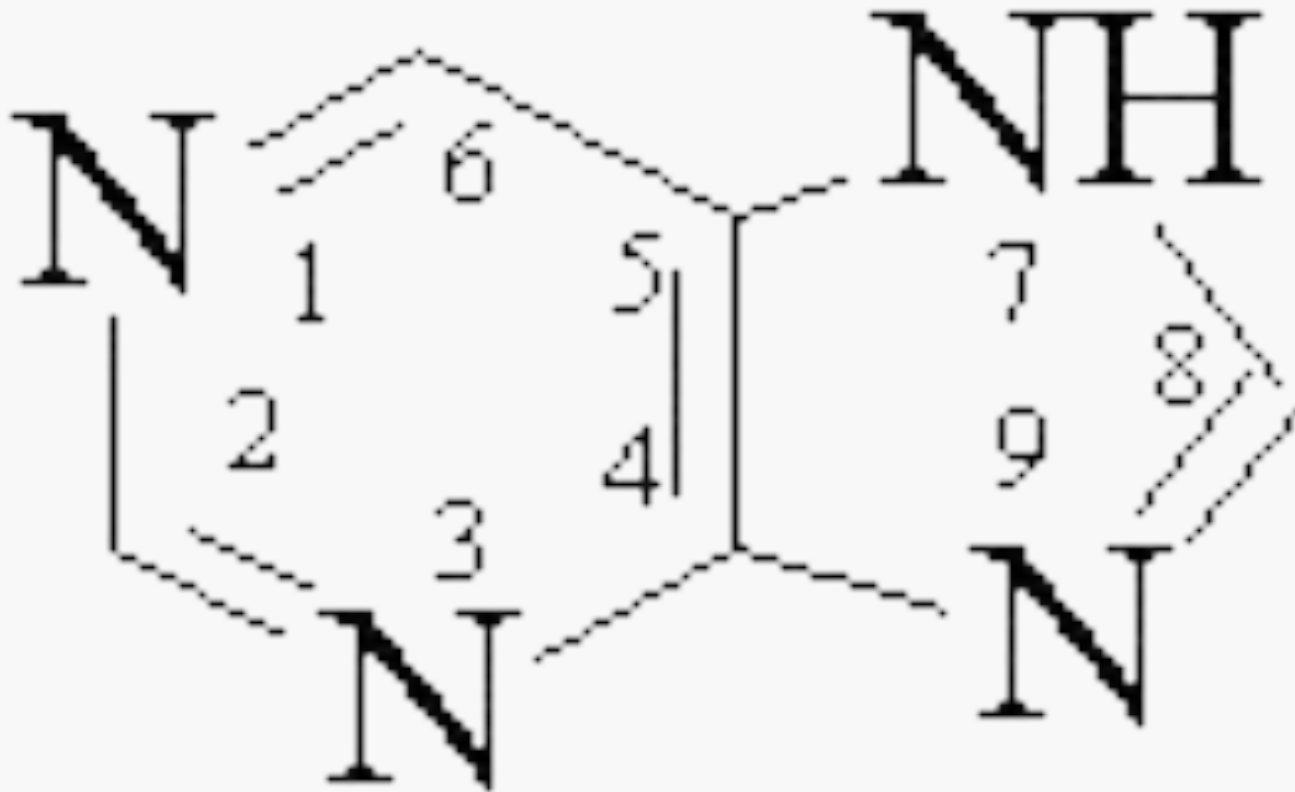


ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

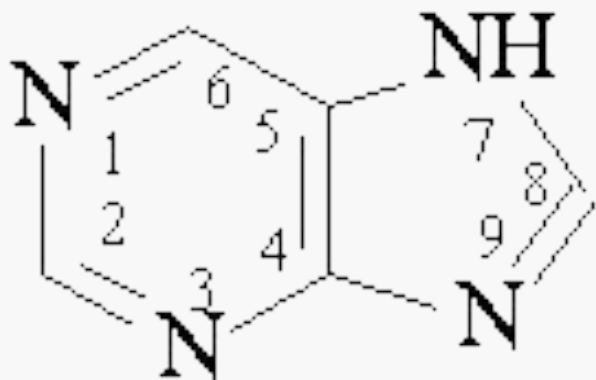
ЛЕКЦИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ
4 КУРСА ФОО



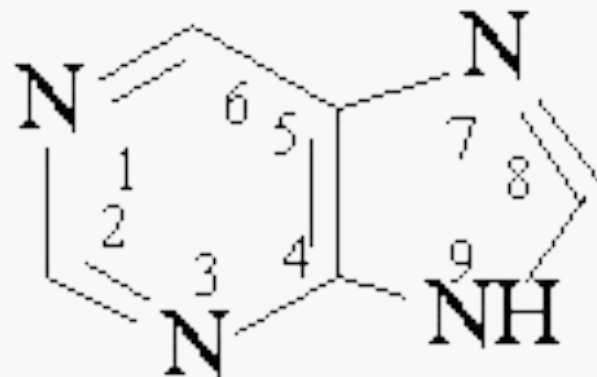
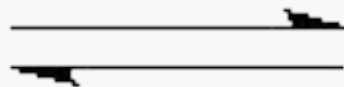
**ПУРИН – конденсированная бициклическая система,
состоящая из двух гетероциклов: пиримидина и
имидазола**



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

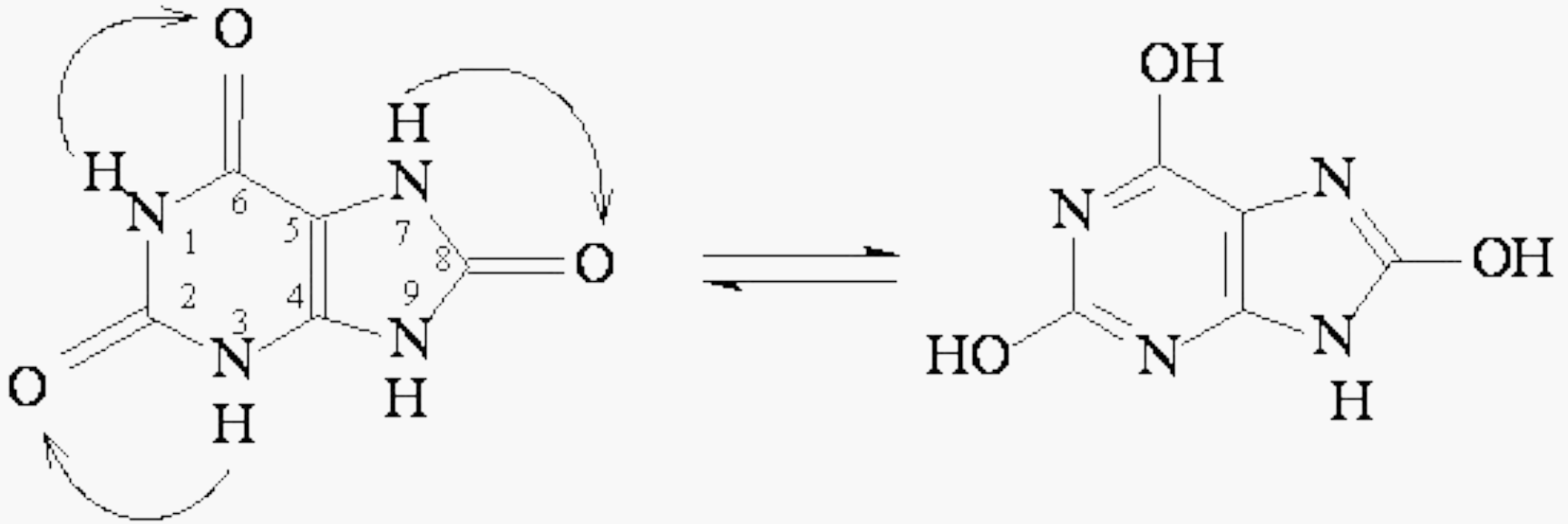


7Н - пурин

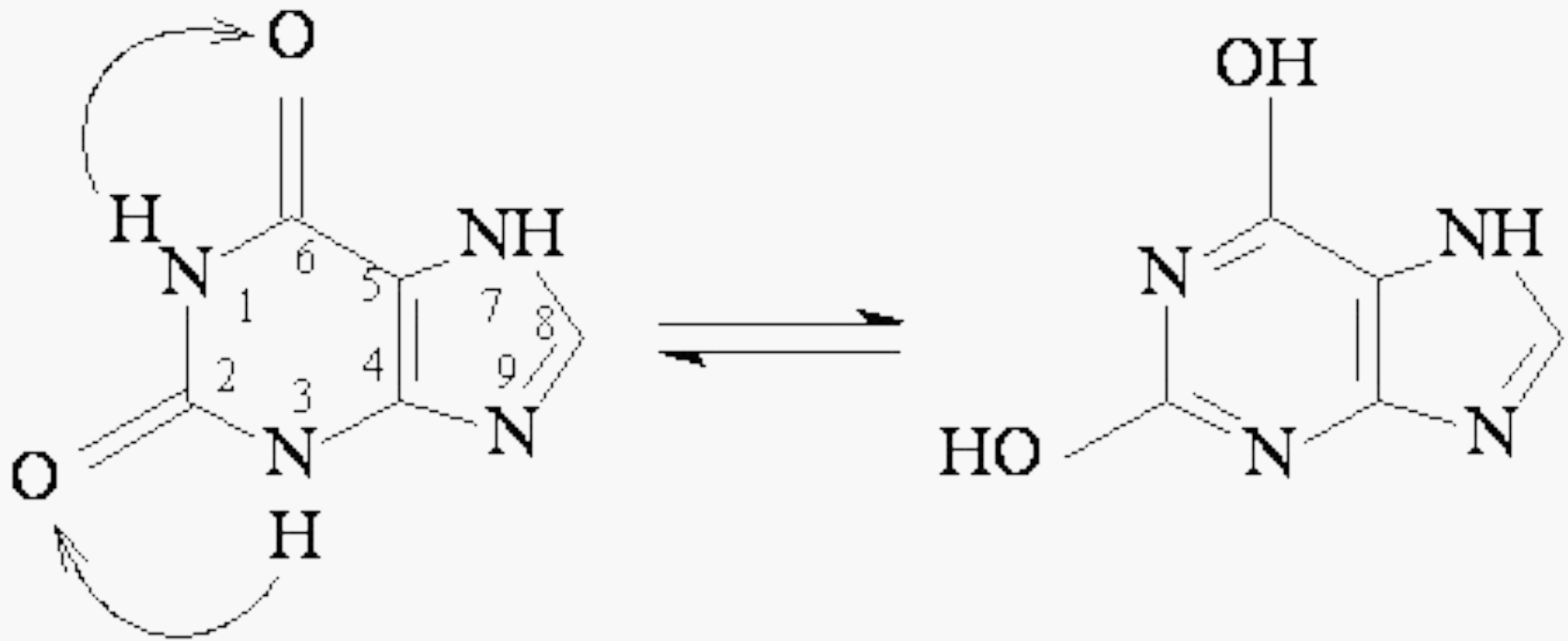


9Н - пурин

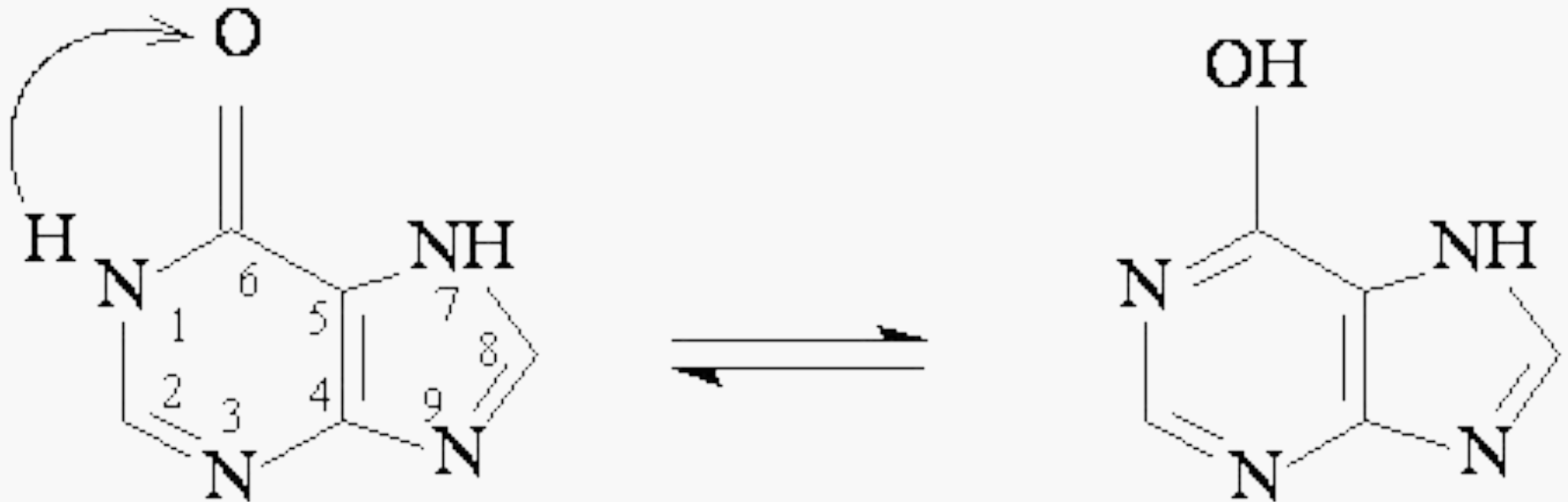
Мочевая кислота (2,6,8-триоксо-7Н-пурин)



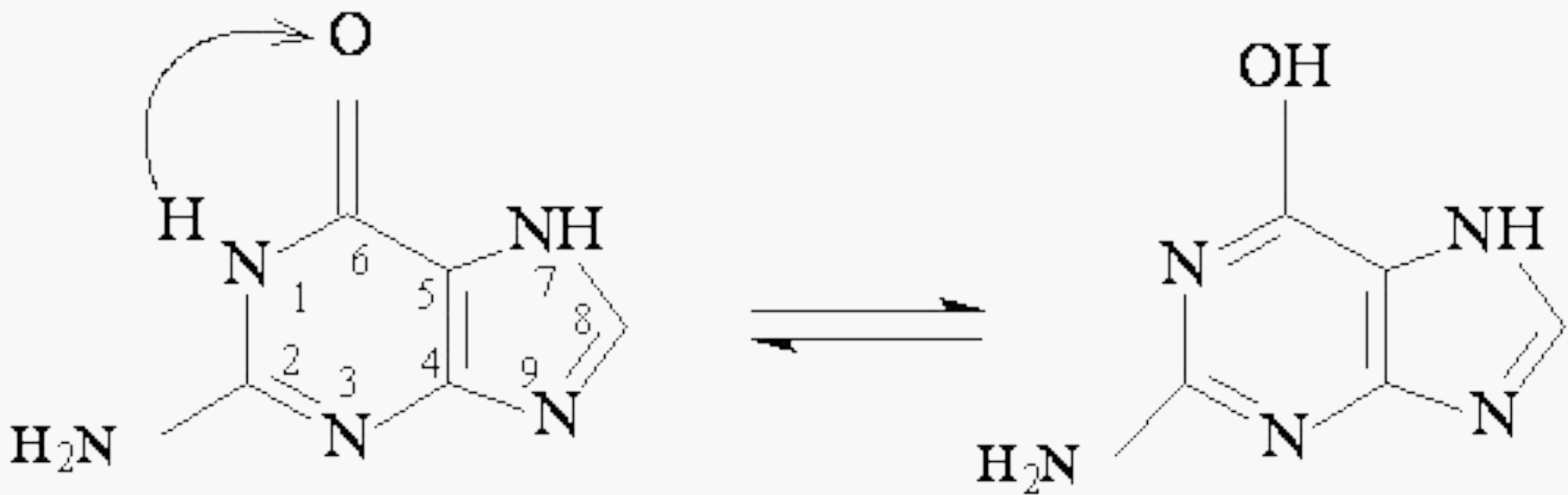
Ксантин (2,6-диоксо-7Н-пурин)



Гипоксантин (6-оксо-7Н-пурин)



Гуанин (2-амино-6-оксо-7Н-пурин)



