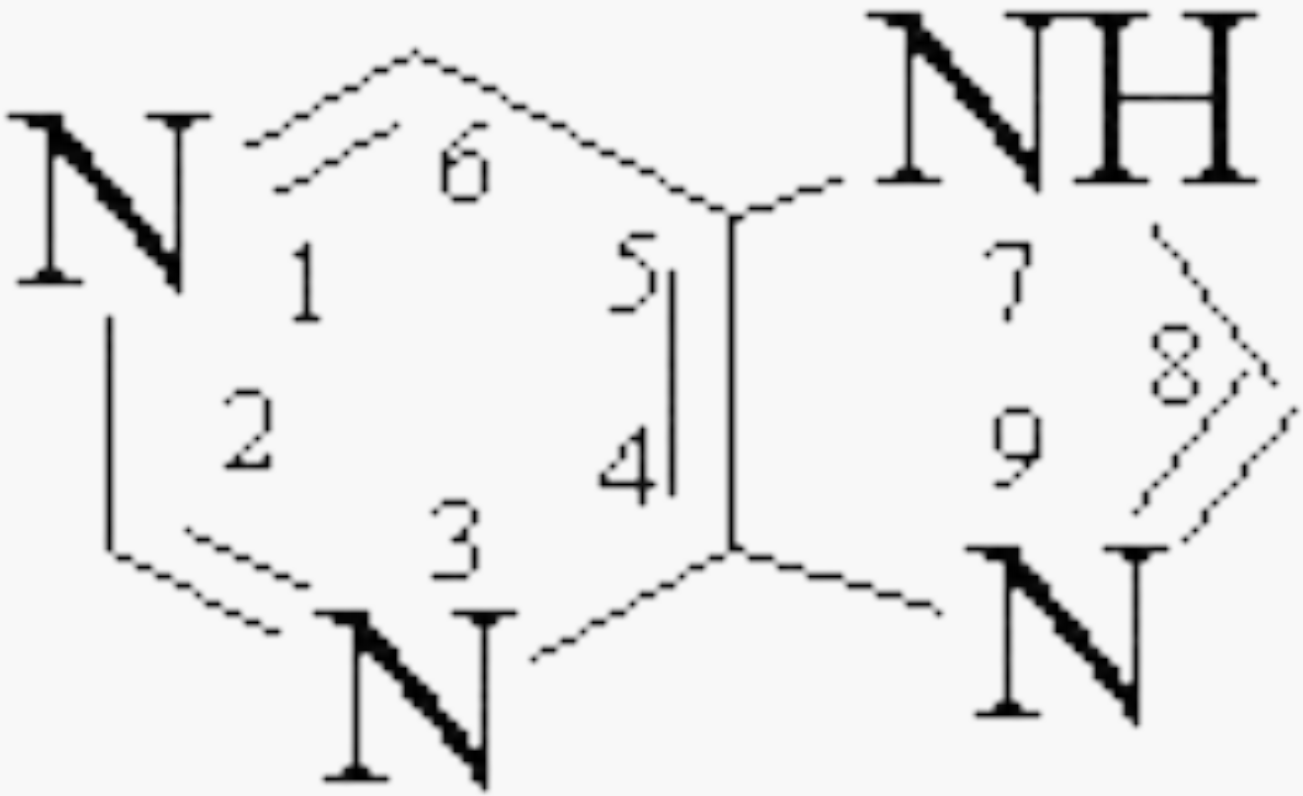
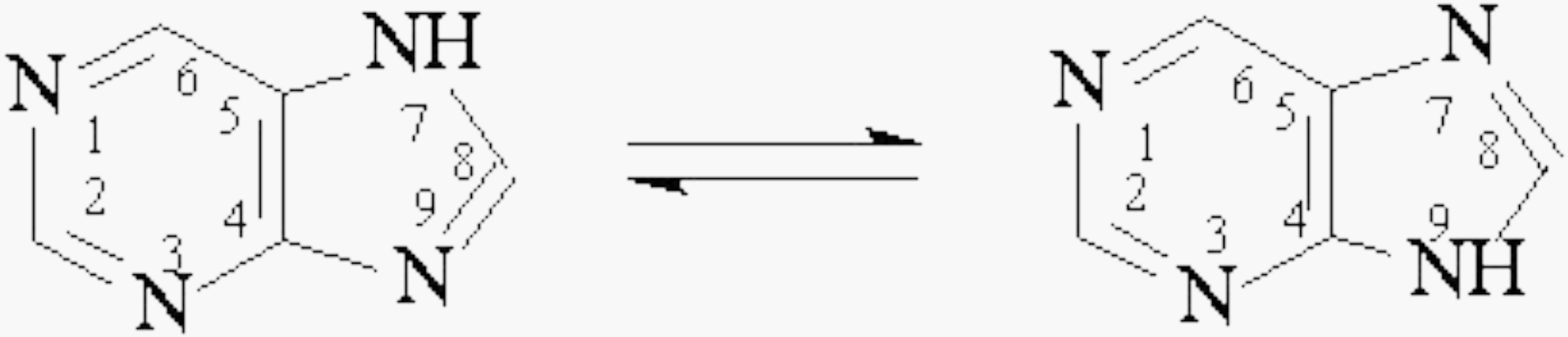
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ 4 КУРСА ФОО

ПУРИН – конденсированная бициклическая система, состоящая из двух гетероциклов: пиримидина и имидазола



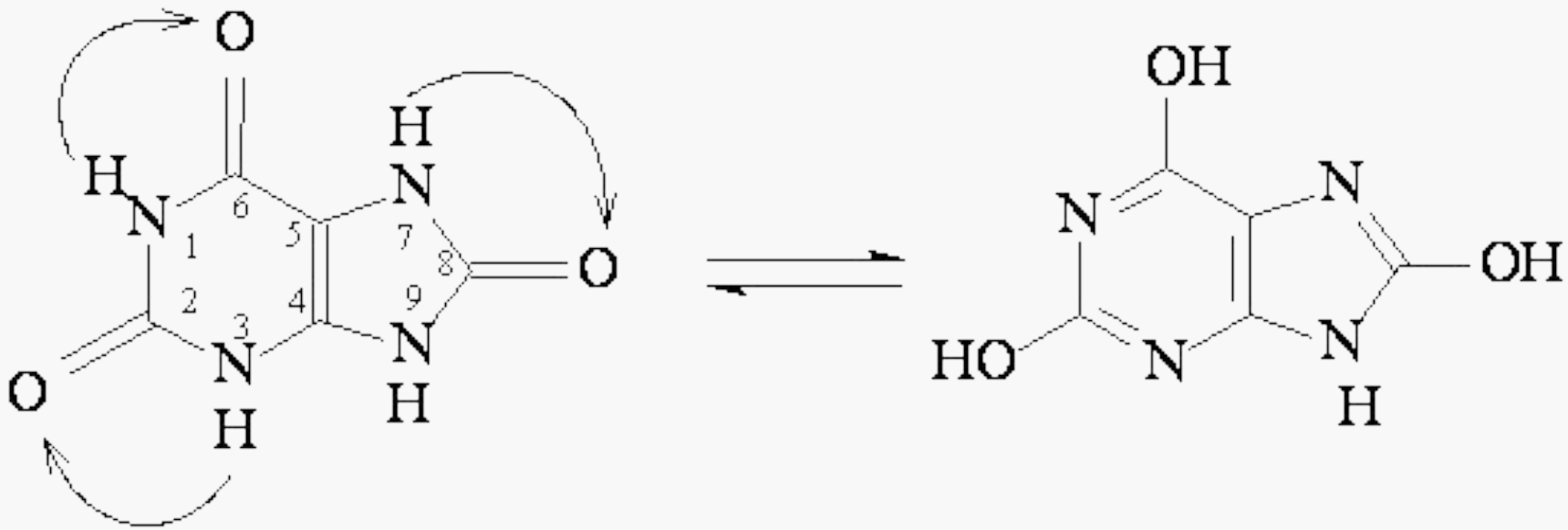
В зависимости от положения наиболее гидрированного атома азота в системе различают две формы 7Н-пурин и 9Н-пурин



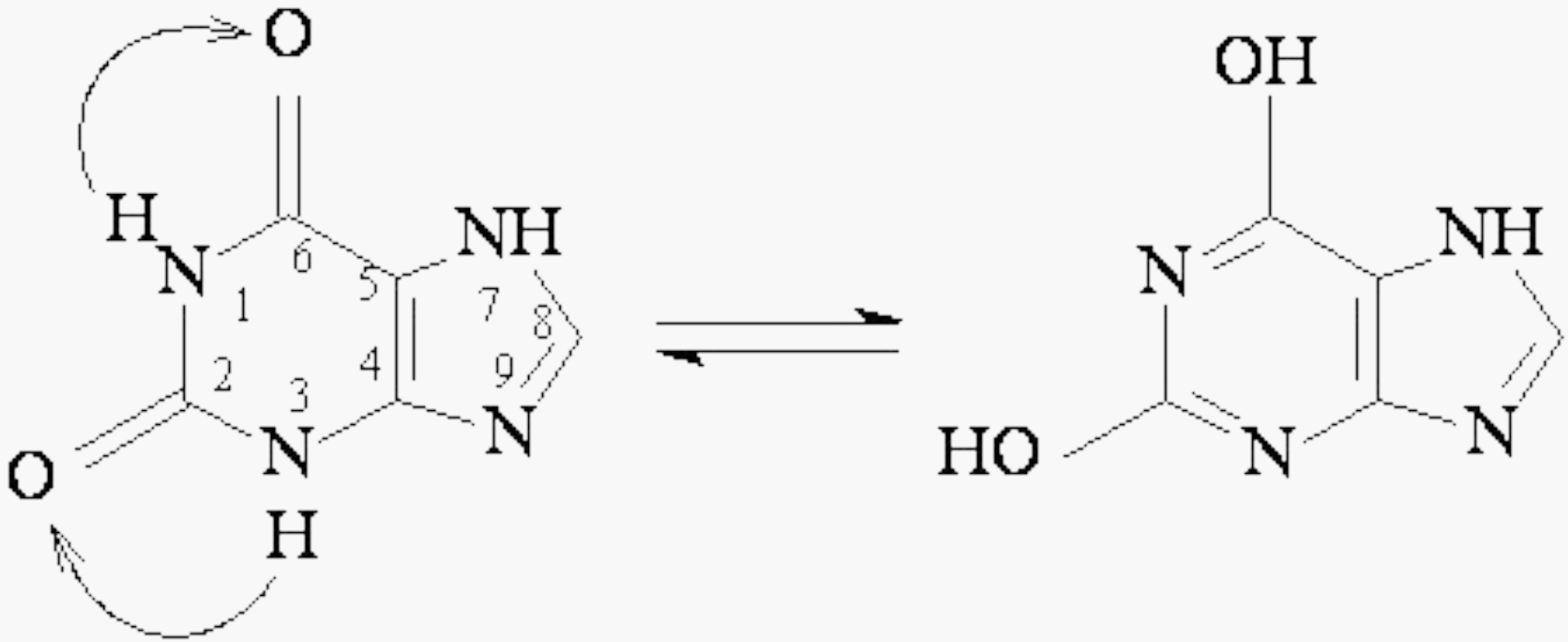
7Н - пурин

9Н - пурин

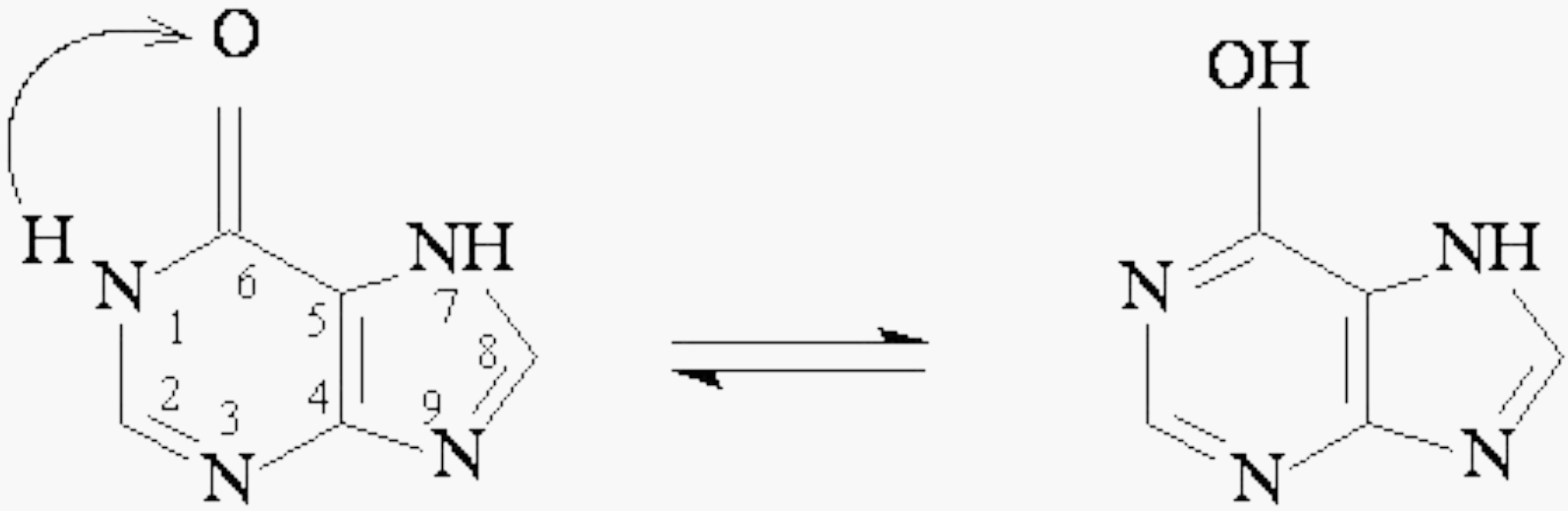
Мочевая кислота (2,6,8-триоксо-7Н-пурин)



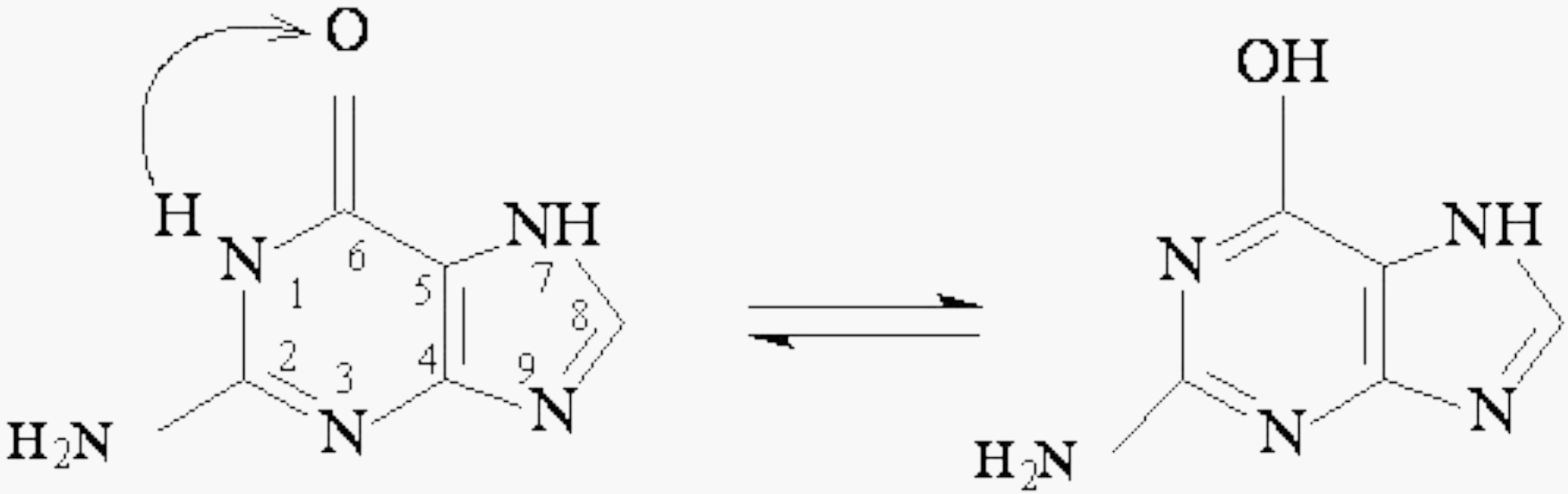
Ксантин (2,6-диоксо-7Н-пурин)



Гипоксантин (6-оксо-7Н-пурин)



Гуанин (2-амино-6-оксо-7Н-пурин)



КЛАССИФИКАЦИЯ ПУРИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

1. **ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА (2,6-ДИОКСО-7Н-ПУРИНА):**

- ПРИРОДНЫЕ АЛКАЛОИДЫ - КОФЕИН, ТЕОБРОМИН, ТЕОФИЛЛИН;
- ДВОЙНЫЕ СОЛИ - КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ, АМИНОФИЛЛИН (ЭУФИЛЛИН);
- СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ - ДИПРОФИЛЛИН, ПЕНТОКСИФИЛЛИН, КСАНТИНОЛА НИКОТИНАТ

2. **ПРОИЗВОДНЫЕ ГИПОКСАНТИНА (6-ОКСО-7Н-ПУРИНА)** – ИНОЗИН (РИБОКСИН)

