

**ТЕМА:**

# **ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА**



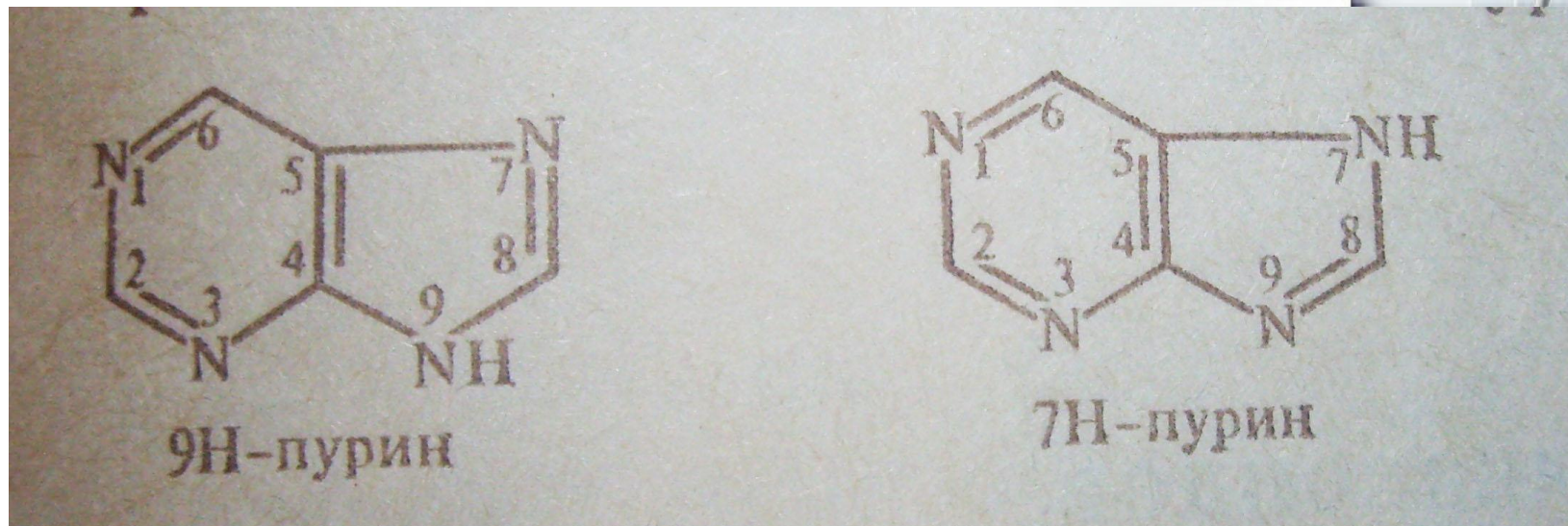
# План:

