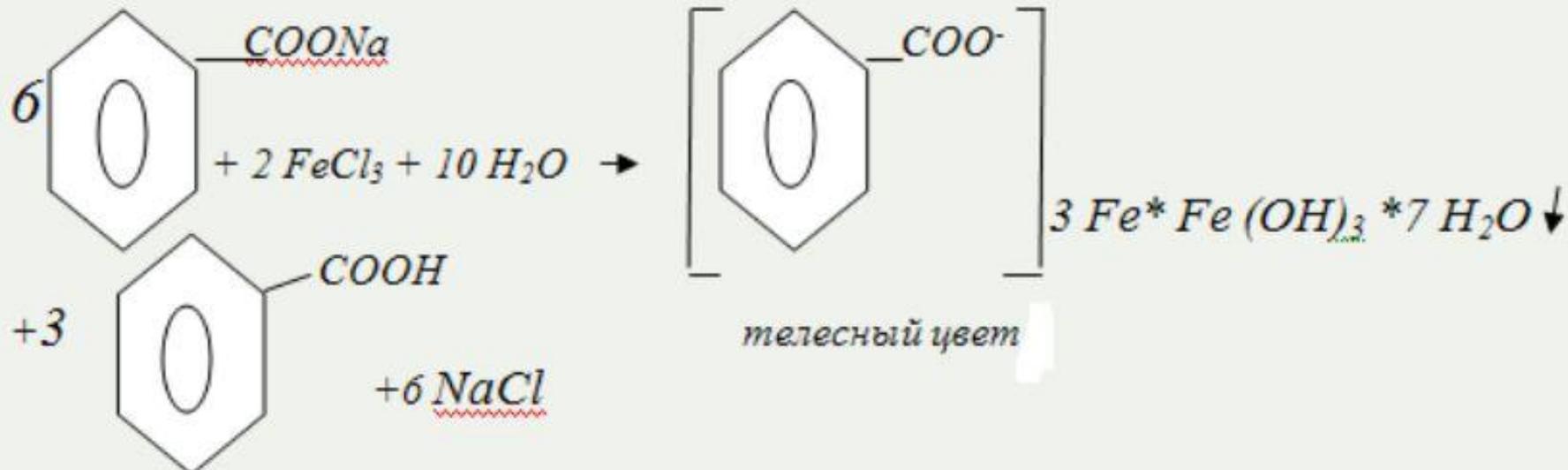
Свойства.

Кофеин-натрия бензоат представляет собой белый порошок слабо-горького вкуса. Легко растворим в воде, трудно в спирте, рН 10% или 20% раствора-6,8-8,5.

Водные растворы имеют нейтральную или слабощелочную реакцию. Кофеин-натрия бензоат не совместим с кислотами и кислореагирующими веществами-вытеснение и осаждение бензойной кислоты, с дубильными веществами-осадок таната кофеина, осаждается ацетатом свинца, серебра нитратом, ртути дихлоридом, калия перманганатом, ихтиолом. Вследствие щелочной реакции кофеин-натрия бензоат осаждает соли некоторых органических оснований (папаверина гидрохлорид, дибазол, омнопон и др.). С натрия салицилатом (в растворах) последний разлагается до образования фенола.

Несовместимости, связанные с бензоат-ионом, можно преодолеть заменой кофеин-натрия бензоата кофеином (1,0 кофеин н. б. эквивалентен 0,38 кофеина). Образует отсыревающие смеси с антипирином, гексаметилентетрамином, димедролом, аскорбиновой кислотой, натрия салицилатом, фитином, спазмолитином.