КЛАССИФИКАЦИЯ ПУРИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

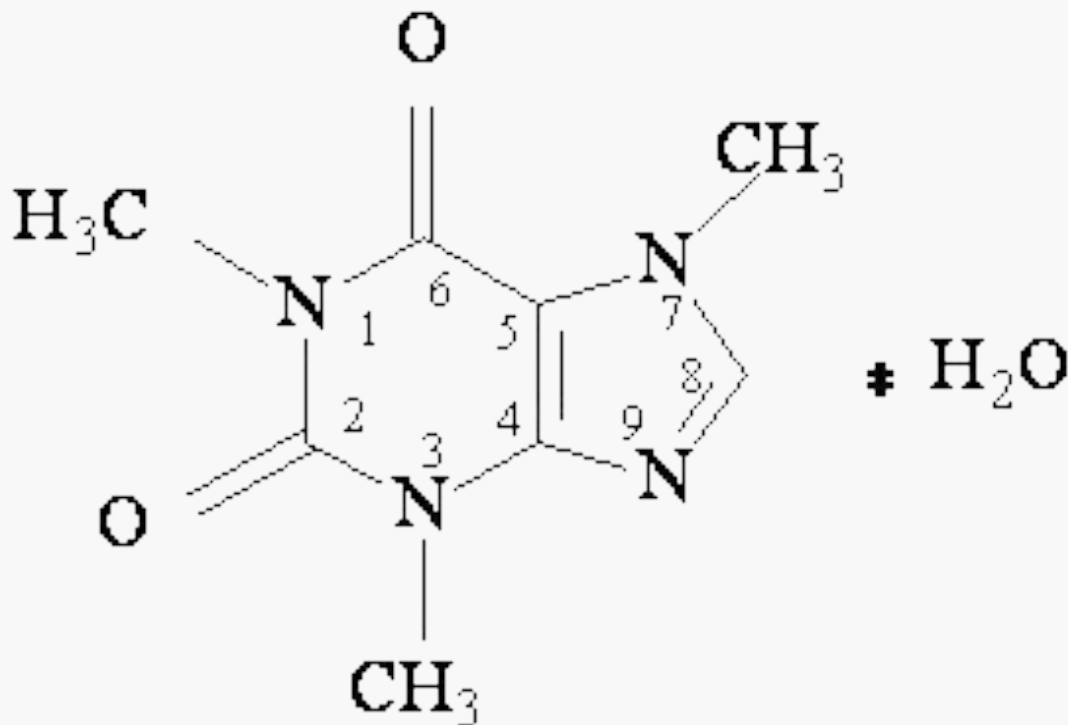
- 1. ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА (2,6-ДИОКСО-7Н-ПУРИНА):**
 - ПРИРОДНЫЕ АЛКАЛОИДЫ - **КОФЕИН, ТЕОБРОМИН, ТЕОФИЛЛИН**;
 - ДВОЙНЫЕ СОЛИ - **КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ, АМИНОФИЛЛИН (ЭУФИЛЛИН)**;
 - СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ - **ДИПРОФИЛЛИН, ПЕНТОКСИФИЛЛИН, КСАНТИНОЛА НИКОТИНАТ**
- 2. ПРОИЗВОДНЫЕ ГИПОКСАНТИНА (6-ОКСО-7Н-ПУРИНА) – 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: SAFFEINE

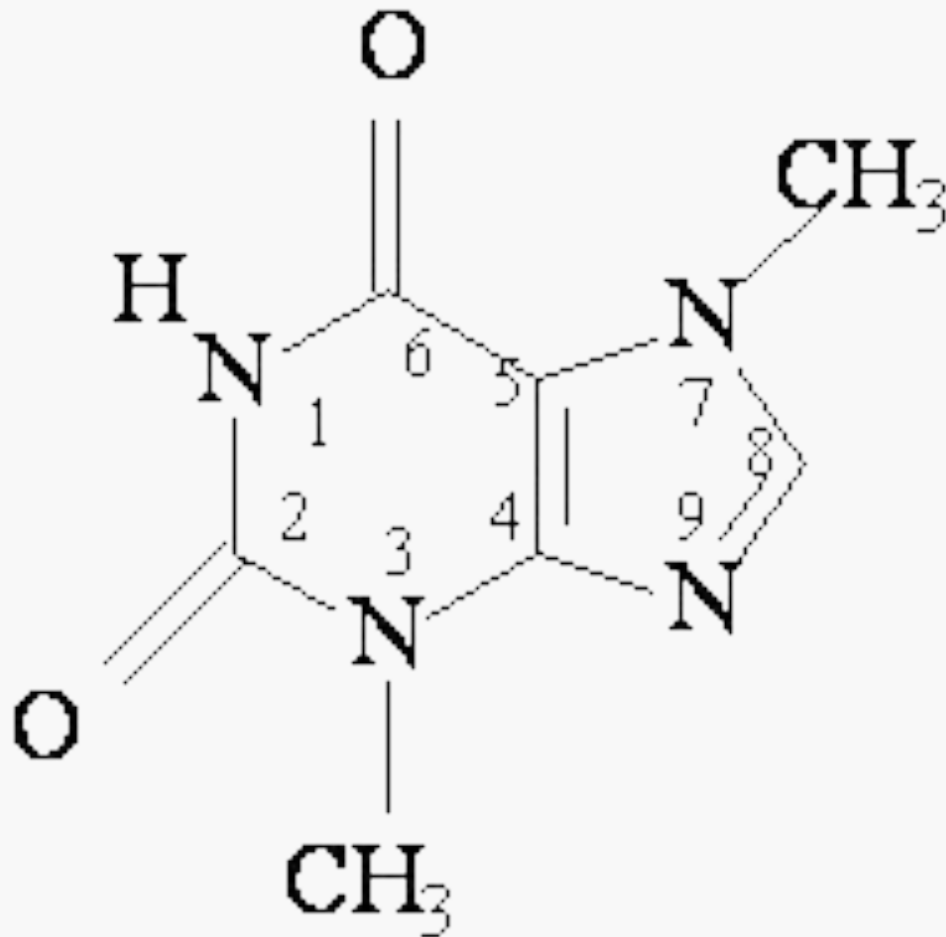
**1,3,7-ТРИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6-(3Н,7Н)-ДИОНА
МОНОГИДРАТ**



ТЕОБРОМИН – THEOBROMINUM

МНН: THEOBROMINE

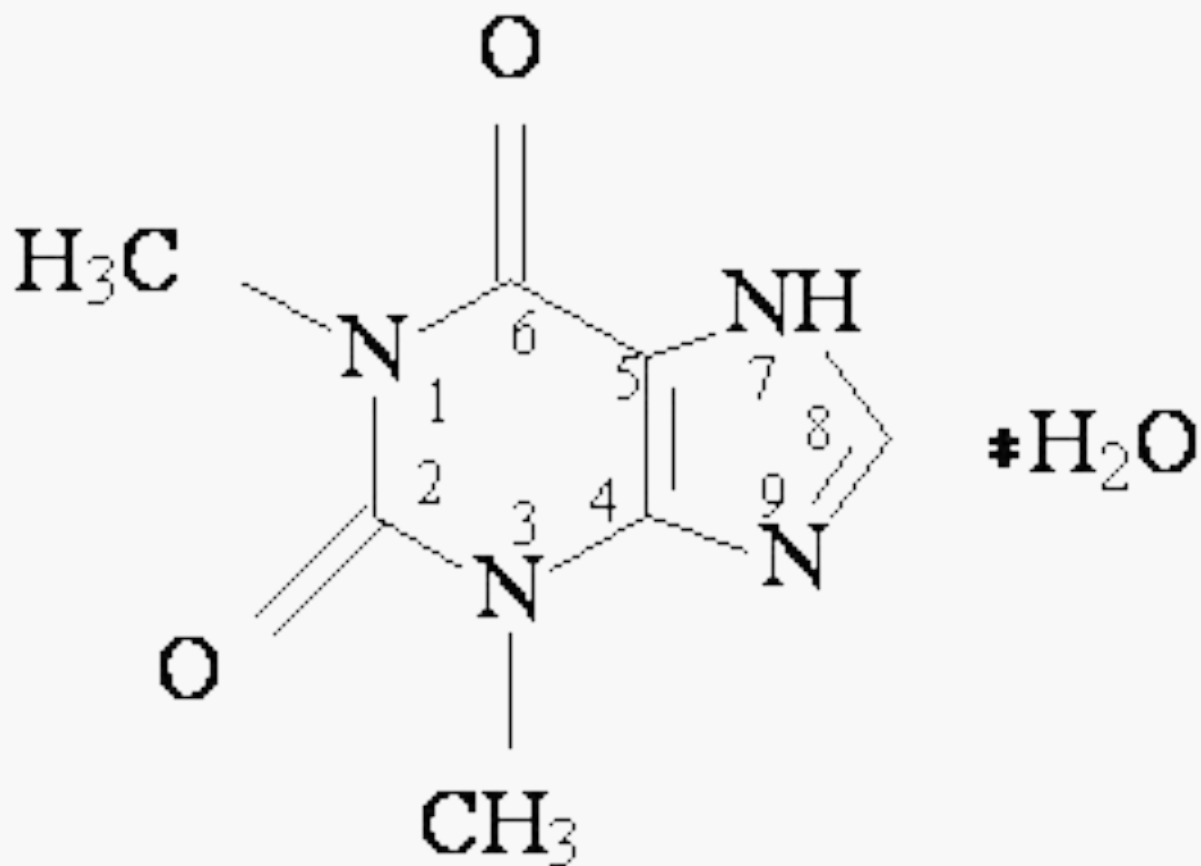
3,7-ДИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН



ТЕОФИЛЛИН – THEOPHYLLINUM

МНН: THEOPHYLLINE

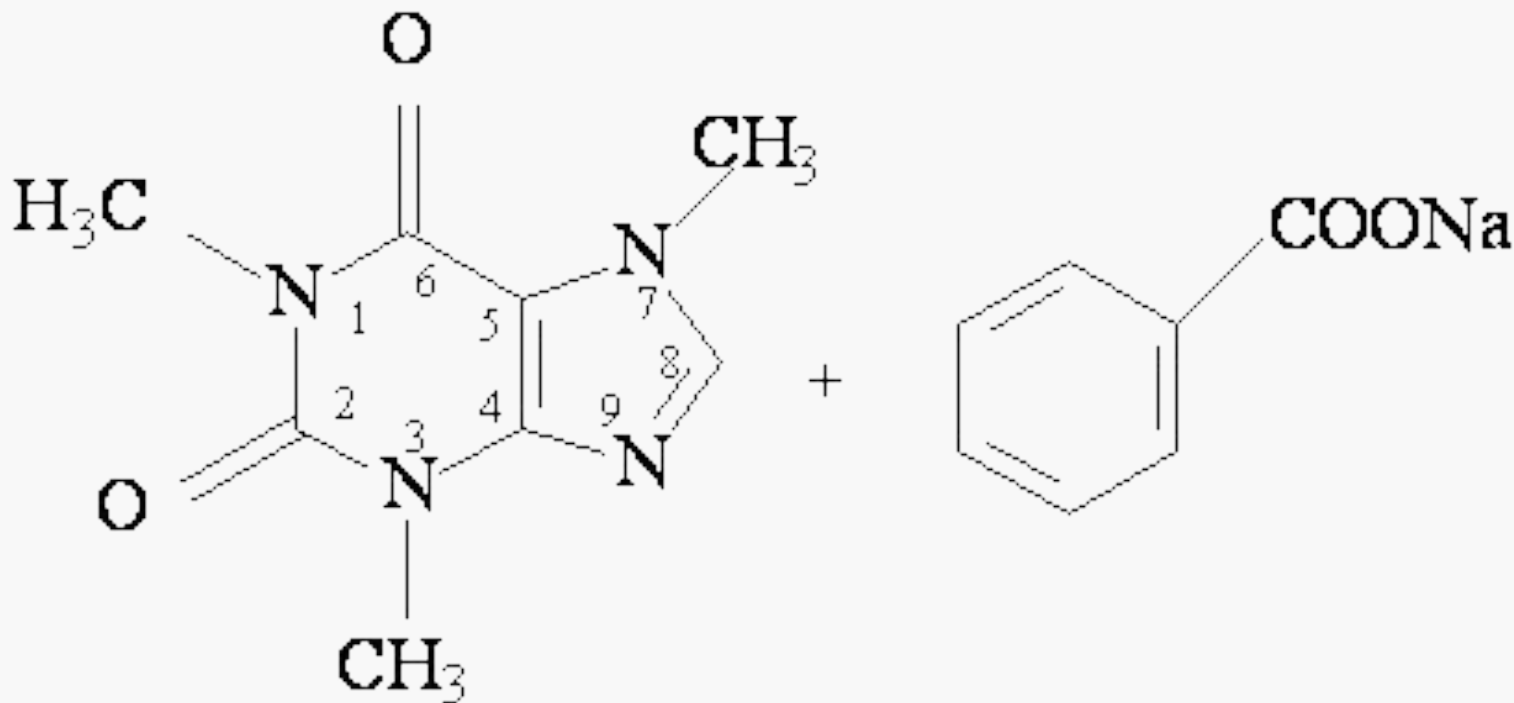
1,3 – ДИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОНА
МОНОГИДРАТ



ДВОЙНЫЕ СОЛИ

КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ – COFFEINUM-NATRII BENZOAS

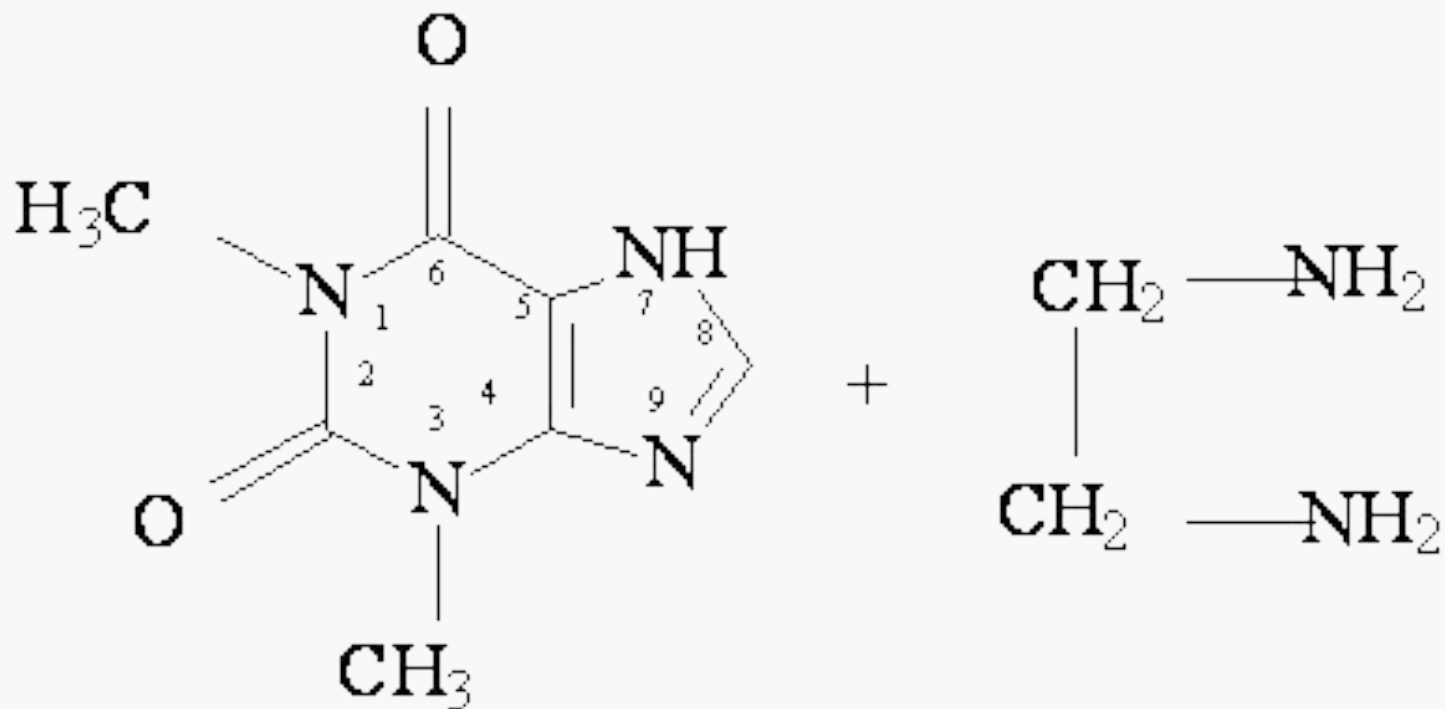
1,3,7-ТРИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН
(38-42%) В СМЕСИ С НАТРИЯ БЕНЗОАТОМ (58-62%)