3. **ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИНА (2-АМИНО-6-ОКСО-7Н-ПУРИНА)** – АЦИКЛОВИР, ГАНЦИКЛОВИР

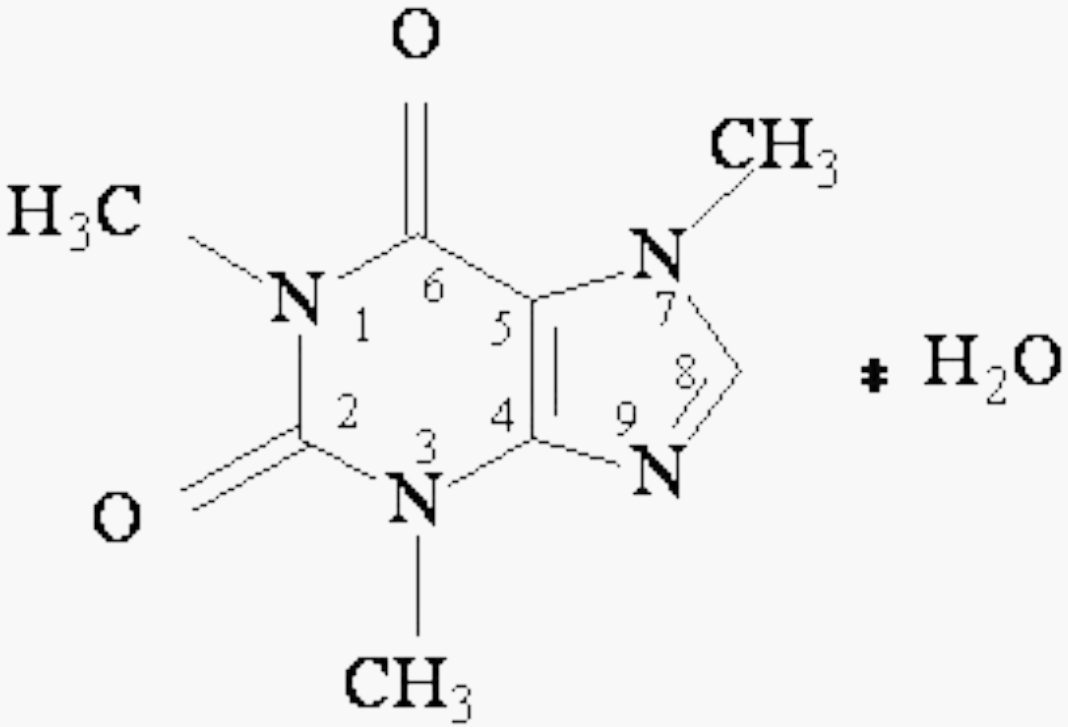
4. **ПРОИЗВОДНЫЕ РАЗЛИЧНОГО СТРОЕНИЯ** – АЛЛОПУРИНОЛ, АЗАТИОПРИН, МЕРКАПТОПУРИН

ПРИРОДНЫЕ АЛКАЛОИДЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА (2,6-ДИОКСО-7Н-ПУРИНА)

КОФЕИН – COFFEINUM

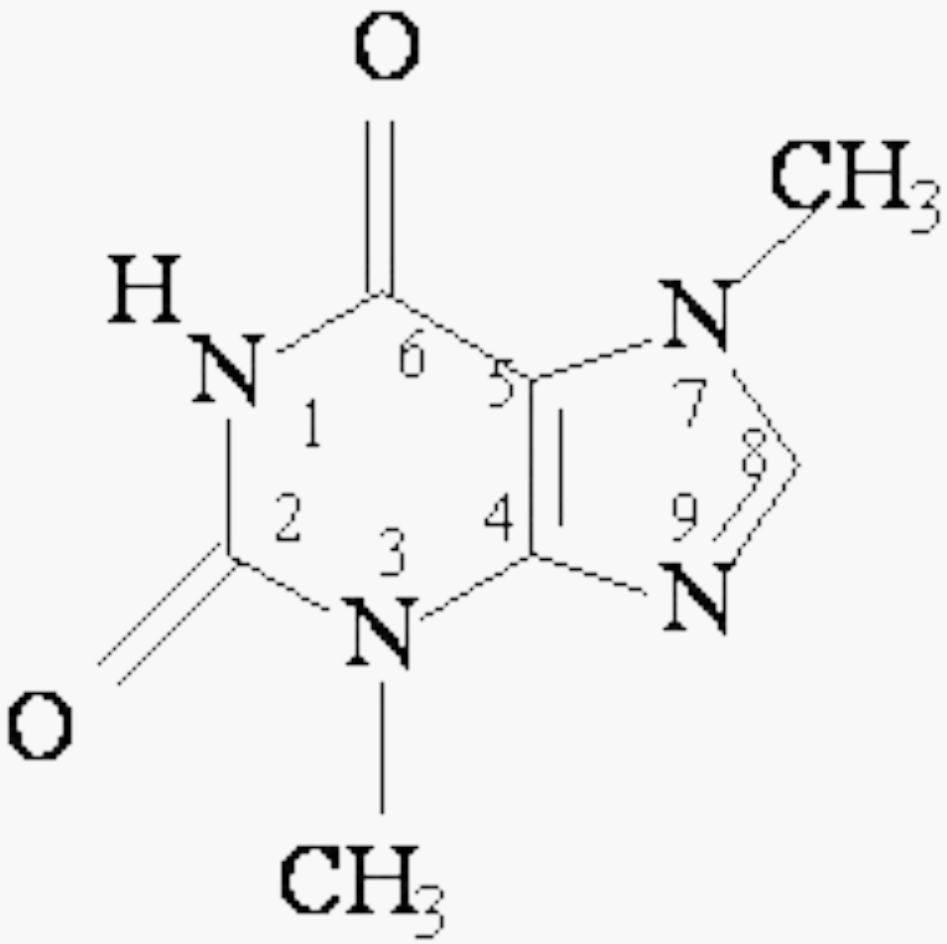
МНН: CAFFEINE

1,3,7-ТРИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6-(3Н,7Н)-ДИОНА МОНОГИДРАТ

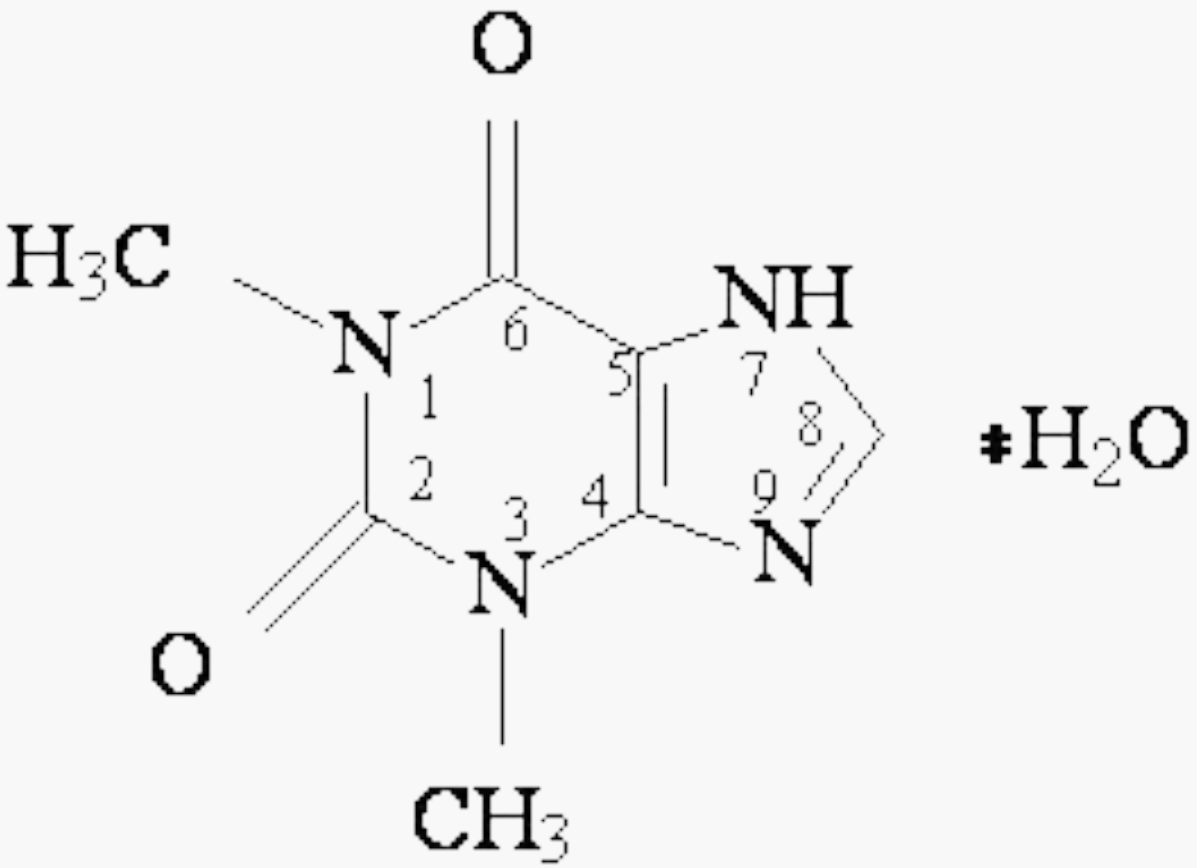


ТЕОБРОМИН – THEOBROMINUM
МНН: THEOBROMINE

3,7-ДИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН



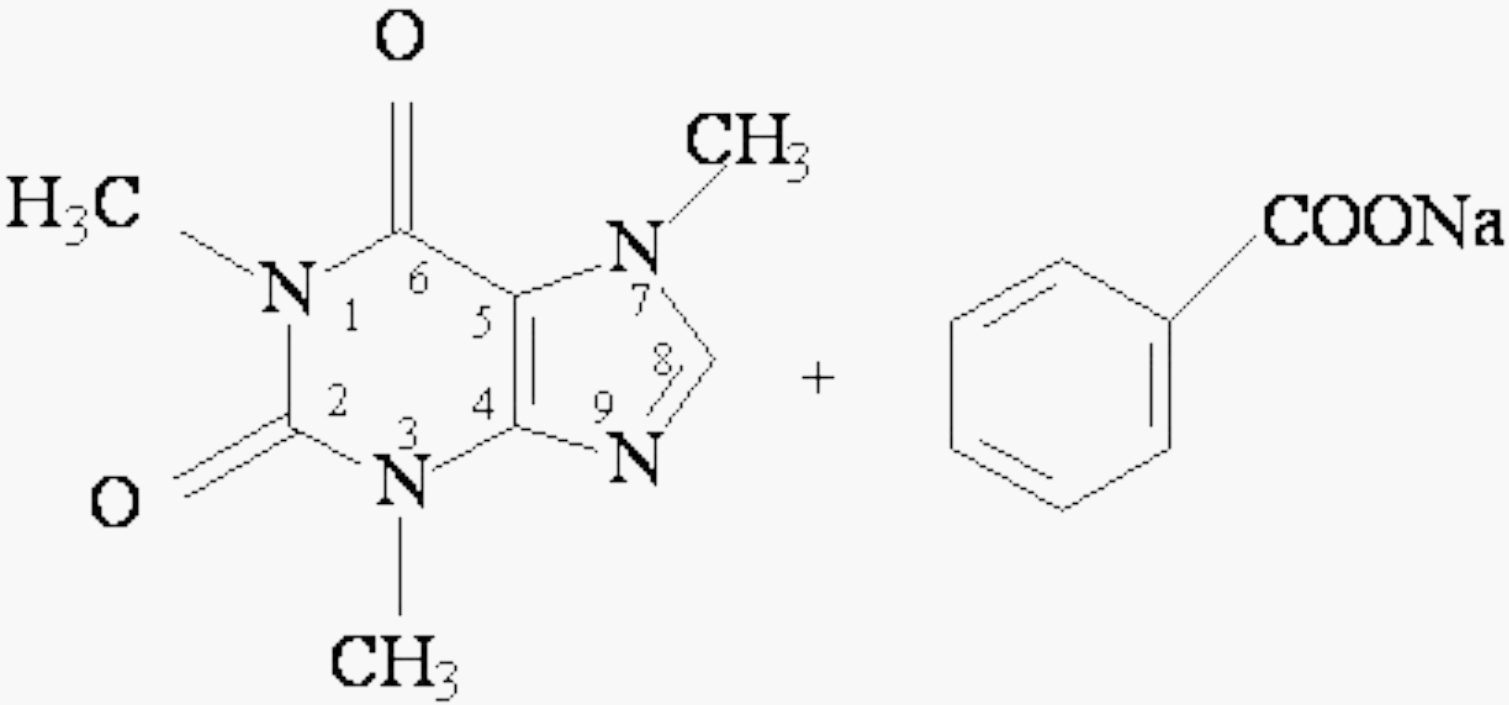
ТЕОФИЛЛИН – THEOPHYLLINUM
MHH: THEOPHYLLINE
1,3 – ДИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОНА МОНОГИДРАТ



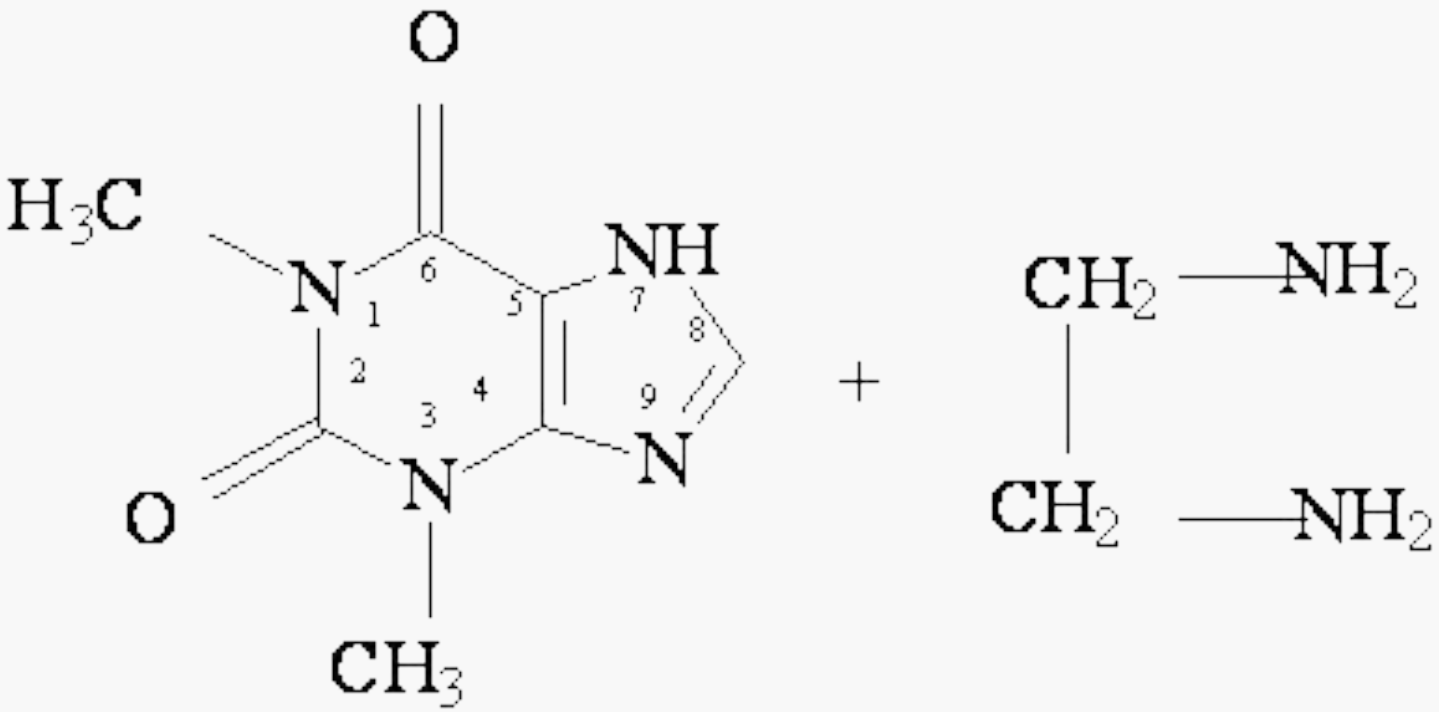
ДВОЙНЫЕ СОЛИ

КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ – COFFEINUM-NATRII BENZOAS

1,3,7-ТРИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН (38-42%) В СМЕСИ С НАТРИЯ БЕНЗОАТОМ (58-62%)



ЭУФИЛЛИН – EUPHYLLINUM
МНН: AMINOPHYLLINE
1,3-ДИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН В СМЕСИ С ЭТИЛЕНДИАМИНОМ