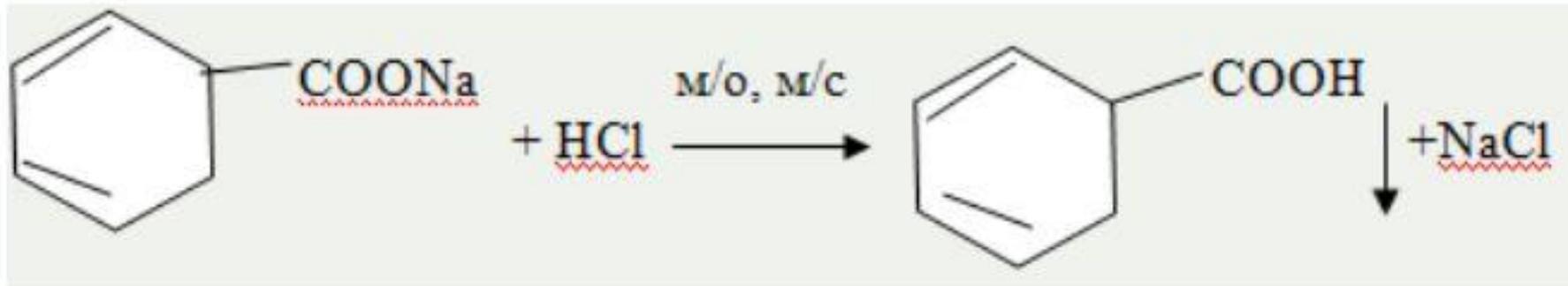
Фармакологически не совместим с морфина гидрохлоридом – снижение анальгезирующей активности, с левомецетином – снижение эффективности последнего.



Количественное определение.

1) *На кофеин*: добавляют избыток раствора йода и оттитровывают тиосульфатом натрия.

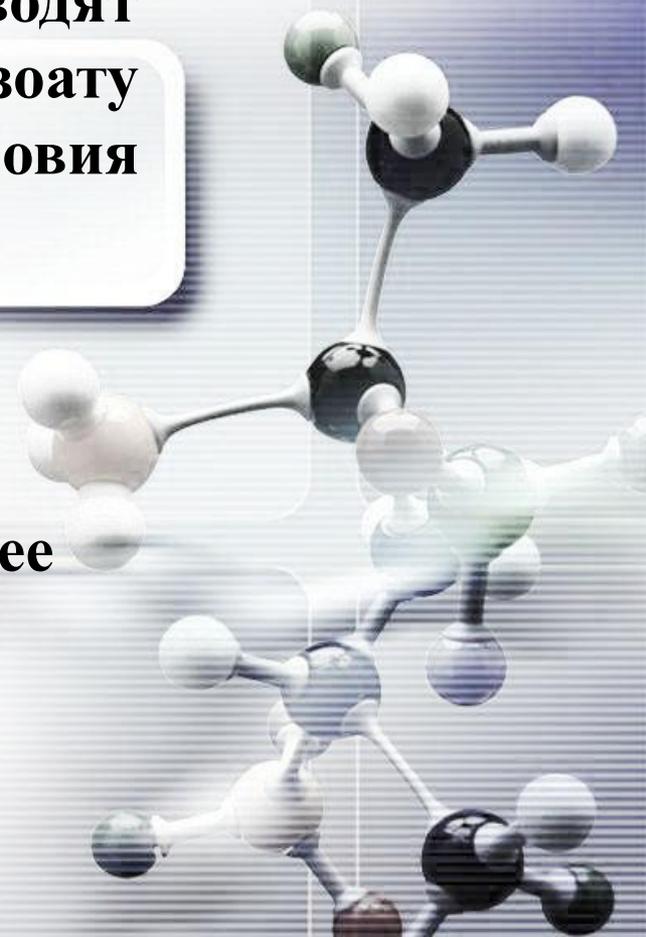
2) количественного определения *бензоата-натрия* методом нейтрализации; титрование ведут в присутствии эфира, который извлекает выделяющуюся бензойную кислоту.



В лекарственных формах проводят количественное определение по бензоату натрия с применением в расчетах условия титра

$$T = T_C \cdot \frac{100}{60}$$

Бензойной кислоты должно быть не менее 58% и не более 62%.



Применение.

Кофеин - бензоат натрия применяют как стимулятор ЦНС и кардиотоническое средство.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,1 и 0,2 г, а также в ампулах по 1 и 2 мл 10% и 20% растворов.

Высшая разовая доза внутрь 0,5 г, высшая суточная - 1,5 г.

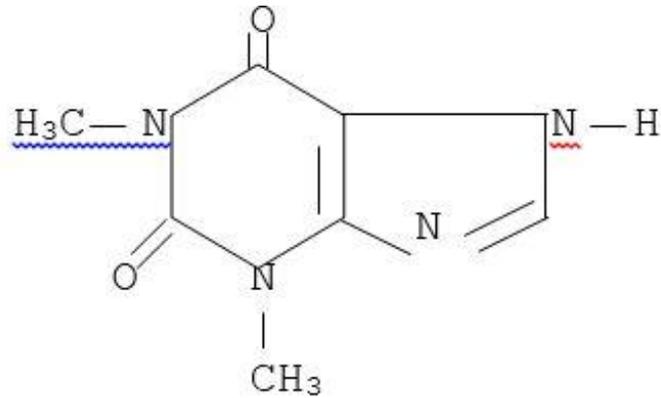
Высшая разовая доза под кожу 0,4 г, высшая суточная - 1,0 г.