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

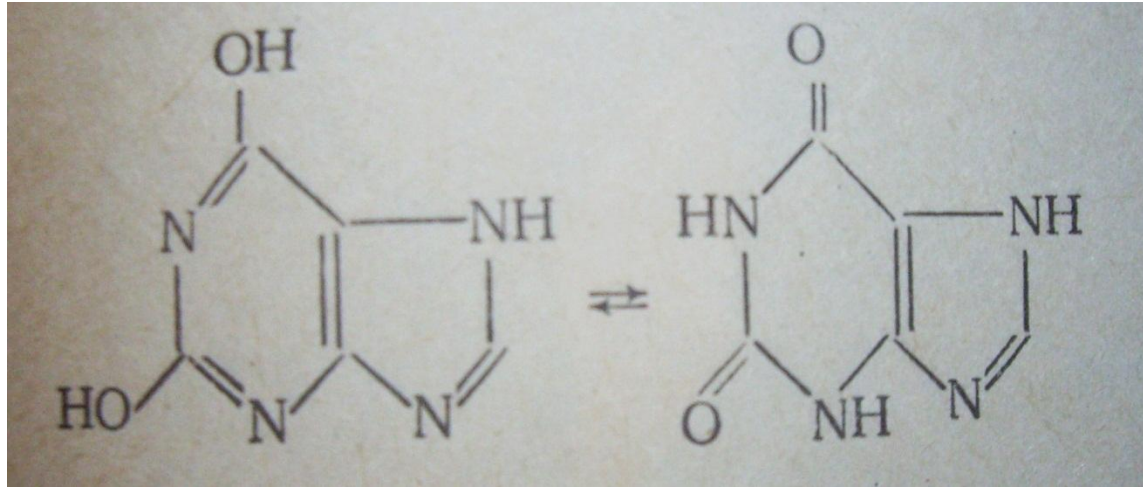


## Общая характеристика. Строение и свойства.

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

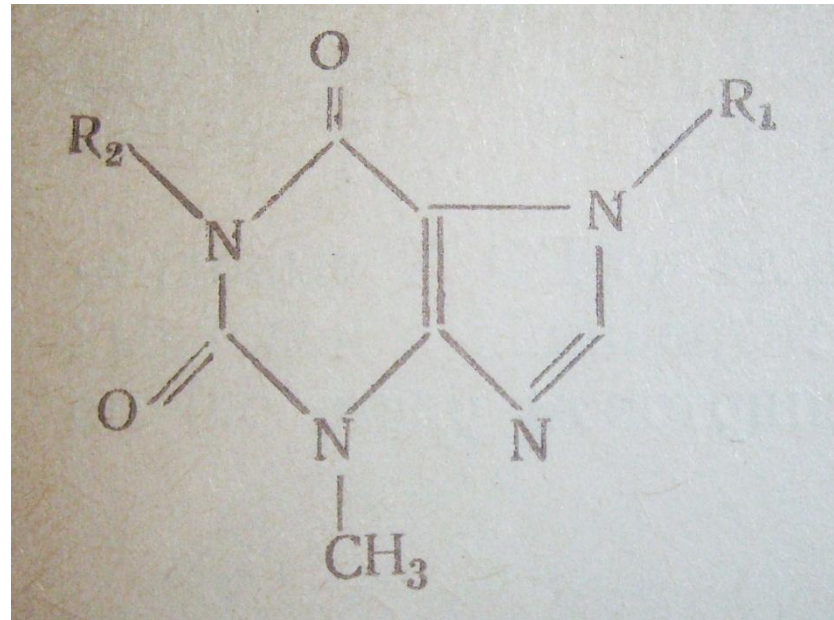


**Если в ядре пурина, атомы водорода в пиримидиновом цикле заменить на гидроксилы, получится ксантин**



**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.

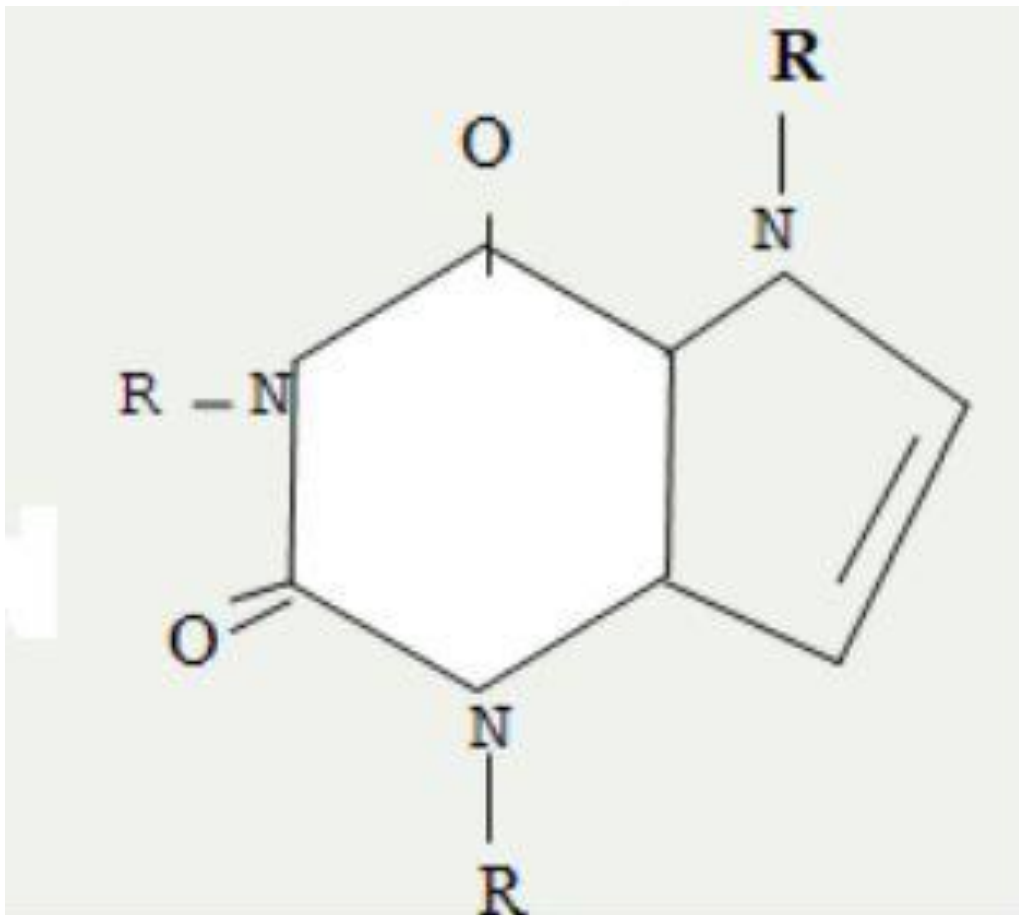
Основными природными источниками пуриновых алкалоидов являются растительные продукты, которые применяются для приготовления напитков – листья чая, зерна кофе, бобы какао. Медицинское применение пуриновых алкалоидов основано на их стимулирующем действии на центральную нервную систему и сердце. Действие 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, теofilлин), зерна кофе (теofilлин), 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.**

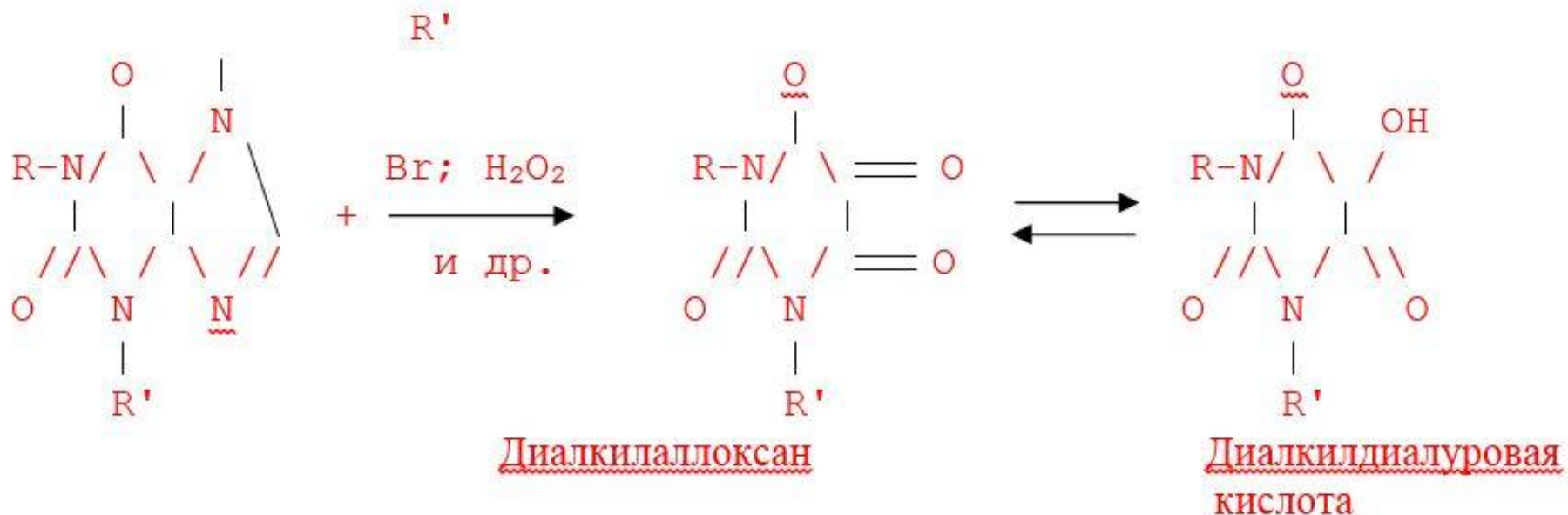
**В настоящее время препараты пуриновых алкалоидов получают синтетическими путями, из которых долгое время применялся полусинтетический метод из мочевой кислоты, имеющий в молекуле готовый пуриновый цикл.**