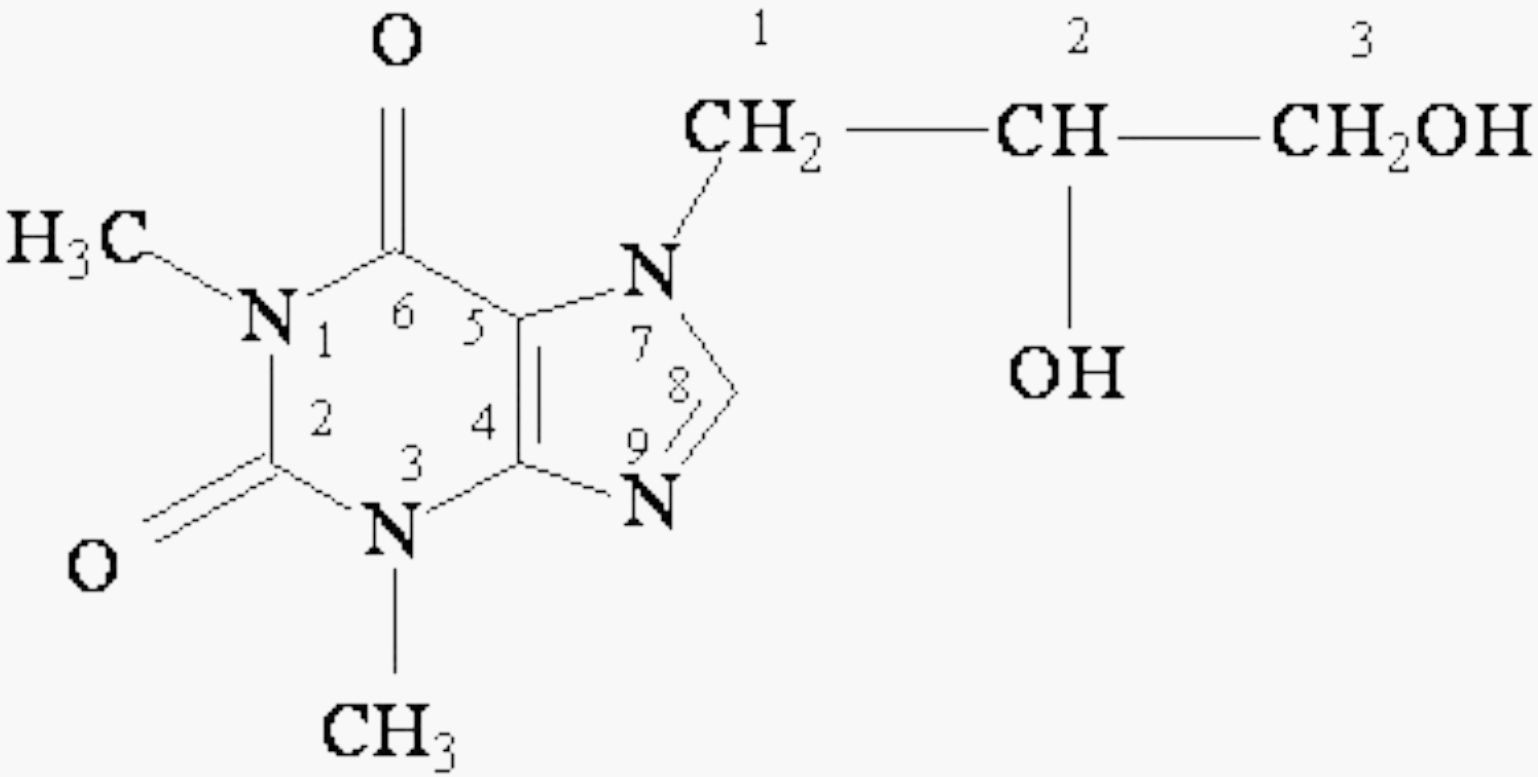
82 - 86%

14 - 18%

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

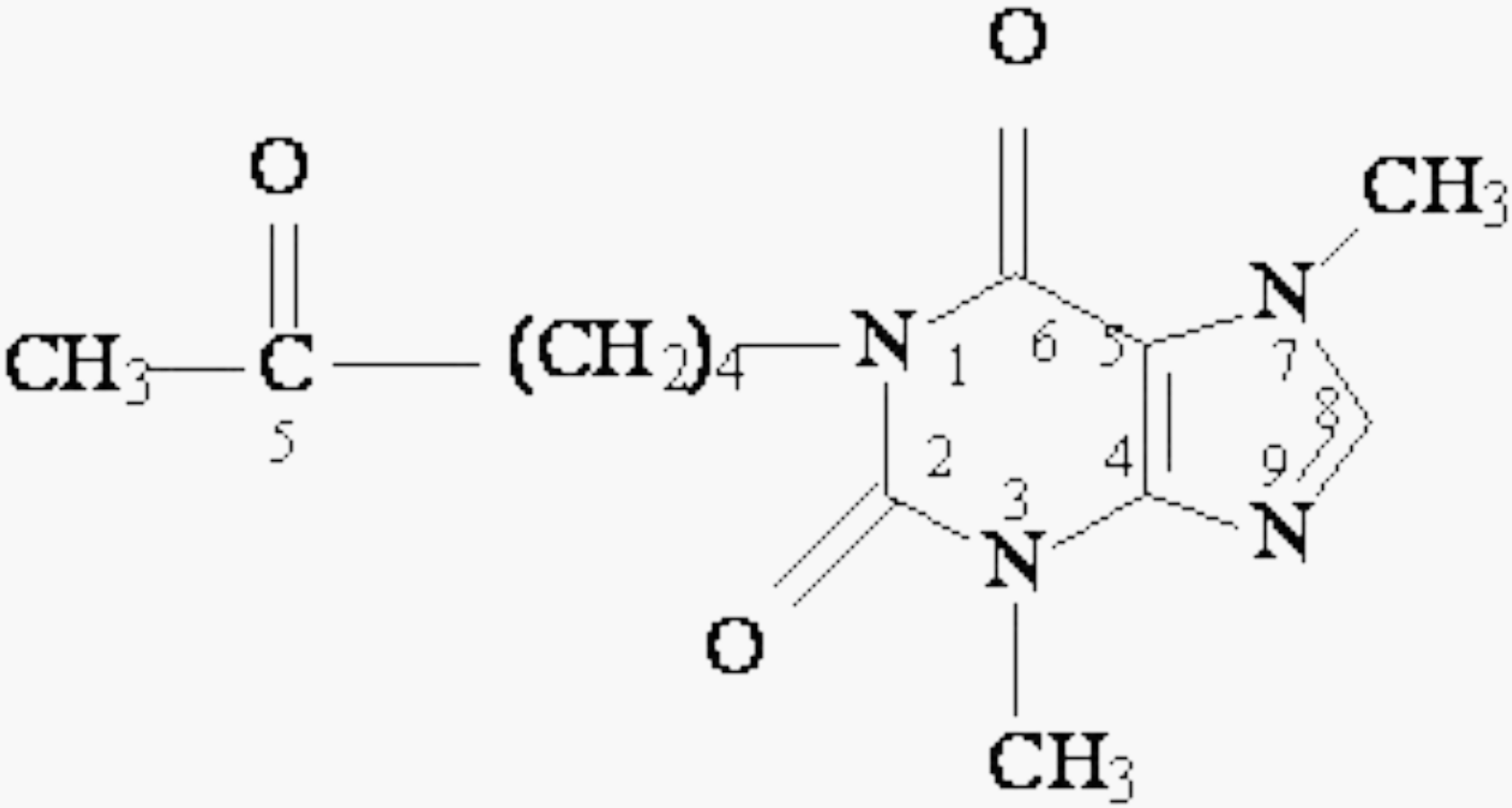
ДИПРОФИЛЛИН – DIPROPHYLLINUM

1,3-ДИМЕТИЛ-7(2,3-ДИОКСОПРОПИЛ)-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН



ПЕНТОКСИФИЛЛИН – PENTOXYPHYLLINUM
МНН: PENTOXIFILLINE

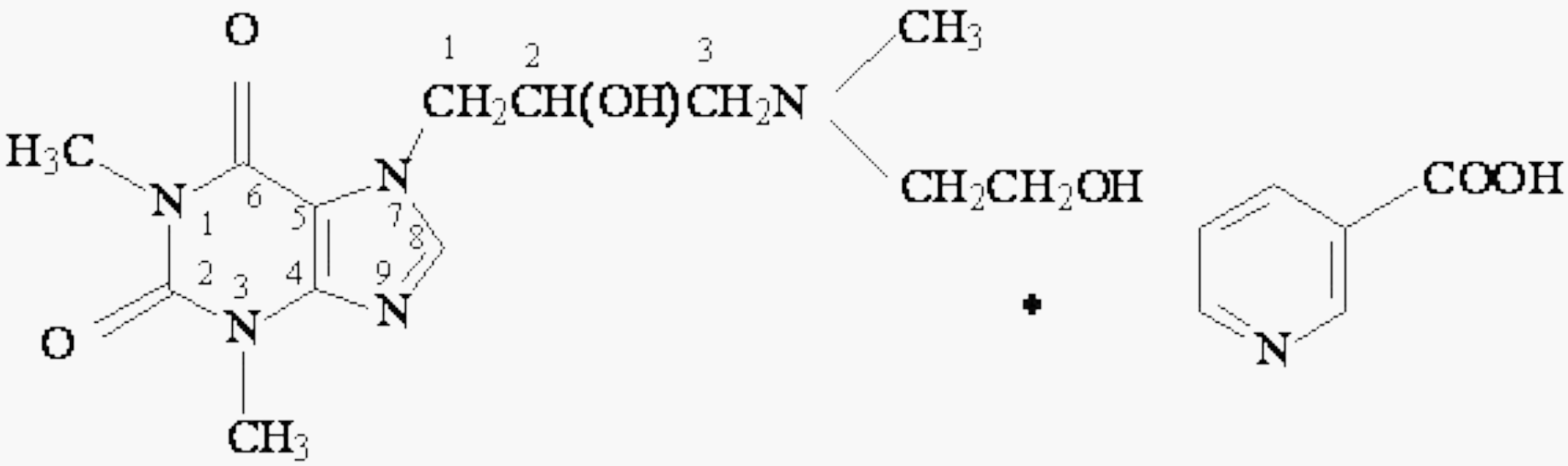
3,7-ДИМЕТИЛ-1(5-ОКСОГЕКСИЛ)-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН



КСАНТИНОЛА НИКОТИНАТ – XANTINOLI NICOTINAS

МНН: XANTINOL NICOTINATE

1,3-ДИМЕТИЛ-7[2-ОКСИ-3(N-МЕТИЛ-β-ОКСИЭТИЛАМИНО)ПРОПИЛ]-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОНА НИКОТИНАТ



ПОЛУЧЕНИЕ КОФЕИНА И ТЕОФИЛЛИНА

ИСТОЧНИК: **ЗЕРНА КОФЕ**, **ОТХОДЫ ЧАЙНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

МЕТОДЫ:

1. **ПРОТИВОТОЧНОЙ ЭКСТРАКЦИИ** – В ОСНОВЕ ЭКСТРАКЦИЯ ГОРЯЧЕЙ ВОДОЙ И ПОСЛЕДУЮЩАЯ ОЧИСТКА ОСАЖДЕНИЕМ И ПЕРЕКРИСТАЛЛИЗАЦИЕЙ
2. **АДСОРБЦИОННЫЙ** (ИЛИ МЕТОД ИЗМАЙЛОВА) - В ОСНОВЕ АДСОРБЦИЯ НА АКТИВИРОВАННОМ УГЛЕ И ПОСЛЕДУЮЩАЯ ДЕСОРБЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИМ РАСТВОРИТЕЛЕМ

ПОЛУЧЕНИЕ ТЕОБРОМИНА

ИСТОЧНИК: **КОЖУРА БОБОВ КАКАО**

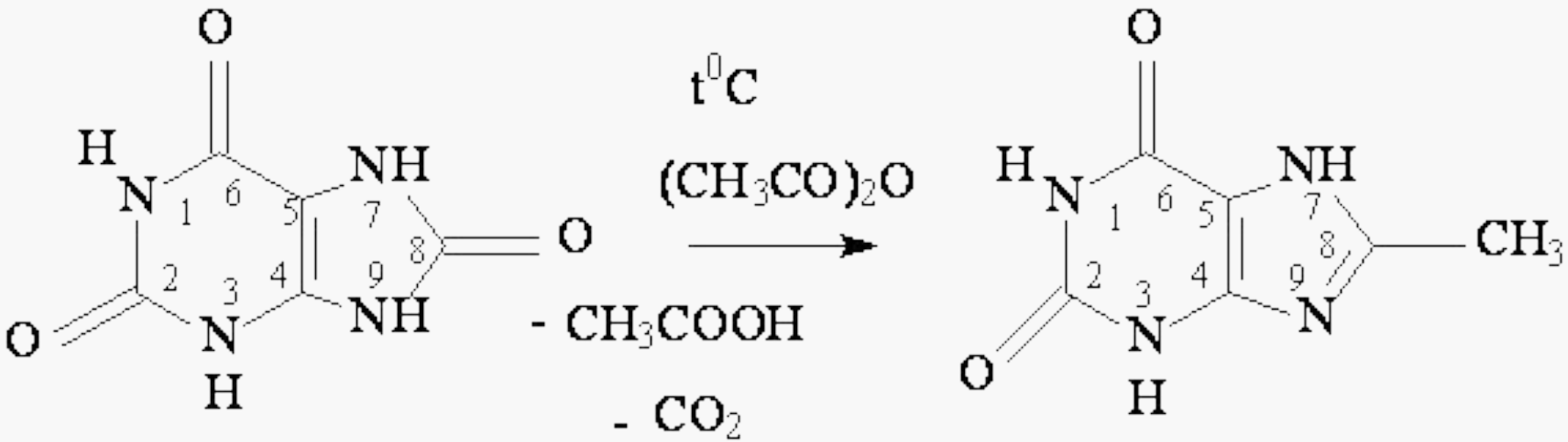
МЕТОД:

В ОСНОВЕ РЕАКЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ РАСТВОРИМОЙ КАЛЬЦИЕВОЙ СОЛИ ТЕОБРОМИНА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИЗВЕСТКОВОЙ ВОДЫ. ОЧИСТКУ ПРОИЗВОДЯТ ОСАЖДЕНИЕМ И ПЕРЕКРИСТАЛЛИЗАЦИЕЙ

СИНТЕТИЧЕСКИЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА (МЕТОД МАГИДСОНА И ГОЛОВЧИНСКОЙ)

1. ПРЕДЛОЖЕН В 1938 Г. ВО ВНИХФИ
2. СИНТЕЗ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ НА ОСНОВЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ
3. **ПРОСТОЙ, ЭКОНОМИЧНЫЙ, ВЫСОКИЙ ВЫХОД ЦЕЛЕВЫХ ПРОДУКТОВ**
4. ЭТИМ МЕТОДОМ ПОЛУЧАЮТ КОФЕИН, ТЕОФИЛЛИН, ТЕОБРОМИН ДЛЯ НУЖД МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

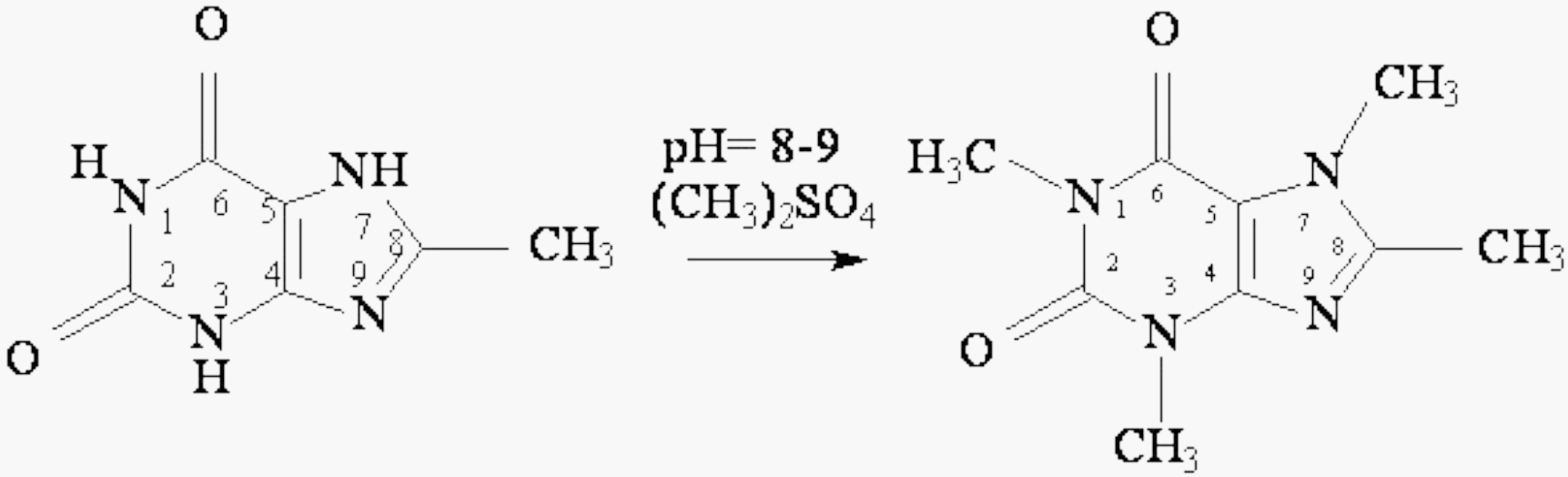
1 СТАДИЯ – ПОЛУЧЕНИЕ 8-МЕТИЛКСАНТИНА ПО РЕАКЦИИ МЕТИЛИРОВАНИЯ



мочевая кислота

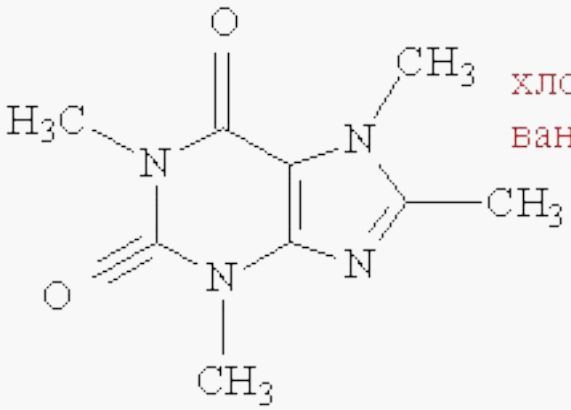
8-метилксантин

2 СТАДИЯ – МЕТИЛИРОВАНИЕ ПО ПОЛОЖЕНИЯМ 1,3,7 ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОФЕИНА МЕТИЛИРУЮЩИЙ АГЕНТ: ДИМЕТИЛСУЛЬФАТ