ЭУФИЛЛИН – EURHYLLINUM

МНН: АМИНОРХУЛЛИН

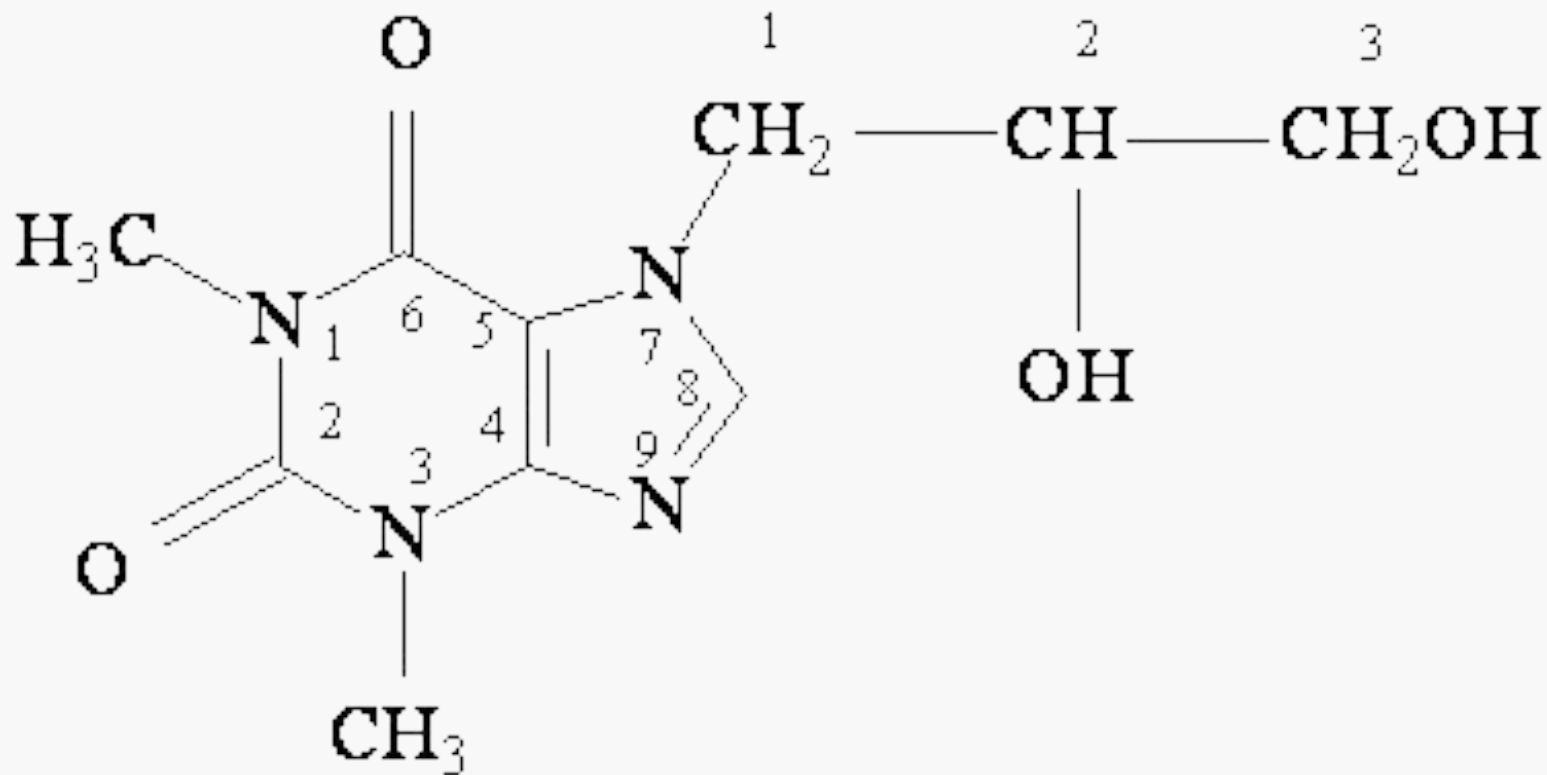
1,3-ДИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН В СМЕСИ С ЭТИЛЕНДИАМИНОМ



82 - 86%

14 - 18%

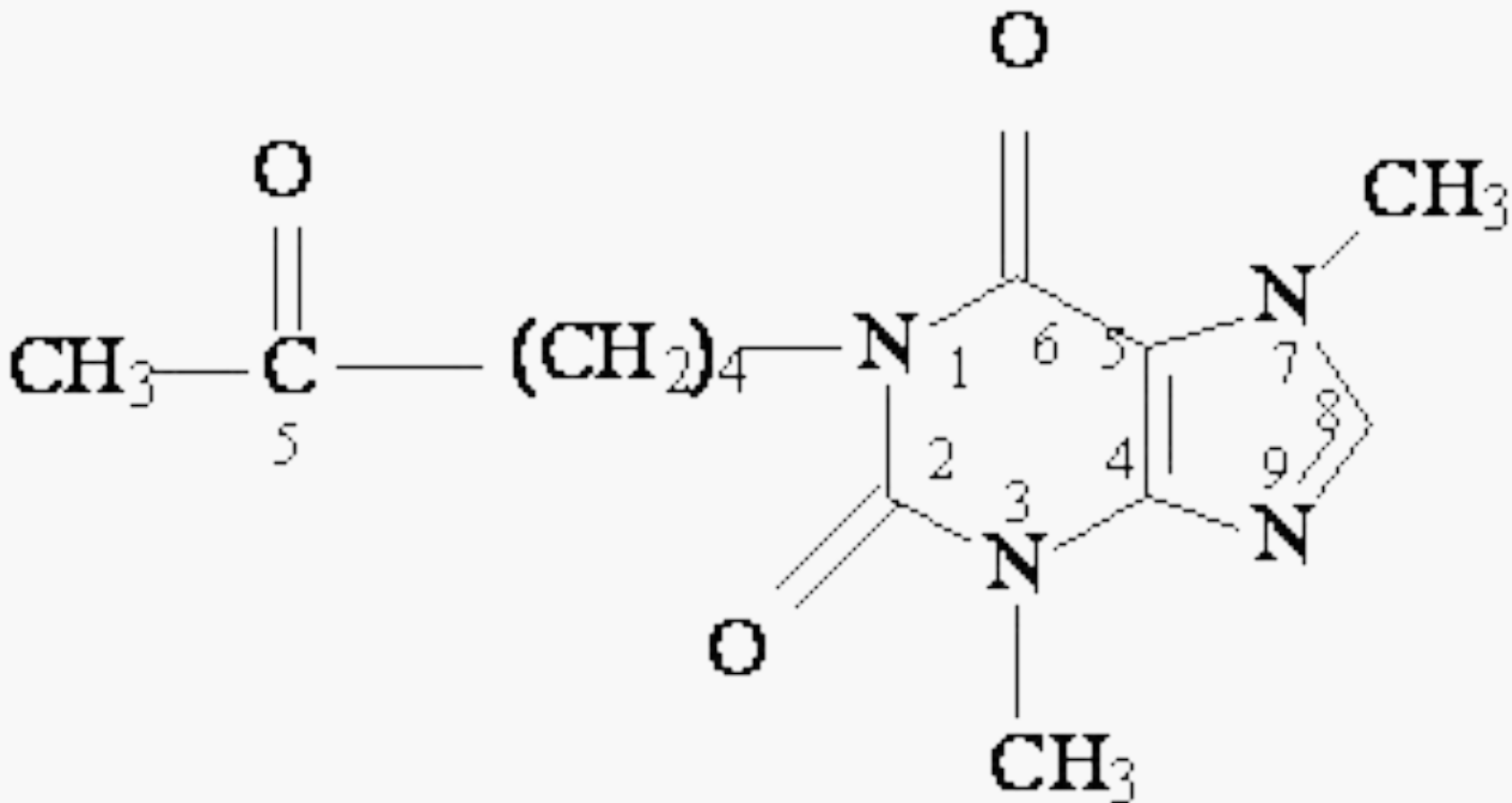
СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
ДИПРОФИЛЛИН – DIPROPHYLLINUM
1,3-ДИМЕТИЛ-7(2,3-ДИОКСОПРОПИЛ)-1Н-
ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН



ПЕНТОКСИФИЛЛИН – PENTOXIFYLLINUM

МНН: PENTOXIFILLINE

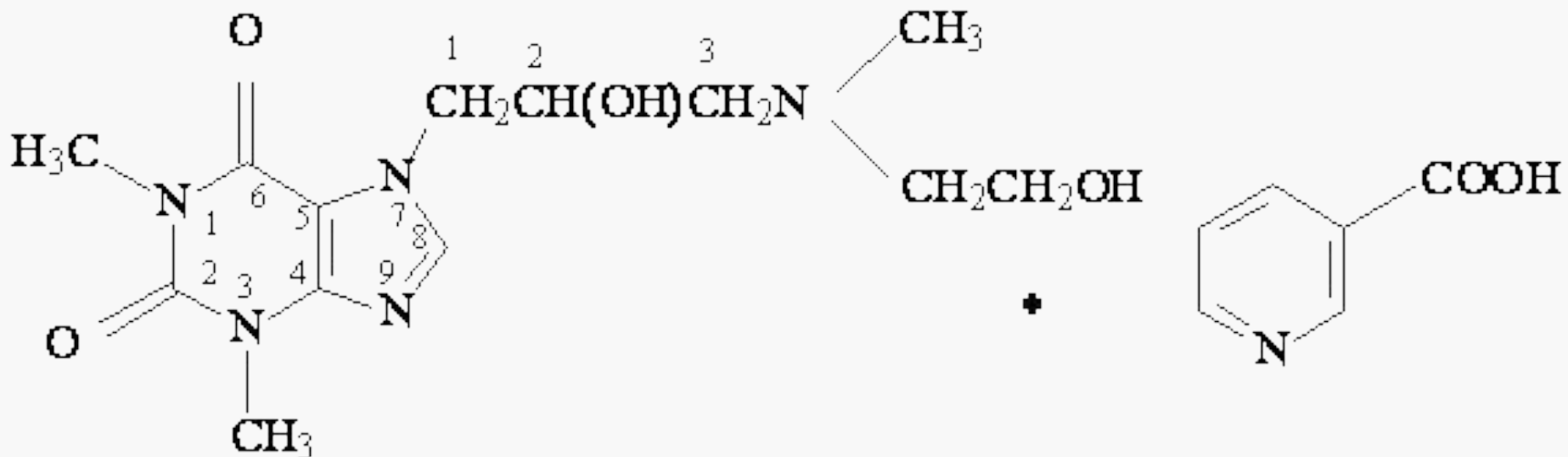
3,7-ДИМЕТИЛ-1(5-ОКСОГЕКСИЛ)-1Н-
ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН



КСАНТИНОЛА НИКОТИНАТ – XANTINOLI NICOTINAS

МНН: XANTINOL NICOTINATE

1,3-ДИМЕТИЛ-7[2-ОКСИ-3(Н-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

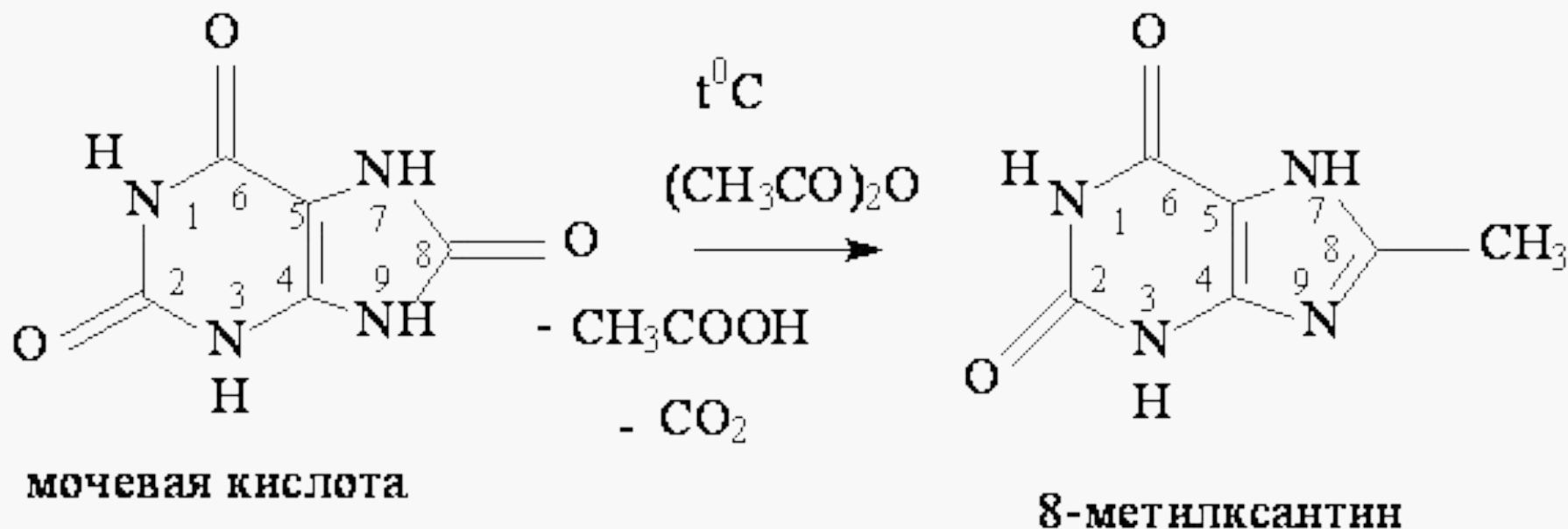
МЕТОД:

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

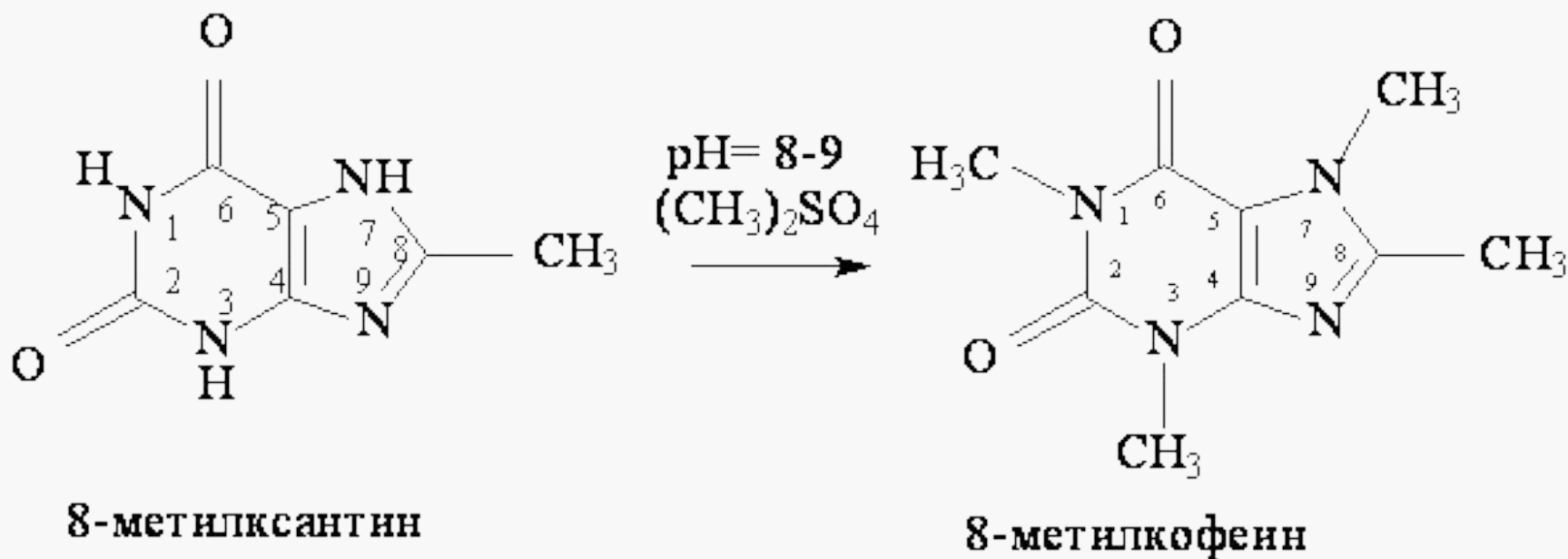
СИНТЕТИЧЕСКИЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА (МЕТОД МАГИДСОНА И ГОЛОВЧИНСКОЙ)

