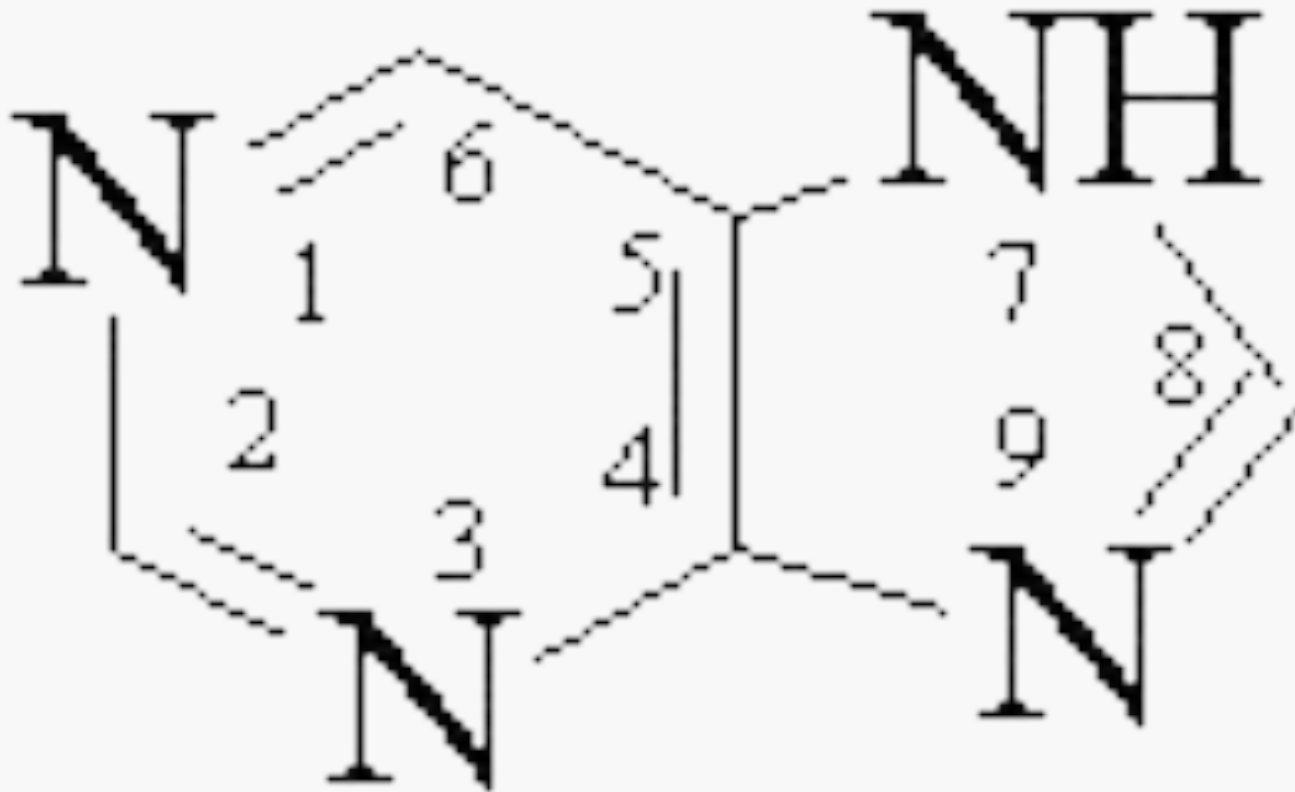


# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

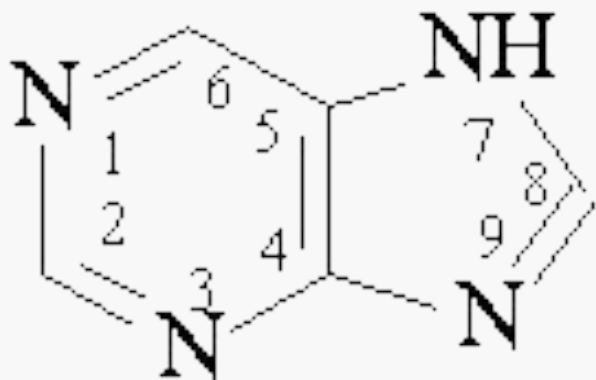
ЛЕКЦИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ  
4 КУРСА ФОО



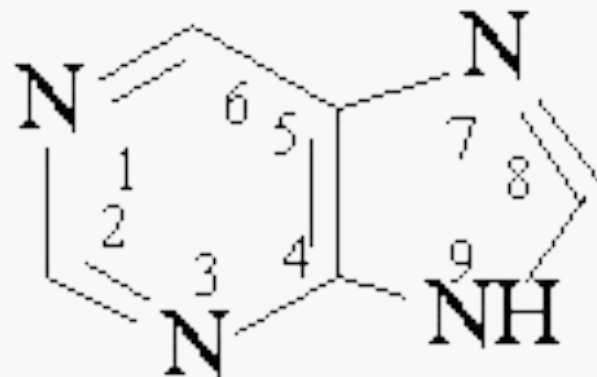
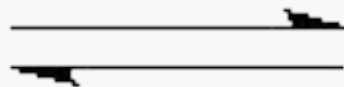
**ПУРИН – конденсированная бициклическая система,  
состоящая из двух гетероциклов: пиримидина и  
имидазола**



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

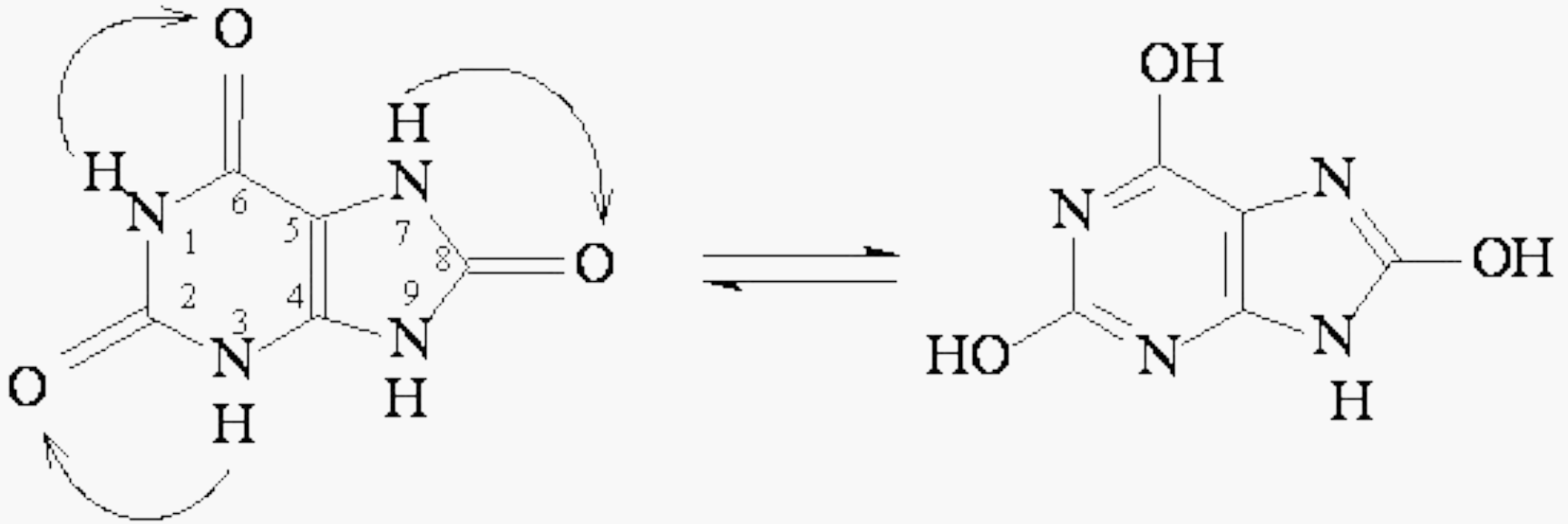


**7Н - пурин**

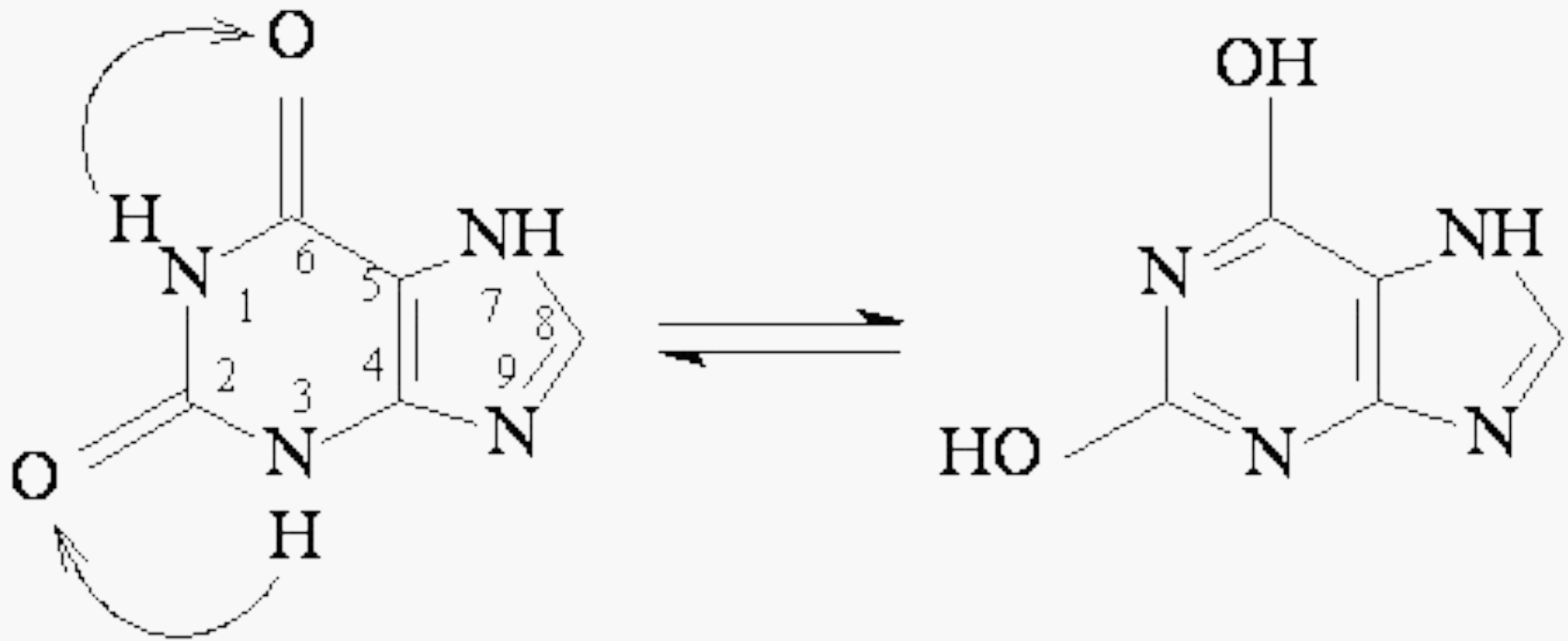


**9Н - пурин**

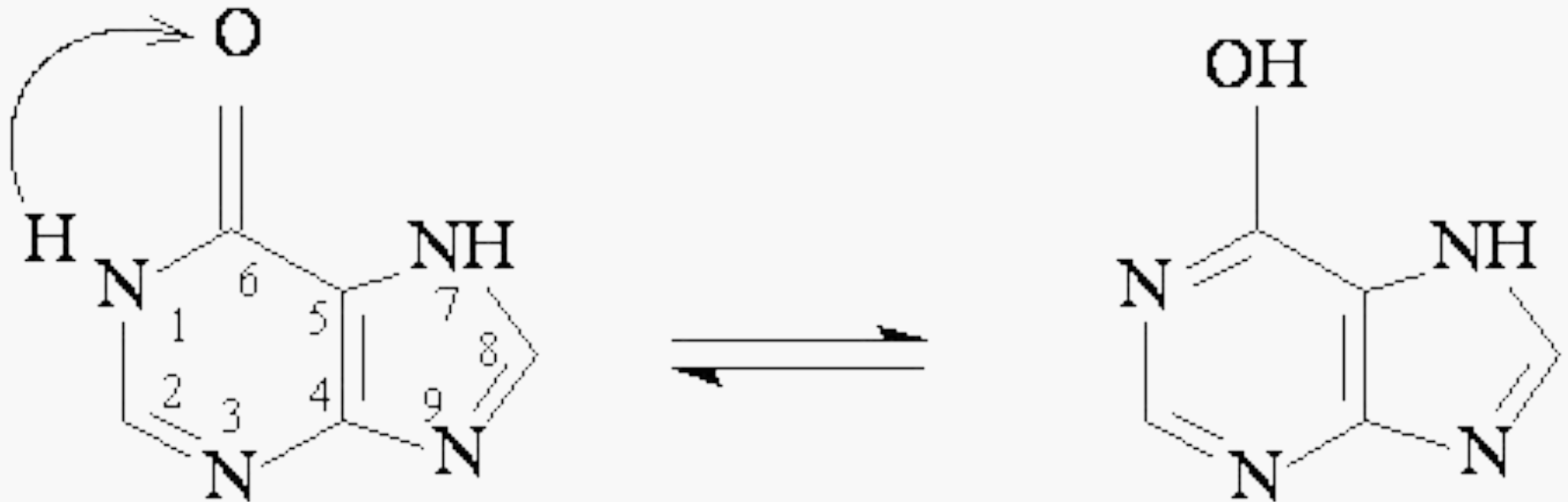
# Мочевая кислота (2,6,8-триоксо-7Н-пурин)