8-метилксантин

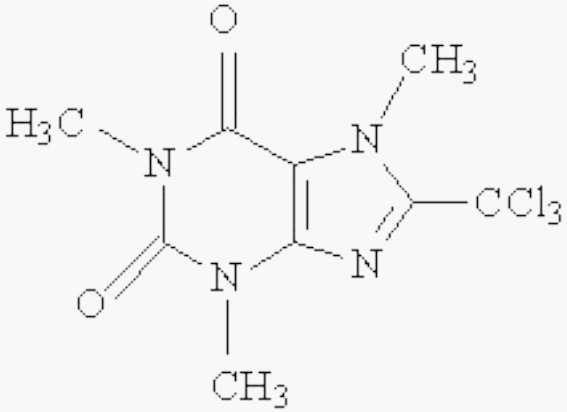
8-метилкофеин



хлорирование

$3\ Cl_2$

$-\ 3\ HCl$

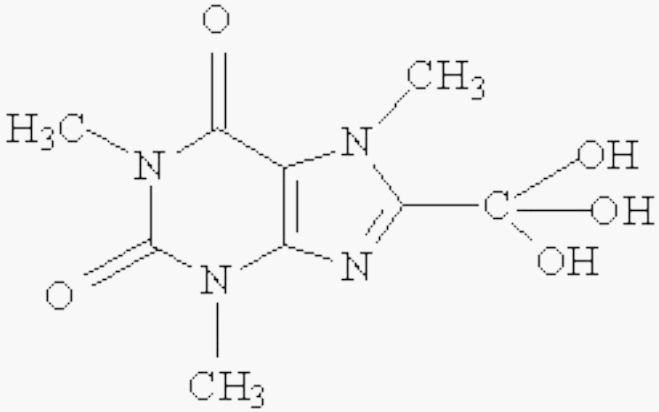


8-трихлорметилкофеин

гидратация

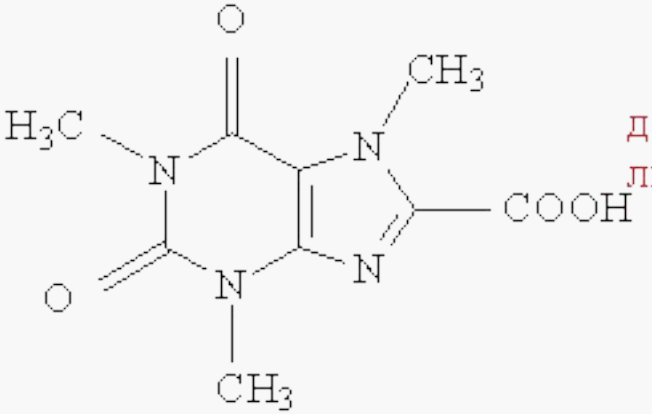
$3\ H_2O$

$-3\ HCl$



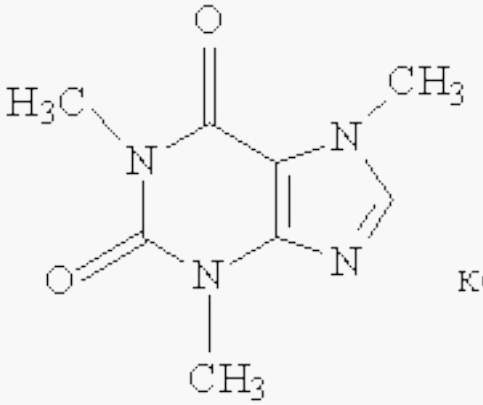
дегидратация

$-\ H_2O$

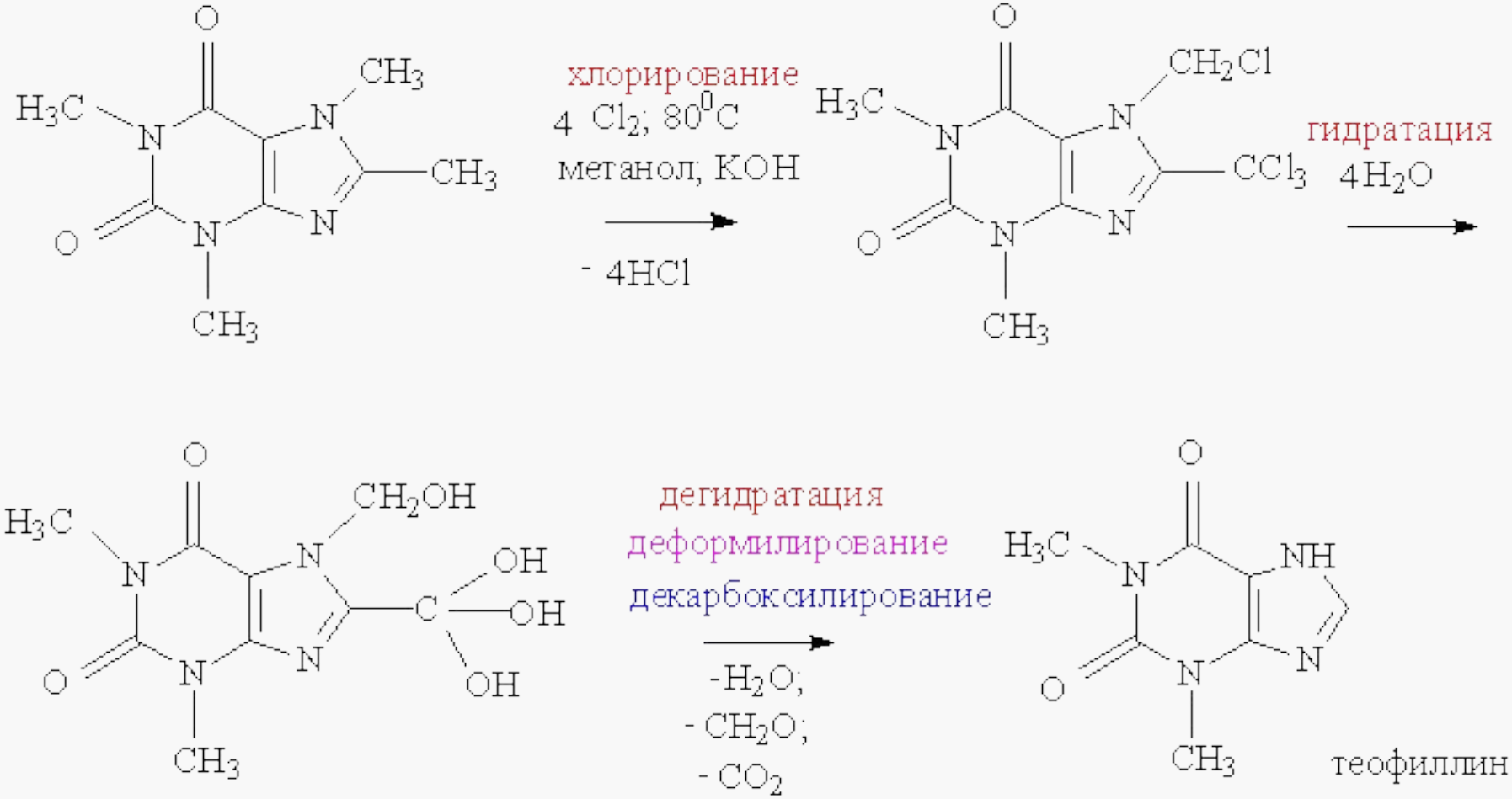


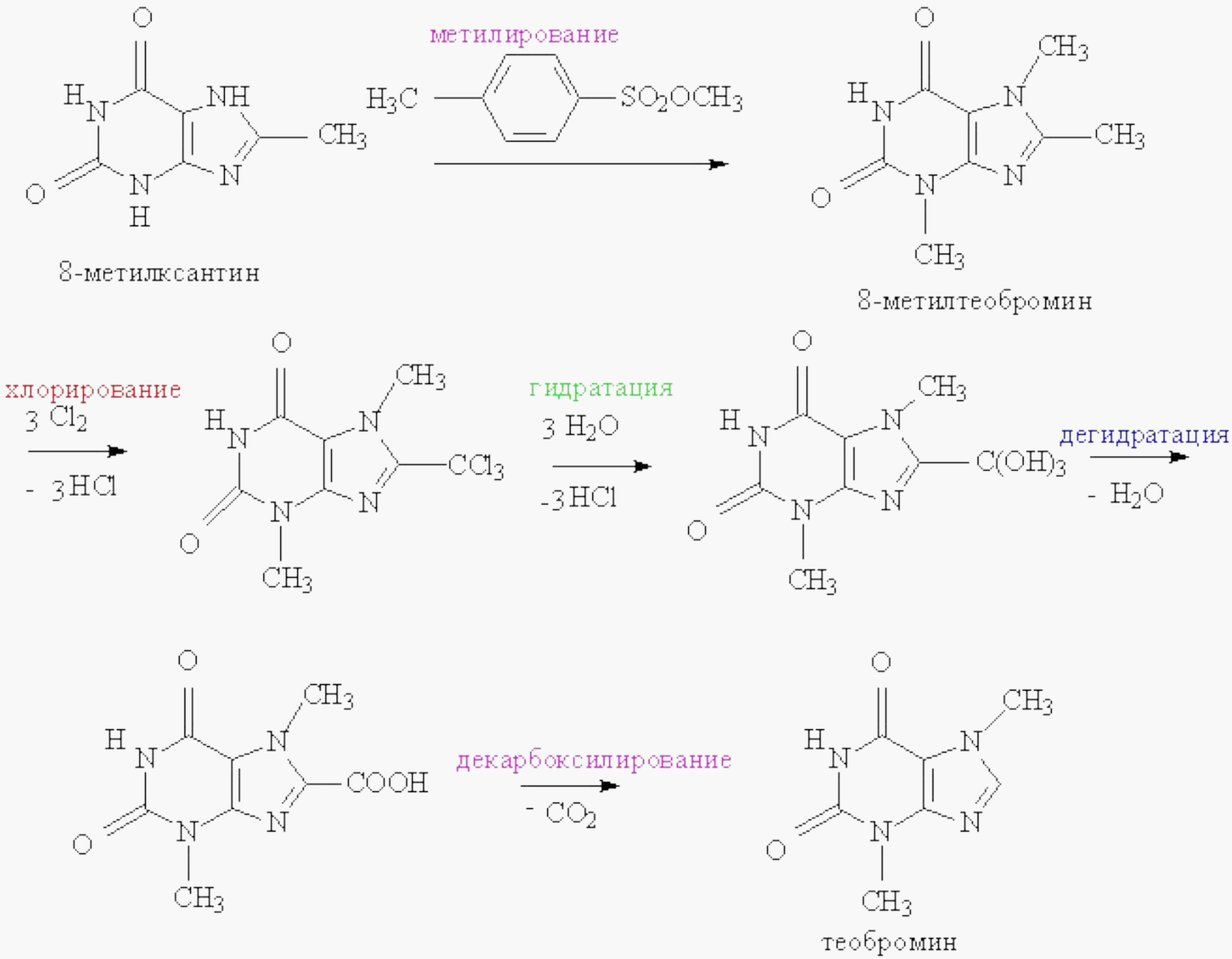
декарбоксилирование

$-\ CO_2$

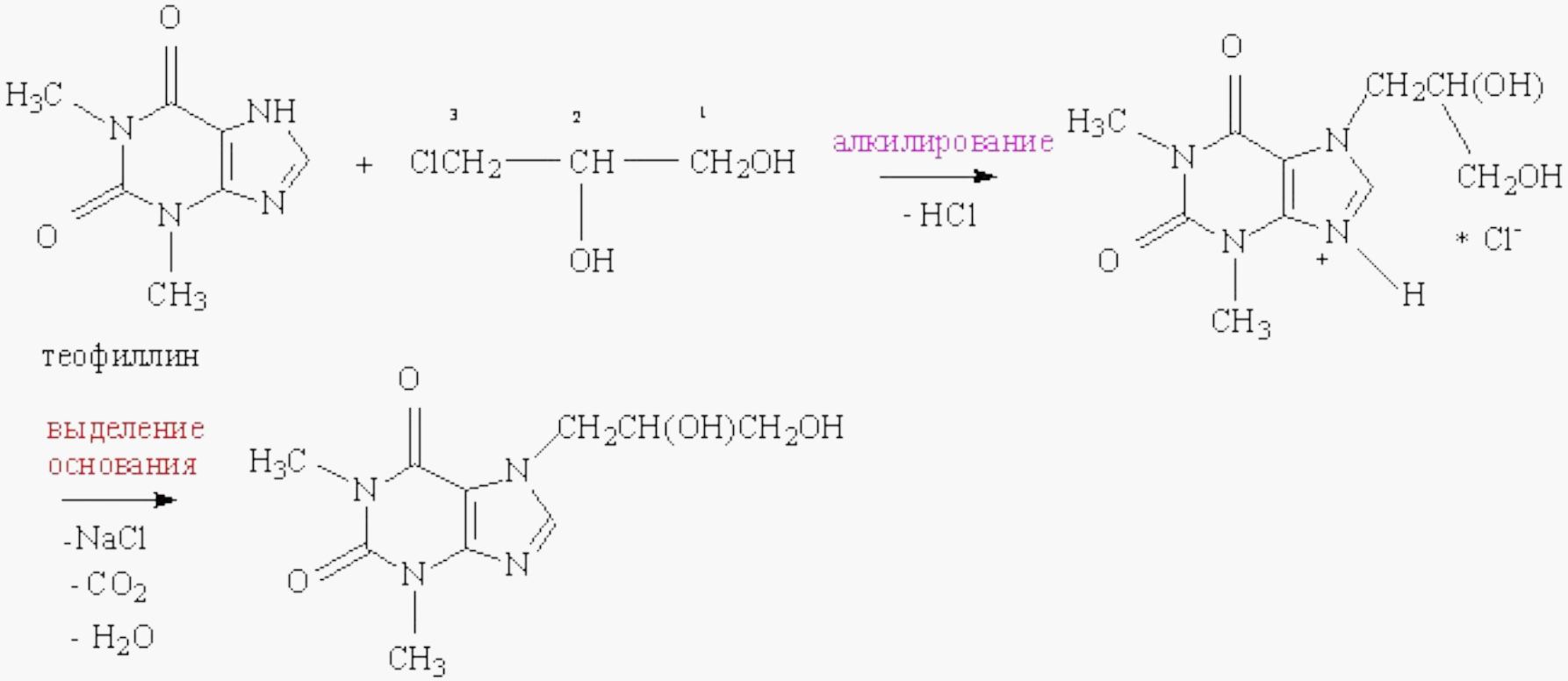


кофеин

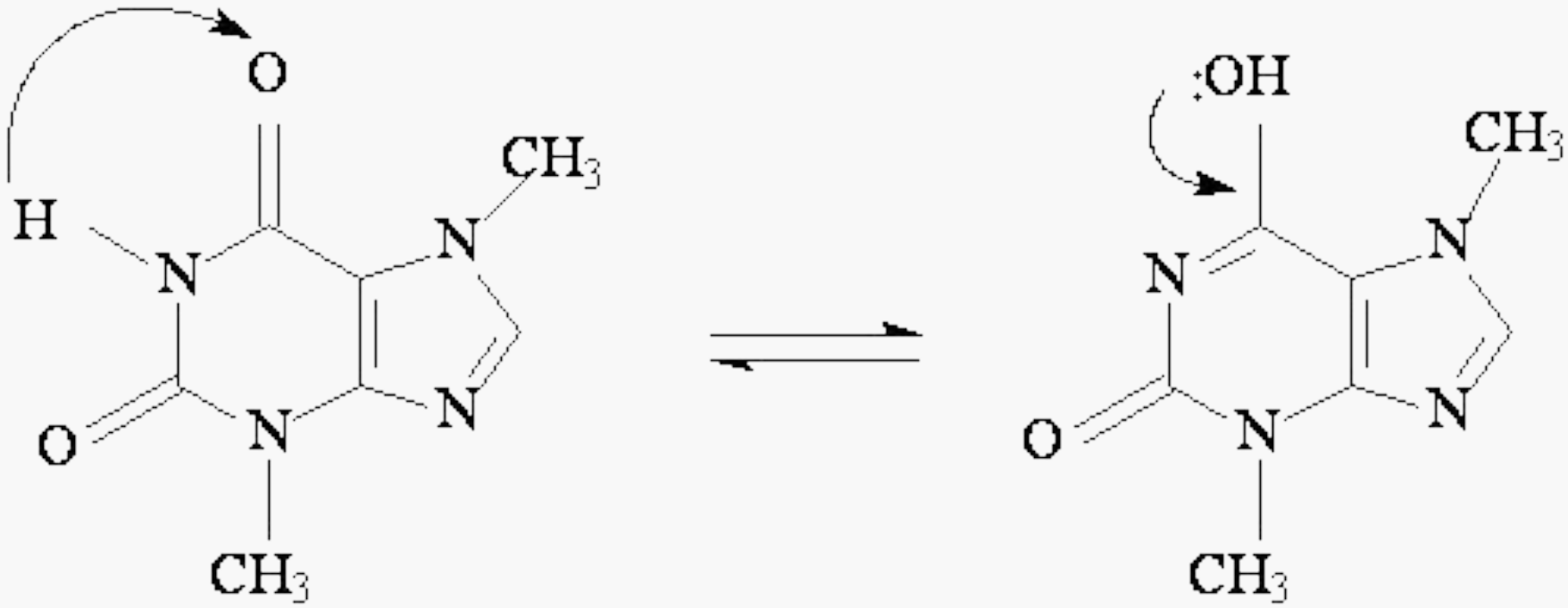

хлорирование
4 Cl2; 80⁰C
метанол; KOH
- 4HCl
гидратация
4H2O
дегидратация
деформилирование
декарбоксилирование
-H2O;
- CH2O;
- CO2
теофиллин