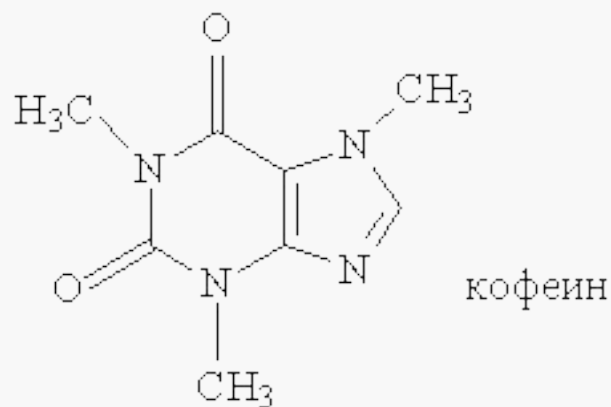
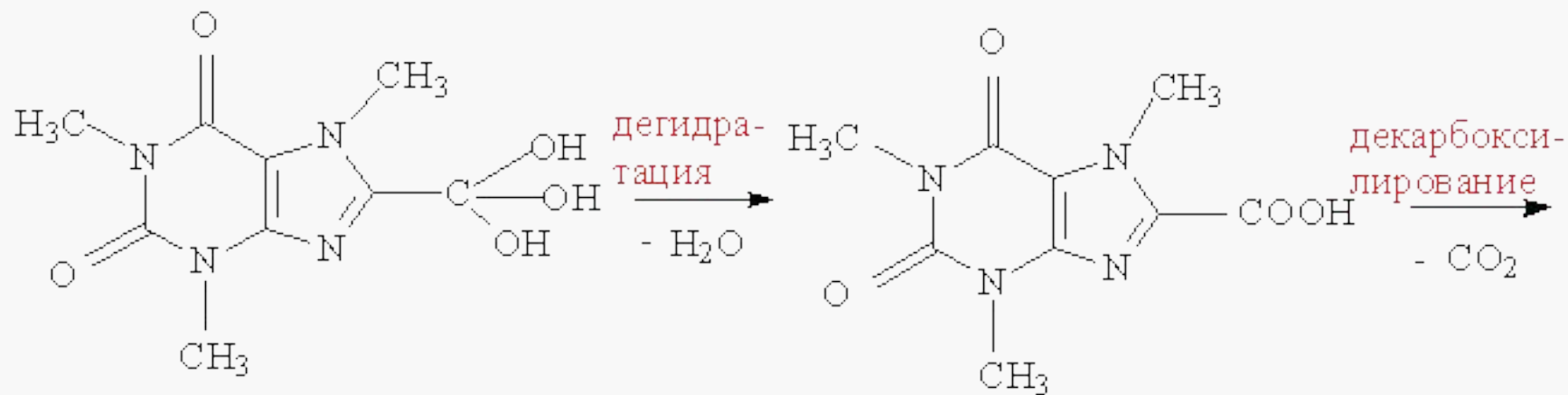
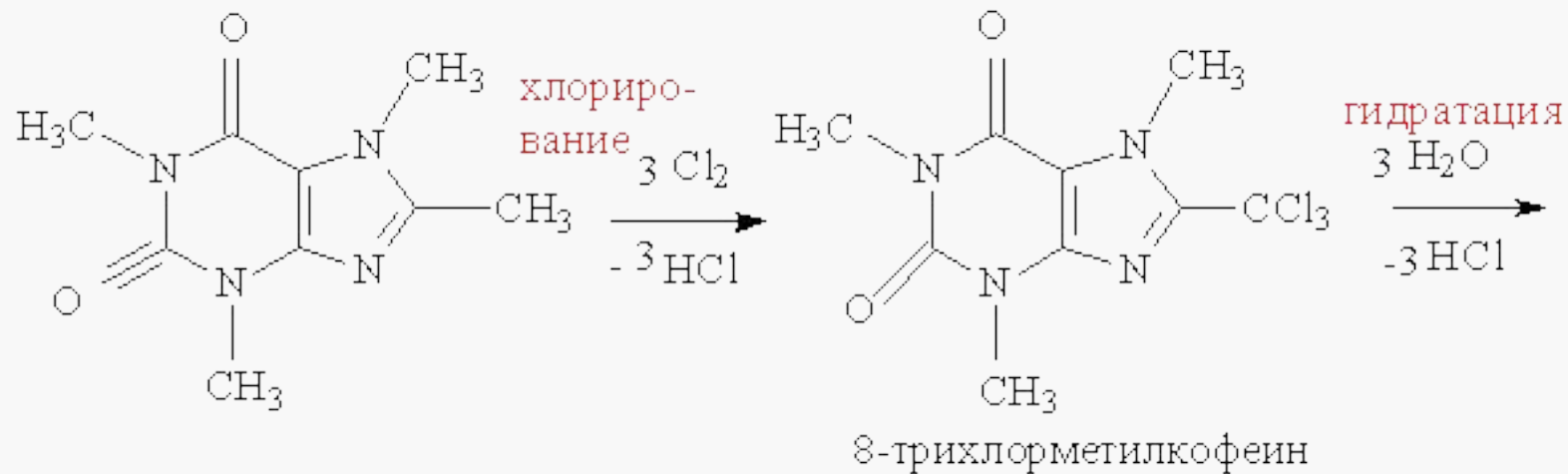
- 1. ПРЕДЛОЖЕН В 1938 Г. ВО ВНИХФИ**
- 2. СИНТЕЗ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ НА ОСНОВЕ
МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ**
- 3. ПРОСТОЙ, ЭКОНОМИЧНЫЙ, ВЫСОКИЙ
ВЫХОД ЦЕЛЕВЫХ ПРОДУКТОВ**
- 4. ЭТИМ МЕТОДОМ ПОЛУЧАЮТ КОФЕИН,
ТЕОФИЛЛИН, ТЕОБРОМИН ДЛЯ НУЖД
МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

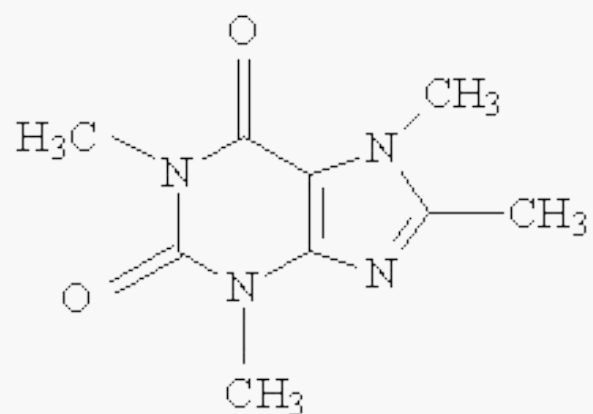
1 СТАДИЯ – ПОЛУЧЕНИЕ 8-МЕТИЛКСАНТИНА ПО РЕАКЦИИ МЕТИЛИРОВАНИЯ



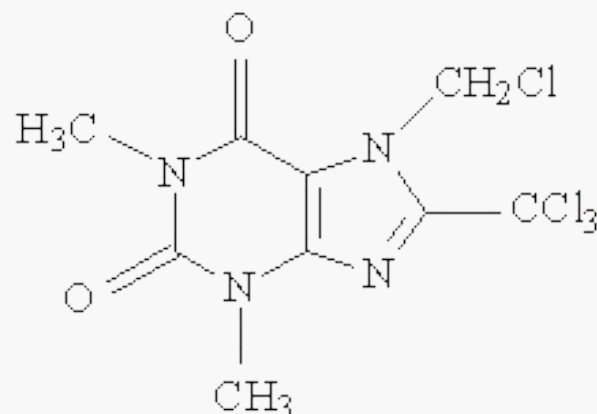
**2 СТАДИЯ – МЕТИЛИРОВАНИЕ ПО ПОЛОЖЕНИЯМ
1,3,7 ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОФЕИНА
МЕТИЛИРУЮЩИЙ АГЕНТ: ДИМЕТИЛСУЛЬФАТ**



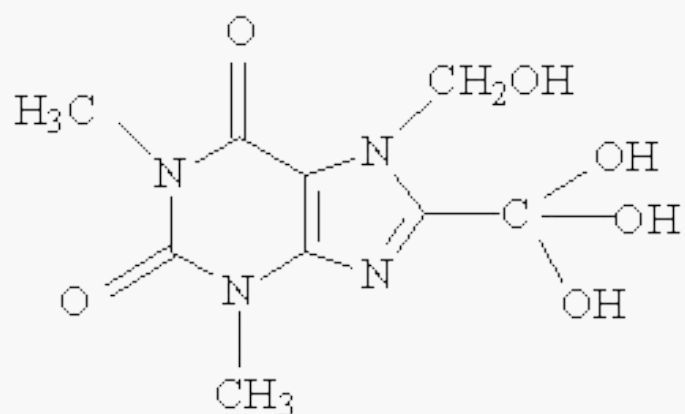




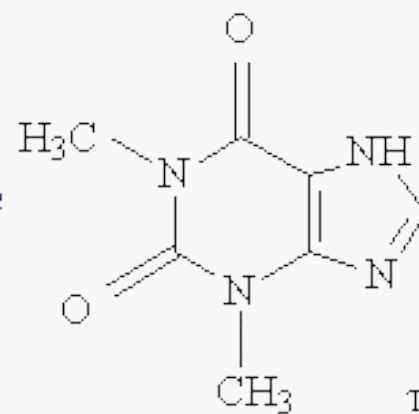
хлорирование
 4 Cl_2 ; 80°C
 метанол, KOH
 \longrightarrow
 $- 4\text{HCl}$



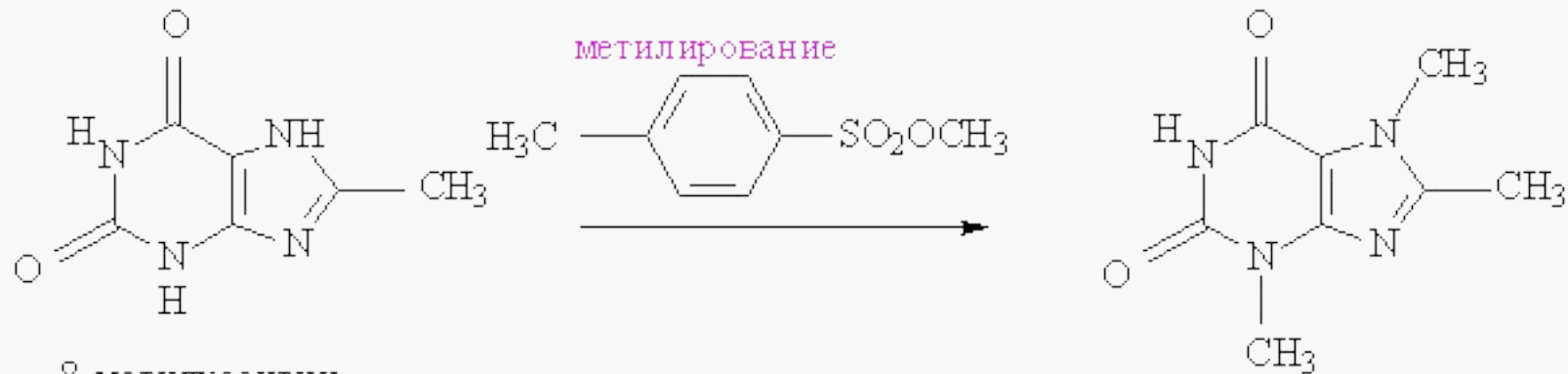
гидратация
 $4\text{H}_2\text{O}$
 \longrightarrow



дегидратация
 деформилирование
 декарбоксилирование
 \longrightarrow
 $-\text{H}_2\text{O}$;
 $-\text{CH}_2\text{O}$;
 $-\text{CO}_2$