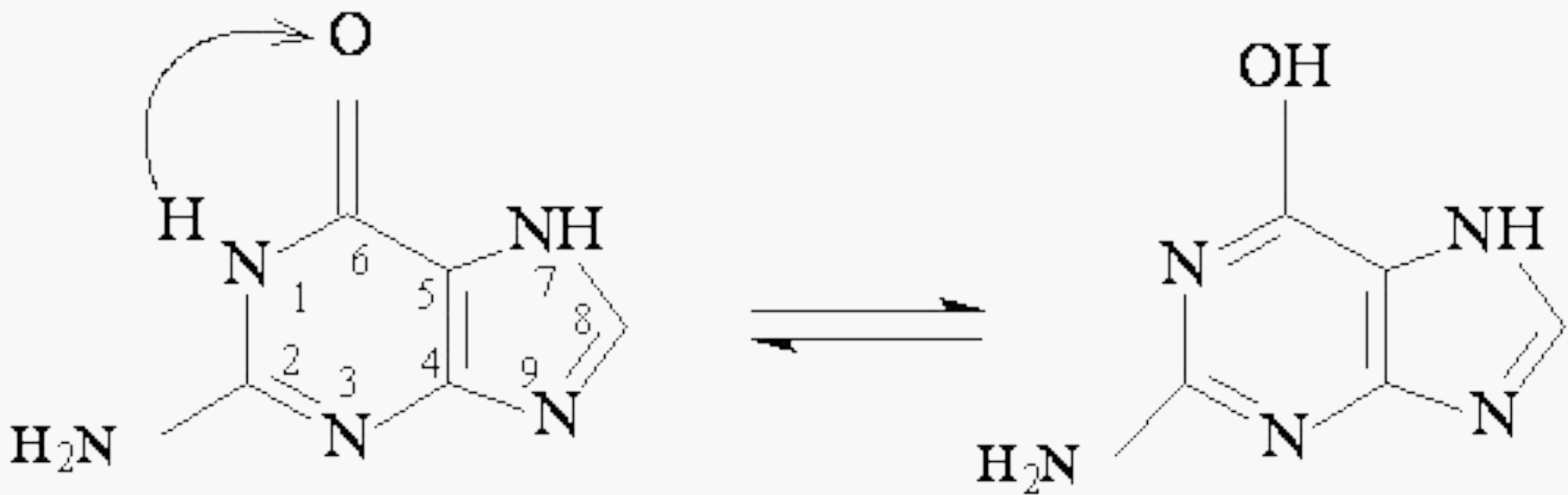
# Ксантин (2,6-диоксо-7Н-пурин)



# 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**

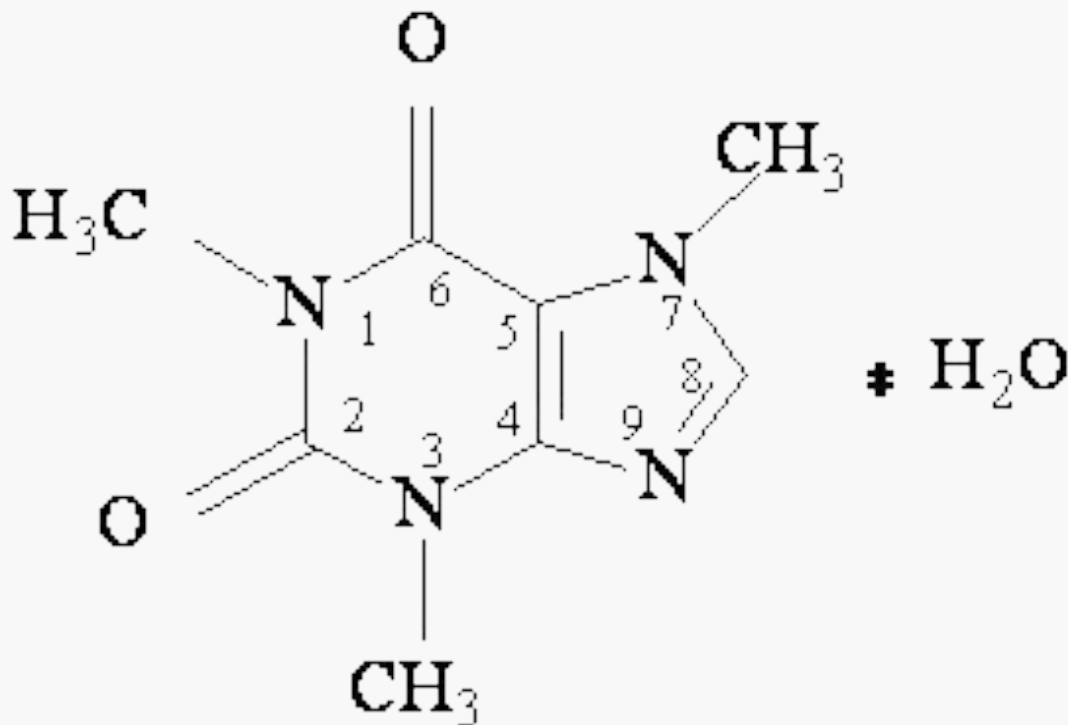


# ПРИРОДНЫЕ АЛКАЛОИДЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА (2,6-ДИОКСО-7Н-ПУРИНА)

**КОФЕИН – COFFEINUM**

**МНН: SAFFEINE**

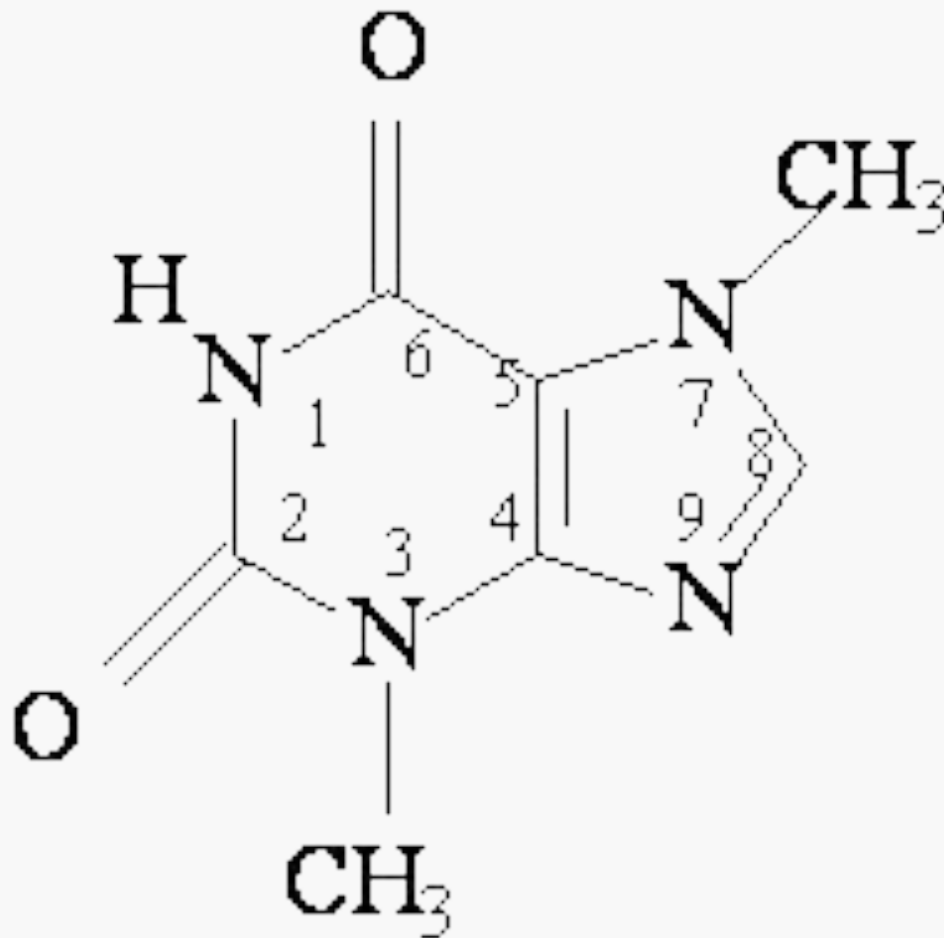
**1,3,7-ТРИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6-(3Н,7Н)-ДИОНА  
МОНОГИДРАТ**



**ТЕОБРОМИН – THEOBROMINUM**

**МНН: THEOBROMINE**

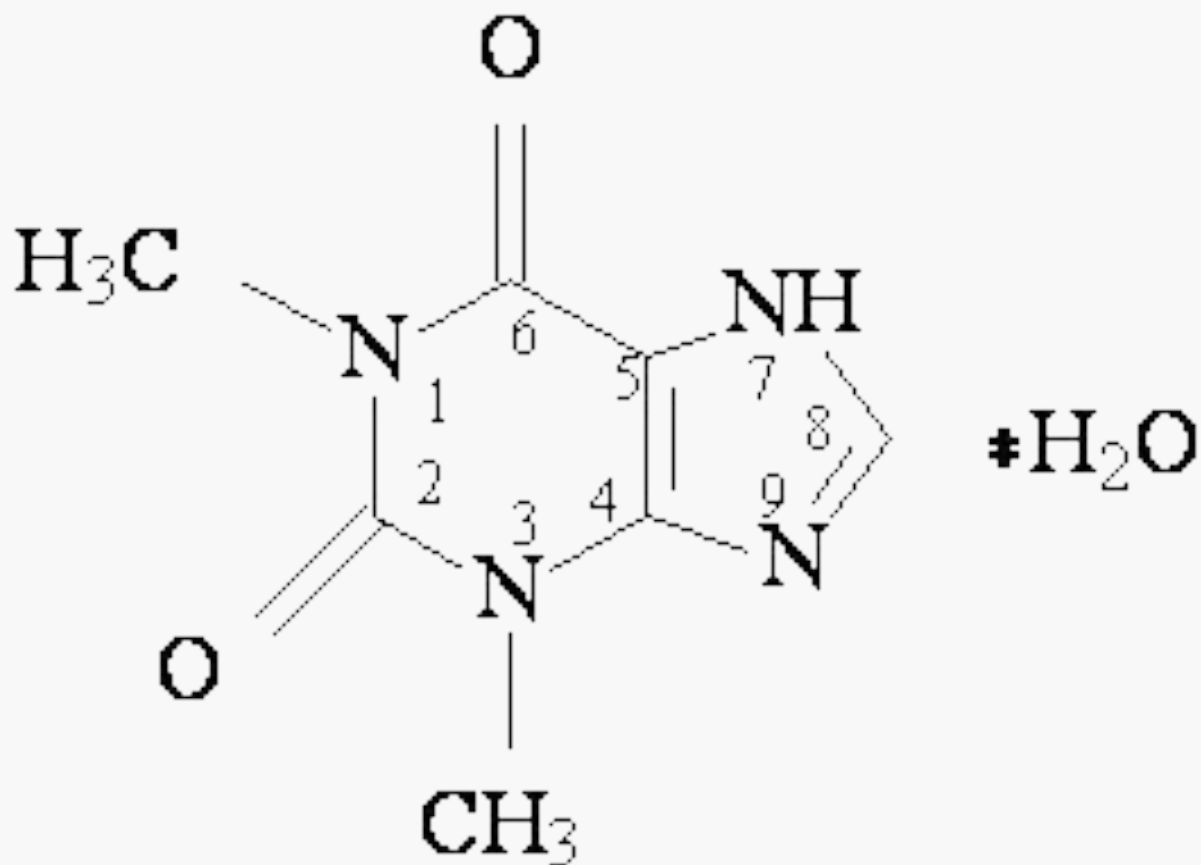
**3,7-ДИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН**