метилирование
8-метилксантин
8-метилтеобромин
хлорирование
3 Cl2
- 3HCl
гидратация
3 H2O
-3HCl
дегидратация
- H2O
декарбоксилирование
- CO2
теобромин

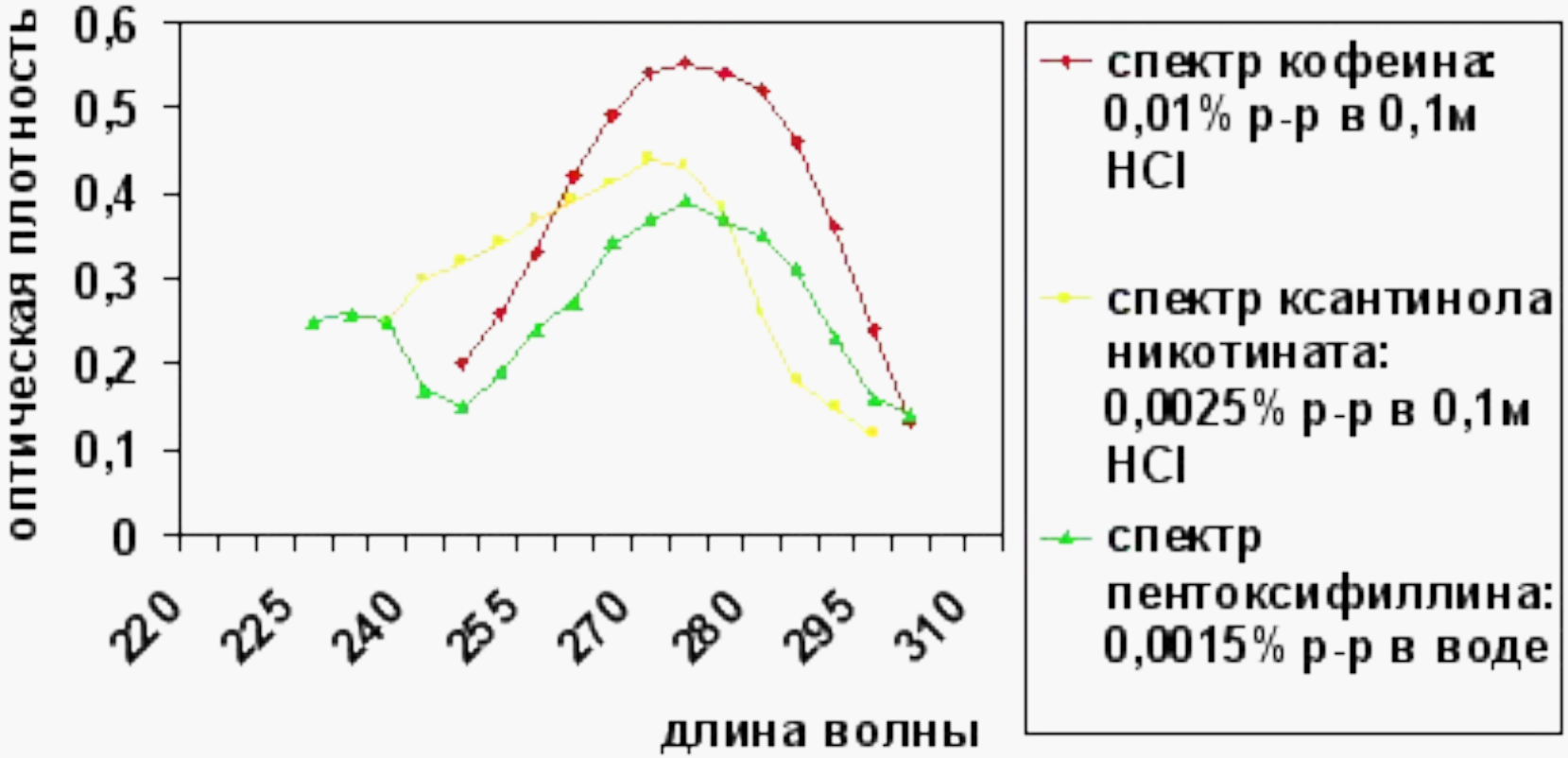
ДИПРОФИЛЛИН ПОЛУЧАЮТ ПО РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ ТЕОФИЛЛИНА 3-ХЛОР-1,2-ПРОПАНДИОЛОМ



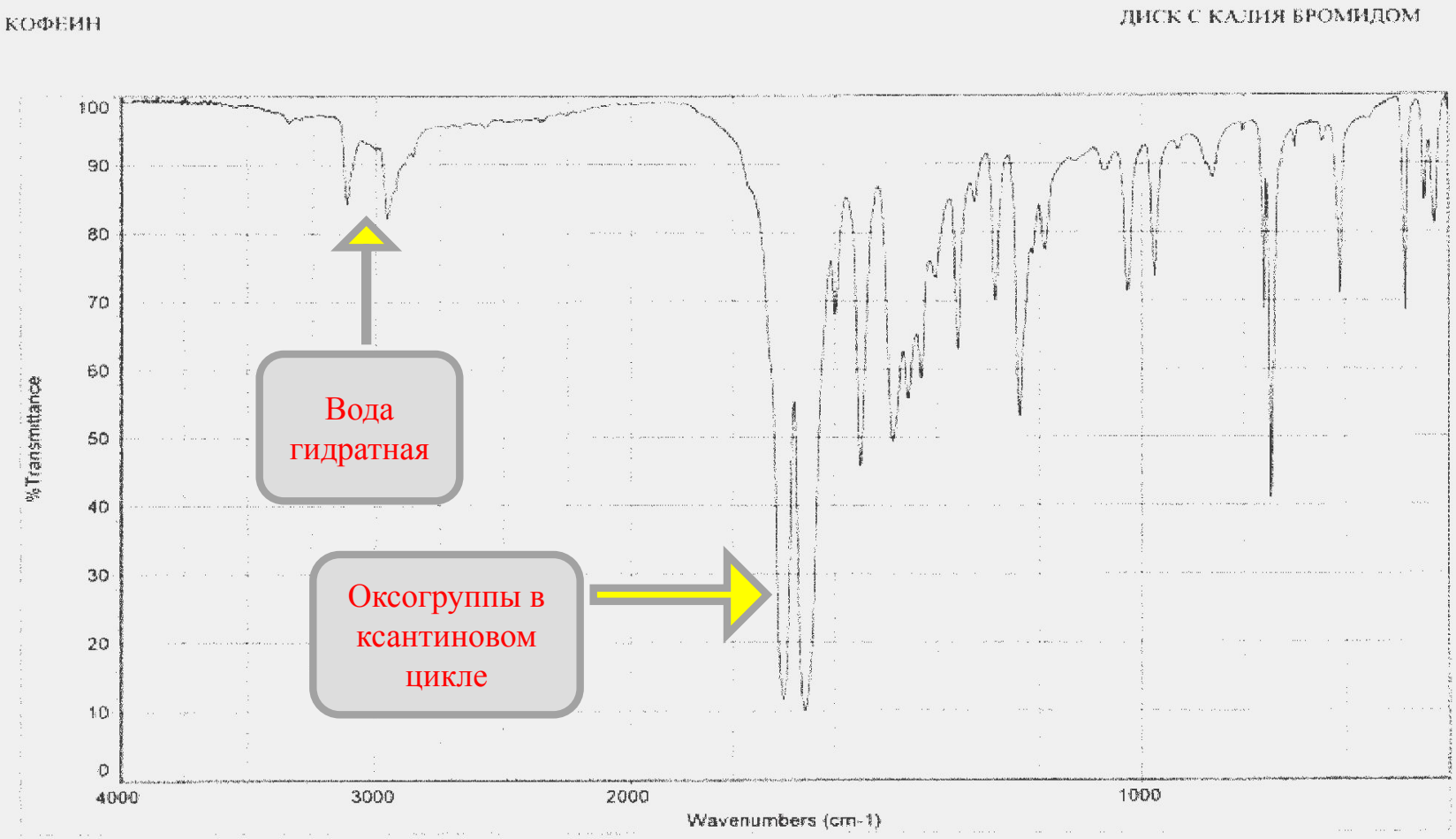
КИСЛОТНЫЕ СВОЙСТВА ТЕОБРОМИНА ПО ИМИДНОЙ ФГ



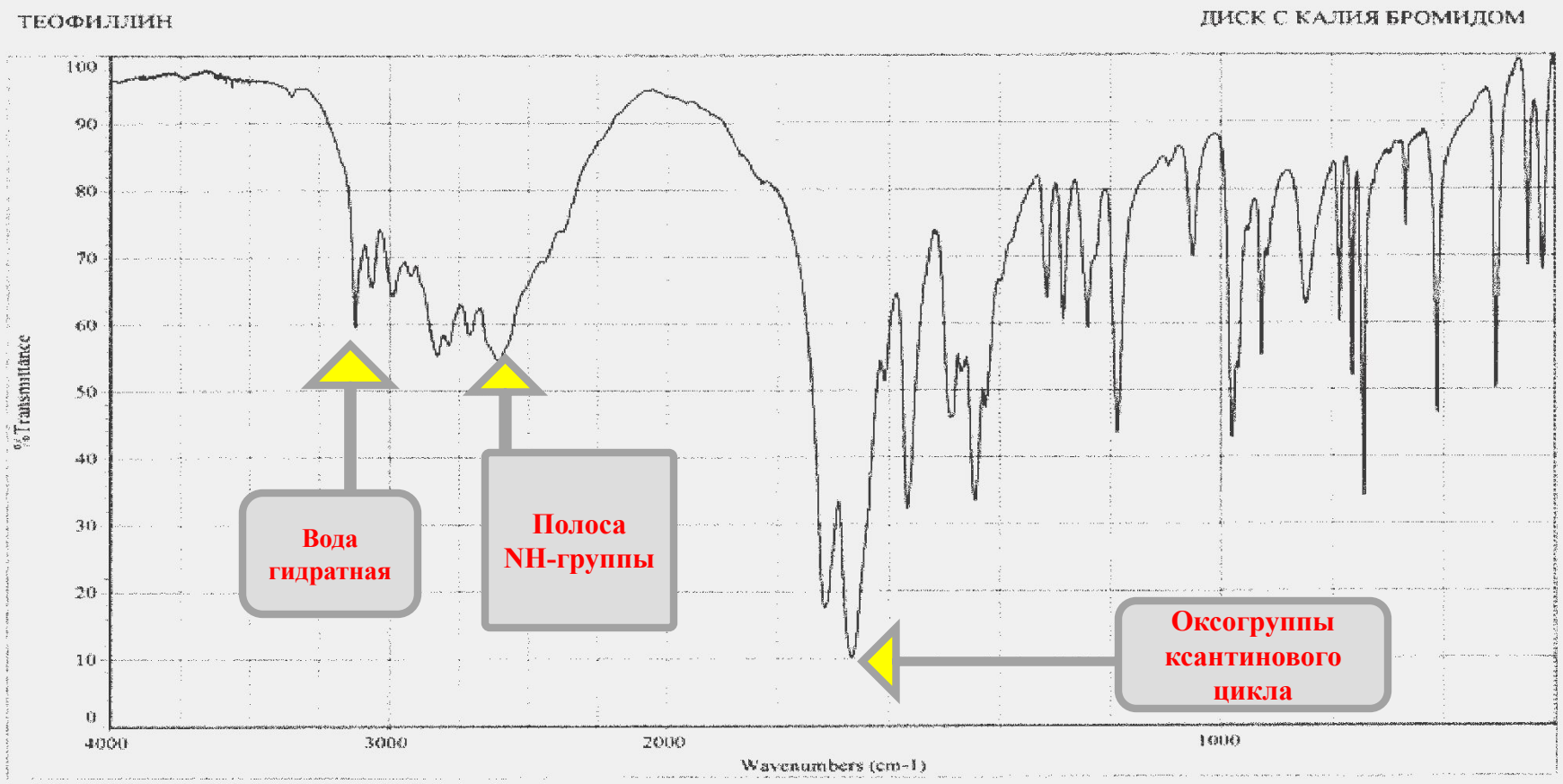
СПЕКТРАЛЬНЫЕ КРИВЫЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА