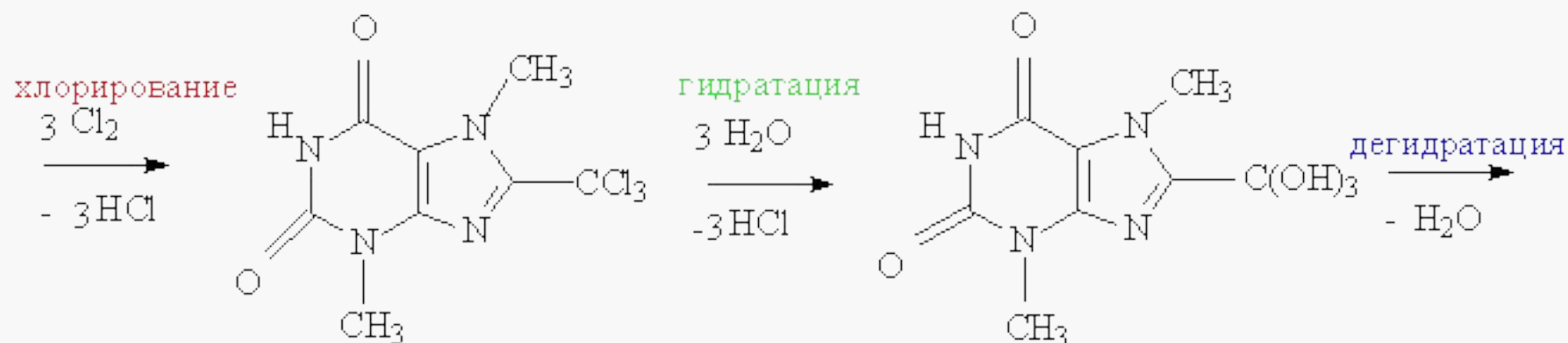


теофиллин



8-метилксантин

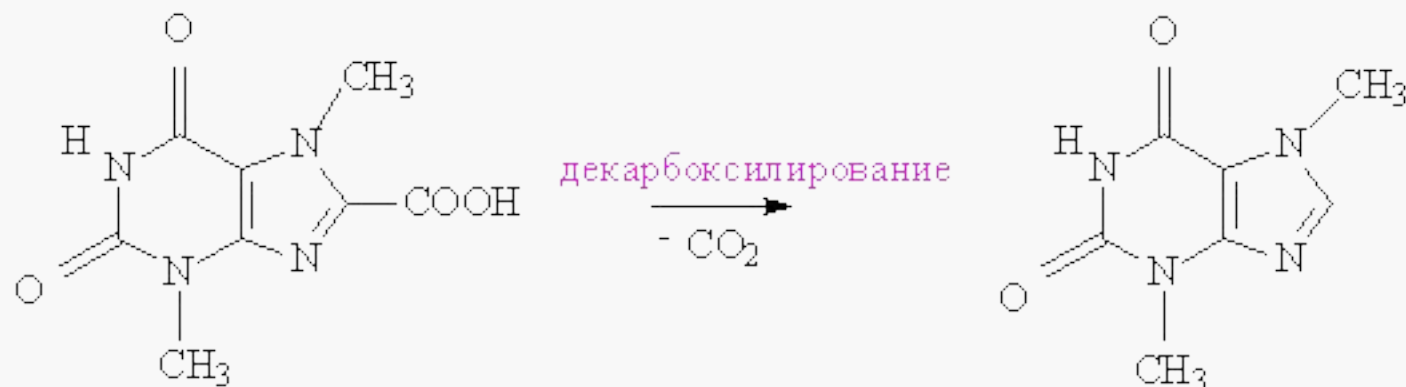
8-метилтеобромин



хлорирование

гидратация

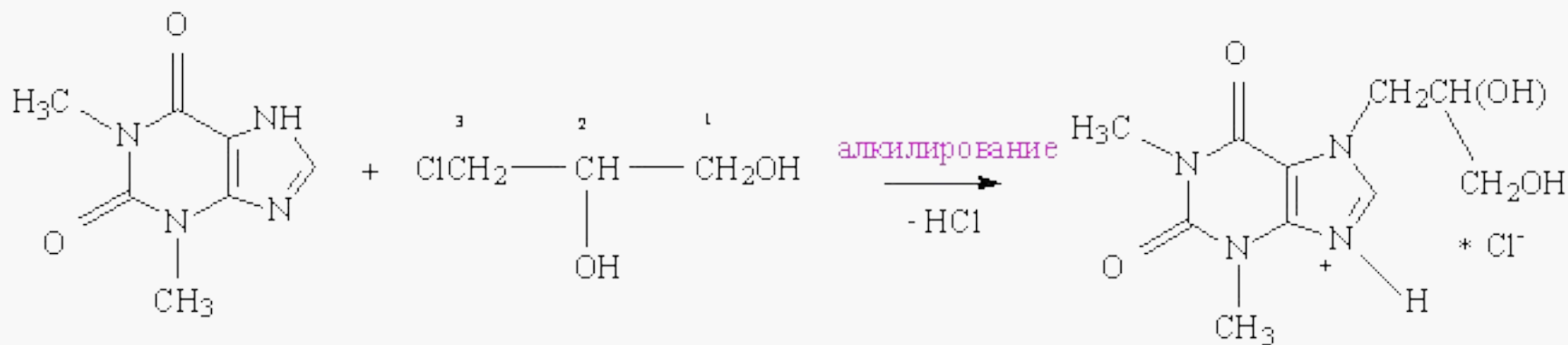
дегидратация



декарбосилирование

теобромин

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



теофиллин

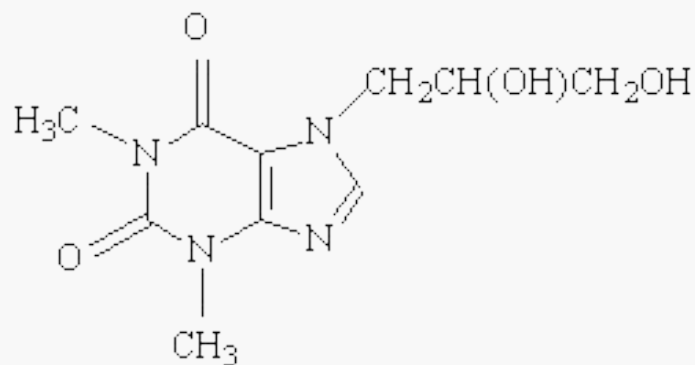
выделение
основания



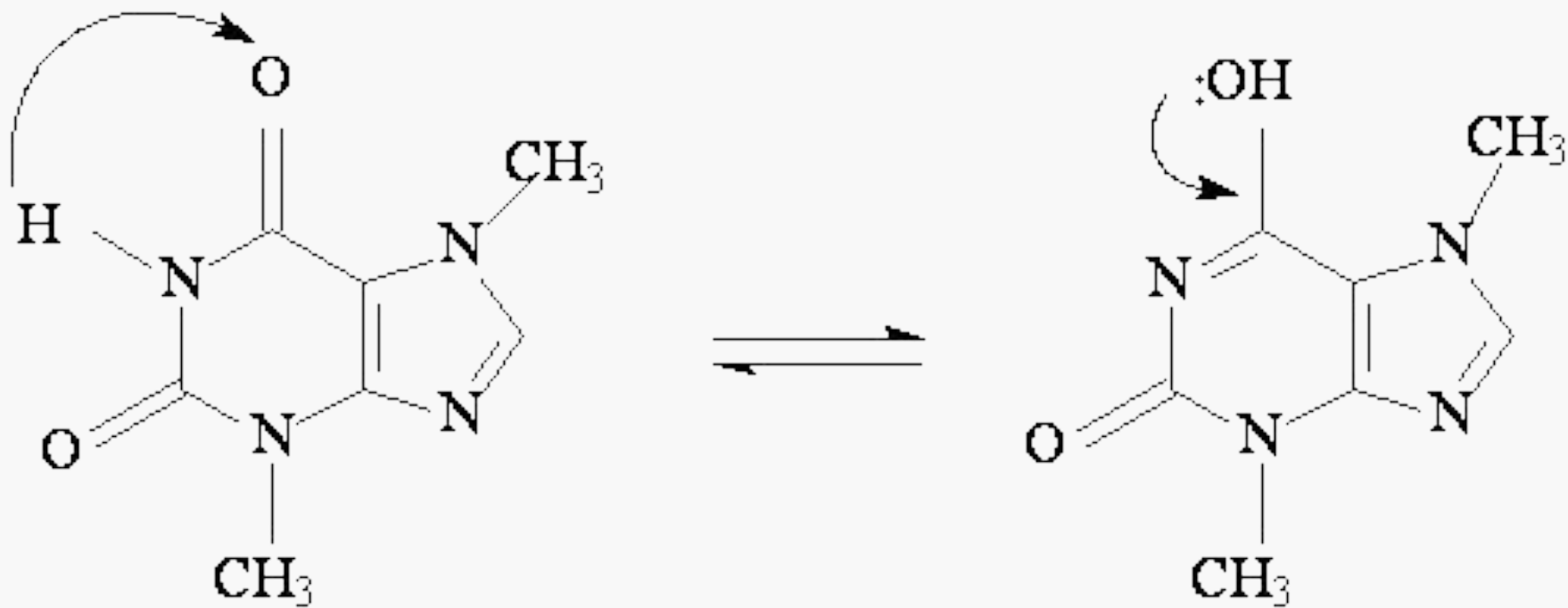
-NaCl

-CO₂

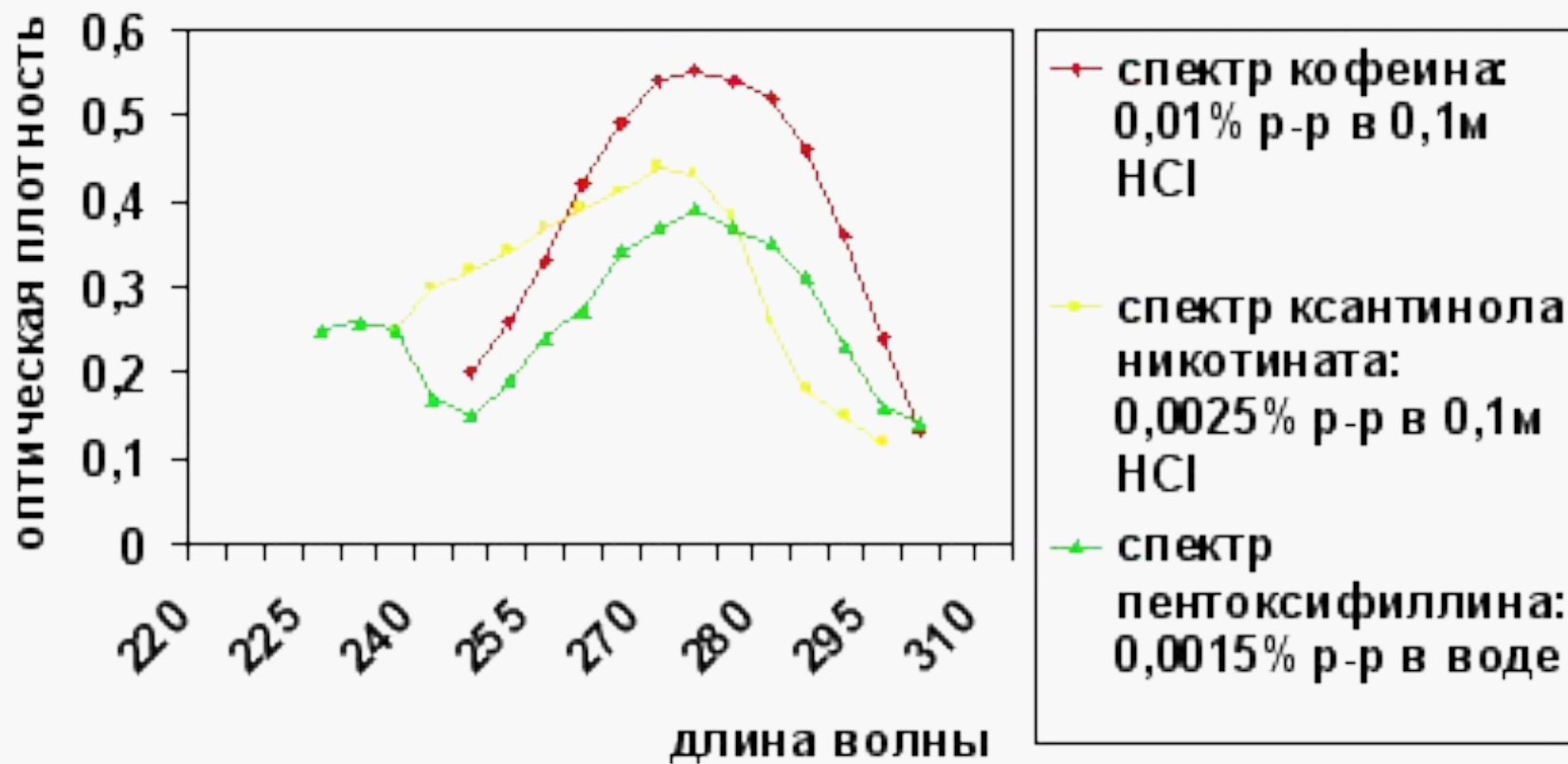
-H₂O



КИСЛОТНЫЕ СВОЙСТВА ТЕОБРОМИНА ПО ИМИДНОЙ ФГ



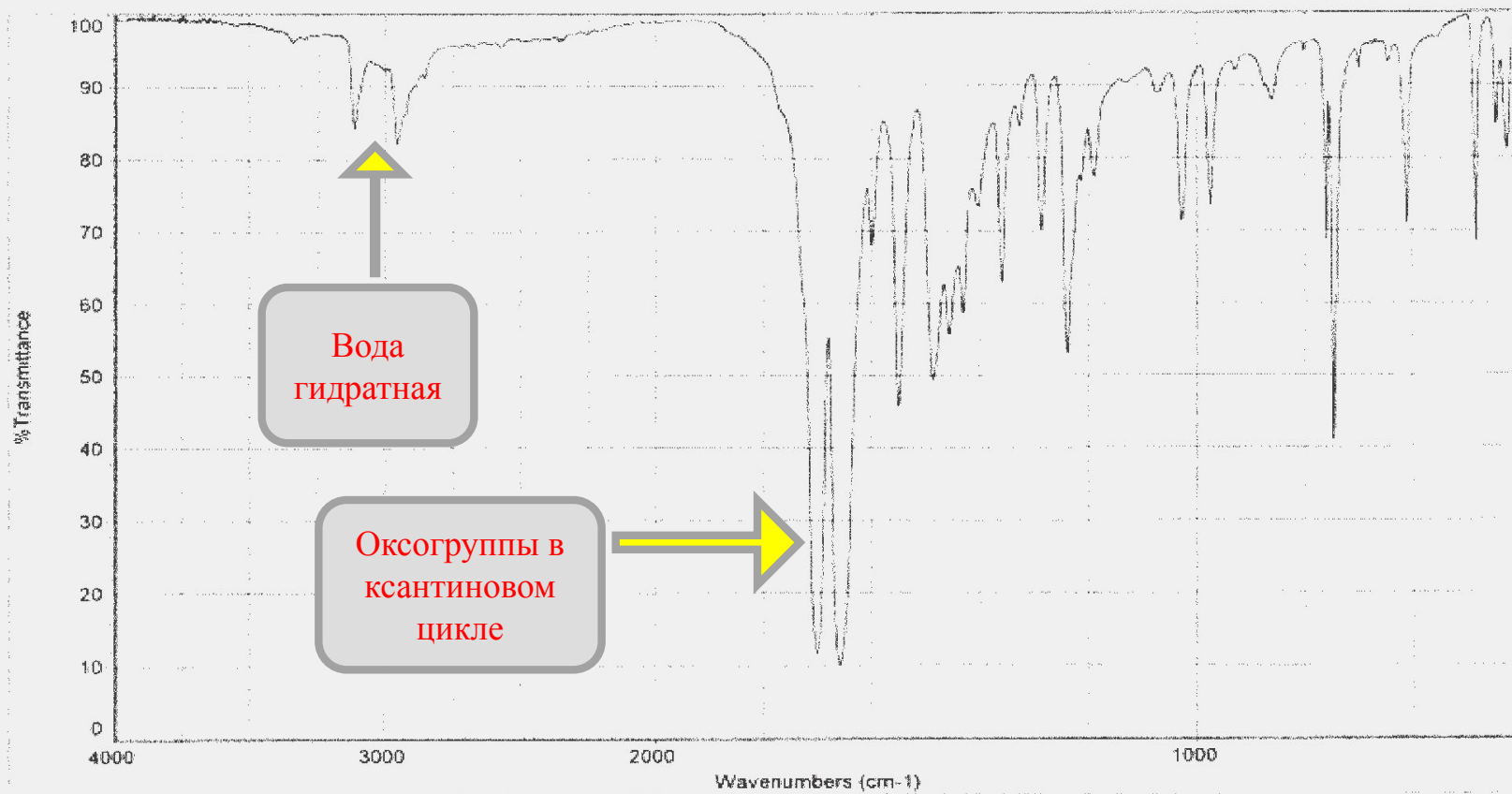
СПЕКТРАЛЬНЫЕ КРИВЫЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА



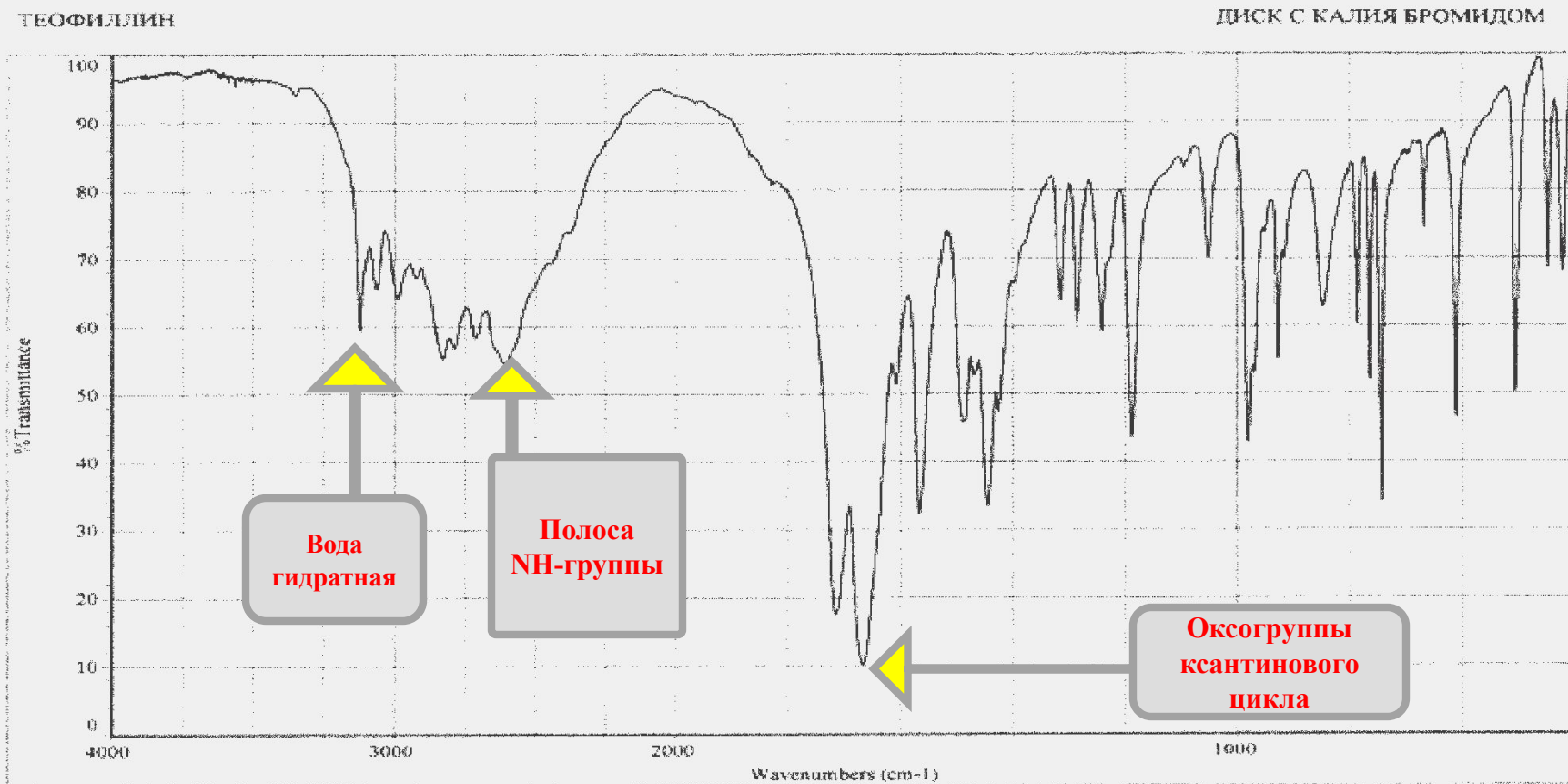
ИК-СПЕКТР КОФЕИНА

КОФЕИН

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



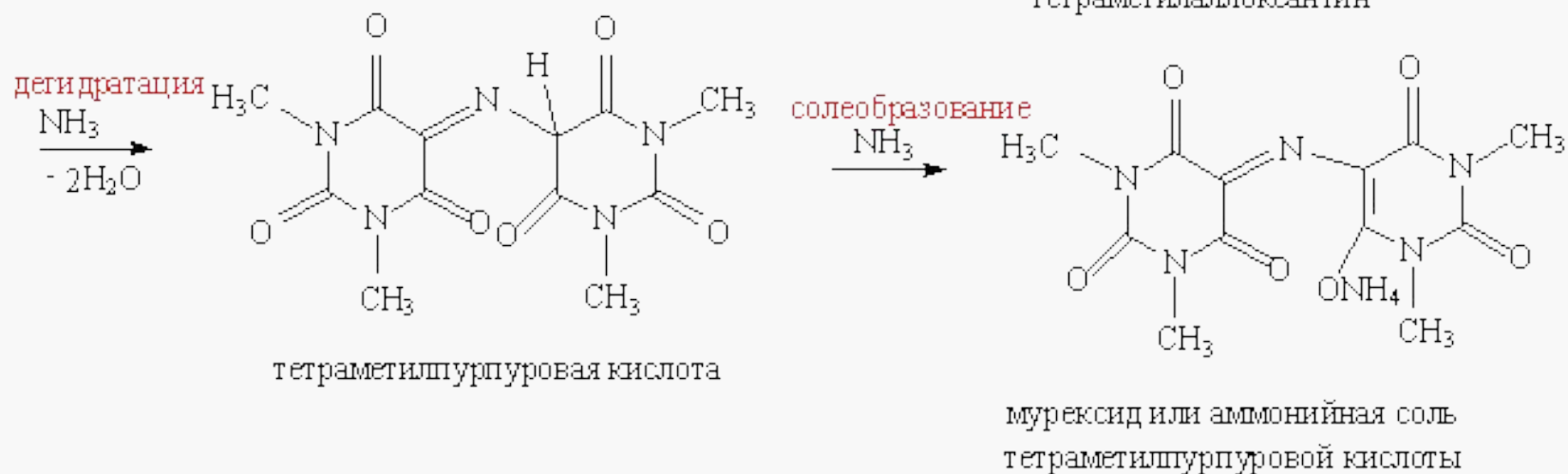
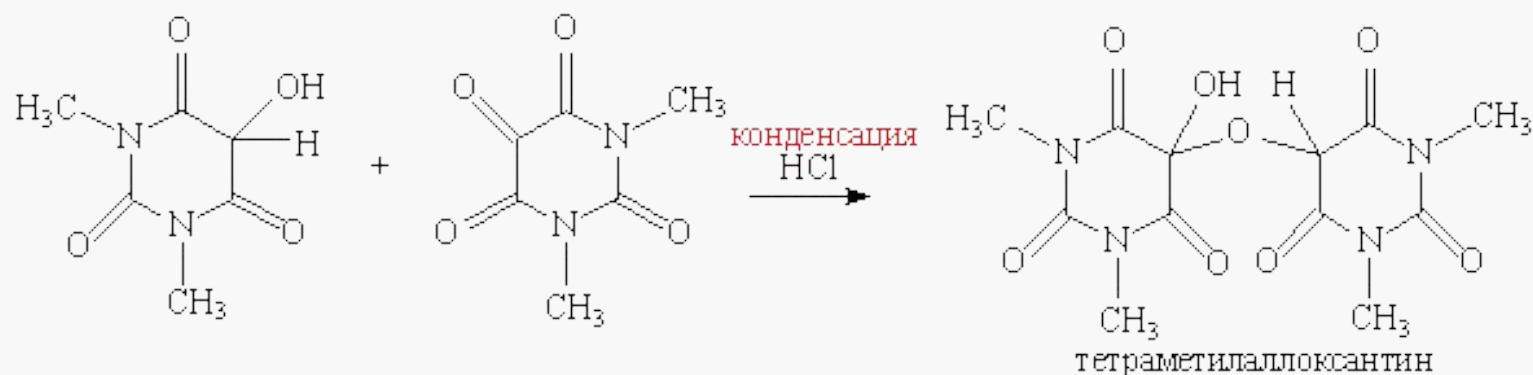
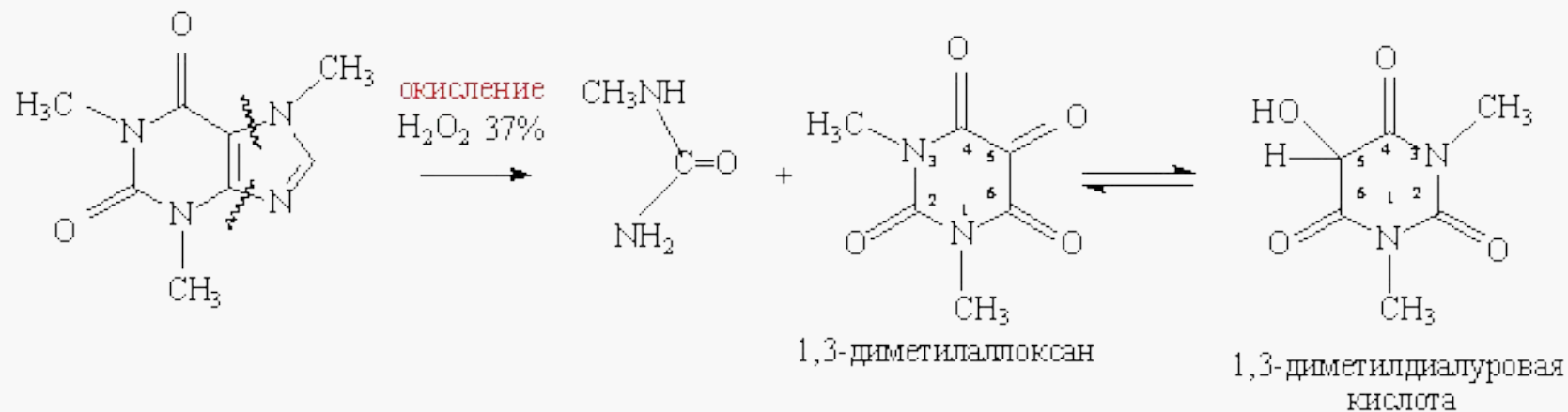
ИК – СПЕКТР ТЕОФИЛИНА