# Химические свойства.

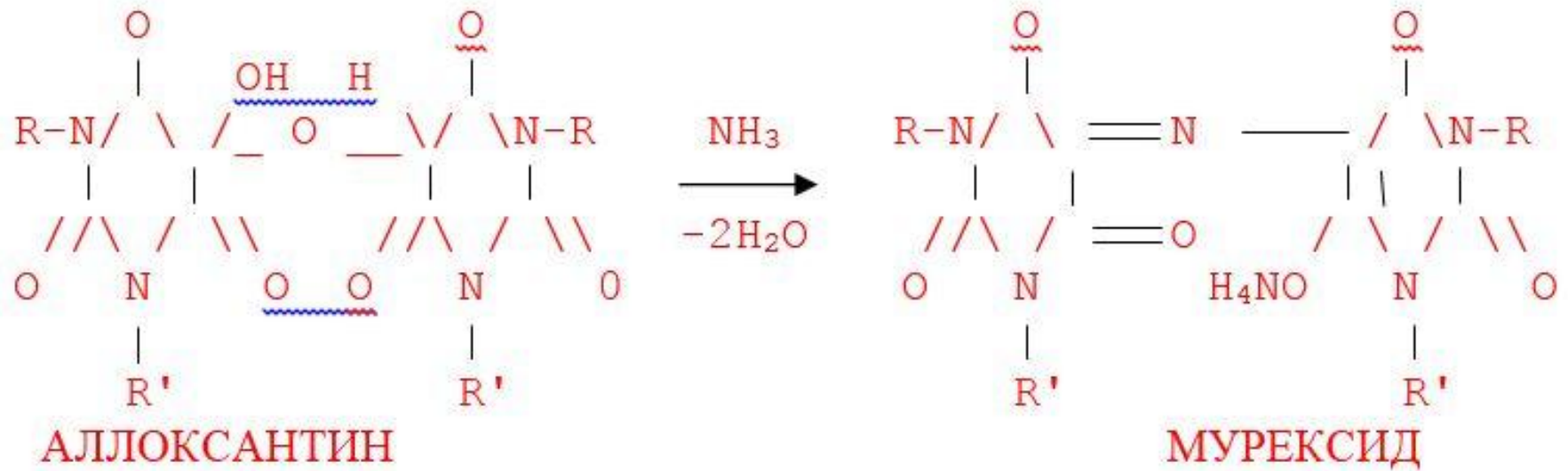
## Установление подлинности. Требования к чистоте.

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.



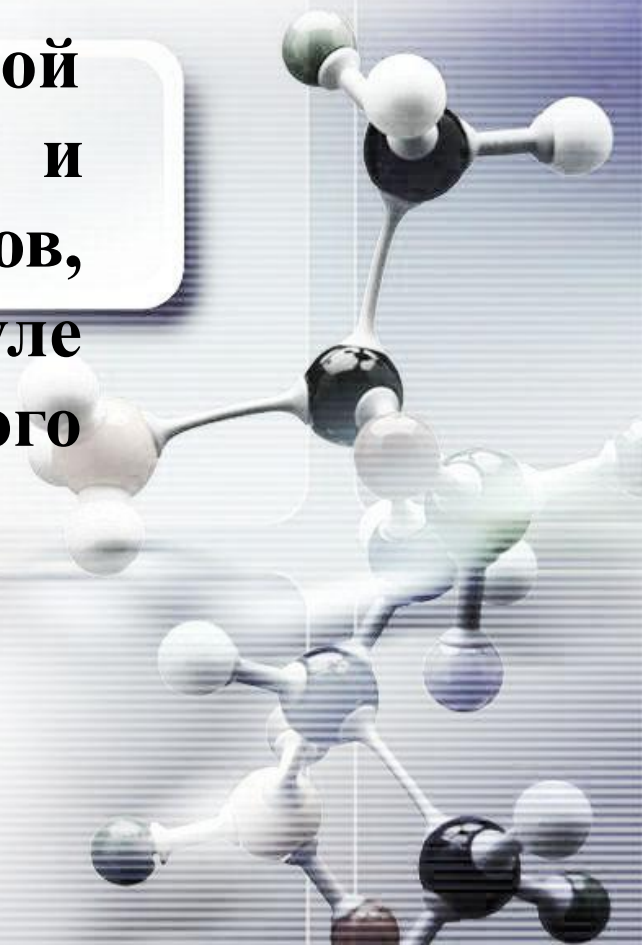
**Способность теофиллина и теобромина к образованию солей с металлами используется для целей их идентификации.**

**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.**

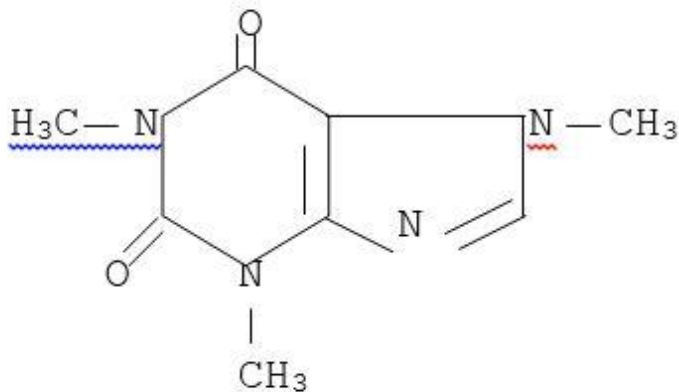
**Кобальтовые соли теофиллина и теобромина имеют различные цвета, теобромин-осадок серовато-голубого цвета, а теофиллин-белый с розоватым оттенком.**

**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



• H<sub>2</sub>O

**1,3,7-Триметилксантин**

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> • H<sub>2</sub>O

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.