Хранение.

Список Б в хорошо укупореженной таре. Выпускается в порошках, таблетках, ампулах 10-20% раствор.



Теofilлин
Theophyllinum



• H₂O

1,3-Диметилксантин

C₇H₈N₄O₂ • H₂O

M.M. 198,18

Получение.

Содержится в листьях чая и зернах кофе. В настоящее время получают синтетически.

Свойства.

Теofilлин представляет собой белый кристаллический порошок горького вкуса. В горячей воде легко растворяется, трудно в холодной воде, растворим в кислотах и гидроксидах (амфотерное соединение).

Теofilлин растворяется в растворе аммиака.

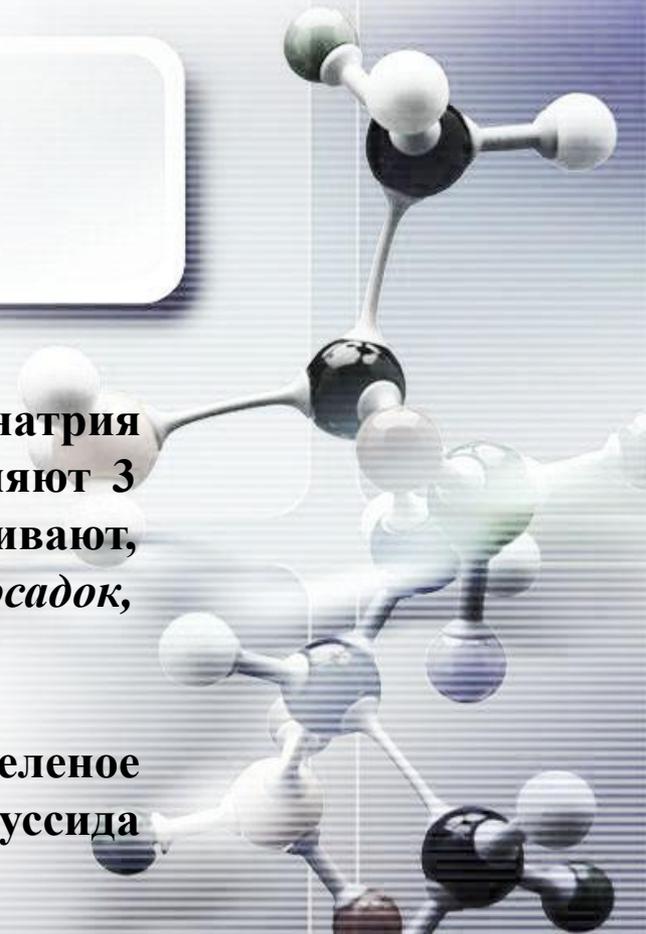
Определение подлинности.

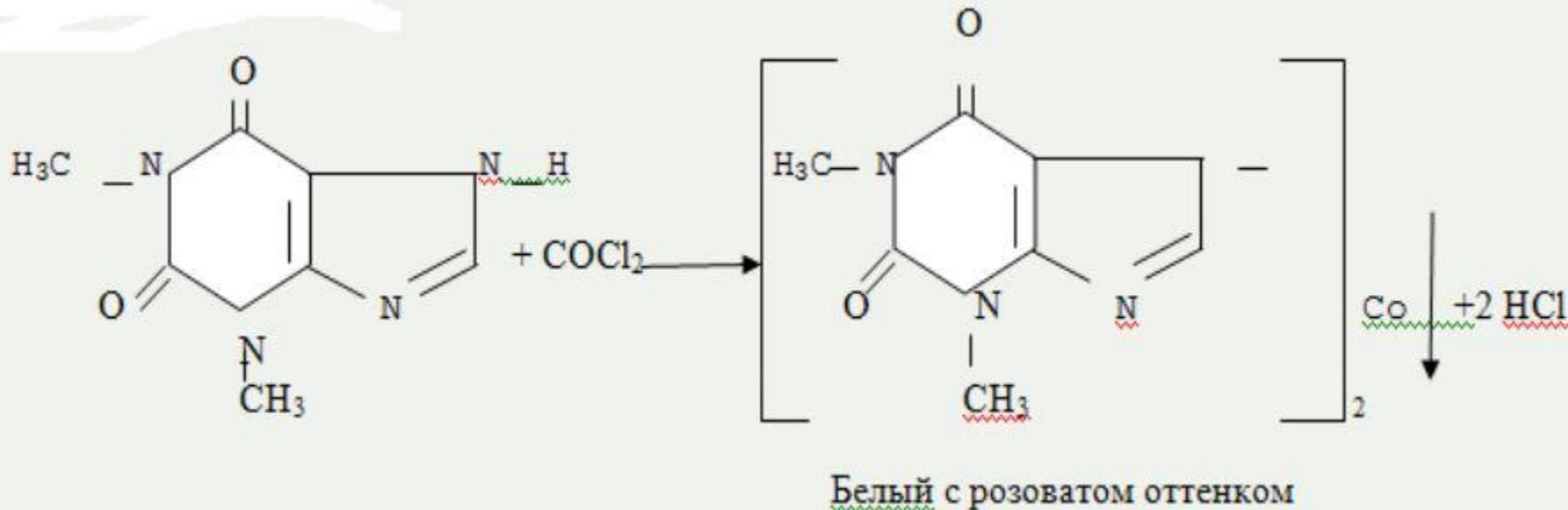
1. Мурексидная проба.