# ТЕОФИЛЛИН – THEOPHYLLINUM

## МНН: THEOPHYLLINE

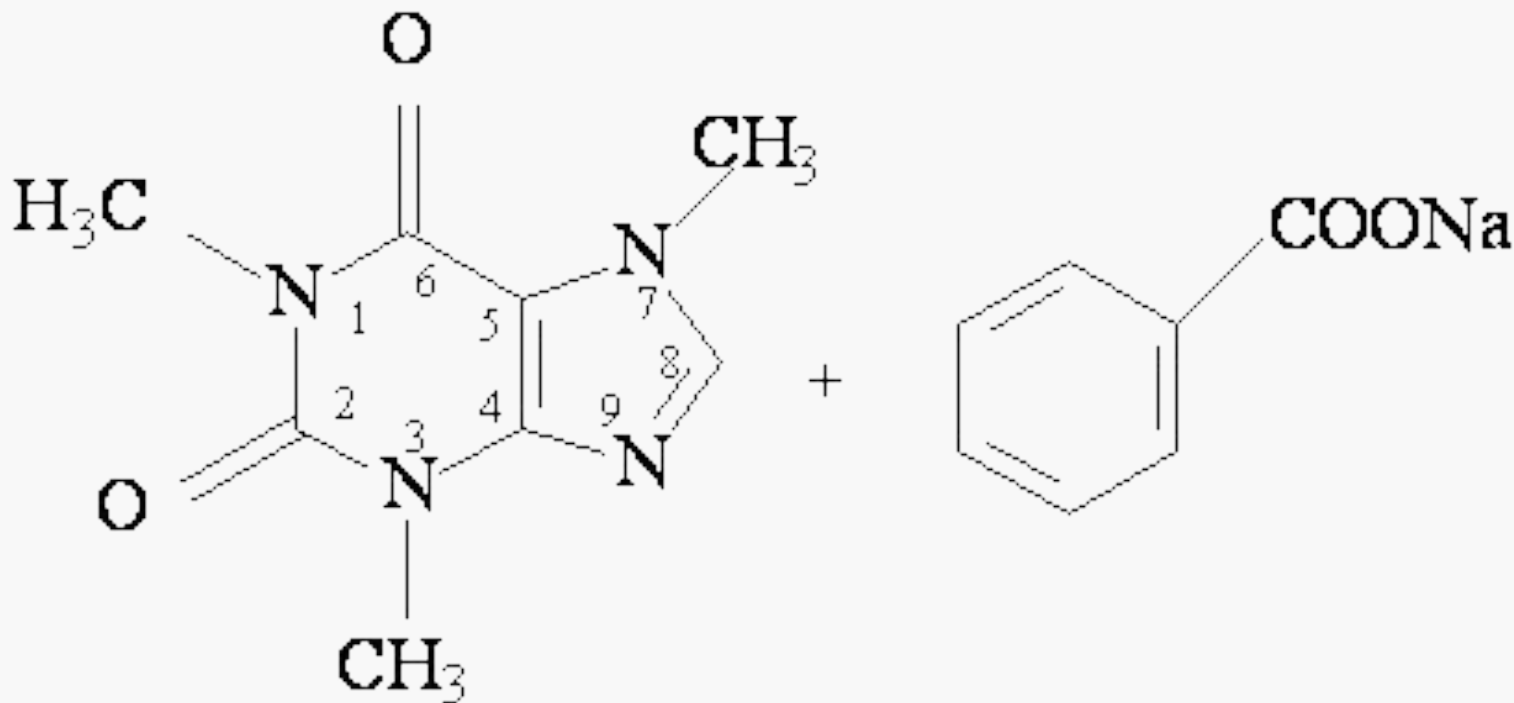
1,3 – ДИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОНА  
МОНОГИДРАТ



# ДВОЙНЫЕ СОЛИ

## КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ – COFFEINUM-NATRII BENZOAS

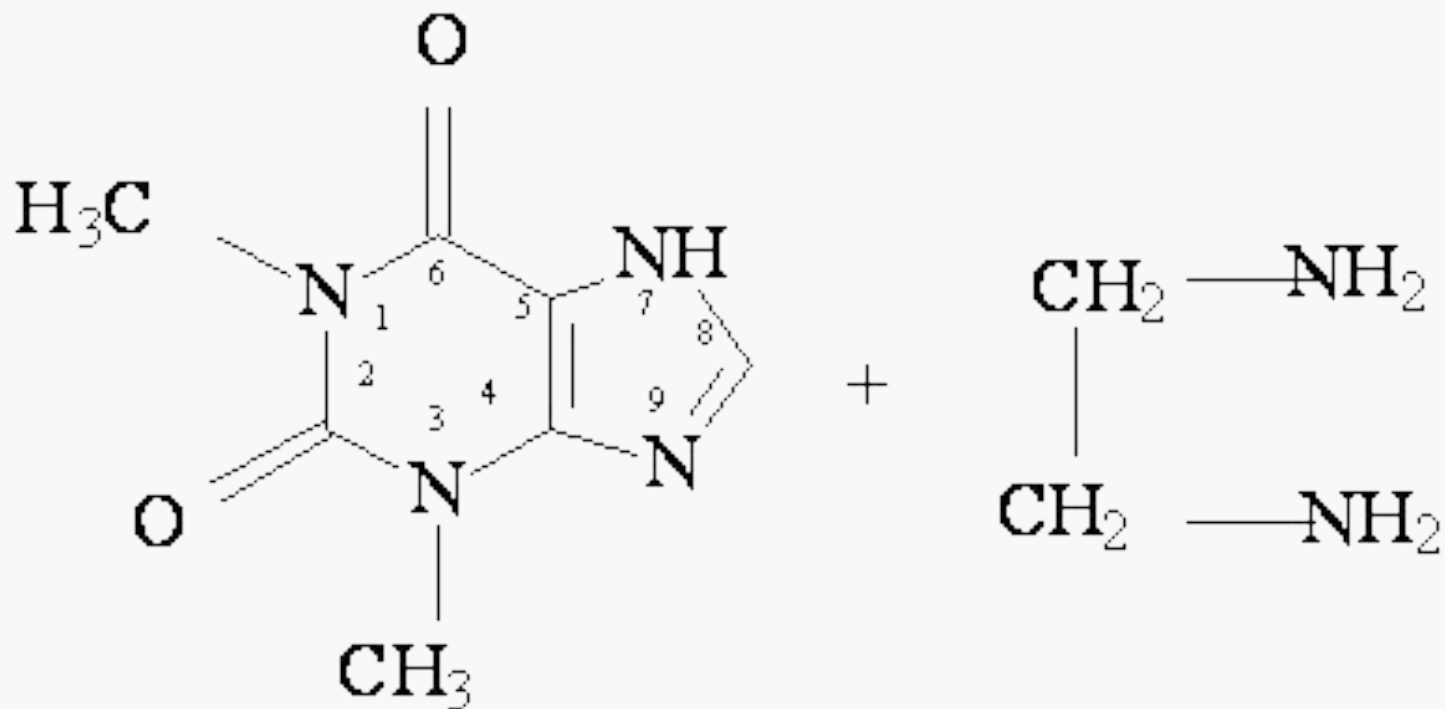
1,3,7-ТРИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН  
(38-42%) В СМЕСИ С НАТРИЯ БЕНЗОАТОМ (58-62%)



# ЭУФИЛЛИН – EURHYLLINUM

## МНН: АМИНОРХУЛЛИН

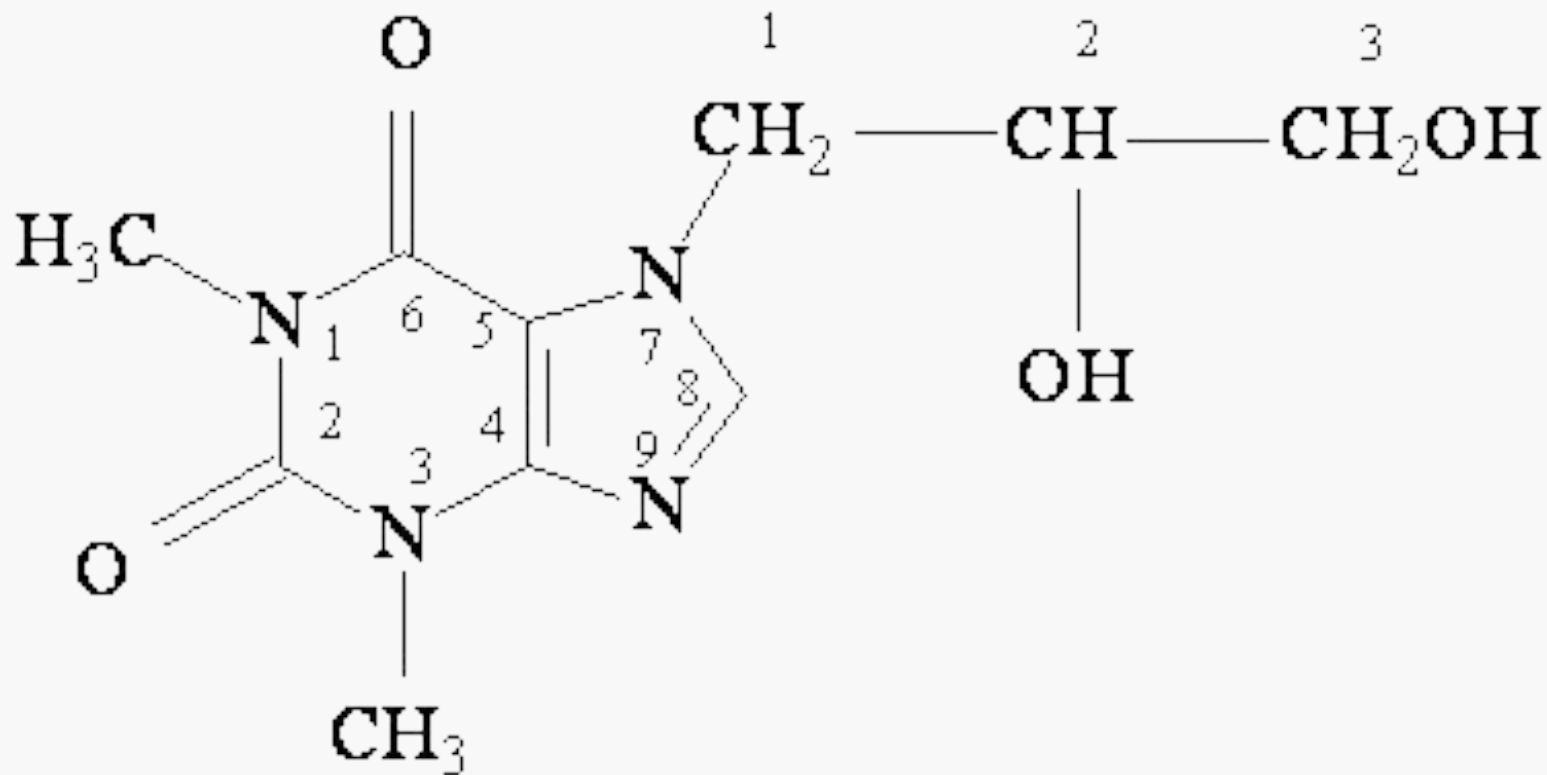
### 1,3-ДИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН В СМЕСИ С ЭТИЛЕНДИАМИНОМ