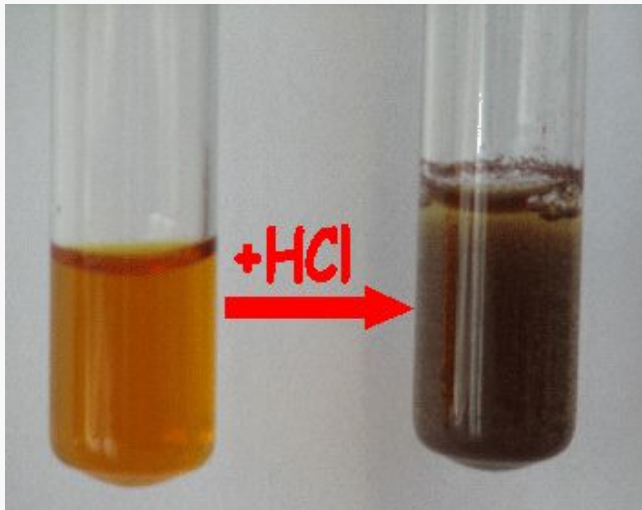
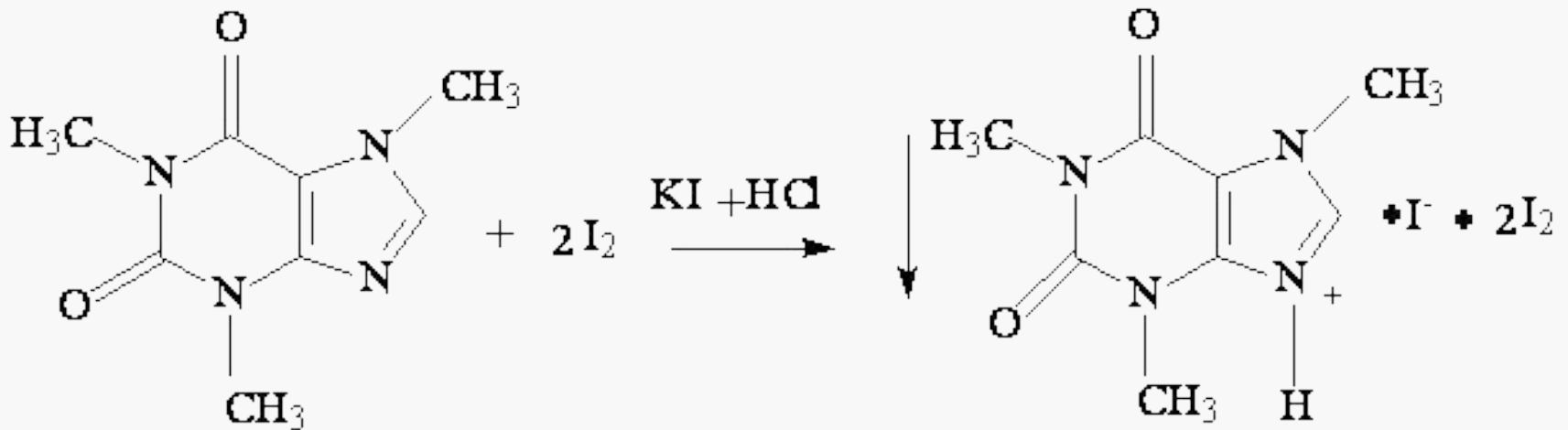
МУРЕКСИДНАЯ ПРОБА- общая реакция на производные пурина (ФС)

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





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

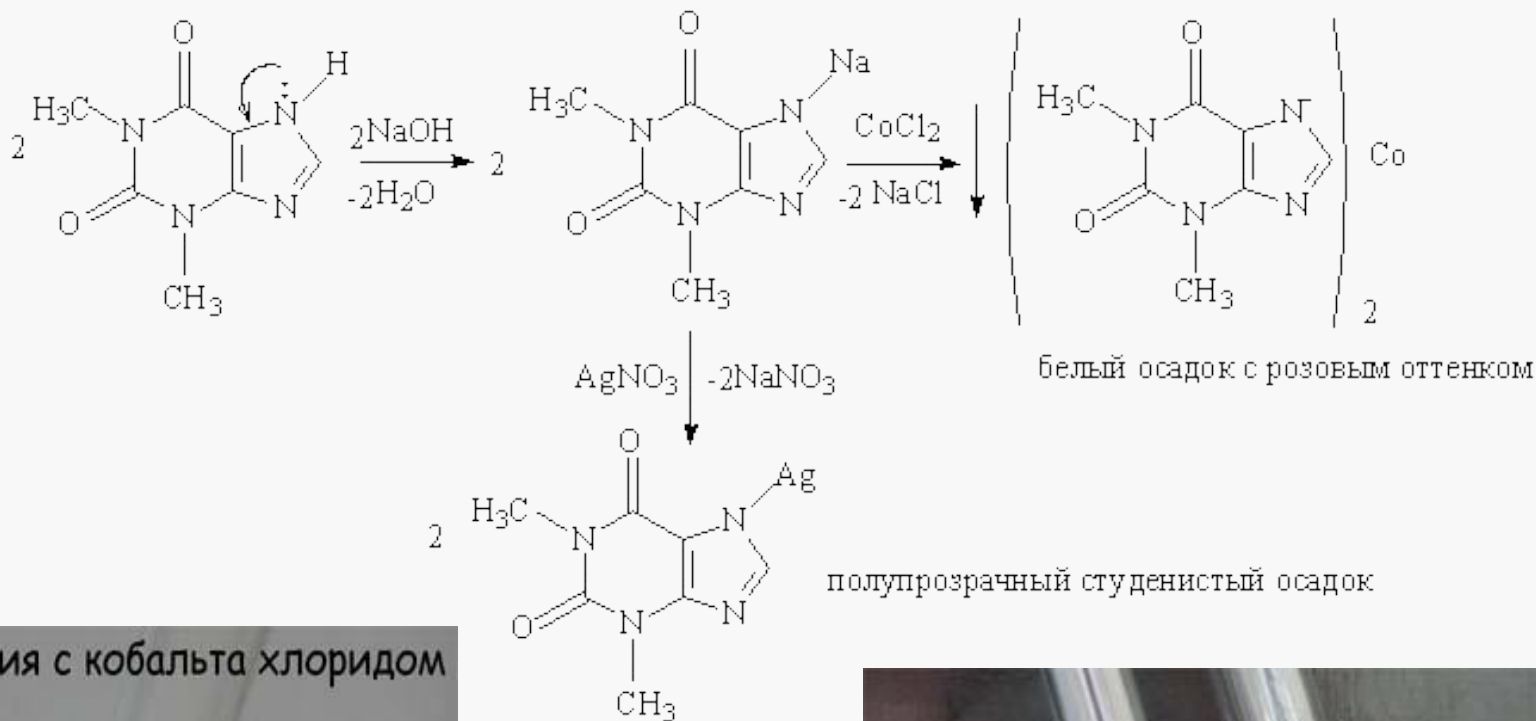


перйодид кофеина

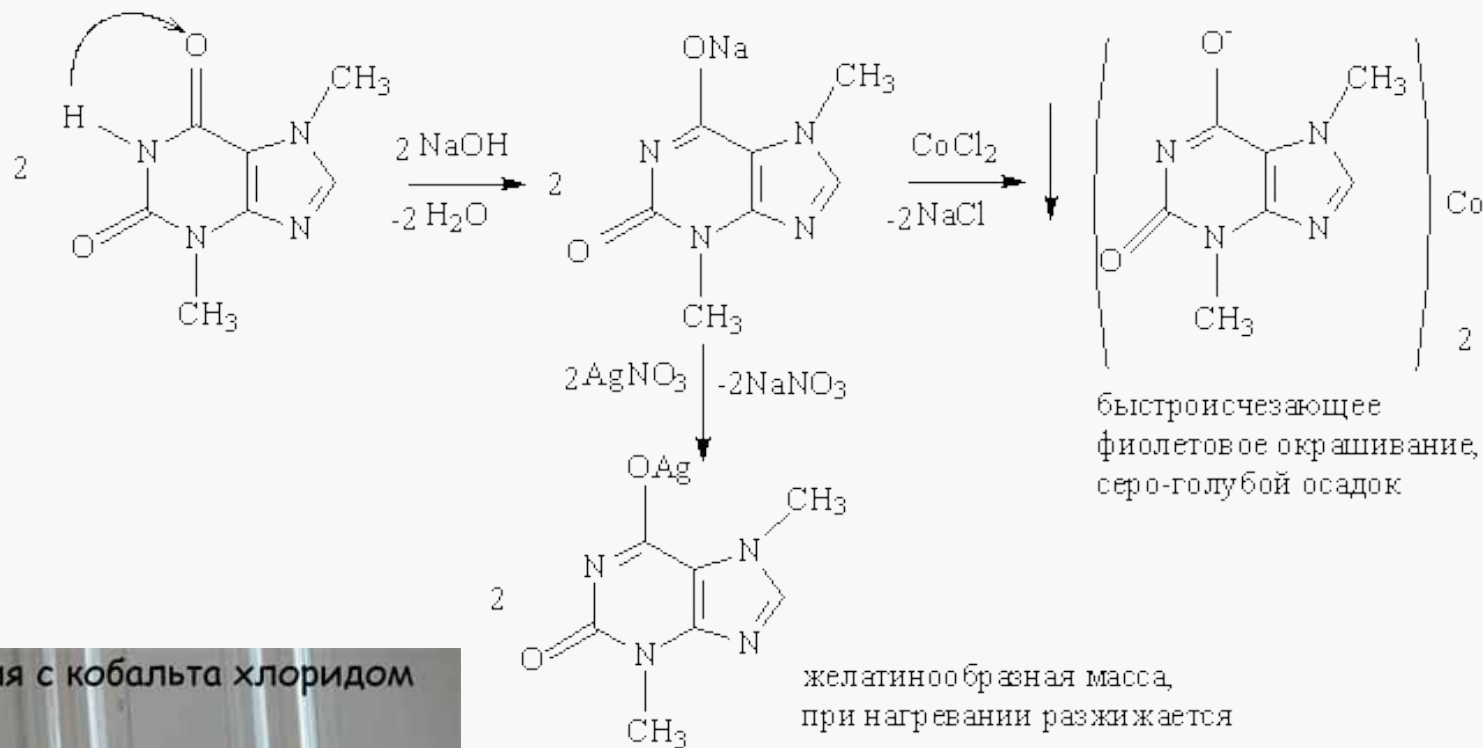
Реакция с танином



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



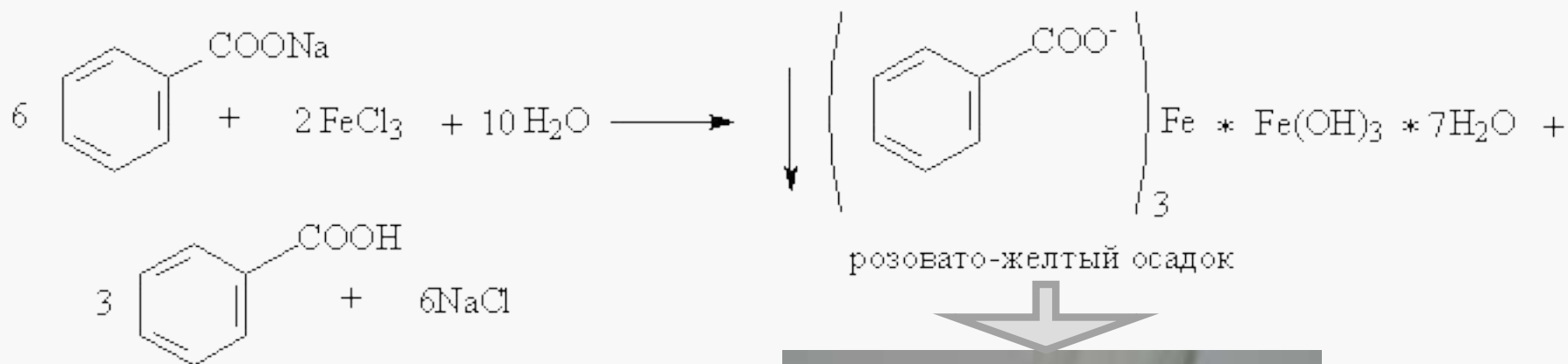
Специфическая реакция с раствором кобальта хлорида (ФС для теобромина) и с раствором серебра нитрата