2. К 0,5 препарата прибавляют 2 мл 0,1 N раствора натрия гидроксида встряхивают 2 мин. фильтруют, прибавляют 3 капли 2% раствора хлорида кобальта, перемешивают, образуется белый с розоватым оттенком осадок, отличающийся от теобромина и кофеина.

3. С нитратом серебра.

4. Теofilлин дает устойчивое интенсивное зеленое окрашивание с щелочным раствором нитропруссиды натрия.





Количественное определение

0,4 высушенного препарата растворяют в 100 мл кипящей воды, к охлажденному раствору прибавляют 25 мл 0,1 N раствора нитрата серебра, 1,5 мл раствора фенолового красного и титруют 0,1 N раствором натрия гидроксида до появления *фиолетово-красного окрашивания*.

В результате образования серебряной соли в имидной группе (ион 7) замещается на серебро, выделяется азотная кислота, ее оттитровывают натрия гидроксидом.



Применение.

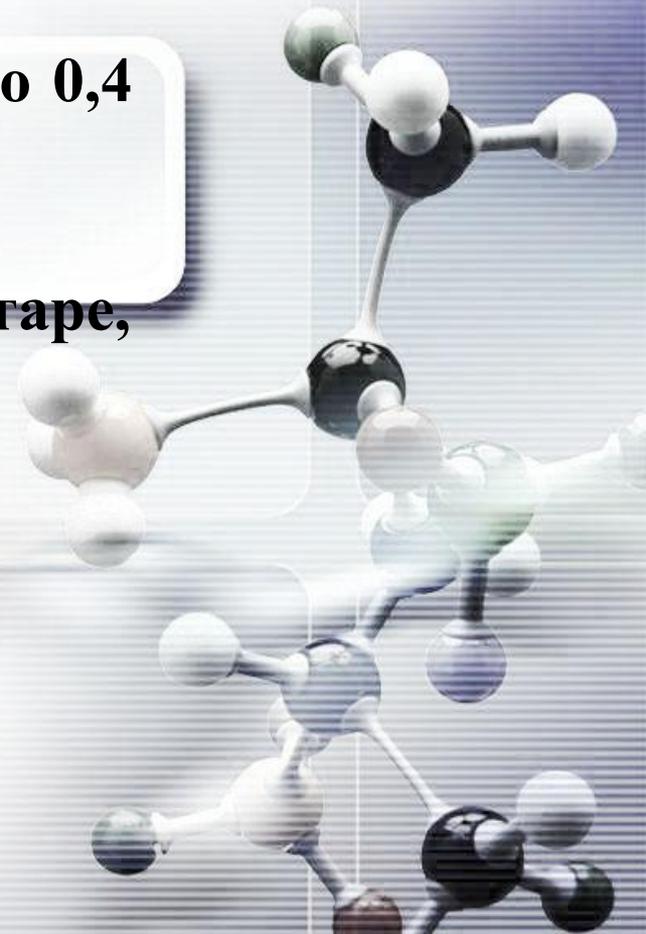
Теofilлин оказывает спазмолитическое, сосудорасширяющее, мочегонное действие, снимает бронхоспазм.