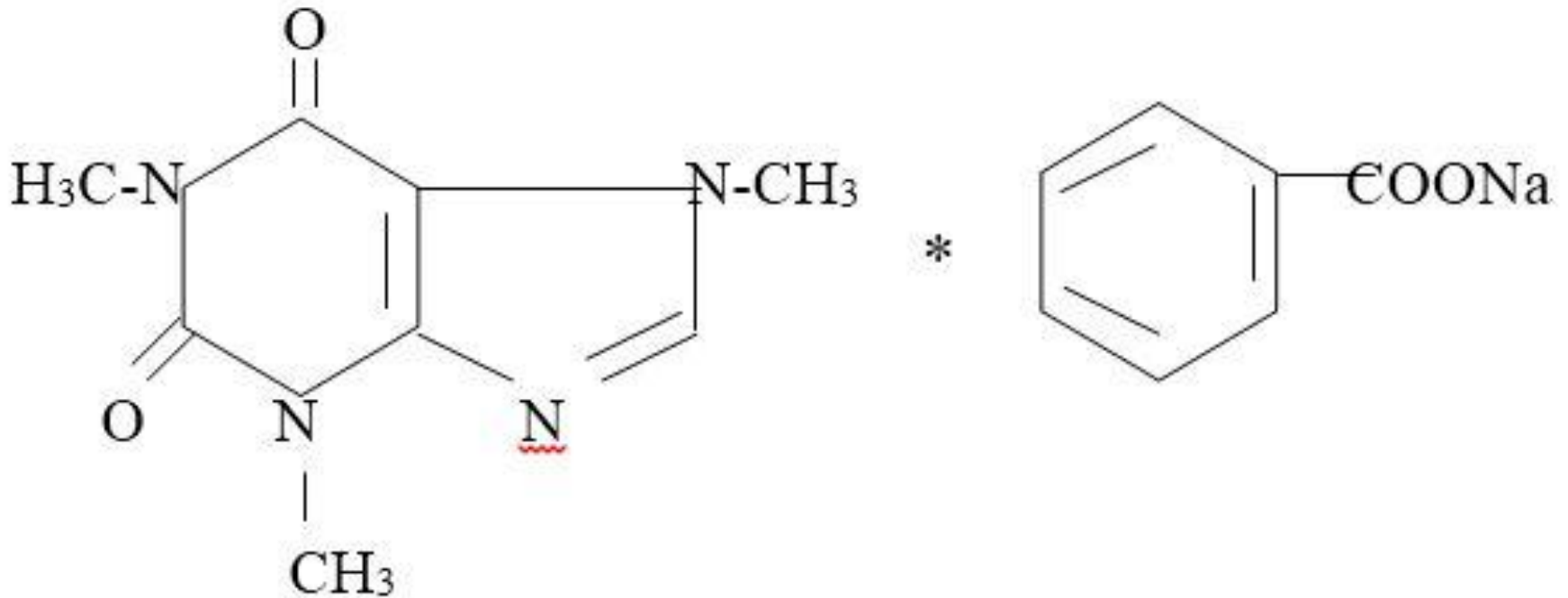
Высшая разовая доза внутрь 0,3 г, высшая суточная – 1,0 г.

## Хранение.

Список Б в хорошо закупоренной таре.



**Кофеин-натрия бензоат**  
**Coffeinum-natrii benzoas**



**Получение.**

Получают путем взаимодействия водных растворов бензоата-натрия и кофеина.

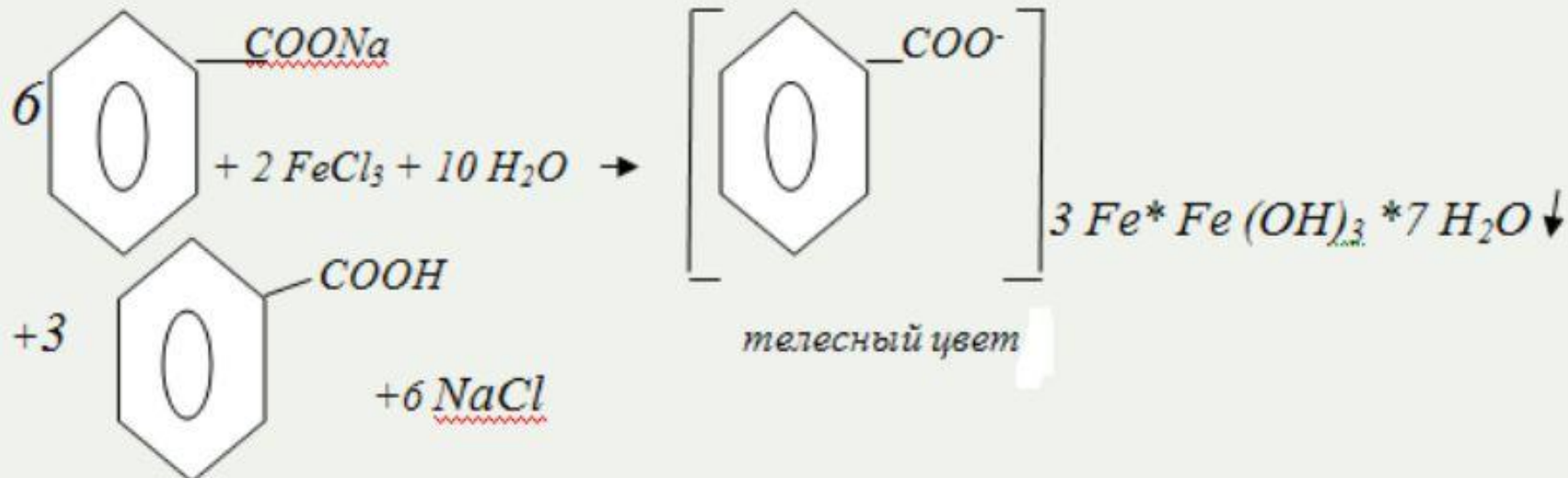
## Свойства.