ИК-СПЕКТР КОФЕИНА

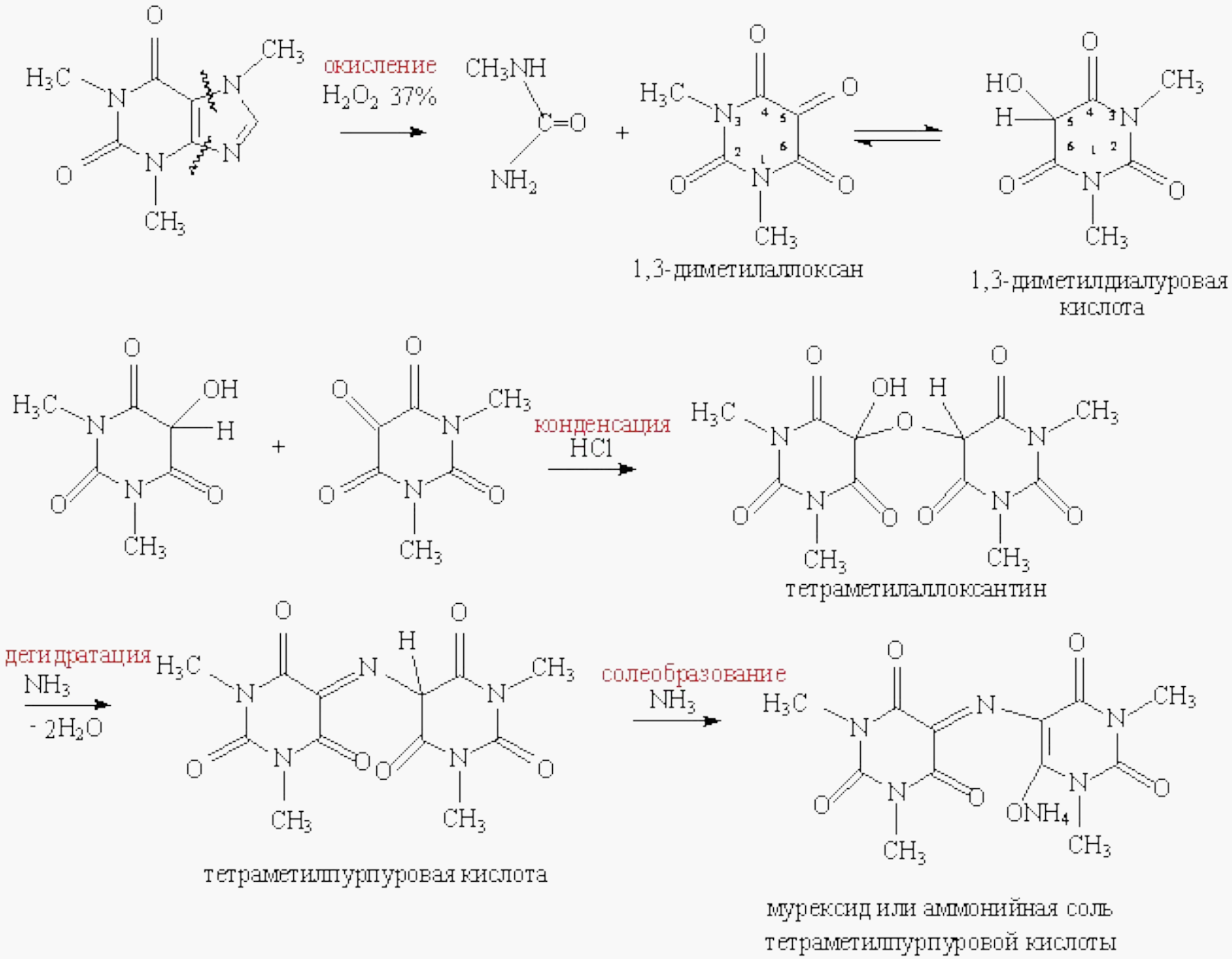


ИК – СПЕКТР ТЕОФИЛЛИНА

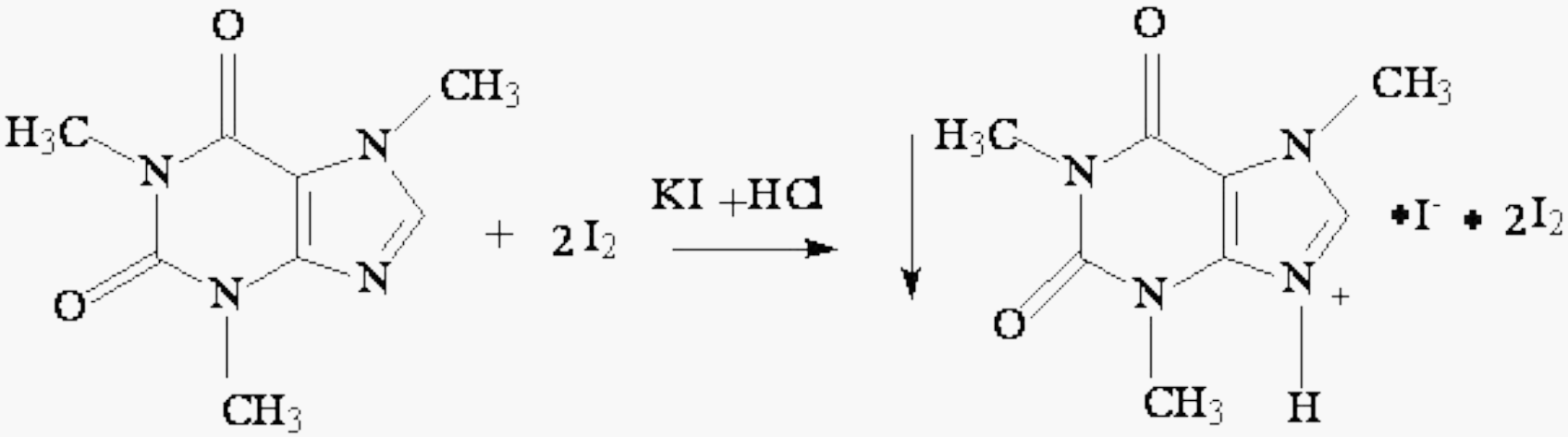


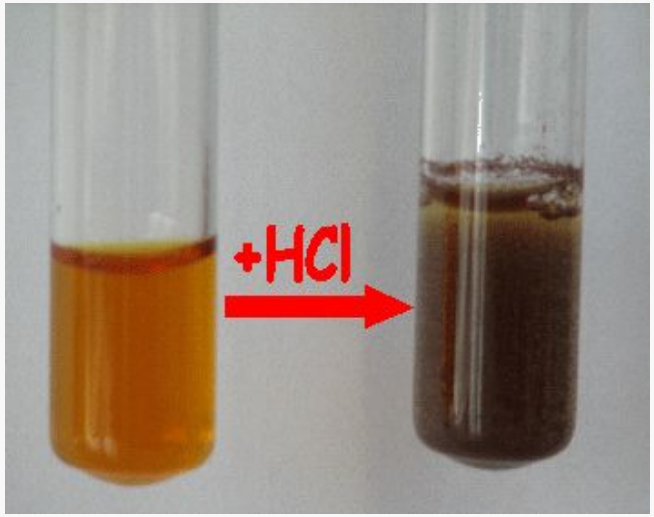
МУРЕКСИДНАЯ ПРОБА- общая реакция на производные пурина (ФС)

Основана на восстановительных свойствах пуриновых оснований. Продукт реакции – аммонийная соль тетраметил пурпуровой кислоты или мурексид имеет характерную пурпурно-красную окраску.


окисление
H_2O_2 37%
1,3-диметилаллоксан
1,3-диметилдиалуровая кислота
конденсация
HCl
тетраметилаллоксантин
дегидратация
NH_3
$-2H_2O$
тетраметилпурпуровая кислота
солеобразование
NH_3
мурексид или аммонийная соль тетраметилпурпуровой кислоты

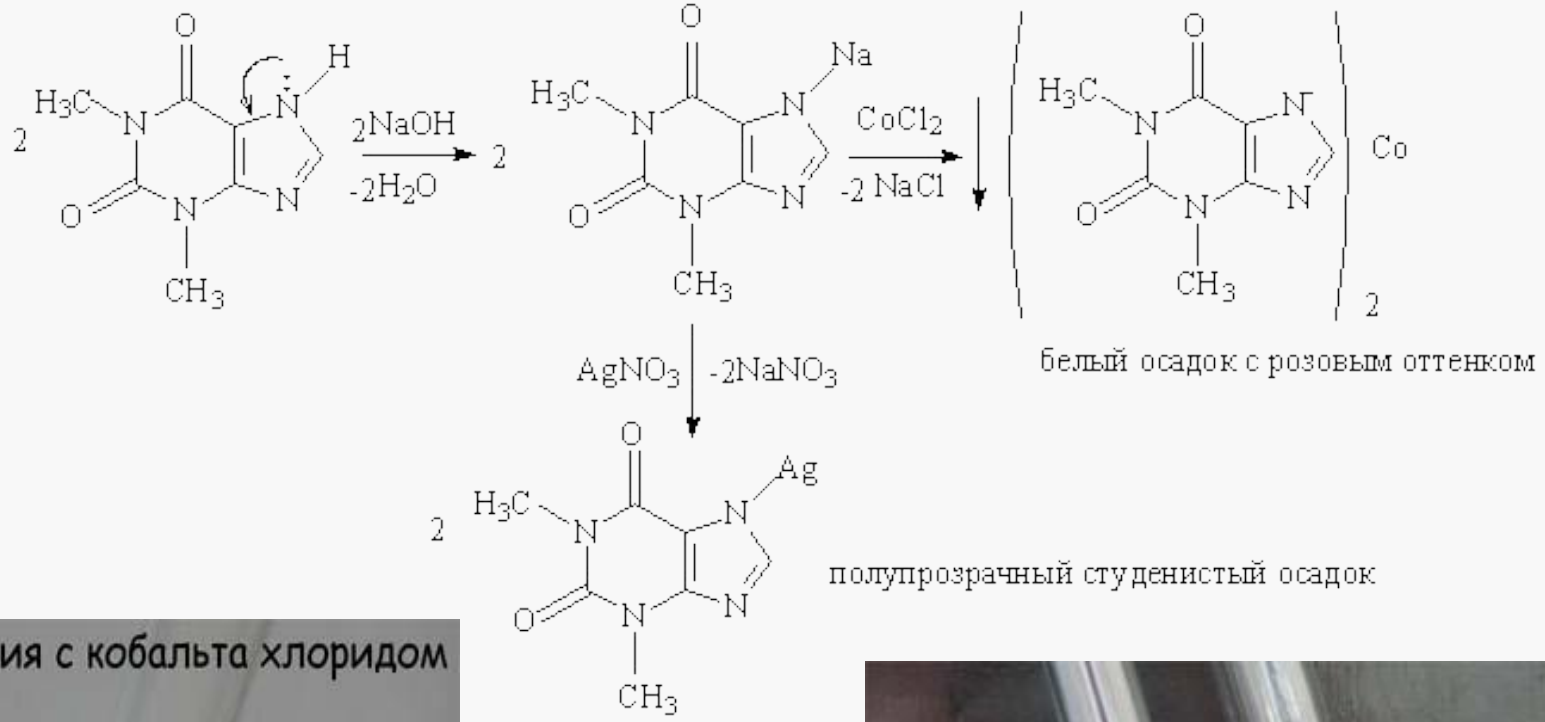
Реакция осаждения ООР – за счет основных свойств атома азота в положении 9 (с раствором йода ФС для кофеина)



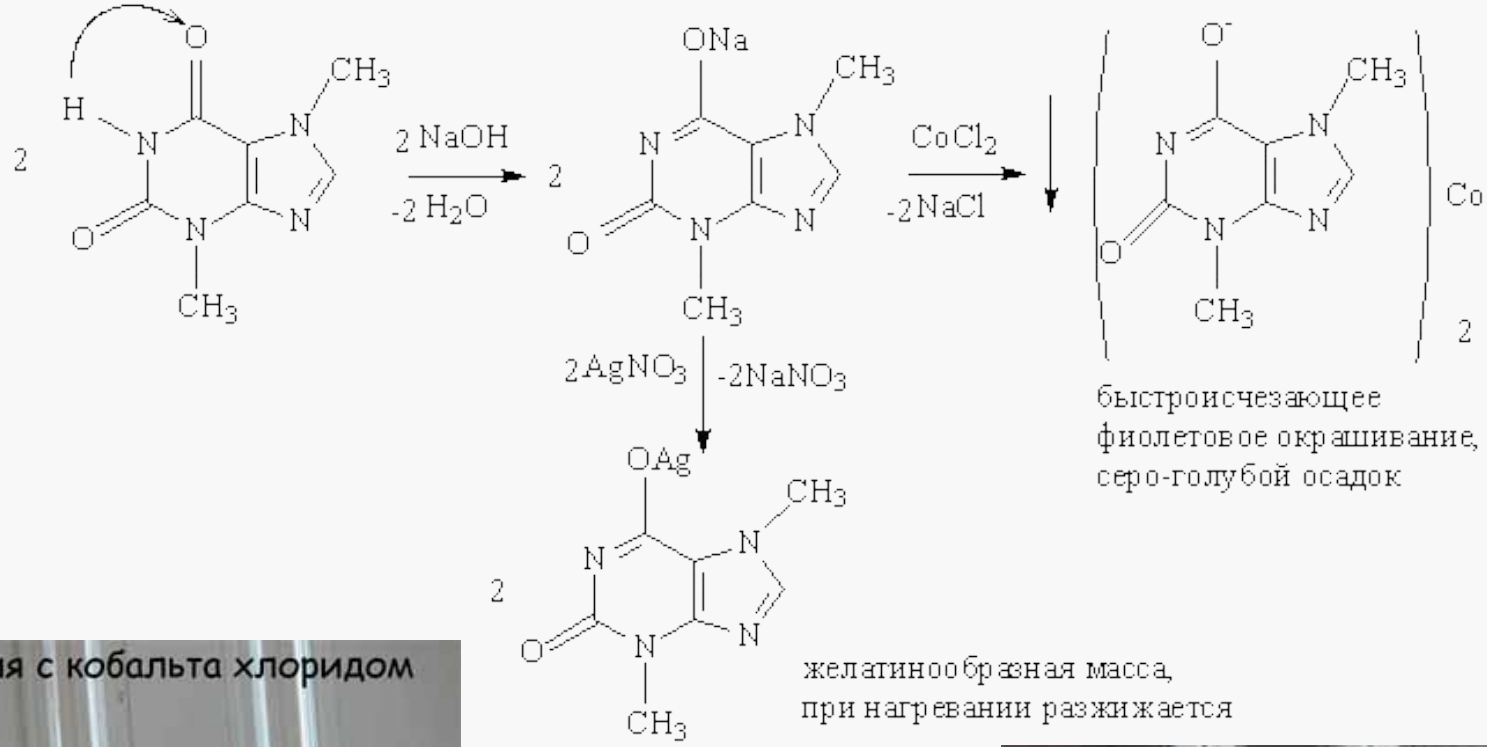


перйодид кофеина

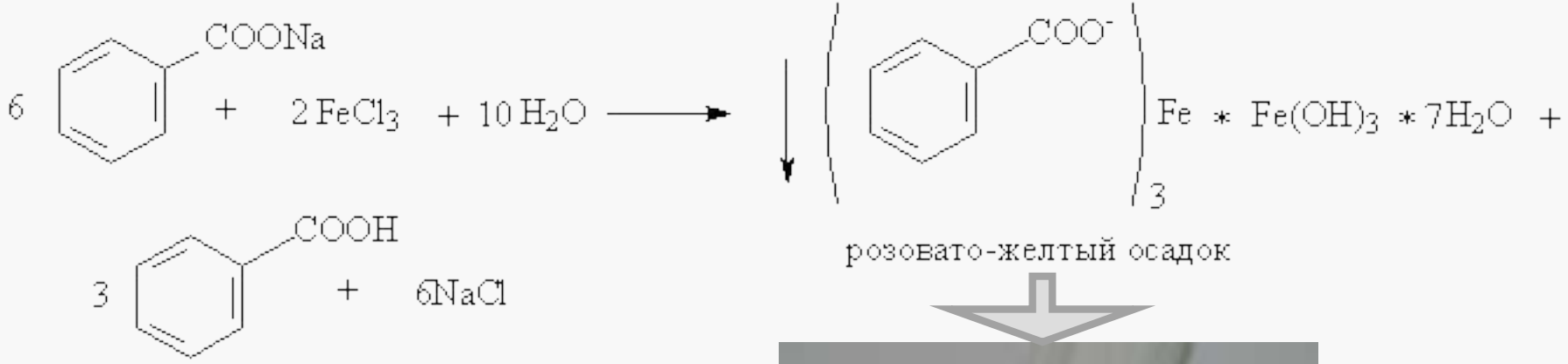
Специфическая реакция с раствором кобальта хлорида (ФС для теофиллина) и с раствором серебра нитрата



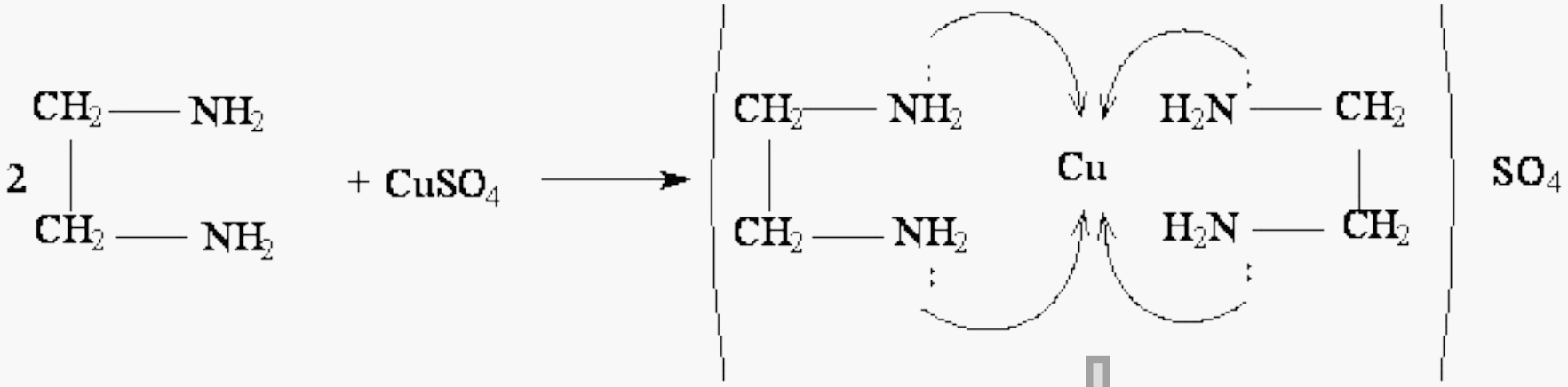
Специфическая реакция с раствором кобальта хлорида (ФС для теобромина) и с раствором серебра нитрата

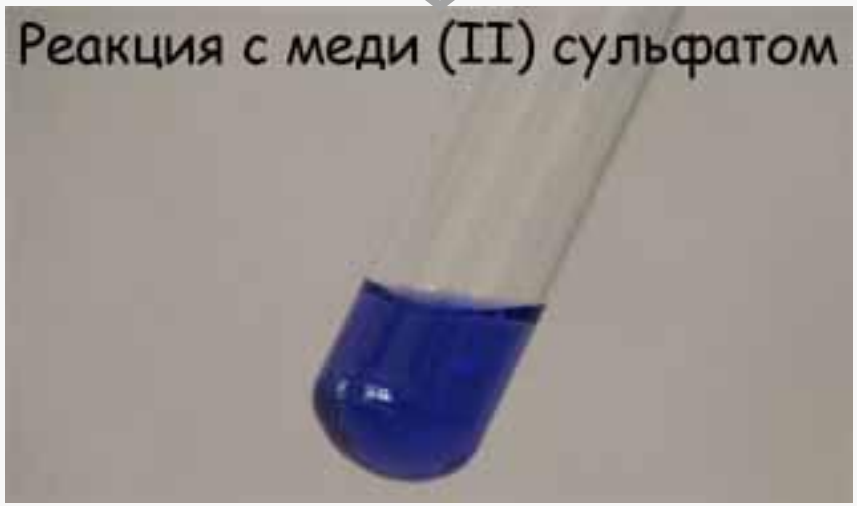


Специфическая реакция для кофеина-бензоата натрия – образование основной соли с раствором железа(III) хлорида в нейтральной среде (ФС)