Выпускается в виде порошка, свечей по 0,1 и 0,2 г.

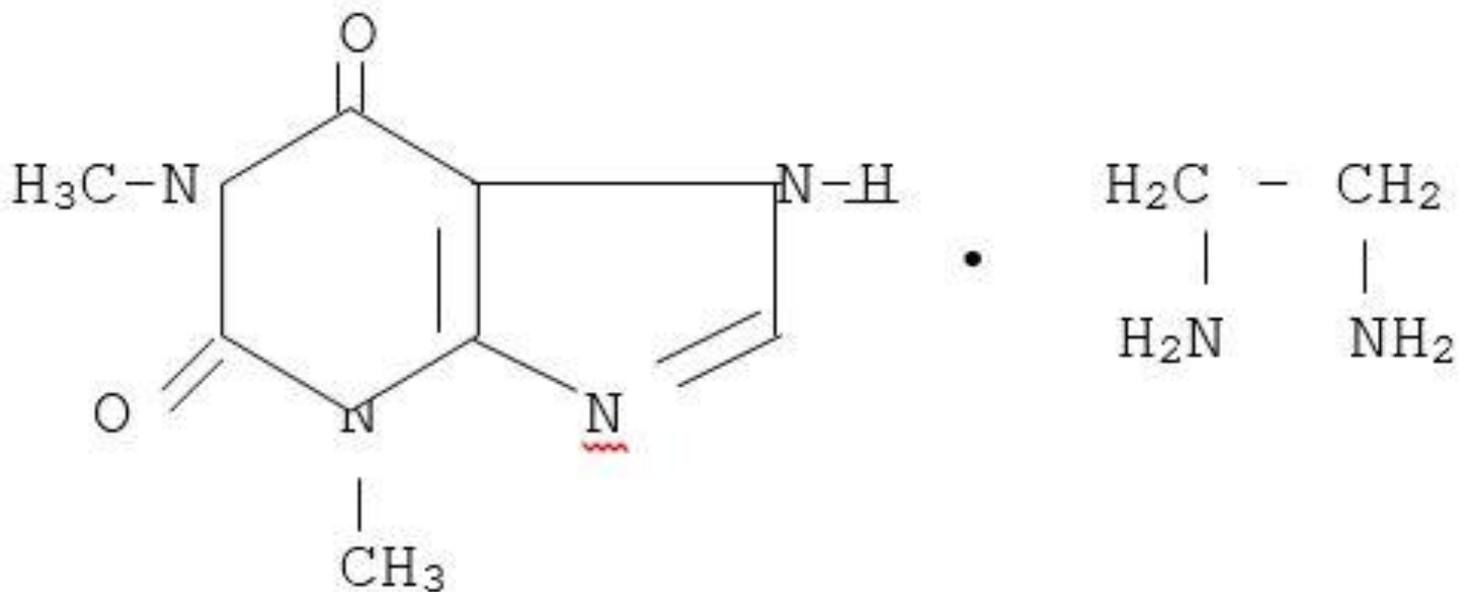
Высшая разовая доза внутрь и ректально 0,4 г, высшая суточная-1,2 г

Хранение.

Список Б в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.



Эуфиллин Euphyllinum



Теofilлин с 1,2-этилендиамином

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$

$\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2$

М.м. 180,17

М.м. 60,10

Получение.

Эуфиллин был получен в поиске растворимых препаратов теофиллина. Он представляет собой соль теофиллина с органическим основанием - этилендиамином.

Свойства.