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.

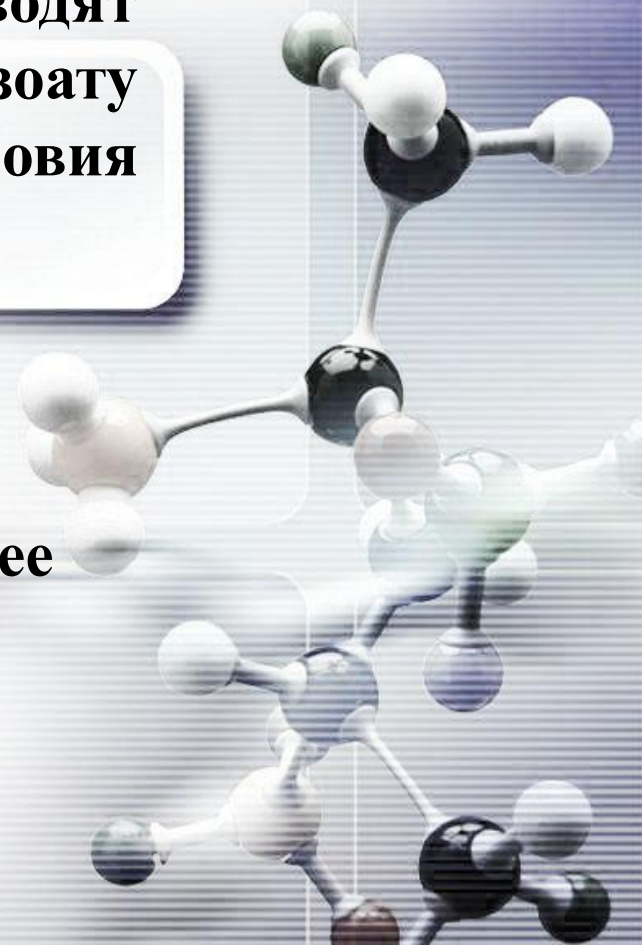
2) количественного определения *бензоата-натрия* методом нейтрализации; титрование ведут в присутствии эфира, который извлекает выделяющуюся бензойную кислоту.



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.

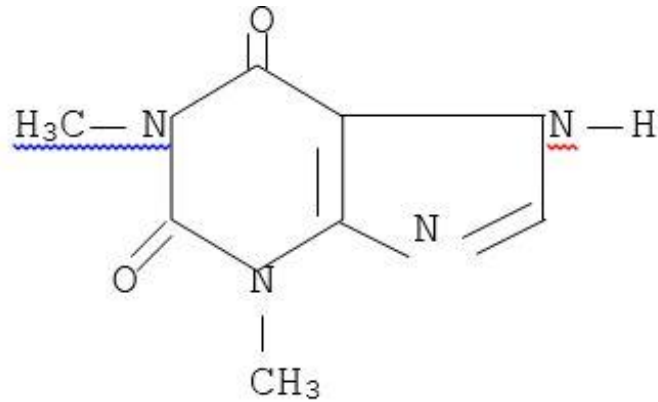
Высшая разовая доза под кожу 0,4 г, высшая суточная - 1,0 г.

## Хранение.

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



**Теofilлин**  
**Theophyllinum**



• H<sub>2</sub>O

**1,3-Диметилксантин**

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> • H<sub>2</sub>O

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.

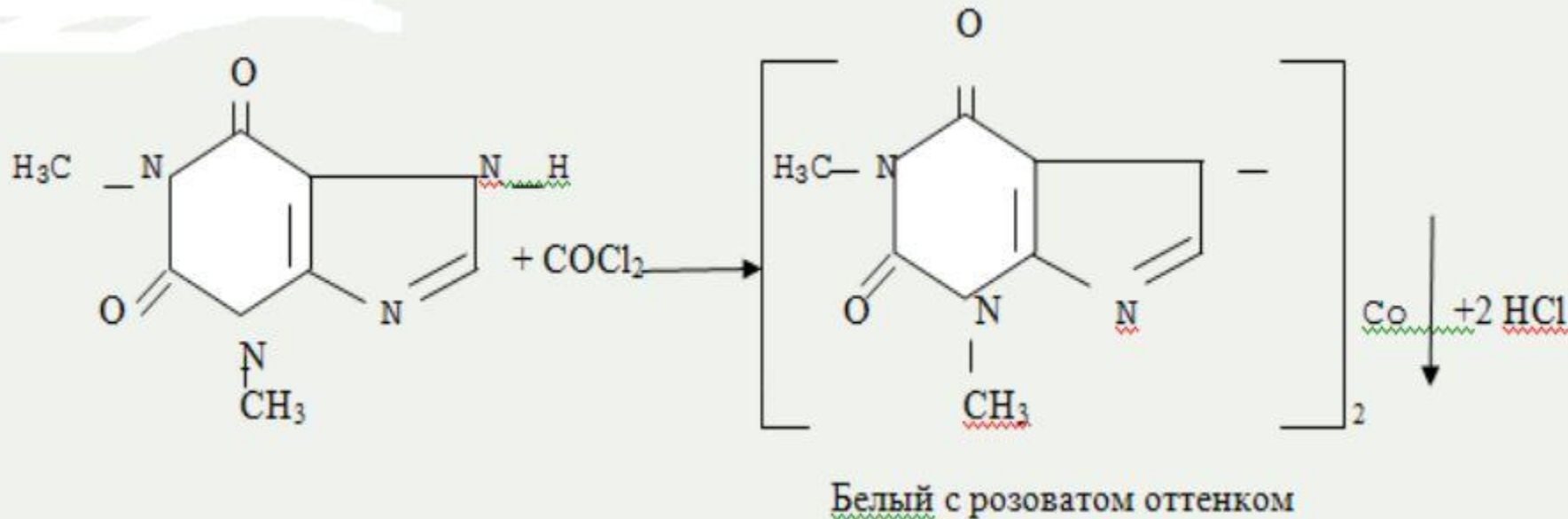
1. Мурексидная проба.