82 - 86%

14 - 18%

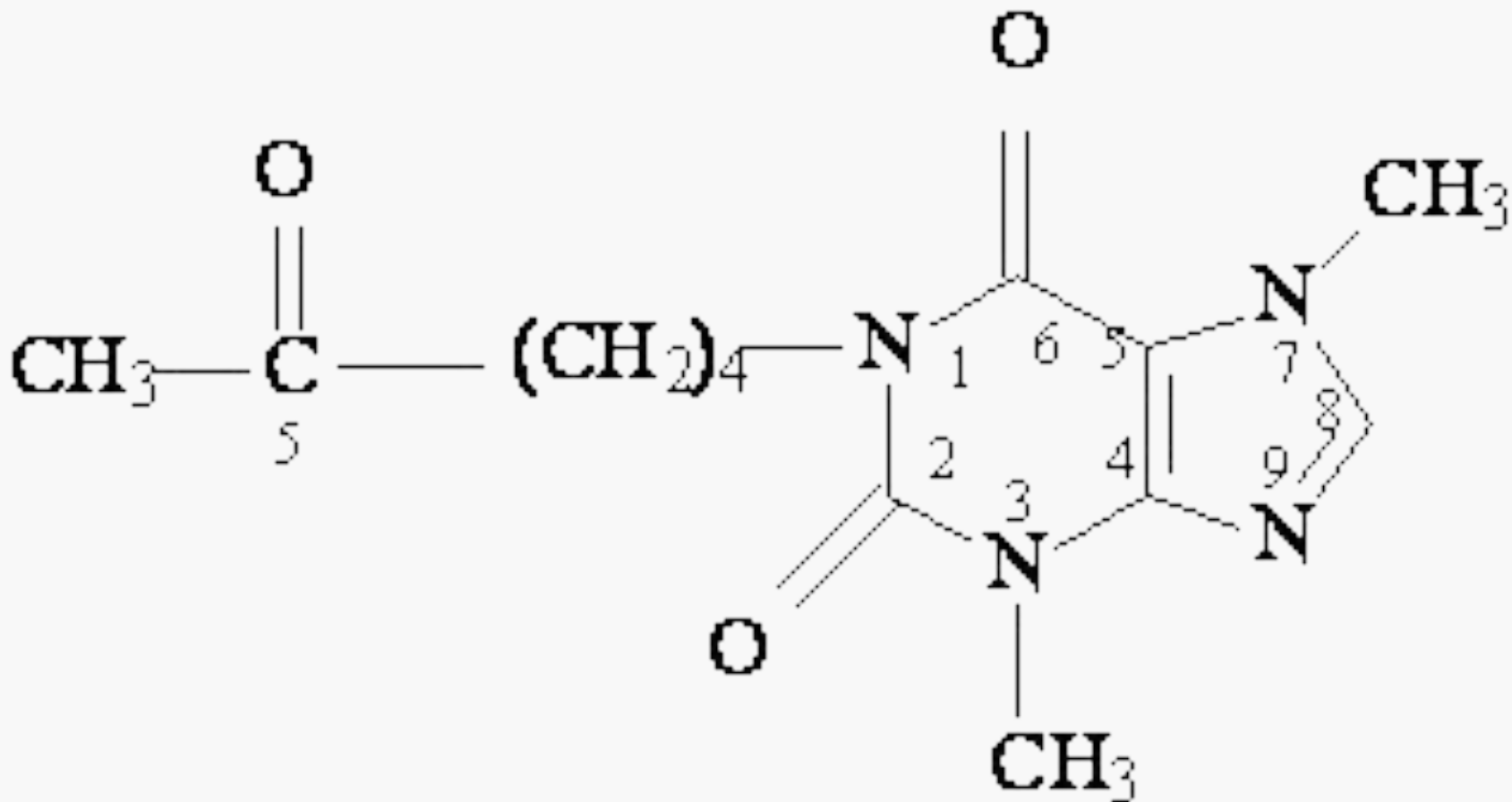
**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ**  
**ДИПРОФИЛЛИН – DIPROPHYLLINUM**  
**1,3-ДИМЕТИЛ-7(2,3-ДИОКСОПРОПИЛ)-1Н-**  
**ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН**



# ПЕНТОКСИФИЛЛИН – PENTOXIFYLLINUM

МНН: PENTOXIFILLINE

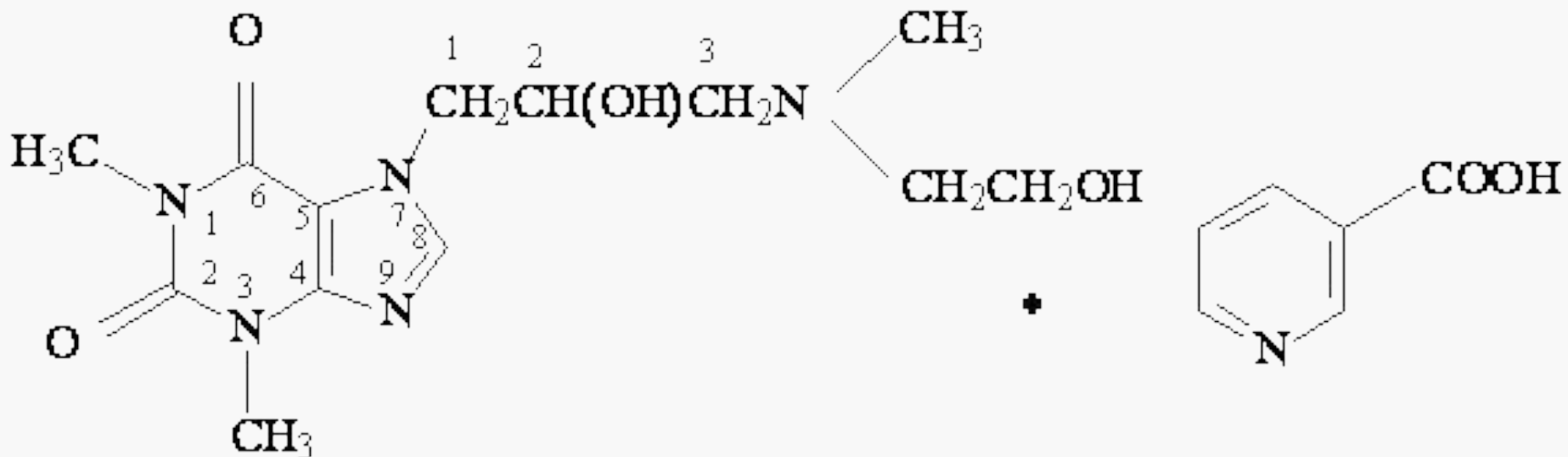
3,7-ДИМЕТИЛ-1(5-ОКСОГЕКСИЛ)-1Н-  
ПУРИН-2,6(3Н,7Н)-ДИОН



# 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**

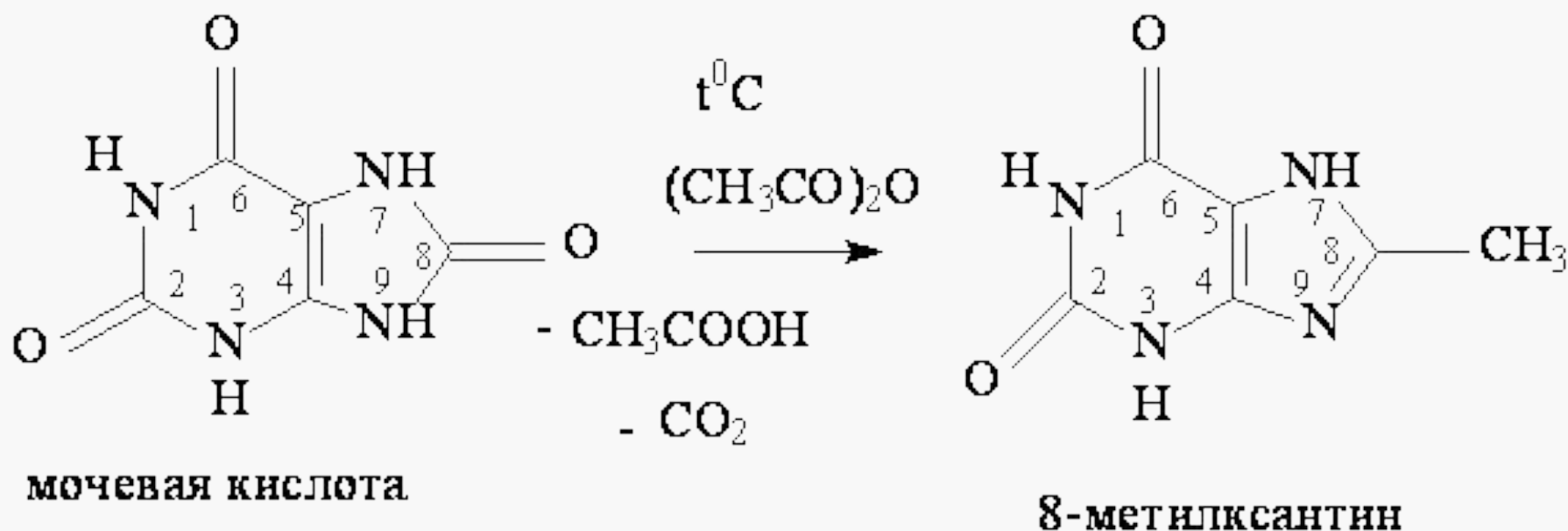
**МЕТОД:**

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

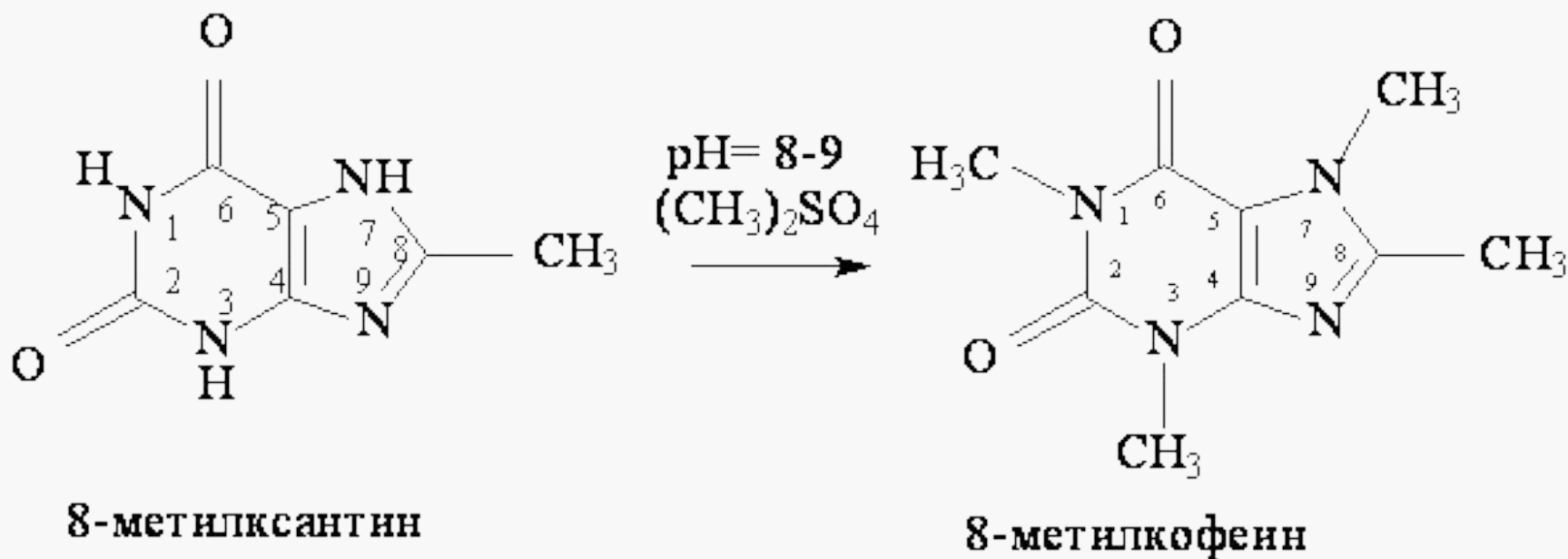
# **СИНТЕТИЧЕСКИЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА (МЕТОД МАГИДСОНА И ГОЛОВЧИНСКОЙ)**