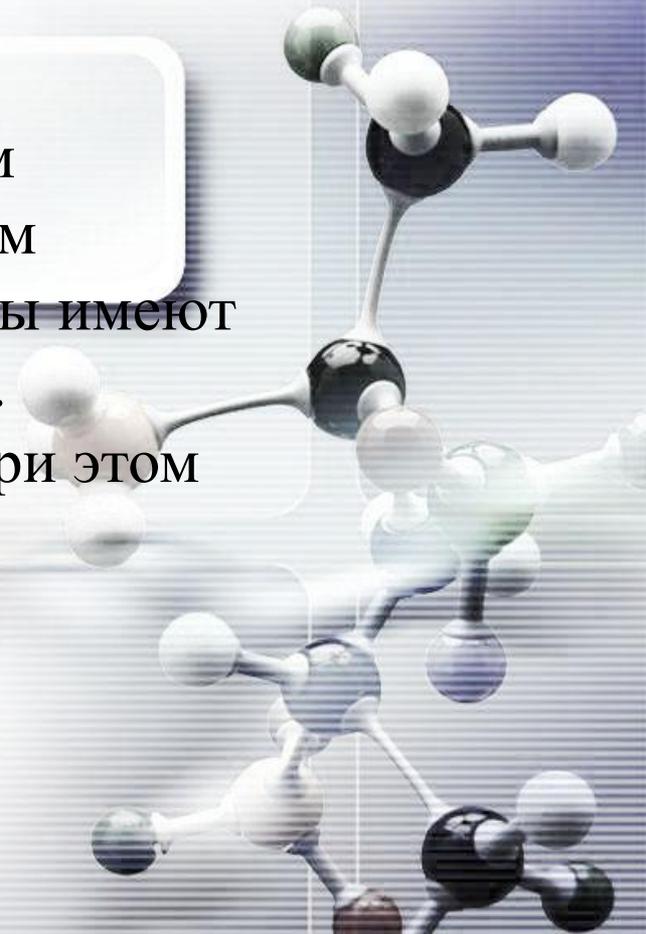
Эуфиллин белый или с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым запахом аммиака. Растворим в воде. Водные растворы имеют щелочную реакцию и слабый запах аммиака.

На воздухе поглощает диоксид углерода; при этом растворимость его уменьшается.

Определение подлинности.

1. Мурексидная проба.

2. *С сульфатом меди* – ярко-фиолетовое окрашивание.

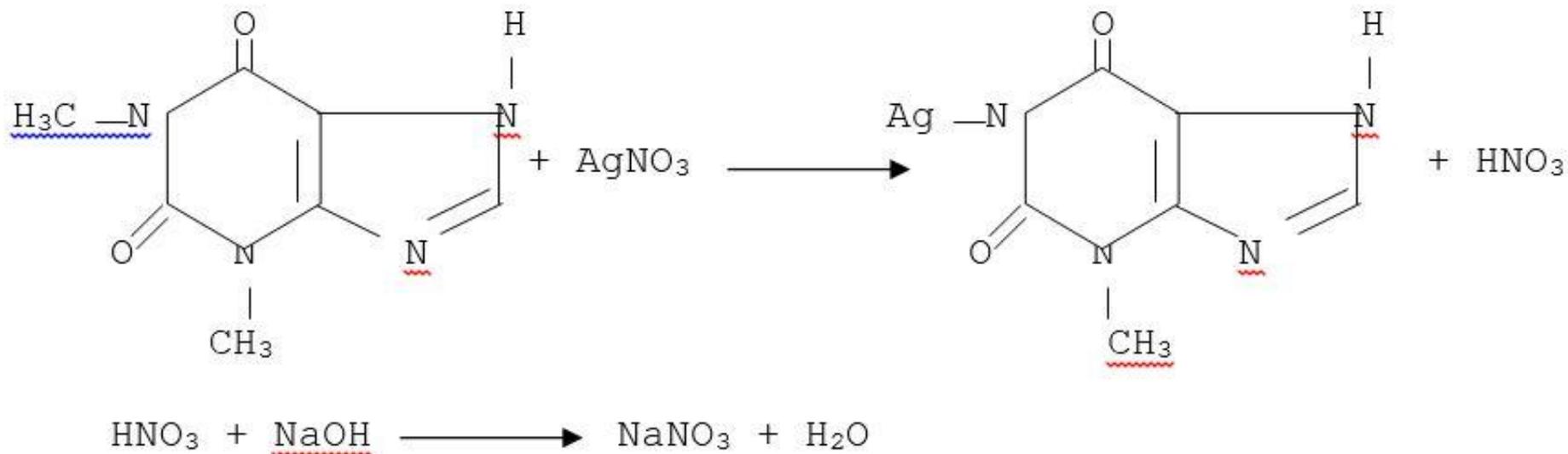


Количественное определение

1. 0,3 препарата растворяют в 25 мл свежеприготовленной воды (кипящей), охлаждают и титруют 0,1 N раствором хлороводородной кислоты от оранжевого до розового окрашивания, индикатор м/о.