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.

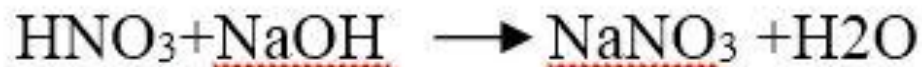




### Количественное определение

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.

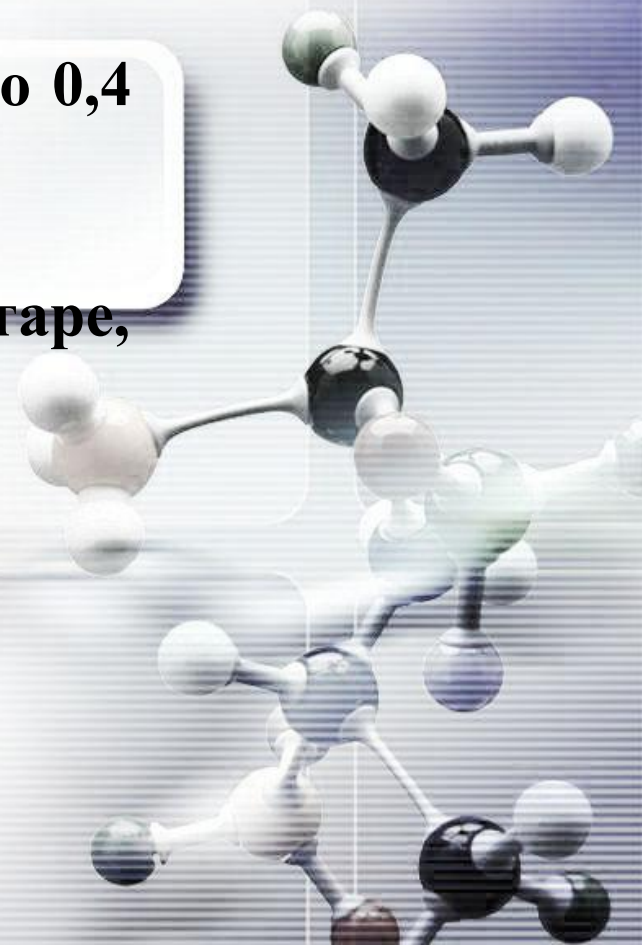
Теofilлин оказывает спазмолитическое, сосудорасширяющее, мочегонное действие, снимает бронхоспазм.

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

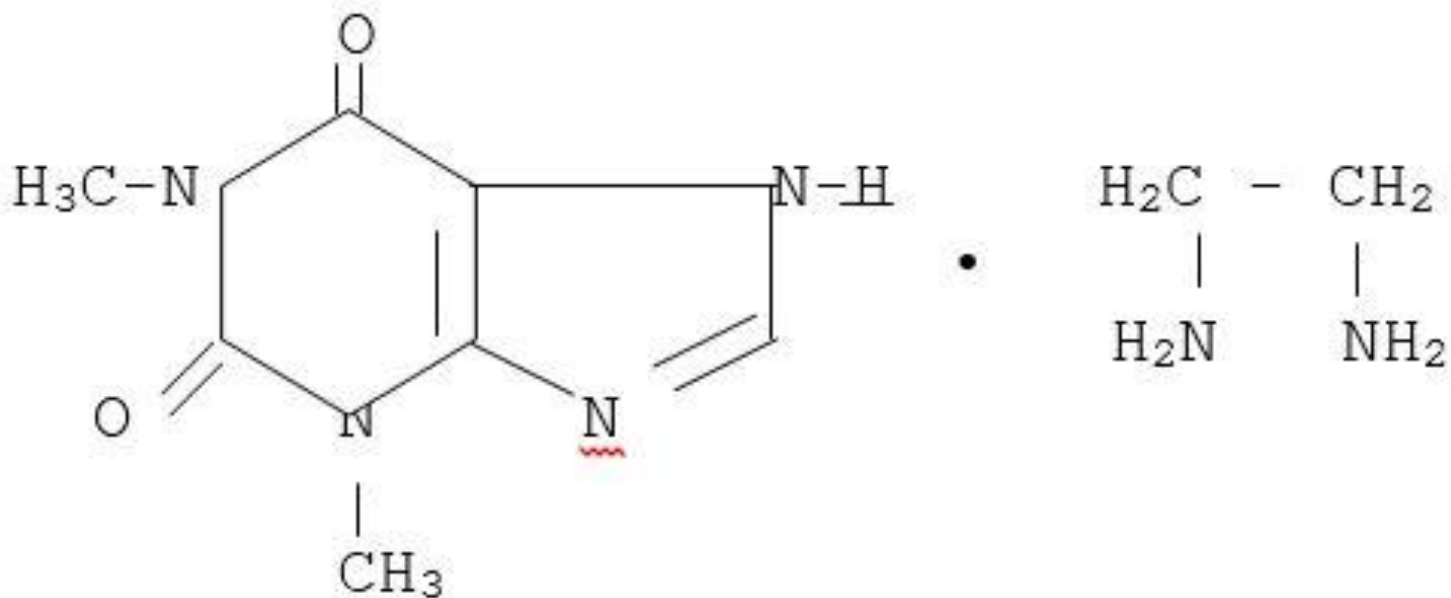
Высшая разовая доза внутрь и ректально 0,4 г, высшая суточная-1,2 г

## Хранение.

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



# Эуфиллин Euphyllinum



Теofilлин с 1,2-этилендиамином

$C_7H_8N_4O_2$

$C_2H_8N_2$

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.