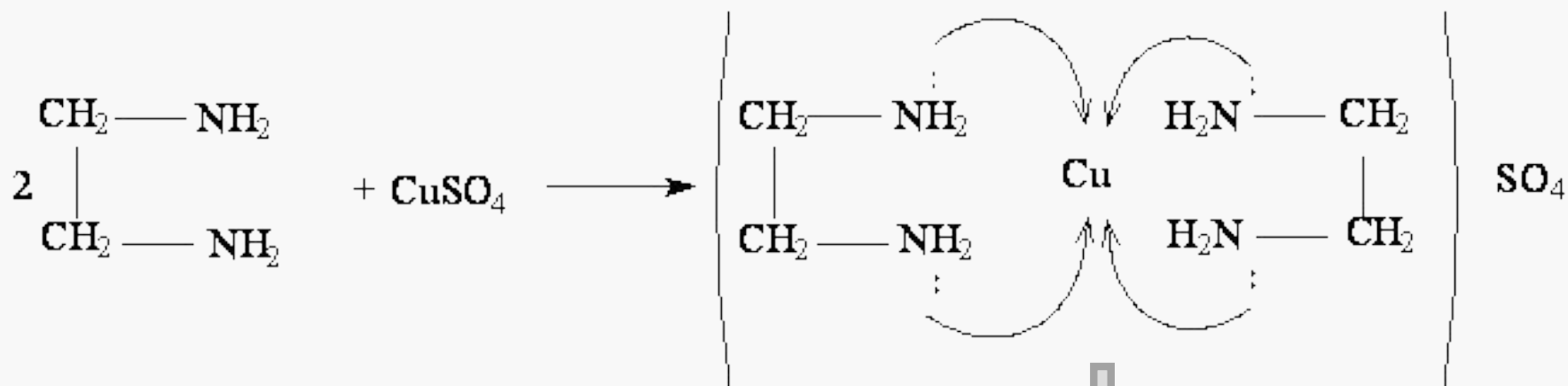
Реакция с кобальта хлоридом



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



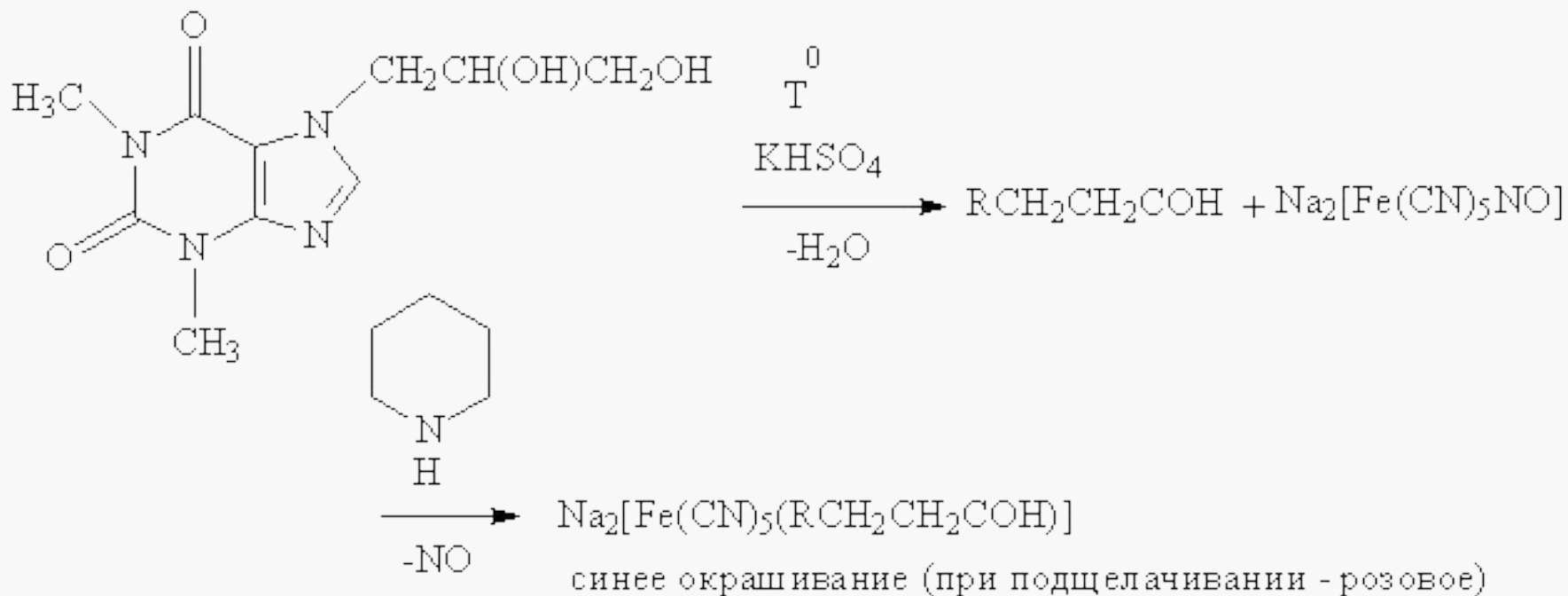
Специфическая реакция на аминофиллин (эуфиллин) – комплексообразования с раствором меди(II) сульфата (ФС)



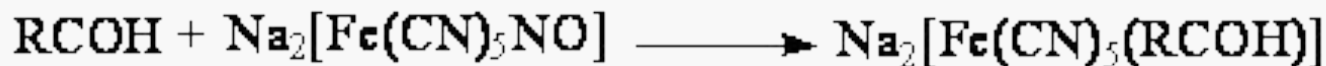
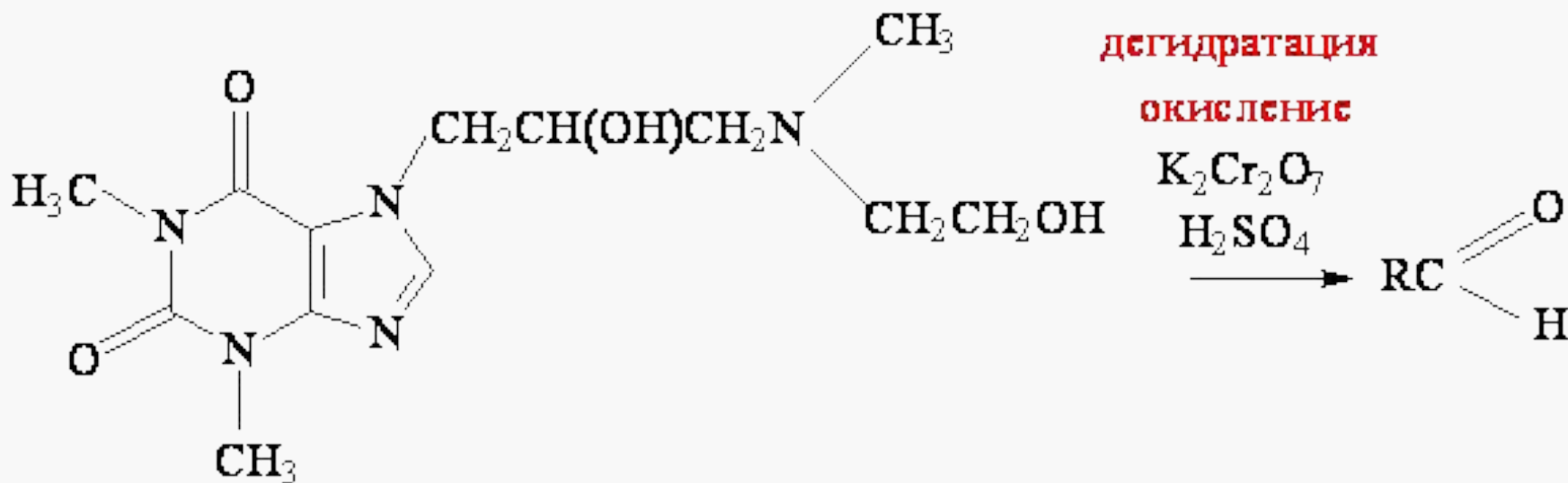
Реакция с меди (II) сульфатом



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

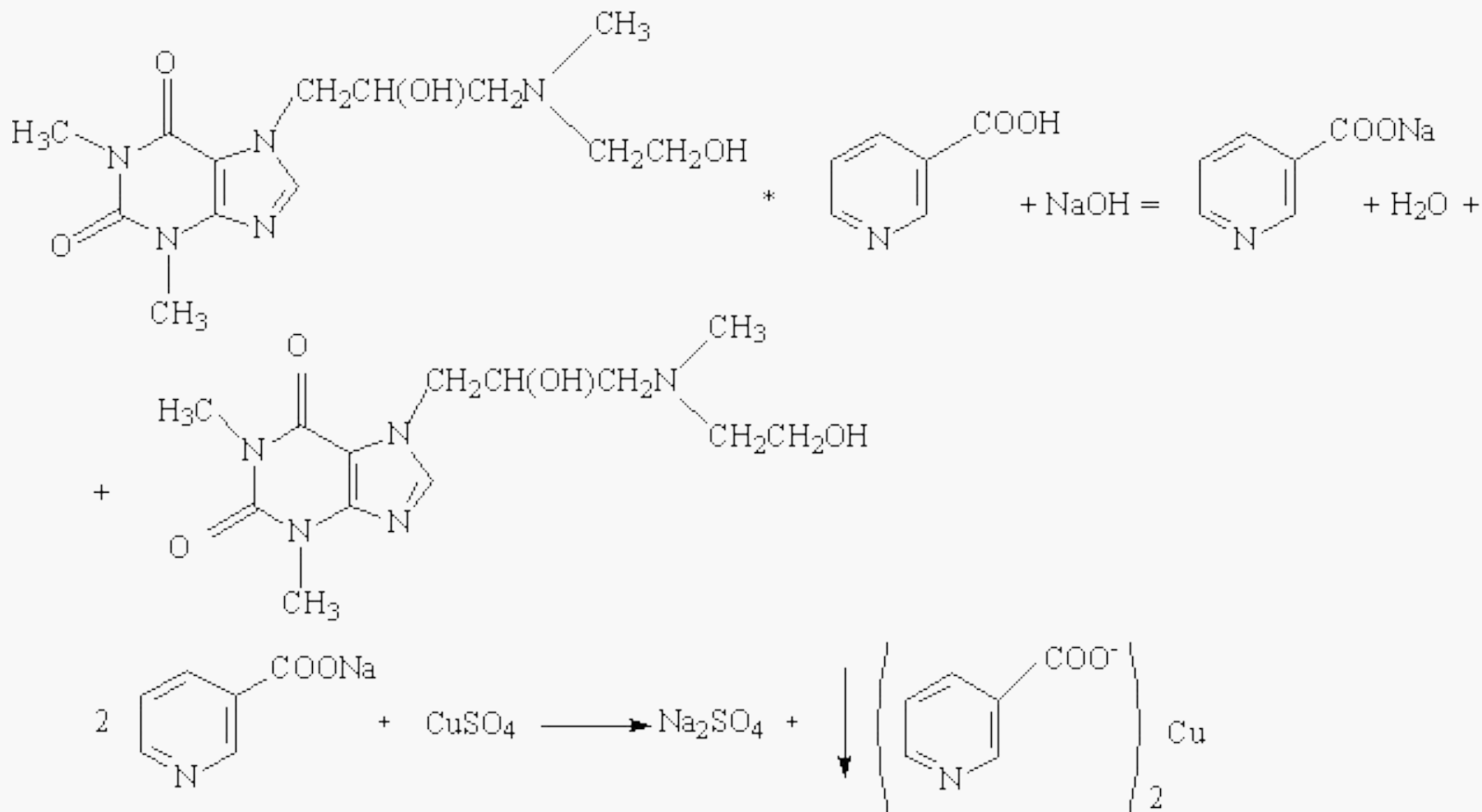


Специфическая реакция на ксантинола никотинат – окисление раствором калия бихромата в кислой среде β-оксиэтильного фрагмента

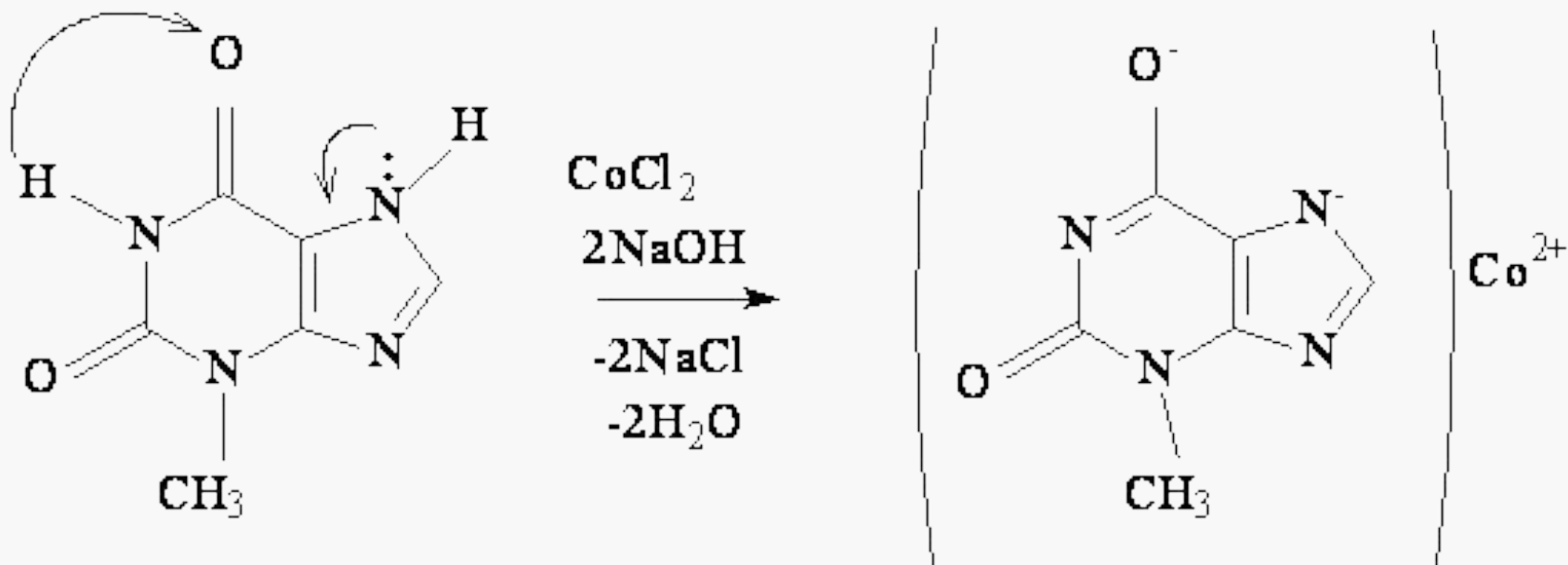


синее окрашивание

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

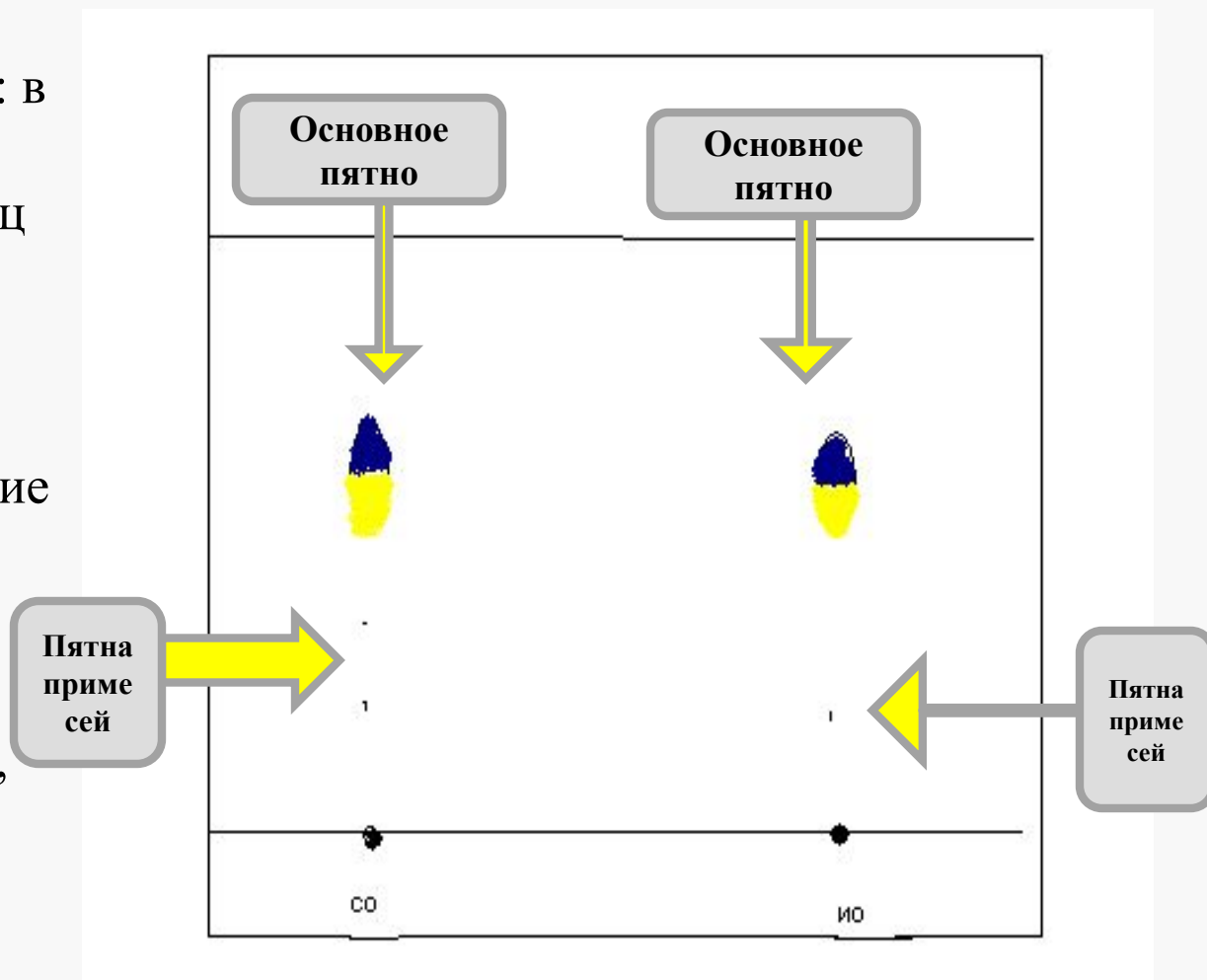


Определение подлинности и специфических примесей в субстанции пентоксифиллина методом ТСХ