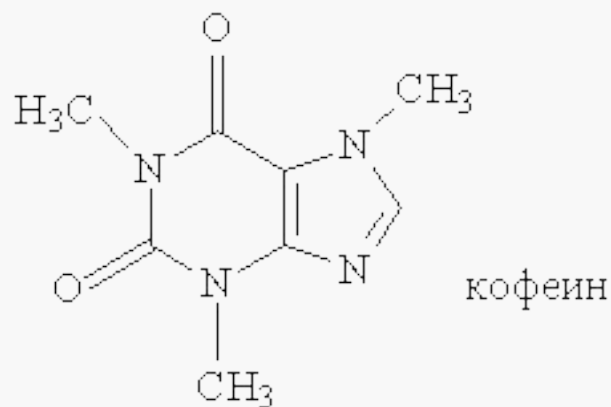
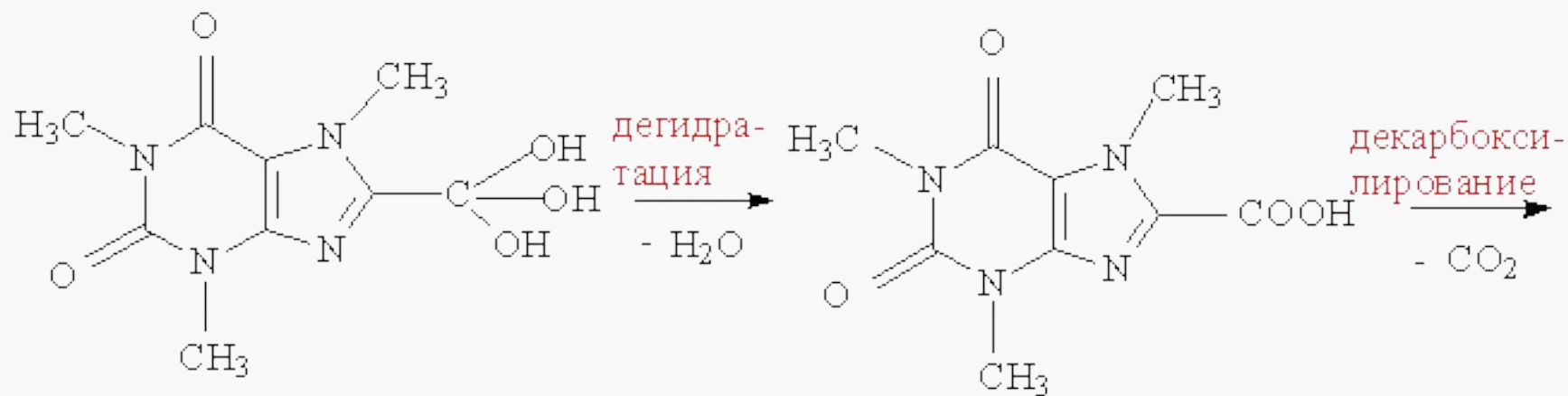
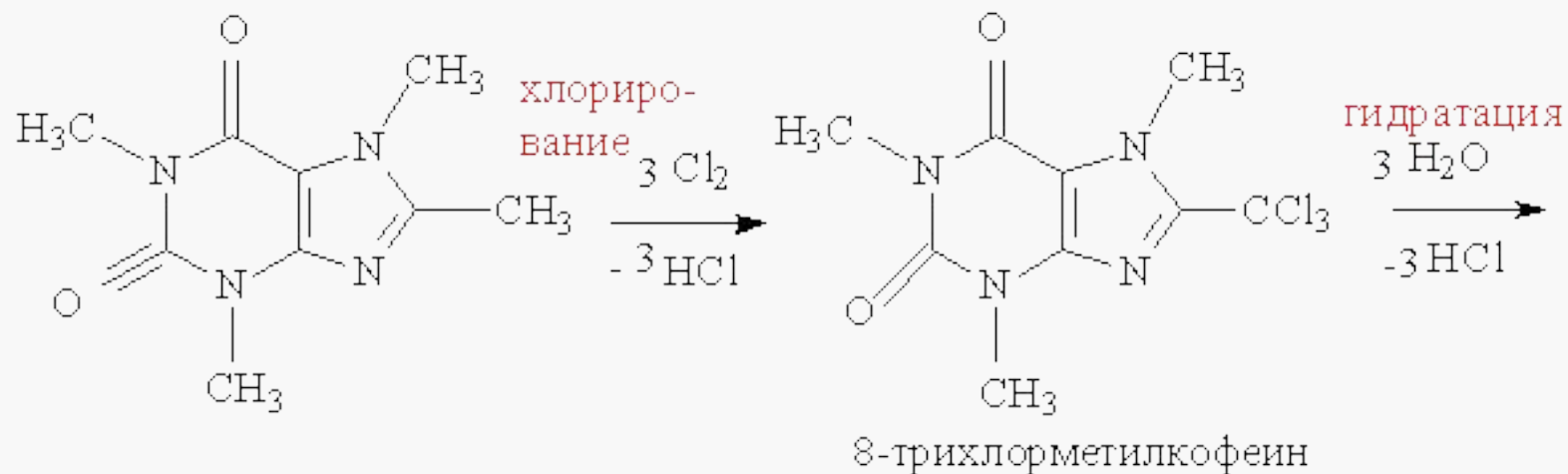
- 1. ПРЕДЛОЖЕН В 1938 Г. ВО ВНИХФИ**
- 2. СИНТЕЗ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ НА ОСНОВЕ  
МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ**
- 3. ПРОСТОЙ, ЭКОНОМИЧНЫЙ, ВЫСОКИЙ  
ВЫХОД ЦЕЛЕВЫХ ПРОДУКТОВ**
- 4. ЭТИМ МЕТОДОМ ПОЛУЧАЮТ КОФЕИН,  
ТЕОФИЛЛИН, ТЕОБРОМИН ДЛЯ НУЖД  
МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

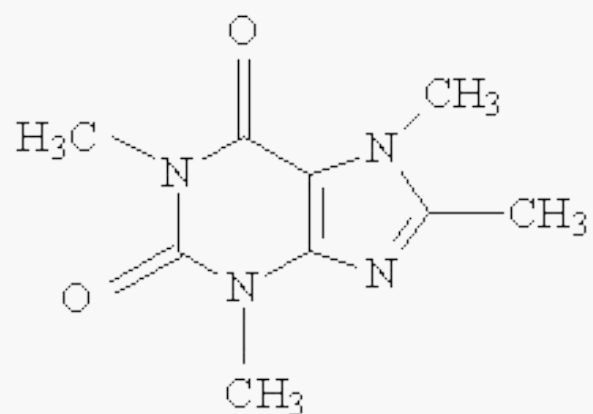
# 1 СТАДИЯ – ПОЛУЧЕНИЕ 8-МЕТИЛКСАНТИНА ПО РЕАКЦИИ МЕТИЛИРОВАНИЯ



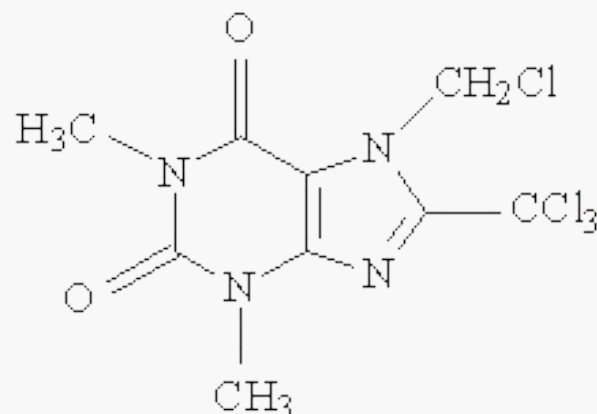
**2 СТАДИЯ – МЕТИЛИРОВАНИЕ ПО ПОЛОЖЕНИЯМ  
1,3,7 ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОФЕИНА  
МЕТИЛИРУЮЩИЙ АГЕНТ: ДИМЕТИЛСУЛЬФАТ**



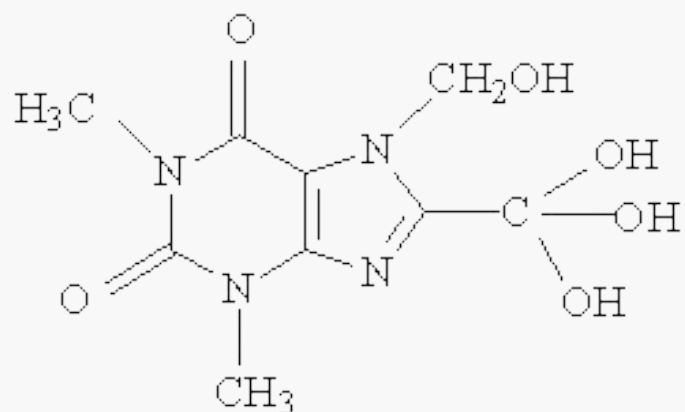




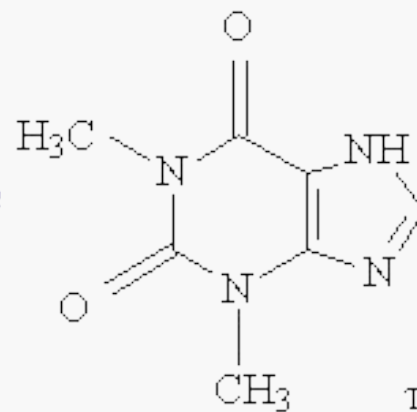
хлорирование  
 $4 \text{ Cl}_2$ ;  $80^\circ\text{C}$   
 метанол, KOH  
 $\longrightarrow$   
 $- 4\text{HCl}$



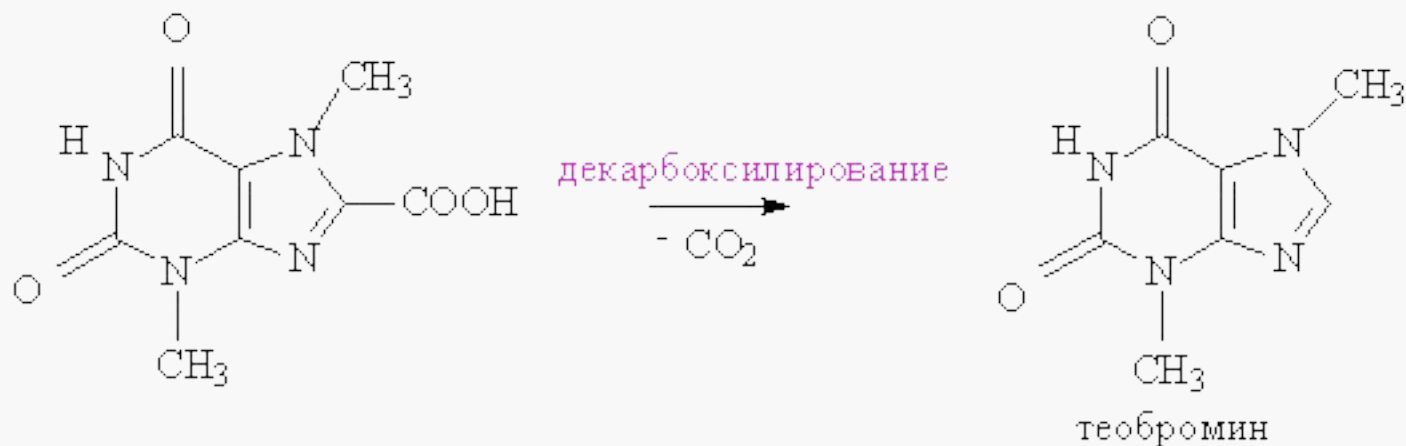
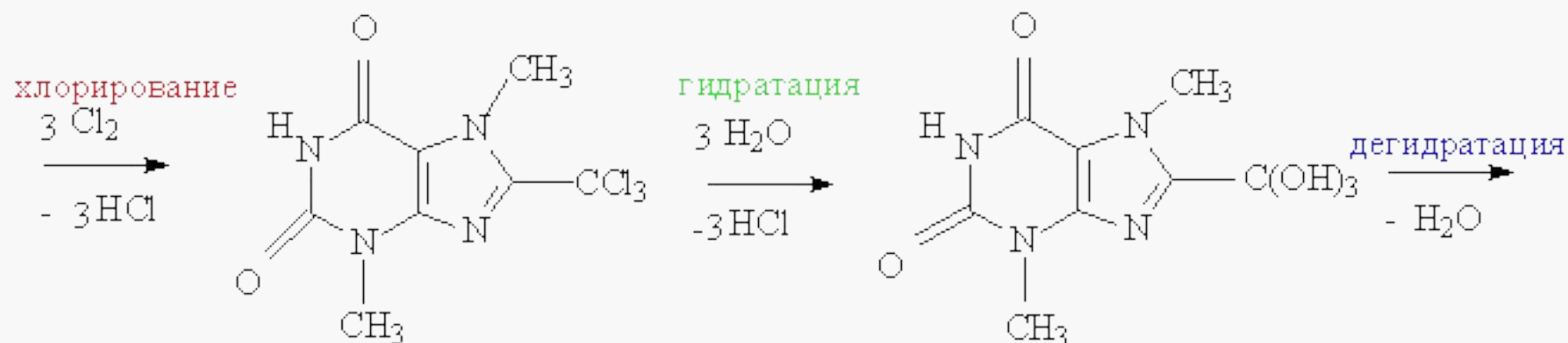
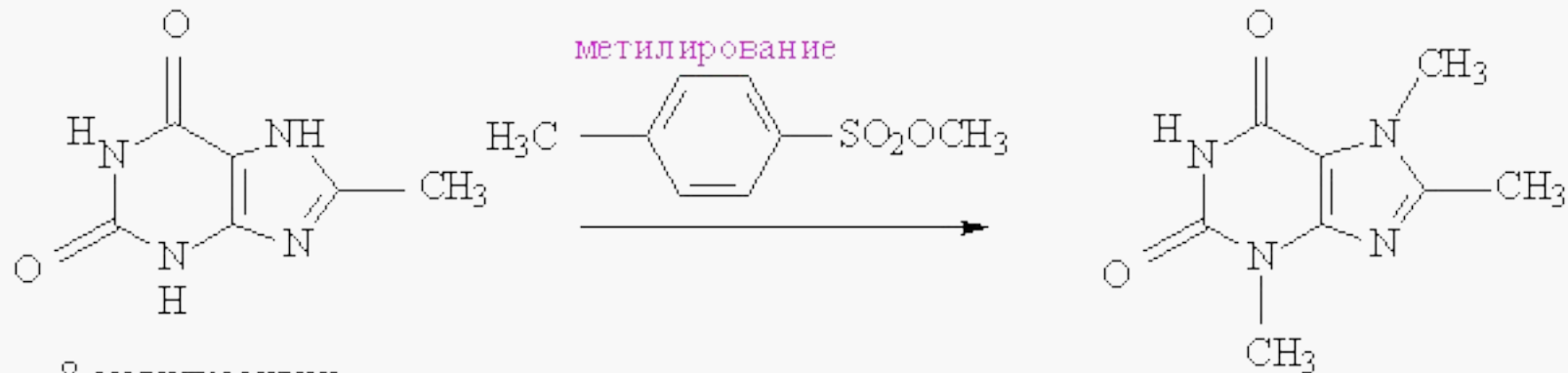
гидратация  
 $4\text{H}_2\text{O}$   
 $\longrightarrow$