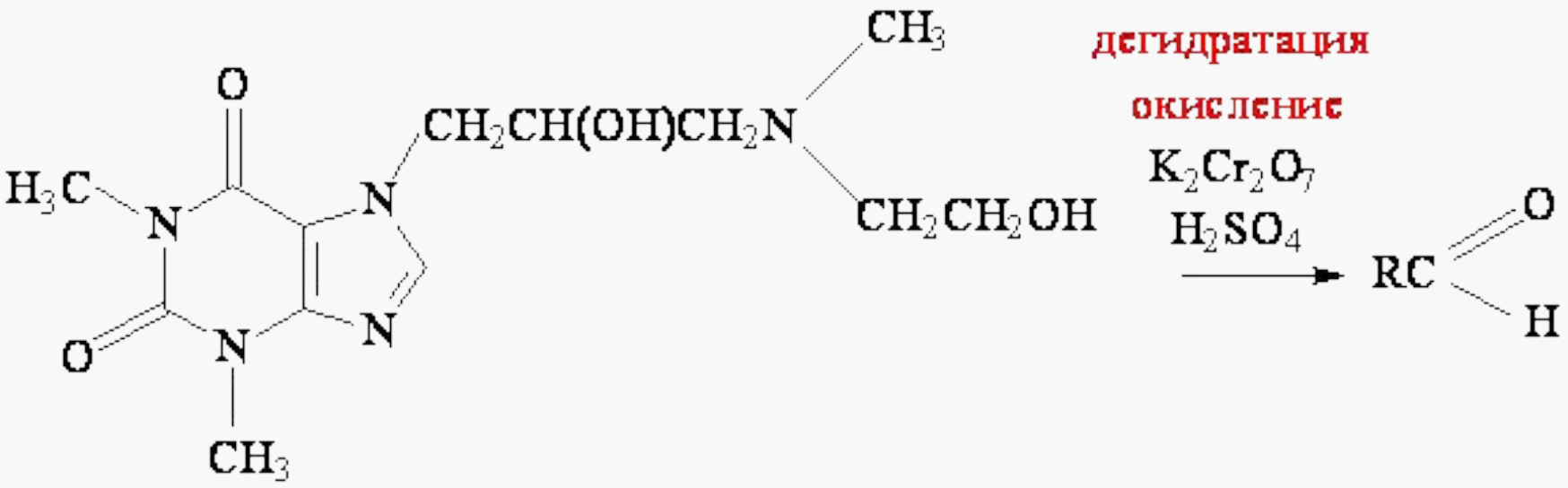
Специфическая реакция на аминофиллин (эуфиллин) – комплексообразования с раствором меди(II) сульфата (ФС)





Специфическая реакция дегидратации на дипрофиллин – основана на отщеплении воды и образования альдегида

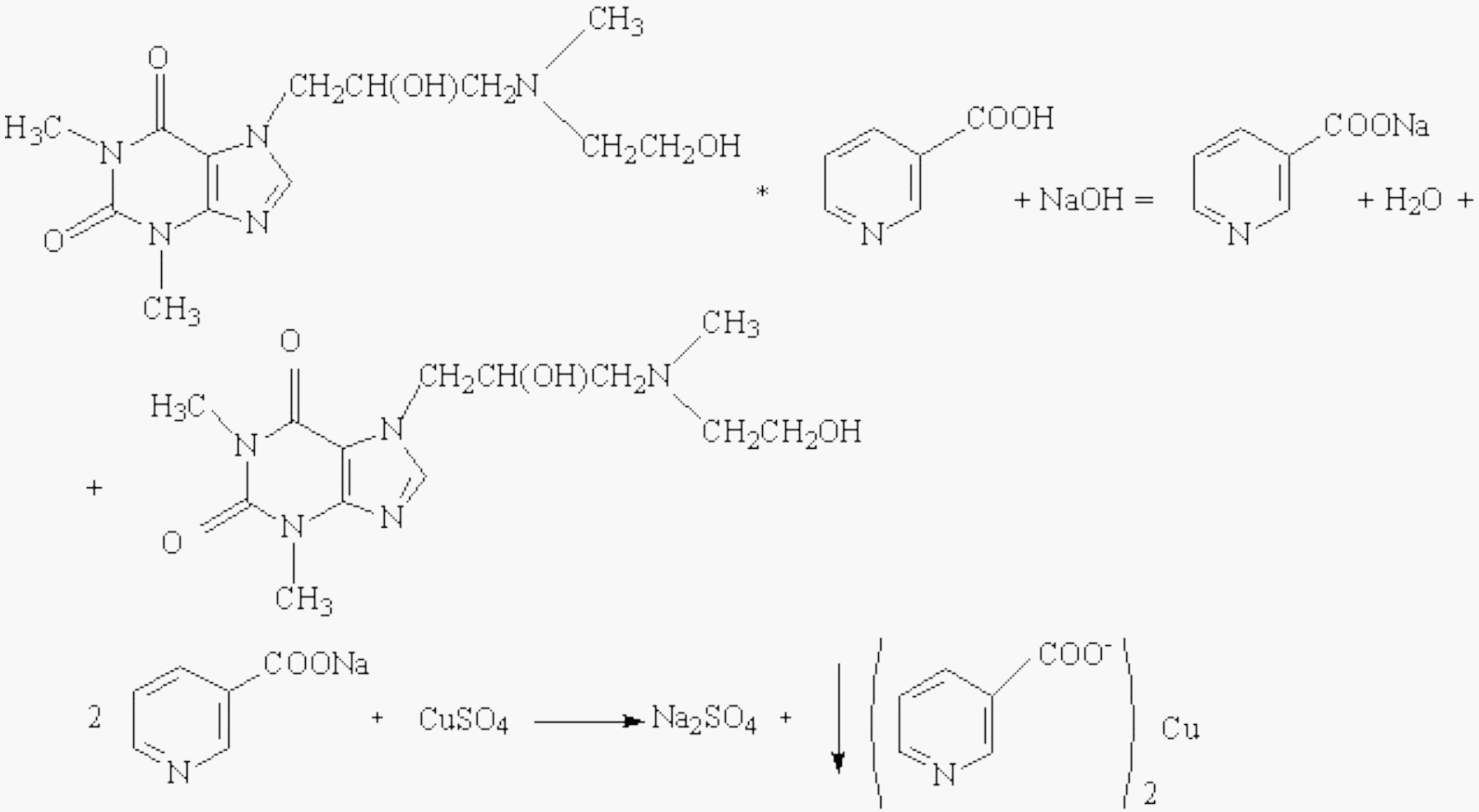
Специфическая реакция на ксантинола никотинат – окисление раствором калия бихромата в кислой среде β-оксиэтильного фрагмента



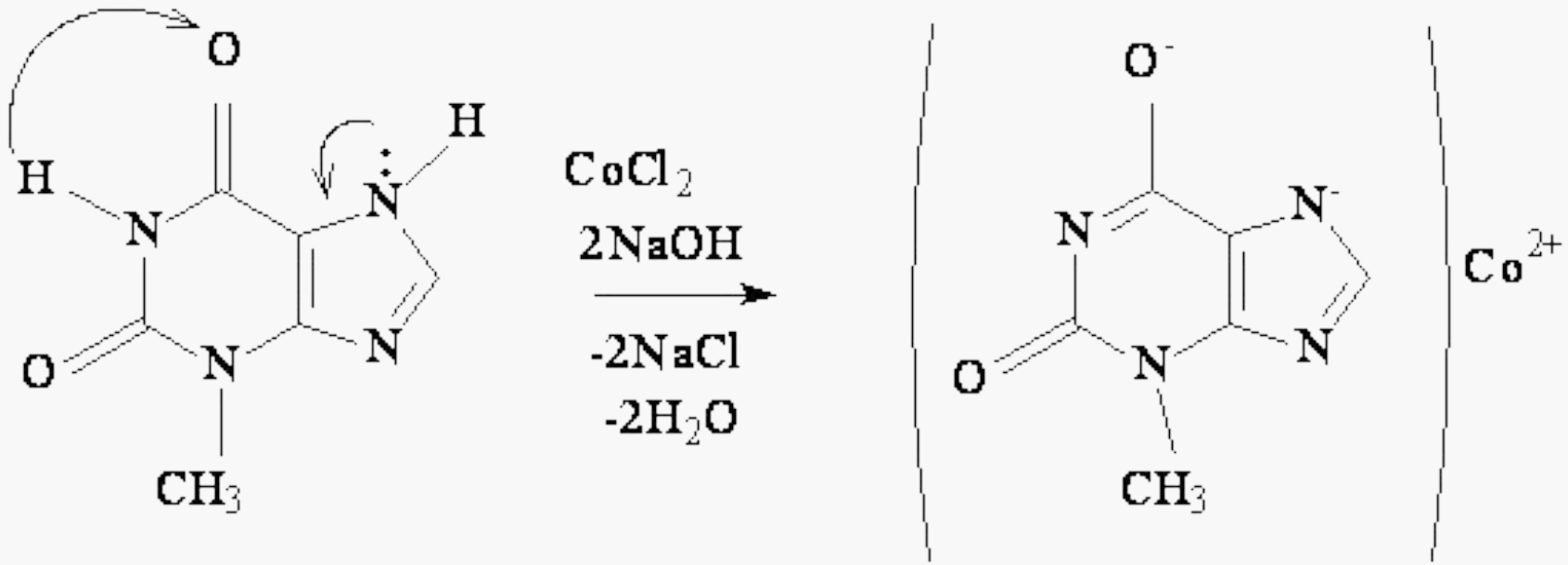
$$RCOH + Na_2[Fe(CN)_5NO] \longrightarrow Na_2[Fe(CN)_5(RCOH)]$$

синее окрашивание

Специфическая реакция на ксантинола никотинат – солеобразование с раствором меди(II) сульфата (никотиновая кислота)



Специфическую примесь 3-метилксантина в субстанции теобромина определяют по реакции с раствором кобальта хлорида в основной среде

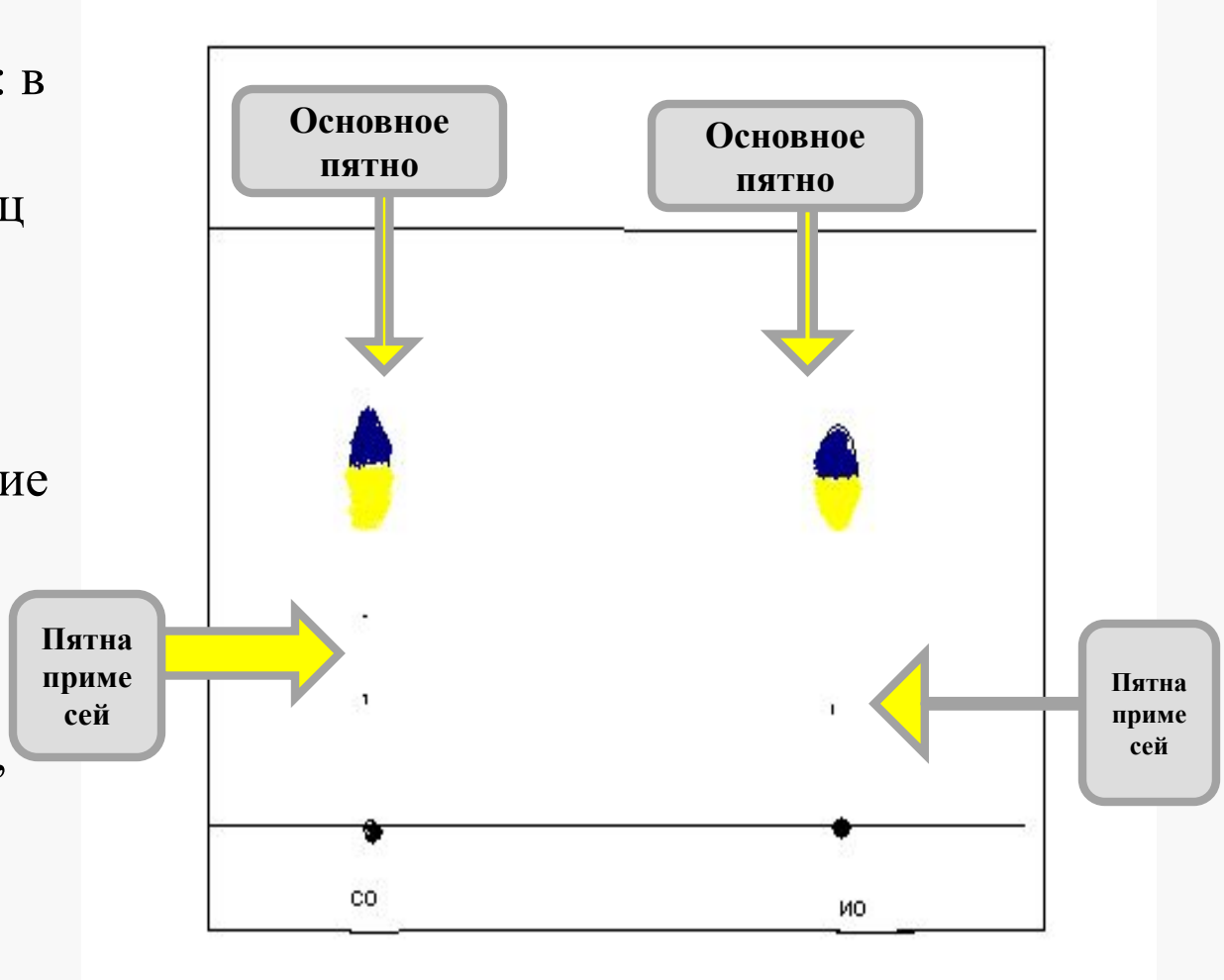


Определение подлинности и специфических примесей в субстанции пентоксифиллина методом ТСХ

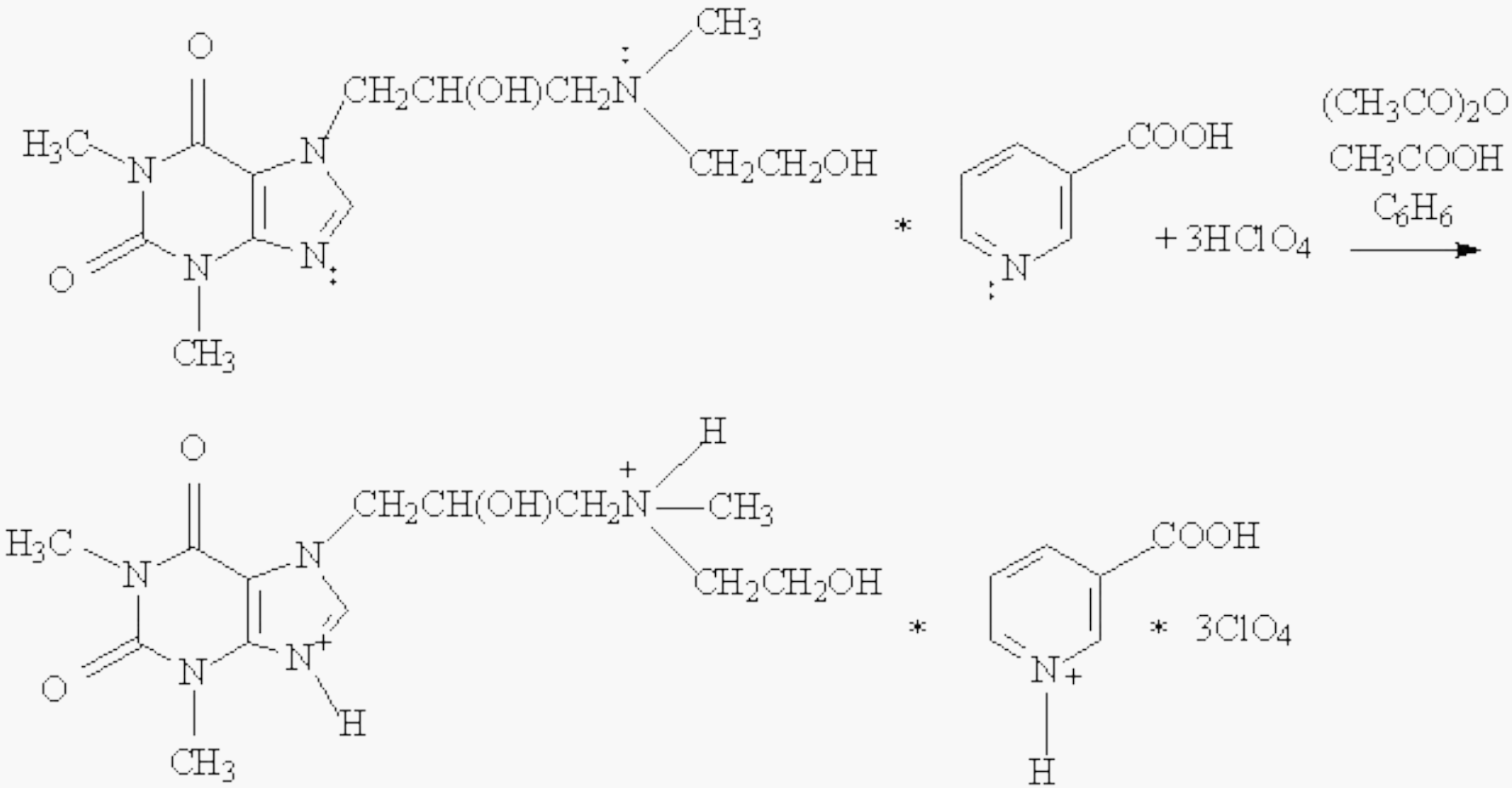
Метод определения: в сравнении с СО (стандартный образец пентоксифиллина)

Способ проявления пятен: детектирование

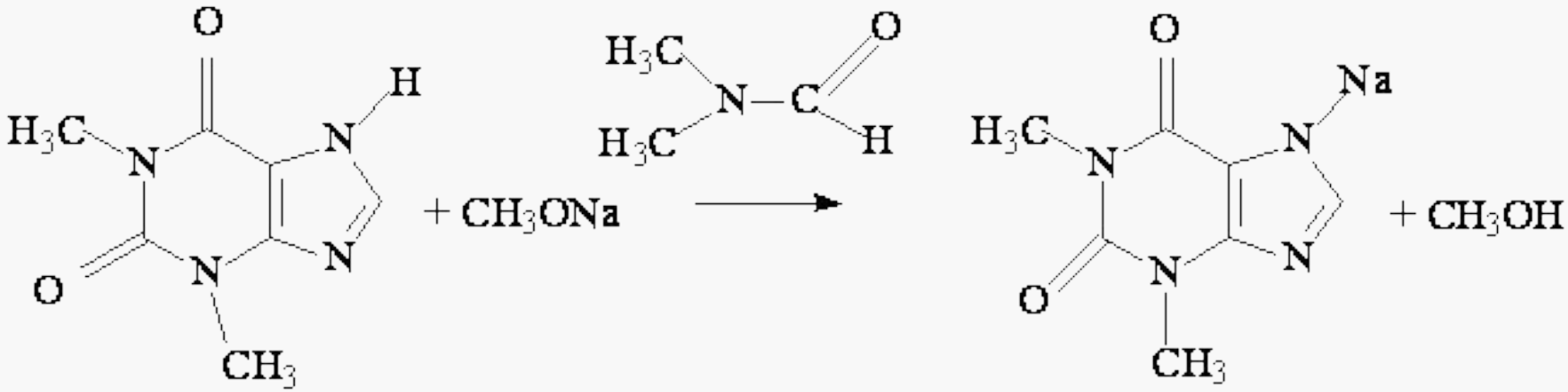
Детектор: раствор, состоящий из анисового альдегида, ледяной уксусной кислоты и кислоты серной.