2. 0,4 помещают в колбу 250 мл, сушат при 125-130°C до исчезновения запаха аминов 2,5 часа. Высушивают навеску, растворяют в 100 мл свежеприготовленной воды, кипятят 1 мин. К охлажденному раствору прибавляют 25 мл 0,1 N раствора нитрата серебра и титруют 0,1 N раствором натрия гидроксида до появления *фиолетово-красного окрашивания*. Индикатор феноловый красный.





Определяют количество теофиллина косвенно методом нейтрализации после высушивания и кипячения препарата (для удаления этилендиамина). Содержание безводного теофиллина в препарате должно быть 80-85%. В другой навеске определяют количество этилендиамина методом нейтрализации.



Этилендиамина в препарате должно быть 14-18%.

Применение.

Эуфиллин оказывает спазмолитическое, сосудорасширяющее и диуретическое действие, снимает бронхоспазм.

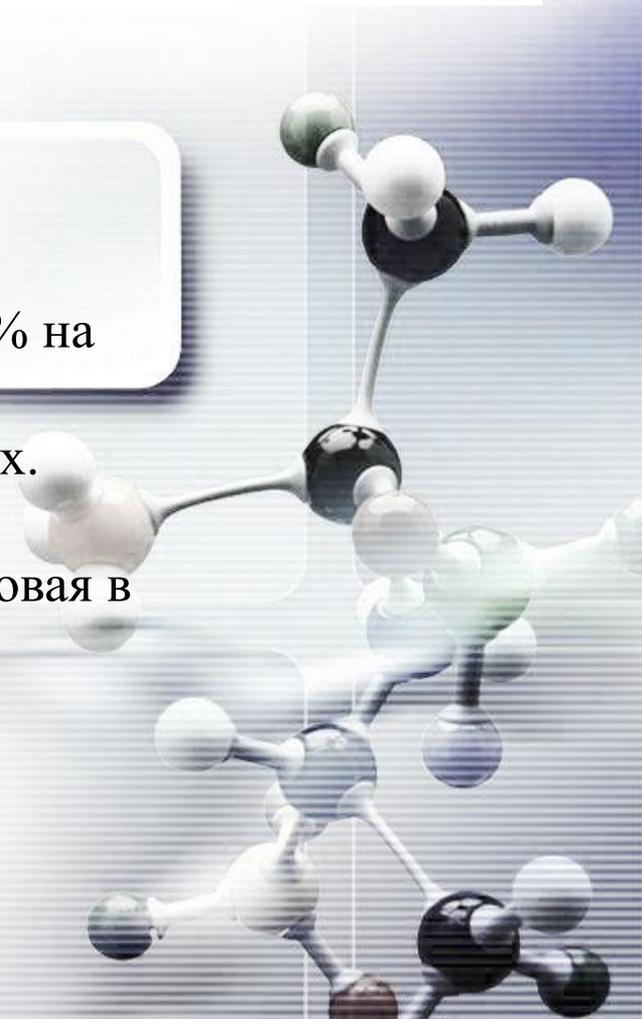
Применяют внутрь по 0,1-0,2 г, внутривенно (2,4% на глюкозе), внутримышечно (12% раствор).

Выпускается в виде порошка, таблеток и в ампулах.

Высшая разовая доза внутрь, внутримышечно и ректально 0,5 г, высшая суточная - 1,5 г. Высшая разовая в вену 0,25 г, высшая суточная - 0,5 г.

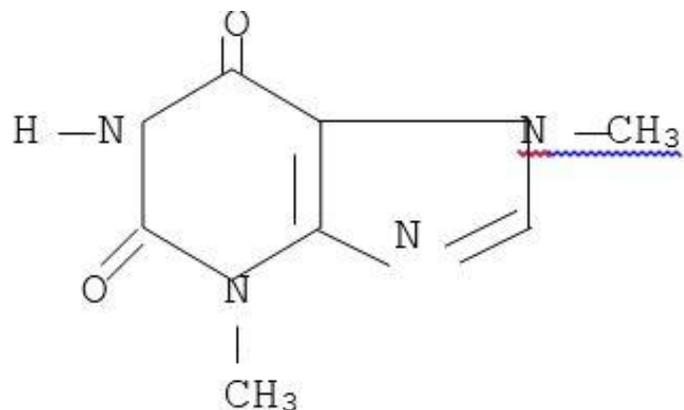
Хранение.

Список Б в хорошо закупоренных банках в защищенном от света месте



Теобромин

Theobrominum



$C_7H_8N_4O_2$

3,7-Диметилксантин

М.м. 180,17

Получение.