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

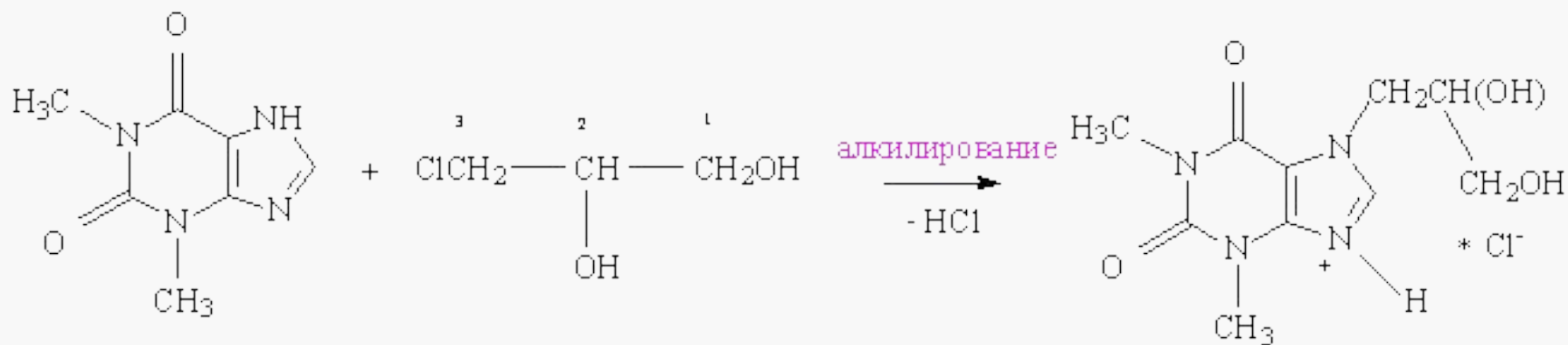


теофиллин





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



теофиллин

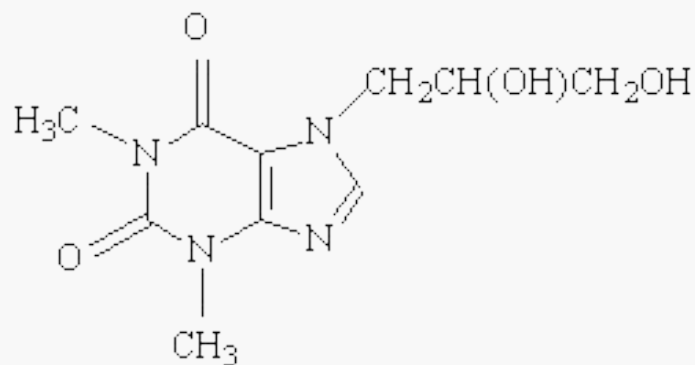
выделение  
основания



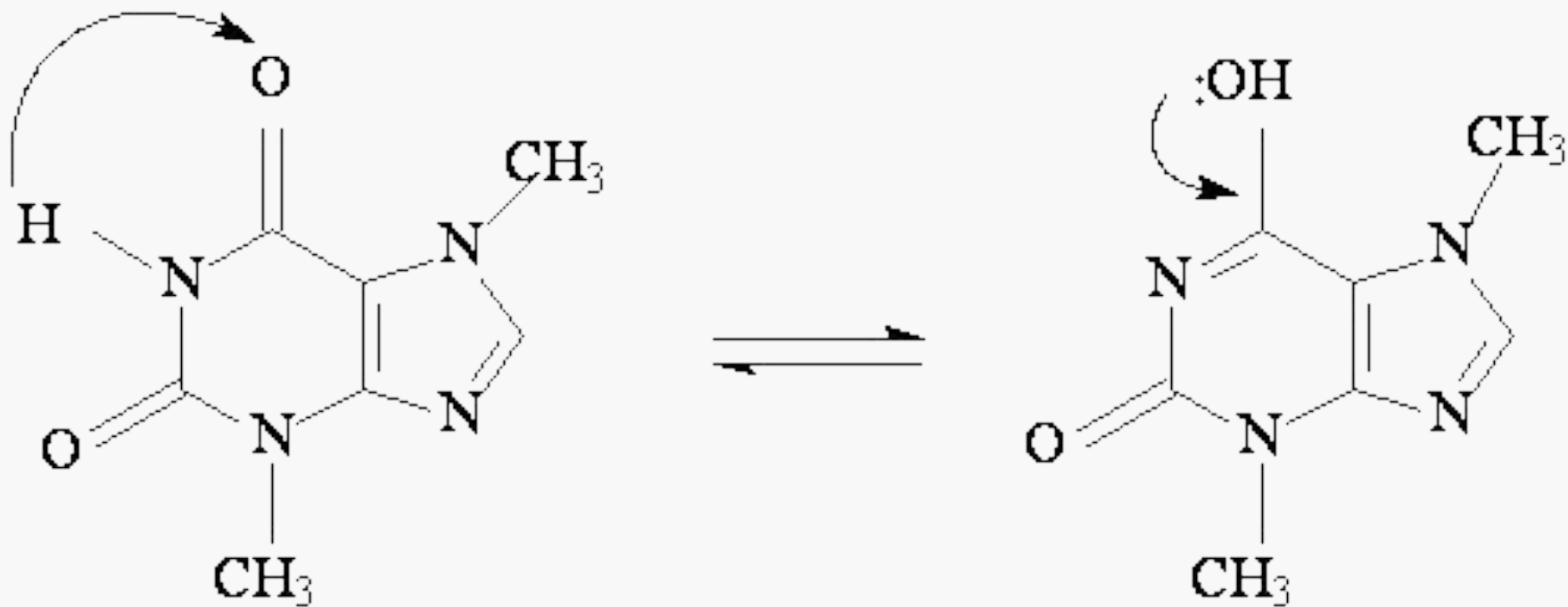
-NaCl

-CO<sub>2</sub>

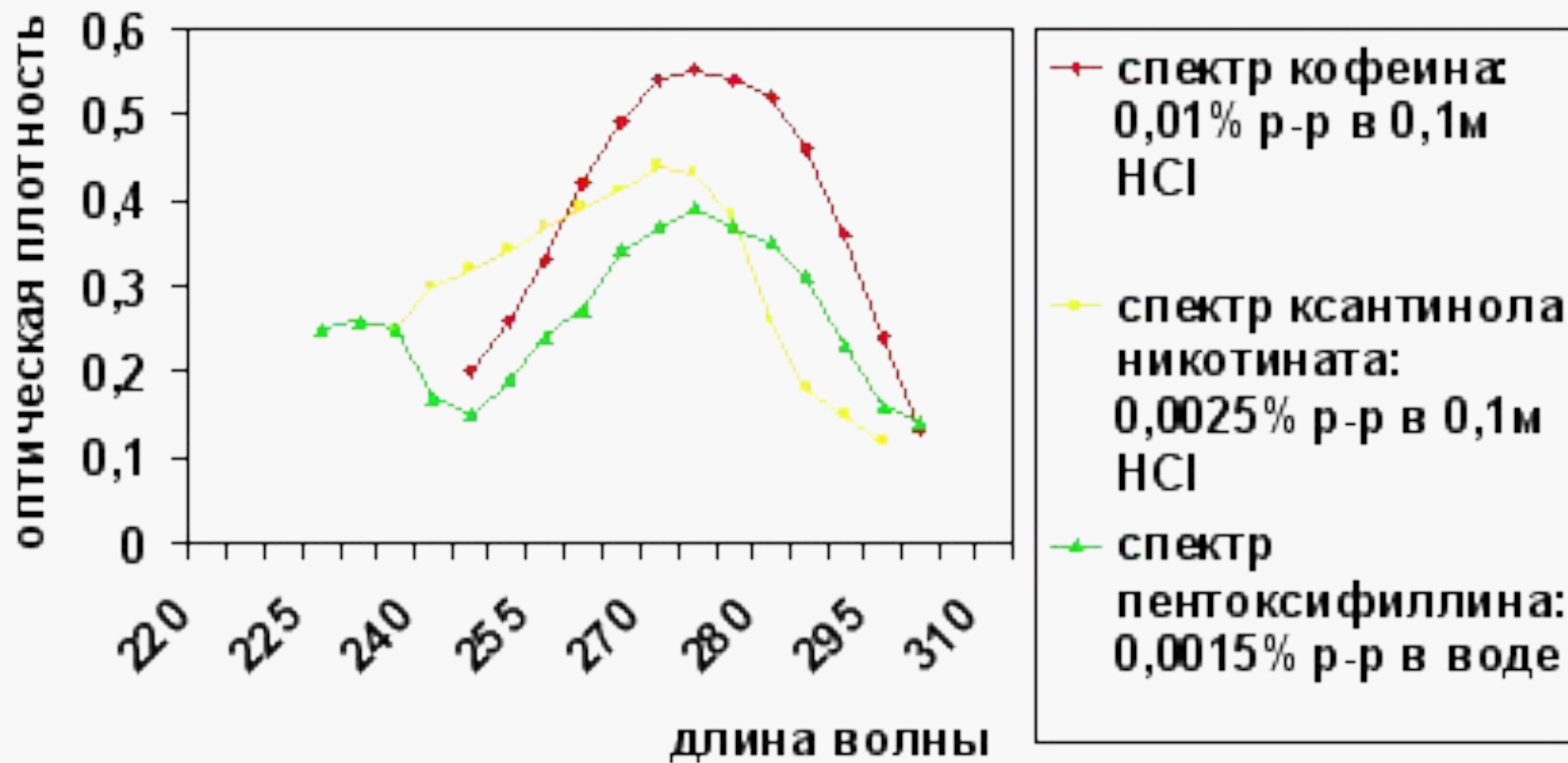
-H<sub>2</sub>O



# КИСЛОТНЫЕ СВОЙСТВА ТЕОБРОМИНА ПО ИМИДНОЙ ФГ



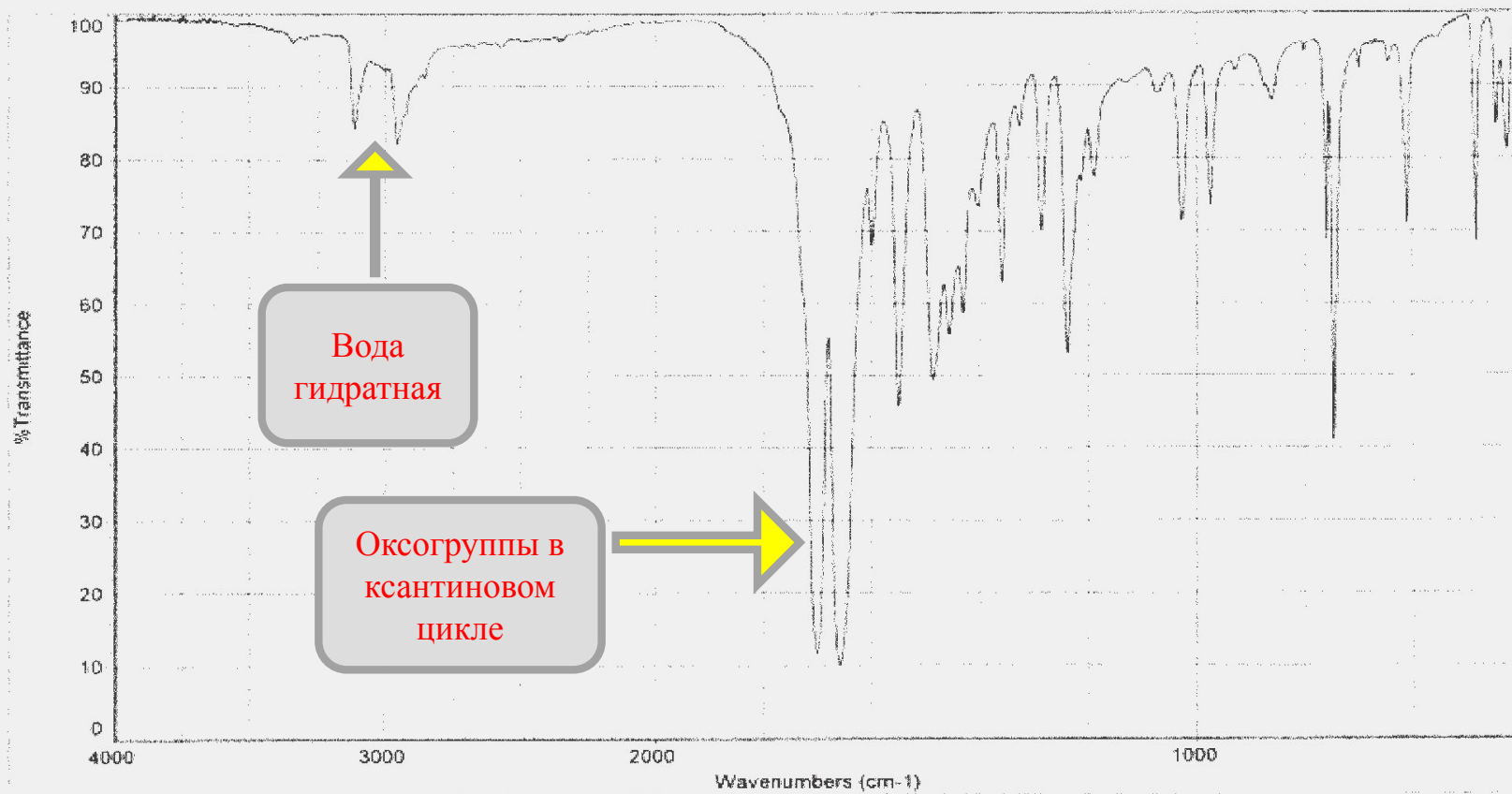
# СПЕКТРАЛЬНЫЕ КРИВЫЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА