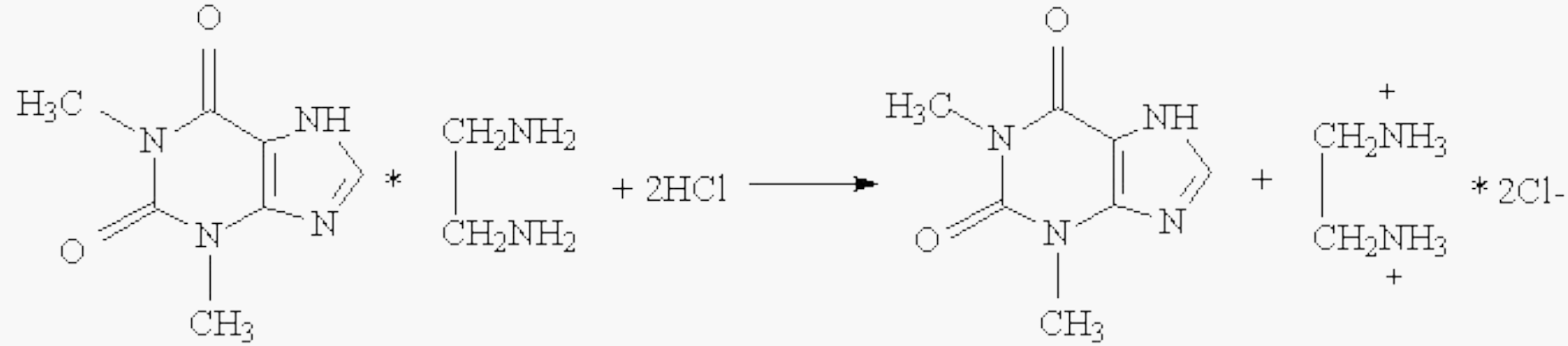
Фармакопейный метод количественного определения производных ксантина (в субстанциях)

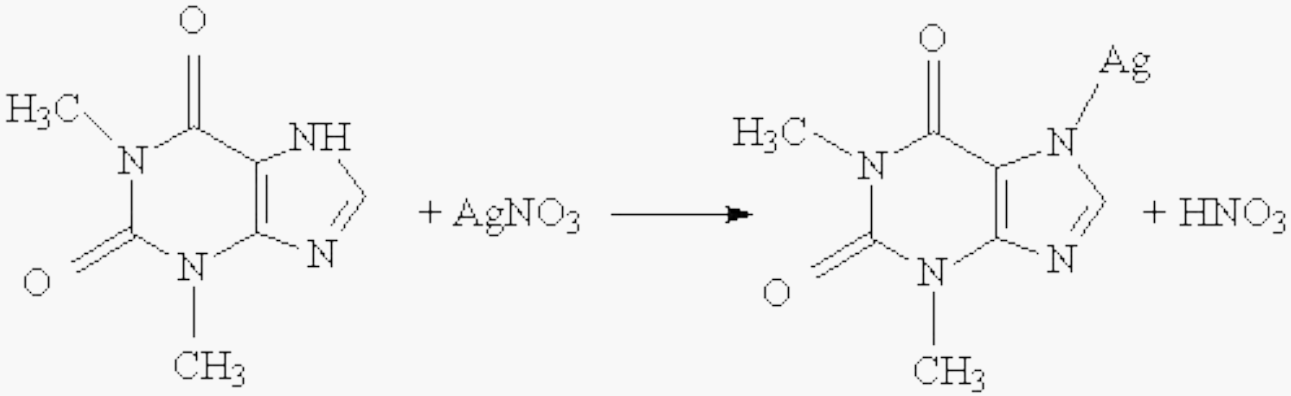


Алкалиметрический метод в среде протофильного растворителя возможен за счет кислотных свойств теобромина (имидная ФГ) и теофиллина (подвижный атом водорода в имидазольном цикле)



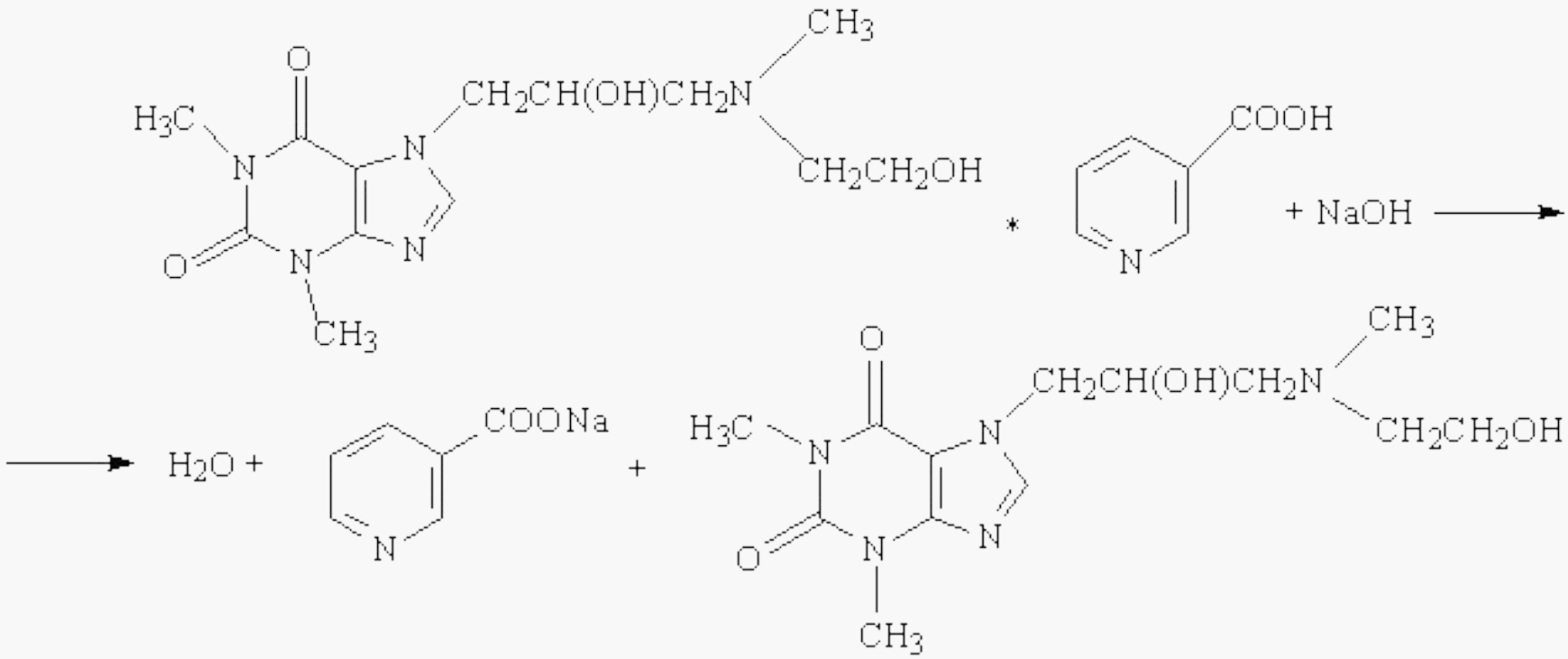
Фармакопейный метод количественного определения раствора аминофиллина (эуфиллина) для инъекций



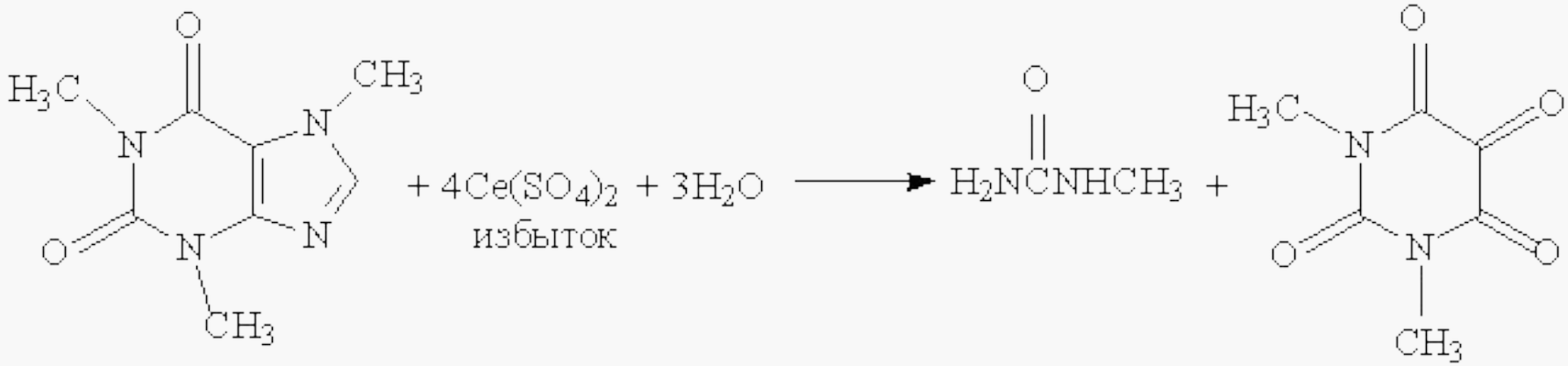


$$HNO_3 + NaOH \longrightarrow NaNO_3 + H_2O$$

Алкалиметрия (вариант вытеснения) на примере ксантинола никотината



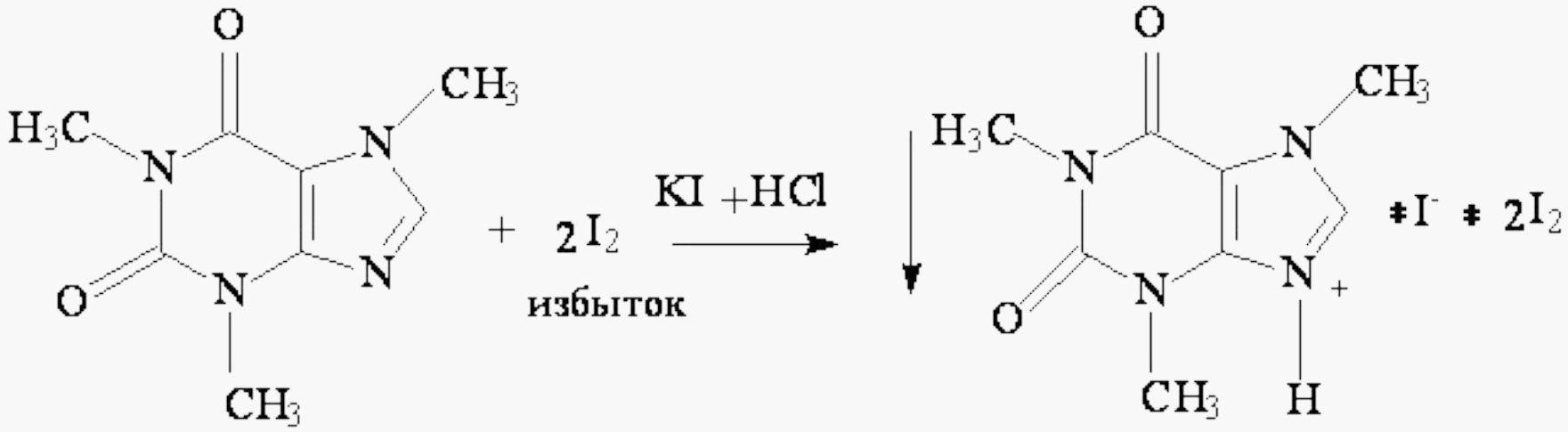
Цериметрический метод- основан на восстановительных свойствах производных ксантина



$$+ 2Ce_2(SO_4)_3 + 2H_2SO_4$$

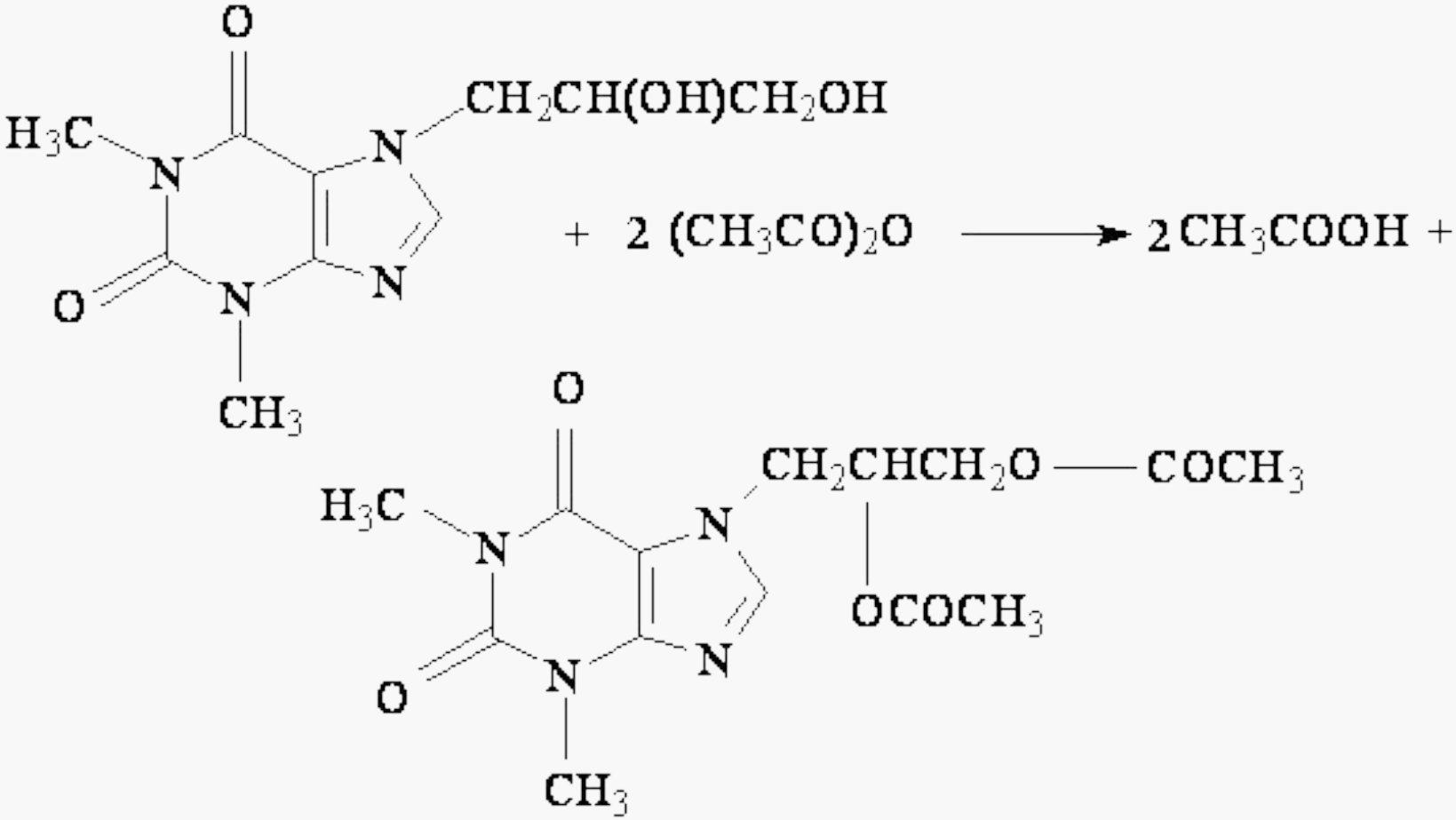
$$2KI + 2Ce(SO_4)_2 = I_2 + Ce_2(SO_4)_3 + K_2SO_4$$

Метод количественного определения, основанный на реакции комплексообразования по третичному атому азота



$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 = 2NaI + Na_2S_4O_6$$

Метод ацетилирования в анализе дипрофиллина



$$2CH_3COOH + 2NaOH \longrightarrow 2CH_3COONa + 2H_2O$$