Теобромин добывают из шелухи бобов какао. В настоящее время получают синтетически.

Свойства.

Теобромин представляет собой белый кристаллический порошок горького вкуса, мало растворим в воде, еще меньше в органических растворителях. Растворим в кислотах и гидроксидах (амфотерен).

Определение подлинности.

1. Мурексидная проба.

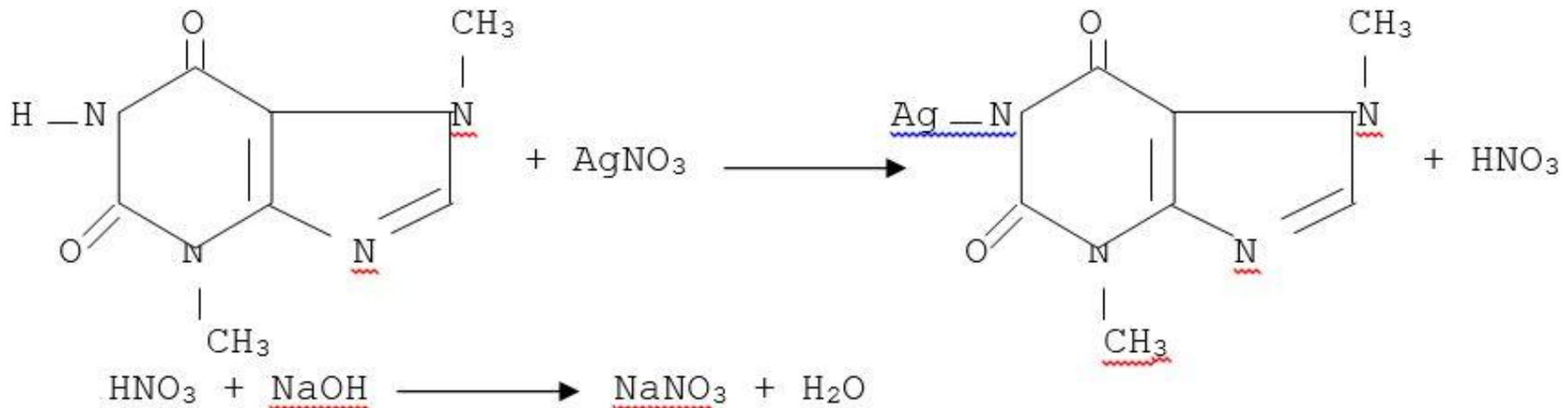
2. 0,1 препарата растворяют в 2 мл 0,1 N раствора натрия гидроксида, встряхивают, фильтруют, к фильтрату добавляют 3 капли 2% раствора хлорида кобальта, перемешивают, появляется быстро исчезающее интенсивно-фиолетовое окрашивание и сразу образуется осадок сероголубого цвета (отличие от кофеина и теофиллина).

3. 0,05 препарата растворяют в смеси 3 мл воды и 6 мл едкого натра, 1 мл раствора аммиака и 2 мл 5% раствора нитрата серебра, встряхивают, образуется густая желатинообразная масса при нагревании до 80 °С разжижается и снова застывает при охлаждении.



Количественное определение.

1.0,3 препарата помещают в колбу 250-300 мл и 100 мл воды, кипятят до растворения препарата к горячему раствору прибавляют 25 мл 0,1 N раствора нитрата серебра, перемешивают, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1,5 мл раствора фенолового красного и титруют 0,1 N раствором натрия гидроксида до фиолетового окрашивания.



Применение.

Применяется как диуретическое средство, а также как стимулятор сердечной деятельности при спазмах сосудов сердца и отеках.

Выпускается в порошке, таблетках по 0,25 г.

Хранение. Список Б.

В основе этой группы алкалоидов лежит *пурин*, бициклическая система состоит из двух колец: пиримидинового (А) и имидазолового (В), если вместо водорода в пиримидиновом цикле поставить гидроксил, *получится ксантин*, он не применяется в медицине, но его метилированные производные являются лекарственными веществами: кофеин, теofilлин, теобромин.

Основным источником получения является растительные продукты, которые применяются для напитков: листья чая, зерна кофе. Бобы какао, но в основном их получают синтетически, т. к. их растительного сырья недостаточно.

По синтезу предложил Траубе, их получают полусинтетически из мочевой кислоты, которая содержится в птичьем помете (метод разработан во ВНИХФИ Магидсоном).



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