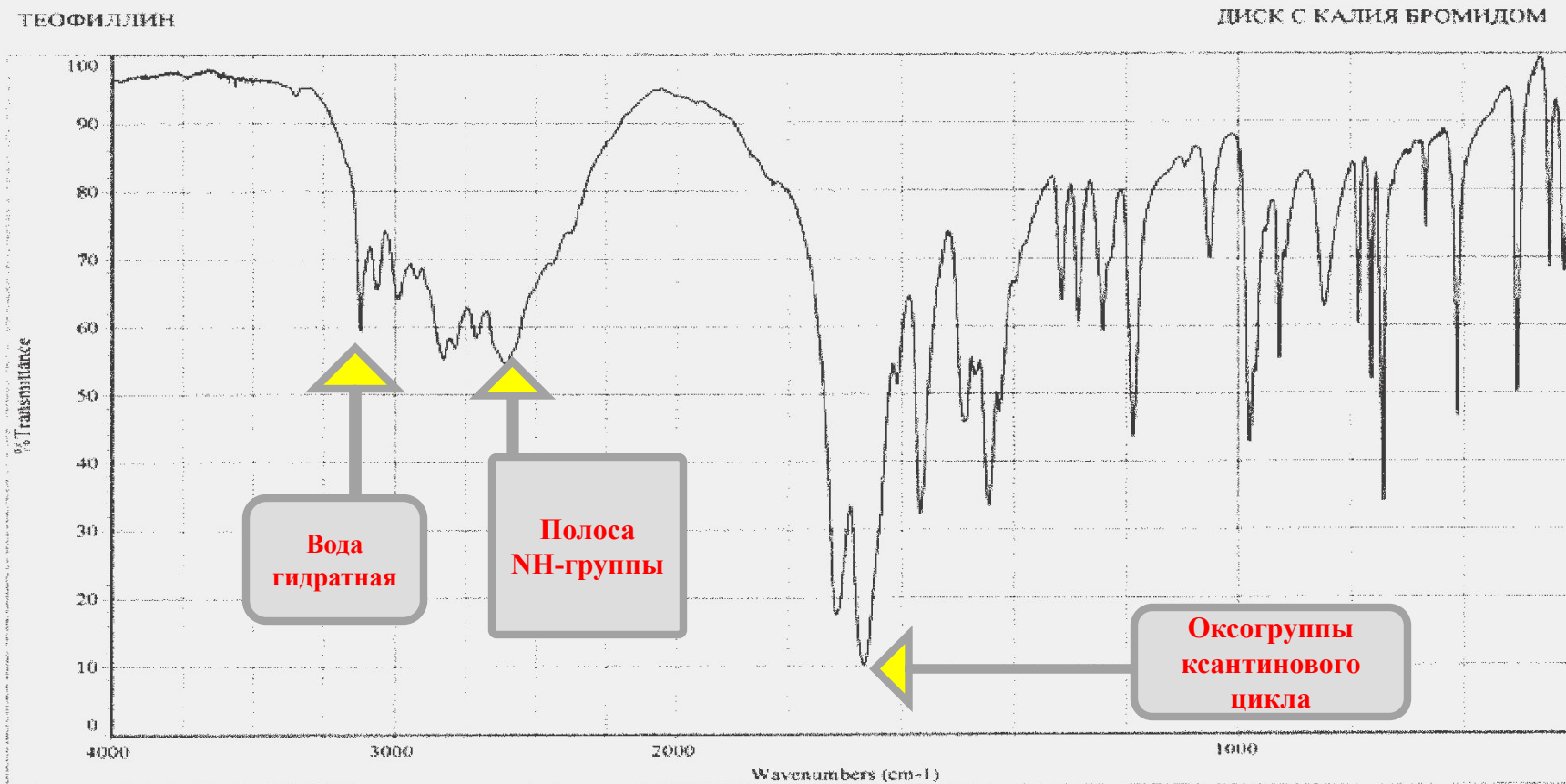
# ИК-СПЕКТР КОФЕИНА

КОФЕИН

ДИСК С КАЛИЯ БРОМИДОМ



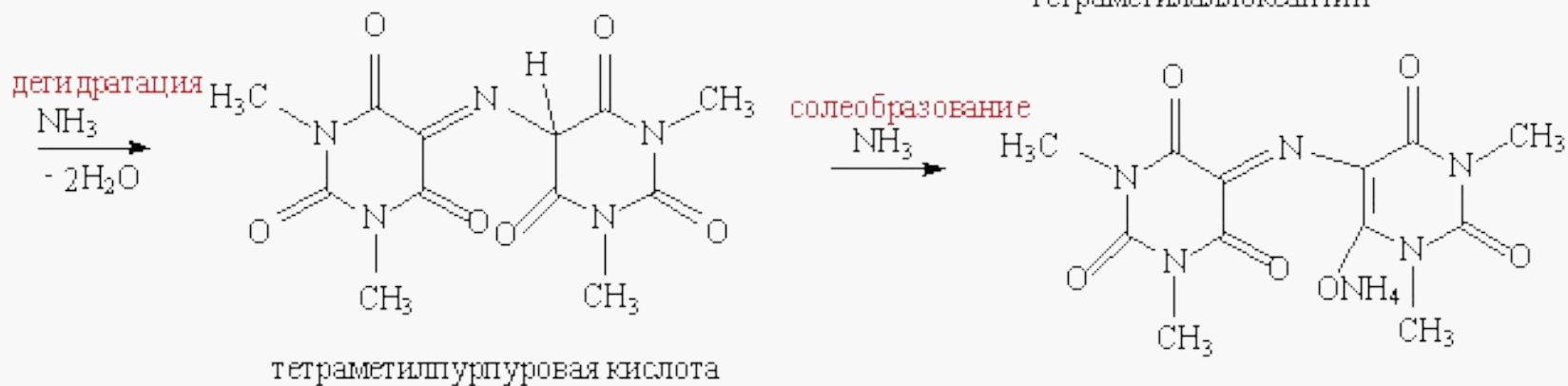
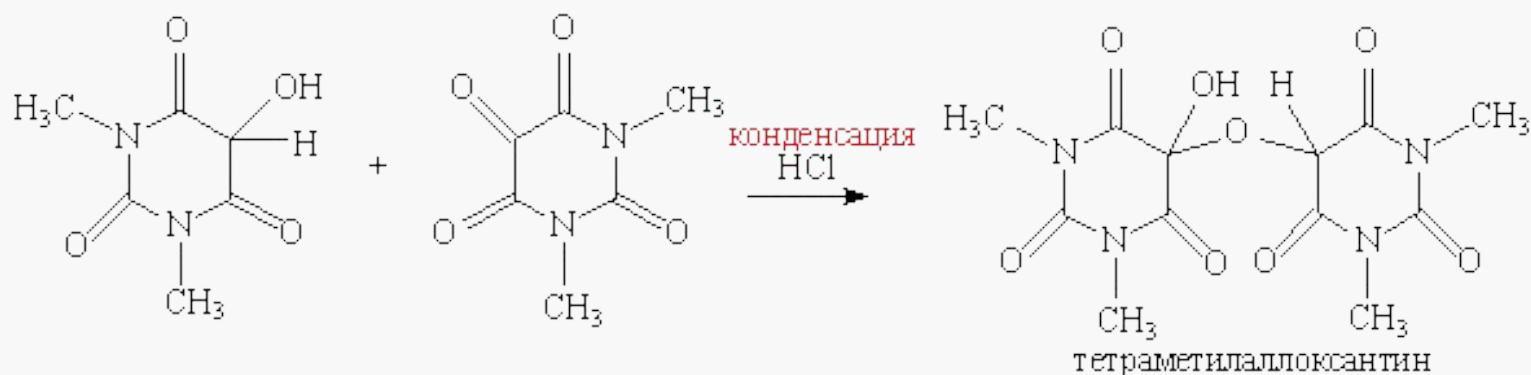
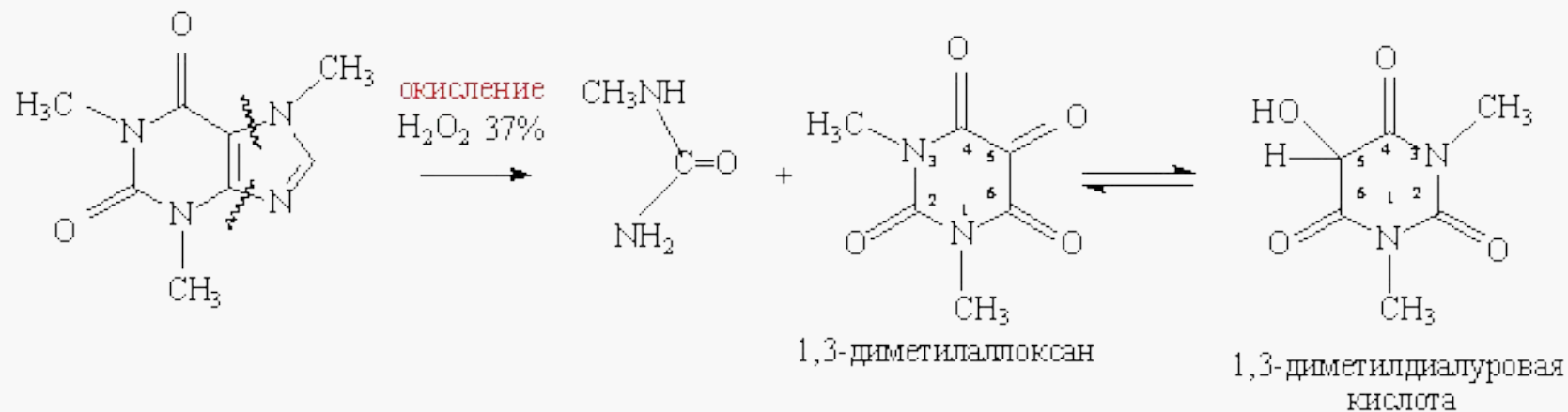
# ИК – СПЕКТР ТЕОФИЛИНА



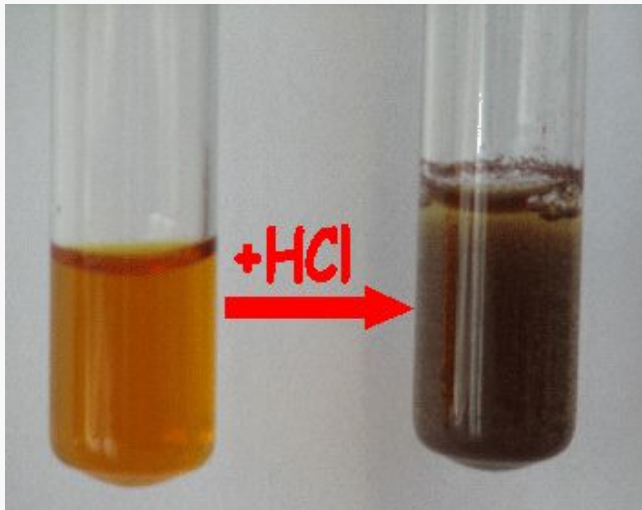
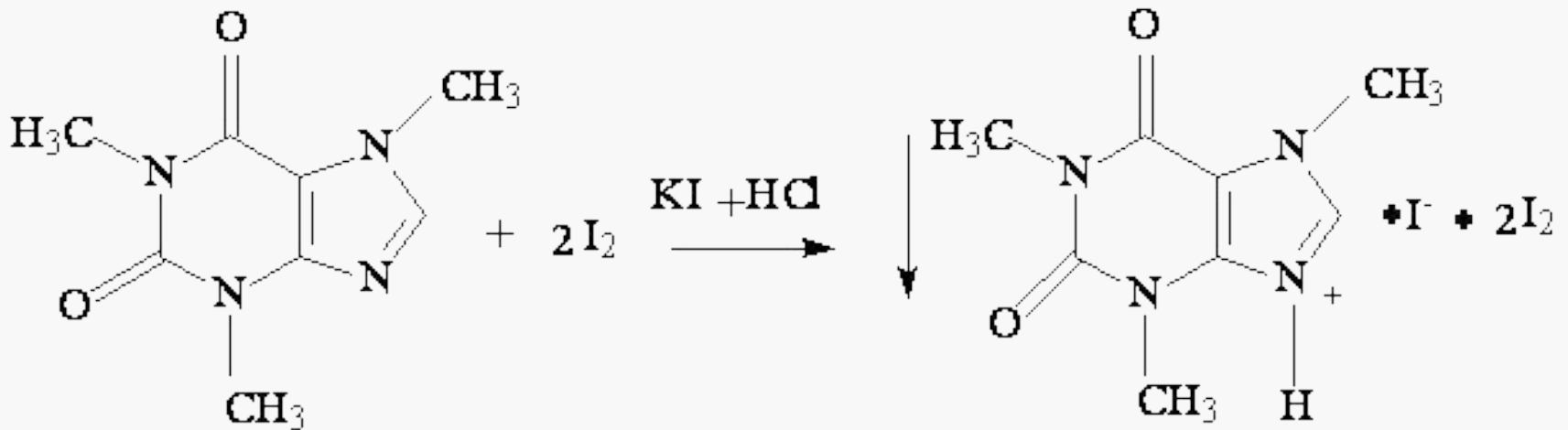
# **МУРЕКСИДНАЯ ПРОБА- общая реакция на производные пурина (ФС)**