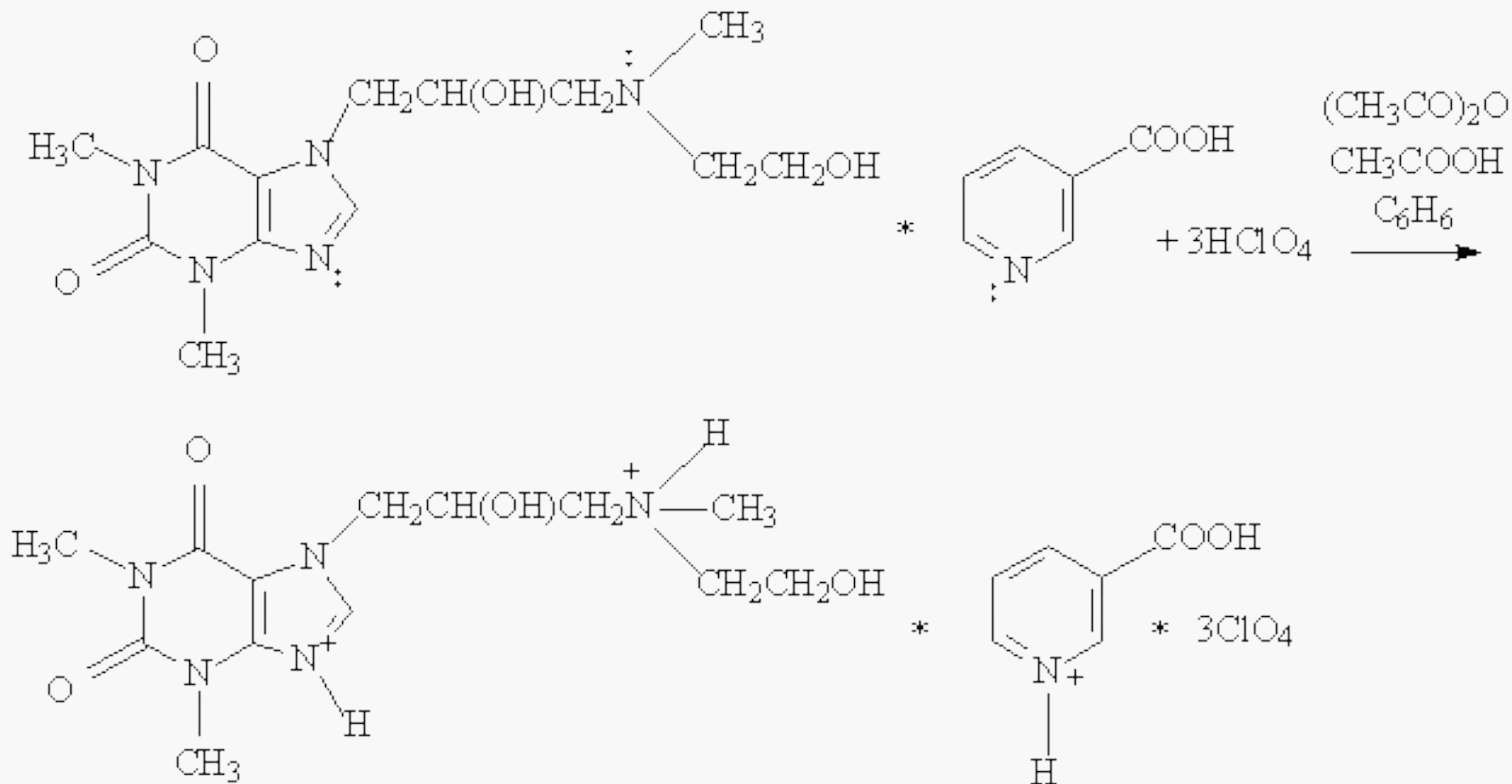
Метод определения: в сравнении с СО (стандартный образец пентоксифиллина)

Способ проявления пятен: детектирование

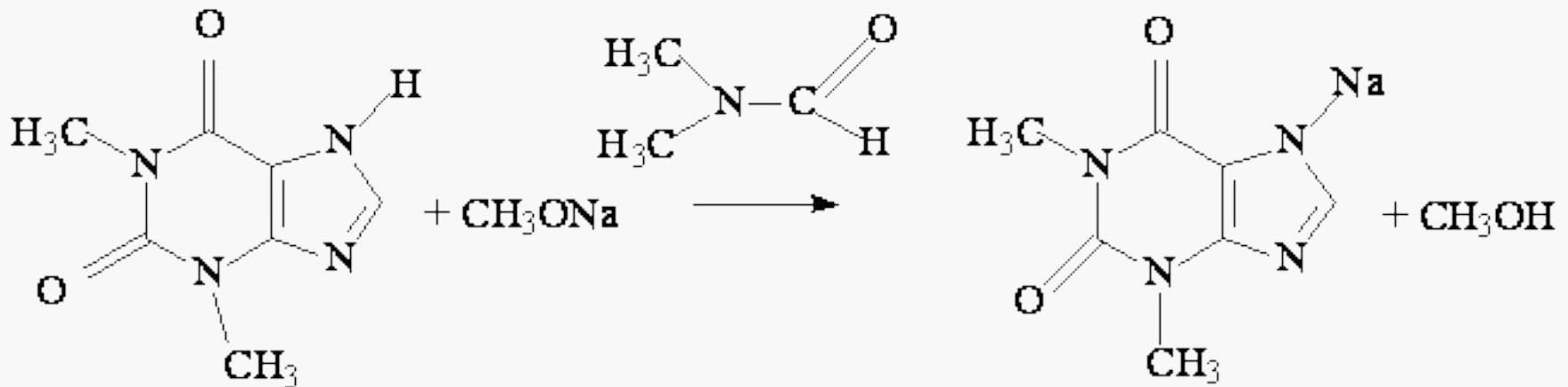
Детектор: раствор, состоящий из анисового альдегида, ледяной уксусной кислоты и кислоты серной.



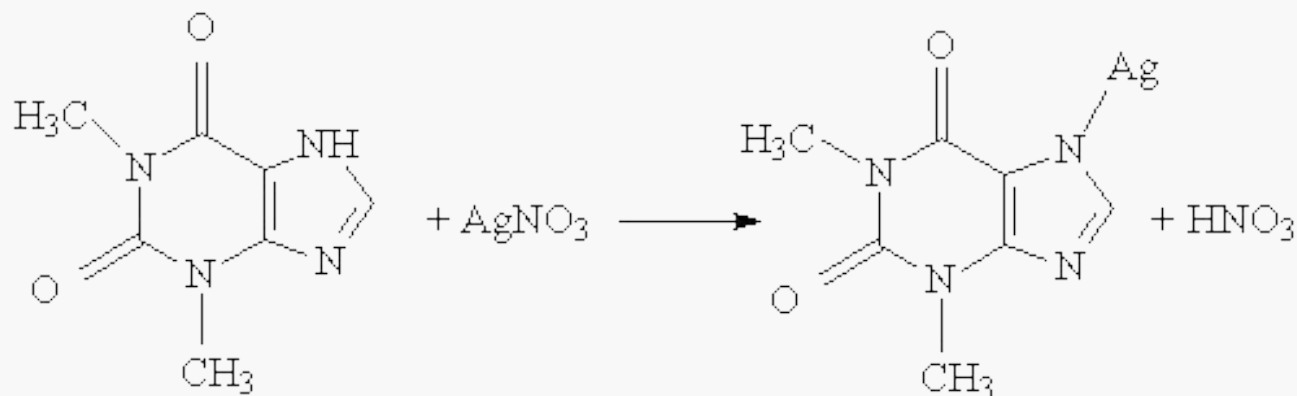
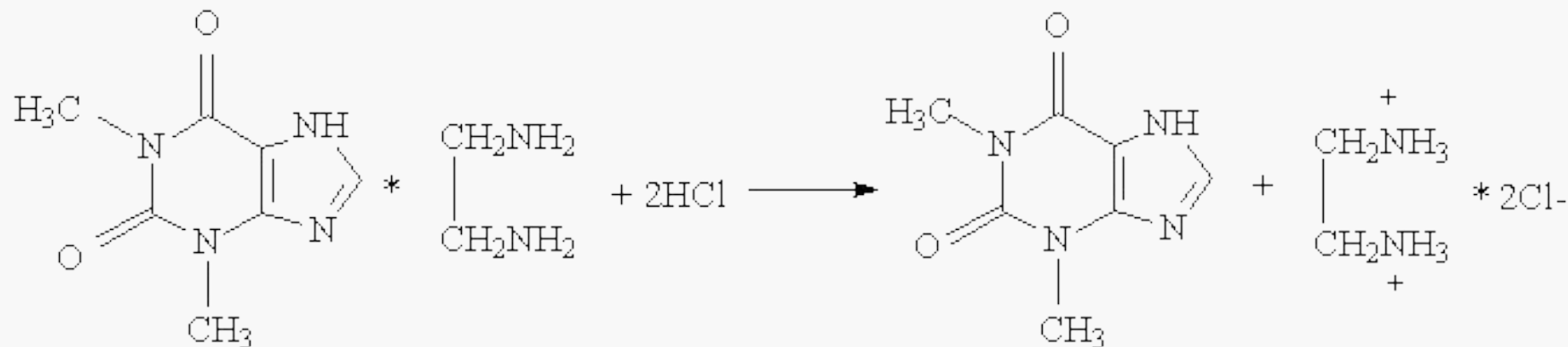
Фармакопейный метод количественного определения производных ксантина (в субстанциях)



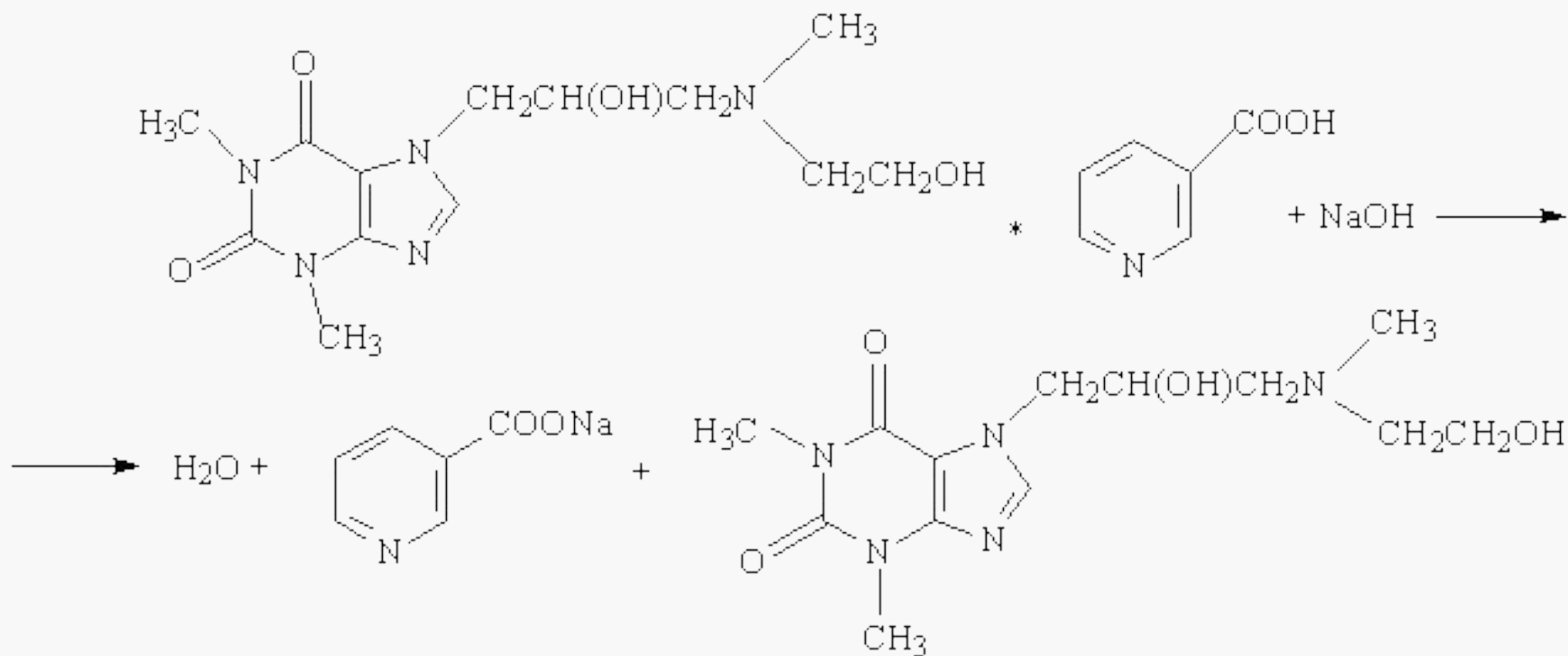
Алкалиметрический метод в среде протофильного растворителя возможен за счет кислотных свойств теобромина (имидная ФГ) и теофиллина (подвижный атом водорода в имидазольном цикле)



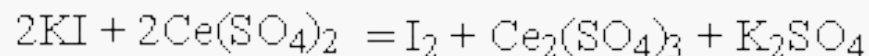
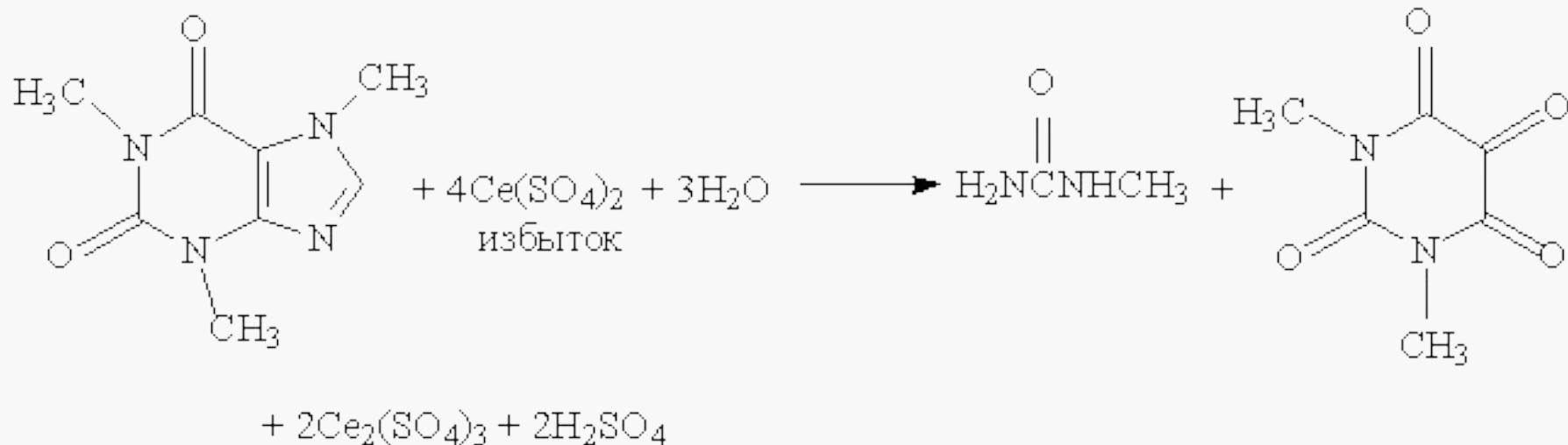
Фармакопейный метод количественного определения раствора аминофиллина (эуфиллина) для инъекций



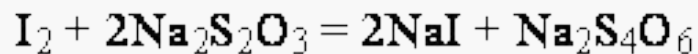
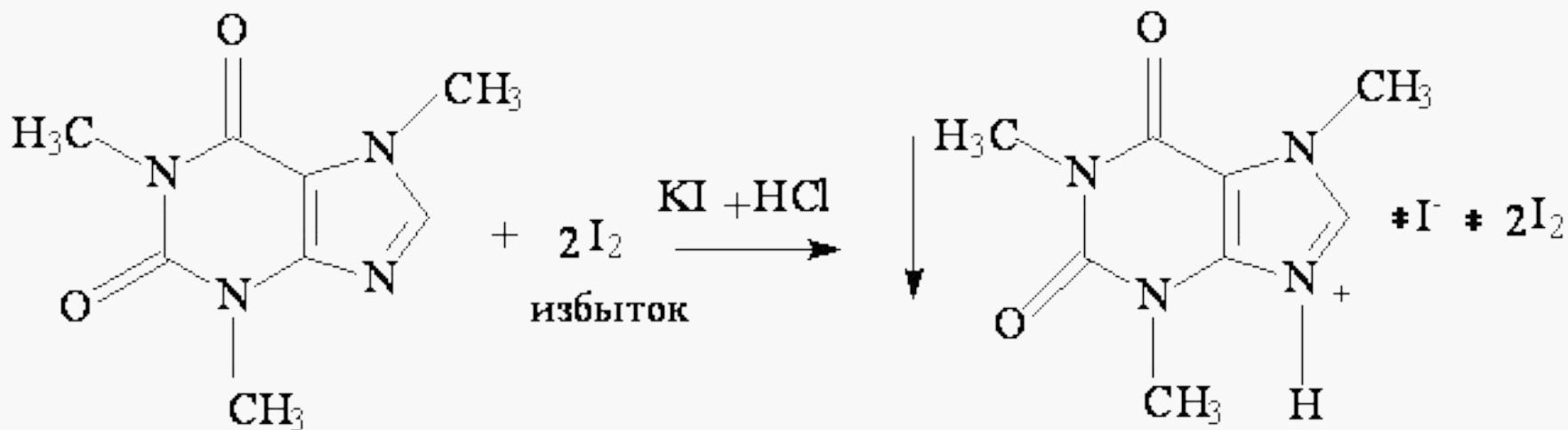
Алкалиметрия (вариант вытеснения) на примере ксантинола никотината



Цериметрический метод- основан на восстановительных свойствах производных ксантина



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



Метод ацетилирования в анализе дипрофиллина