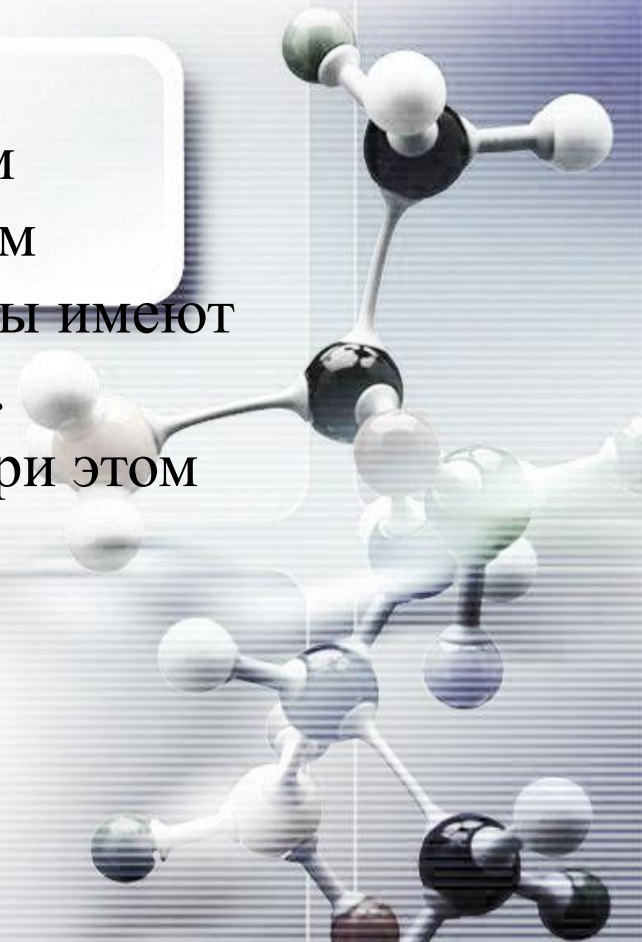
Эуфиллин белый или с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым запахом аммиака. Растворим в воде. Водные растворы имеют щелочную реакцию и слабый запах аммиака.

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

## Определение подлинности.

1. Мурексидная проба.

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



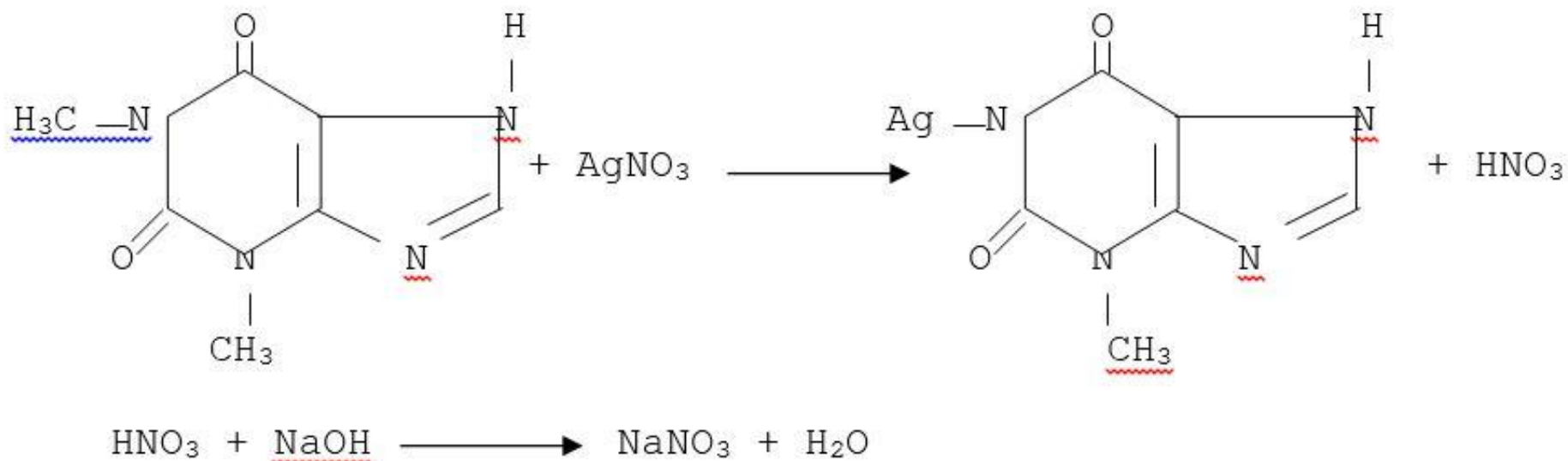
## Количественное определение

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.

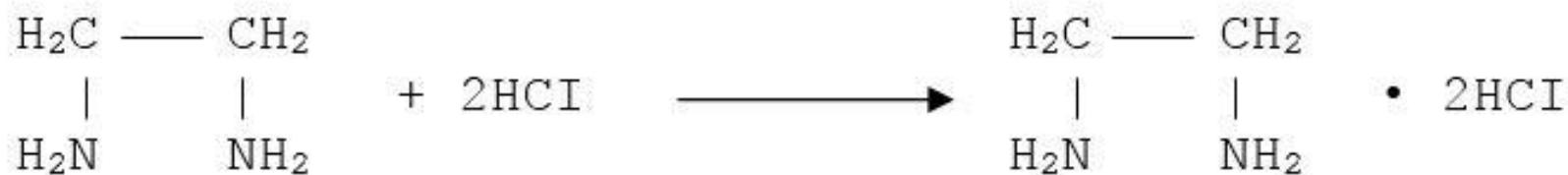
2. 0,4 помещают в колбу 250 мл, сушат при 125-130°C до исчезновения запаха аминов 2,5 часа. Высушивают навеску, растворяют в 100 мл свежеприготовленной воды, кипятят 1 мин. К охлажденному раствору прибавляют 25 мл 0,1 N раствора нитрата серебра и титруют 0,1 N раствором натрия гидроксида до появления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

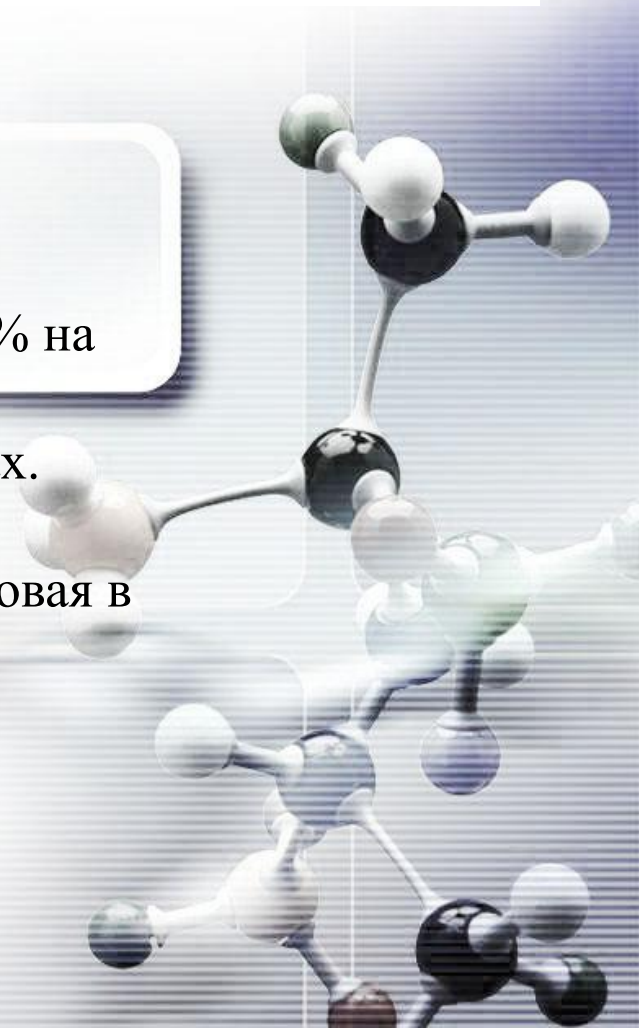
Применяют внутрь по 0,1-0,2 г, внутривенно (2,4% на глюкозе), внутримышечно (12% раствор).

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.

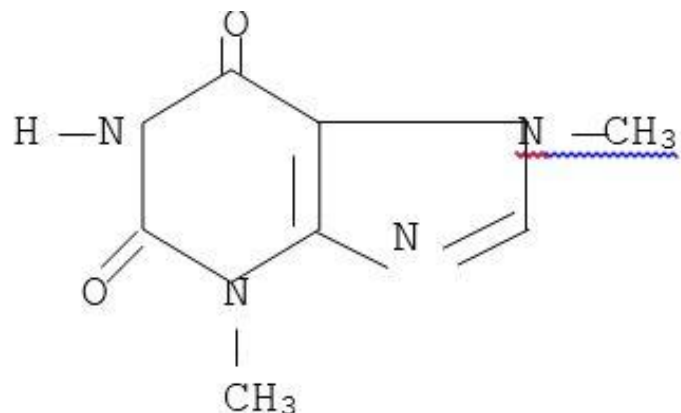
## Хранение.

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.

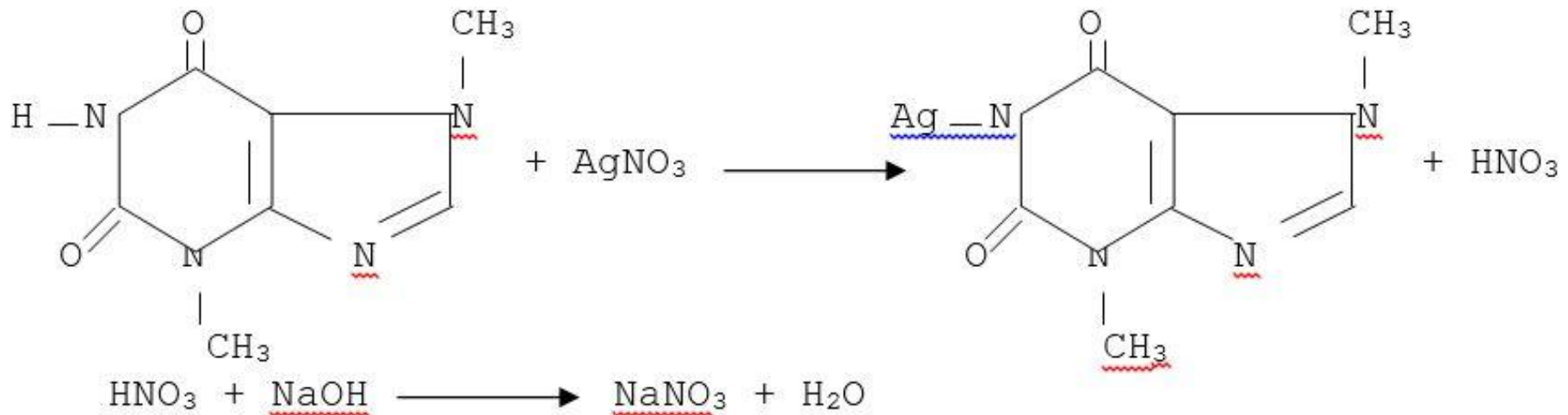
2. 0,1 препарата растворяют в 2 мл 0,1 N раствора натрия гидроксида, встряхивают, фильтруют, к фильтрату добавляют 3 капли 2% раствора хлорида кобальта, перемешивают, появляется быстро исчезающее интенсивно-фиолетовое окрашивание и сразу образуется осадок сероголубого цвета (отличие от кофеина и теофиллина).

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!**