**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)



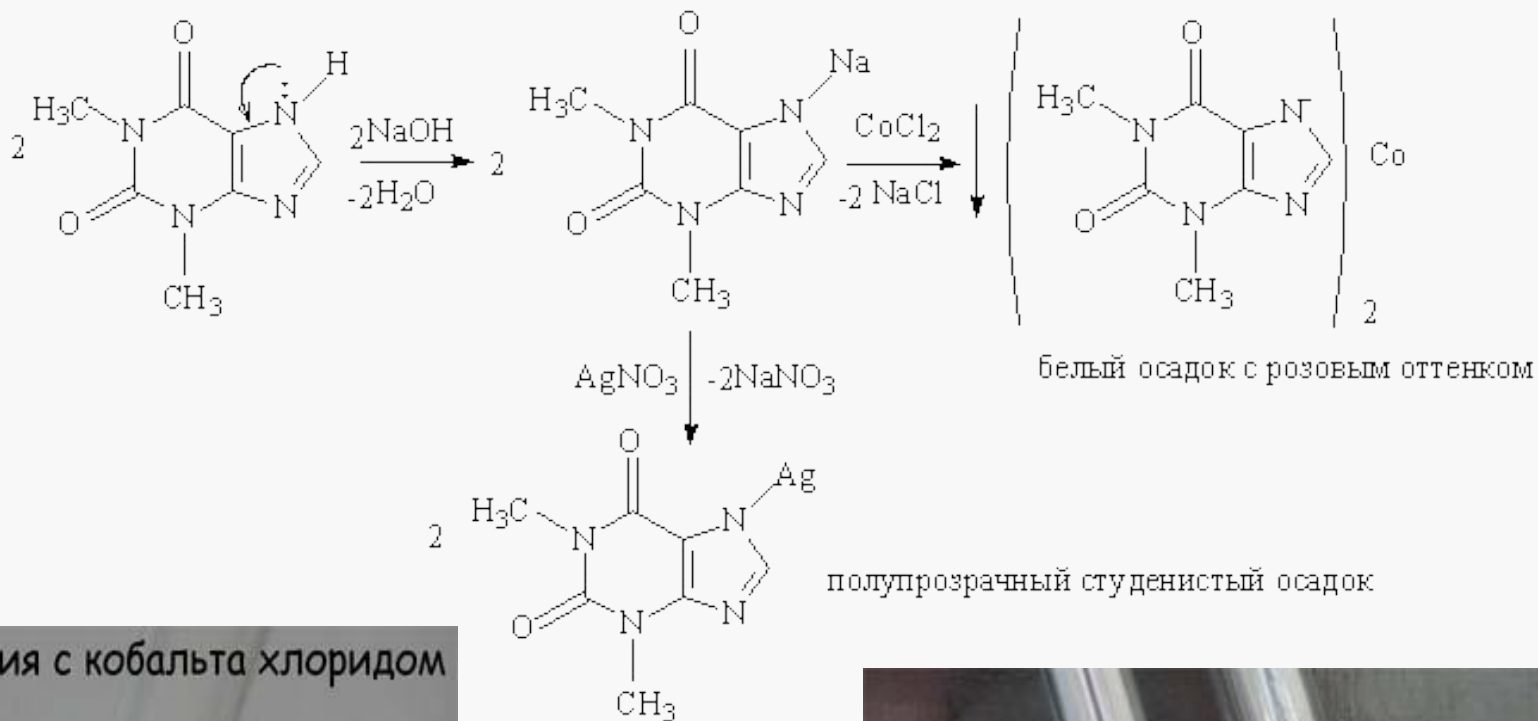
перйодид кофеина

Реакция с танином



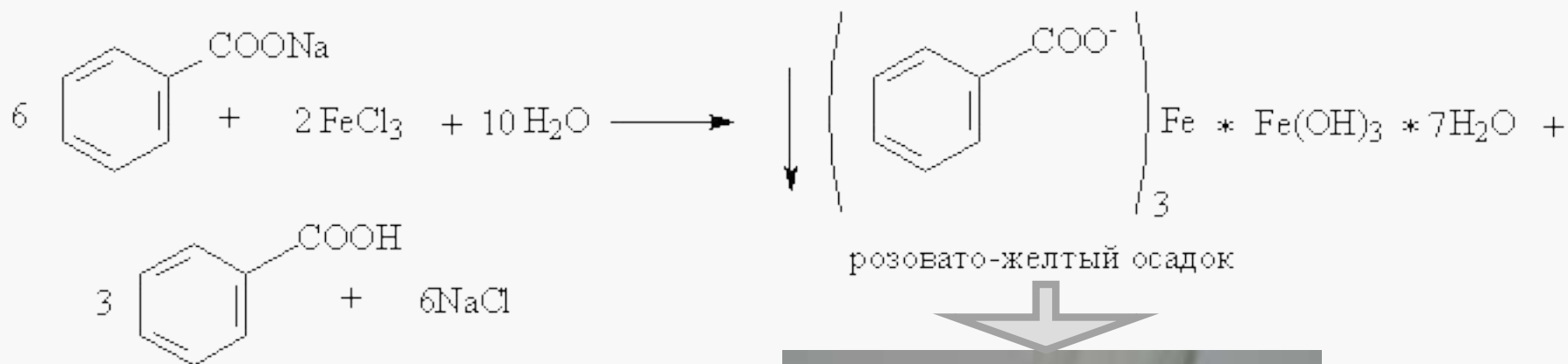


# Специфическая реакция с раствором кобальта хлорида (ФС для теофиллина) и с раствором серебра нитрата

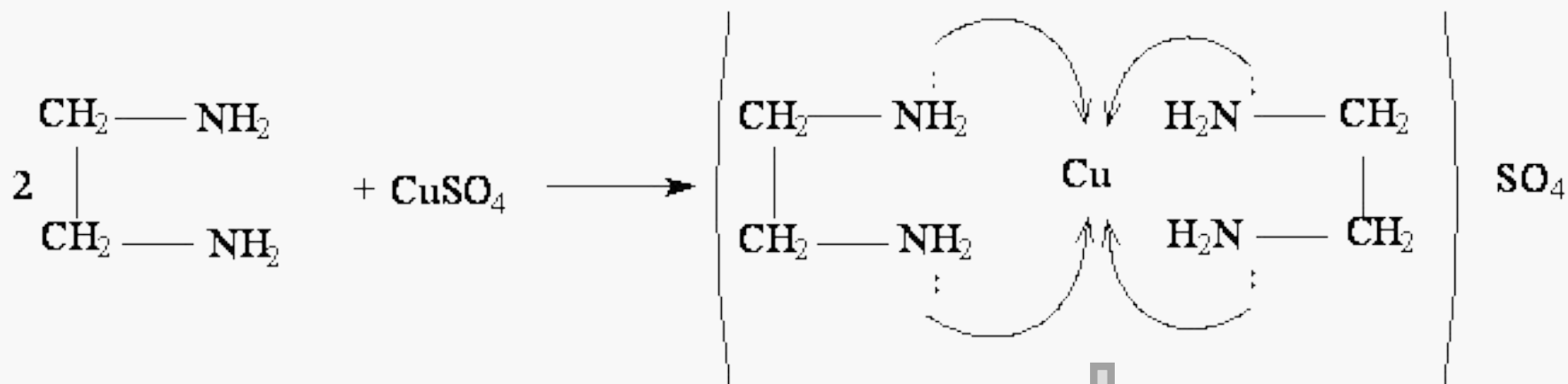




# Специфическая реакция для кофеина-бензоата натрия – образование основной соли с раствором железа(III) хлорида в нейтральной среде (ФС)



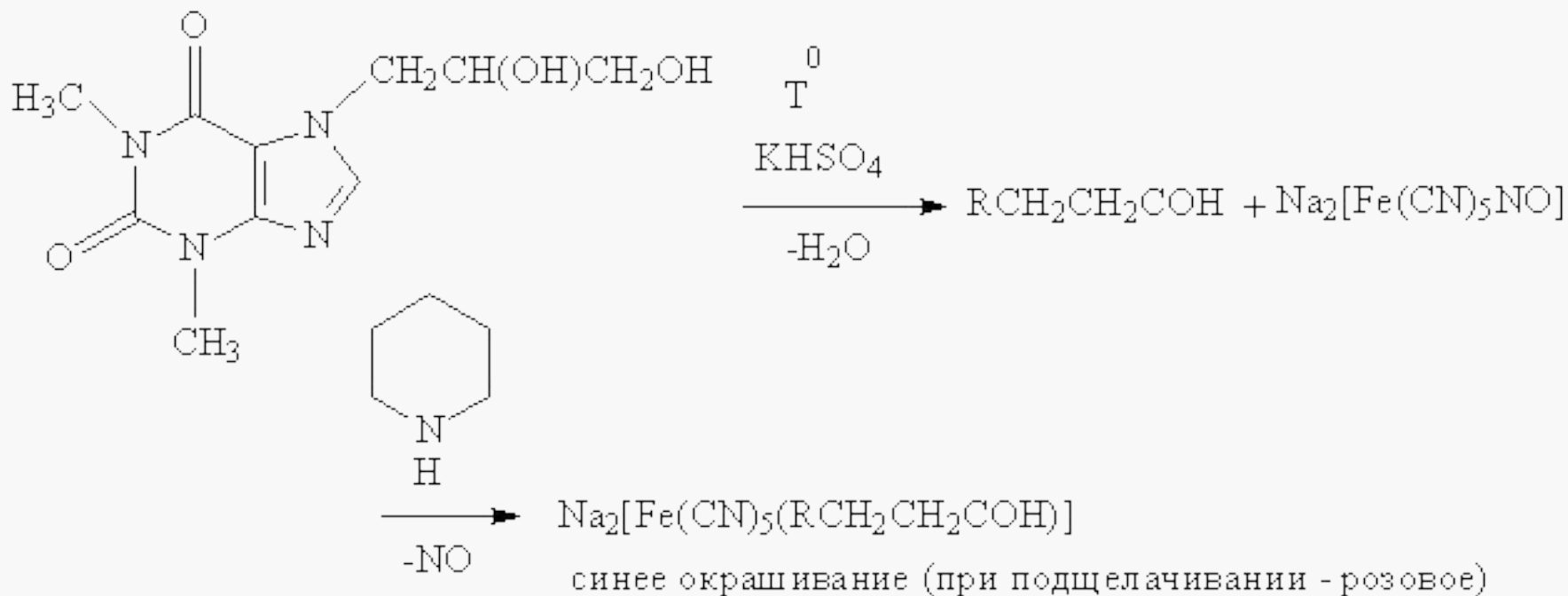
# Специфическая реакция на аминофиллин (эуфиллин) – комплексообразования с раствором меди(II) сульфата (ФС)



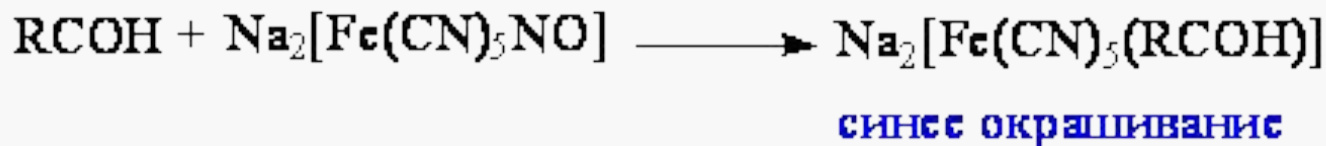
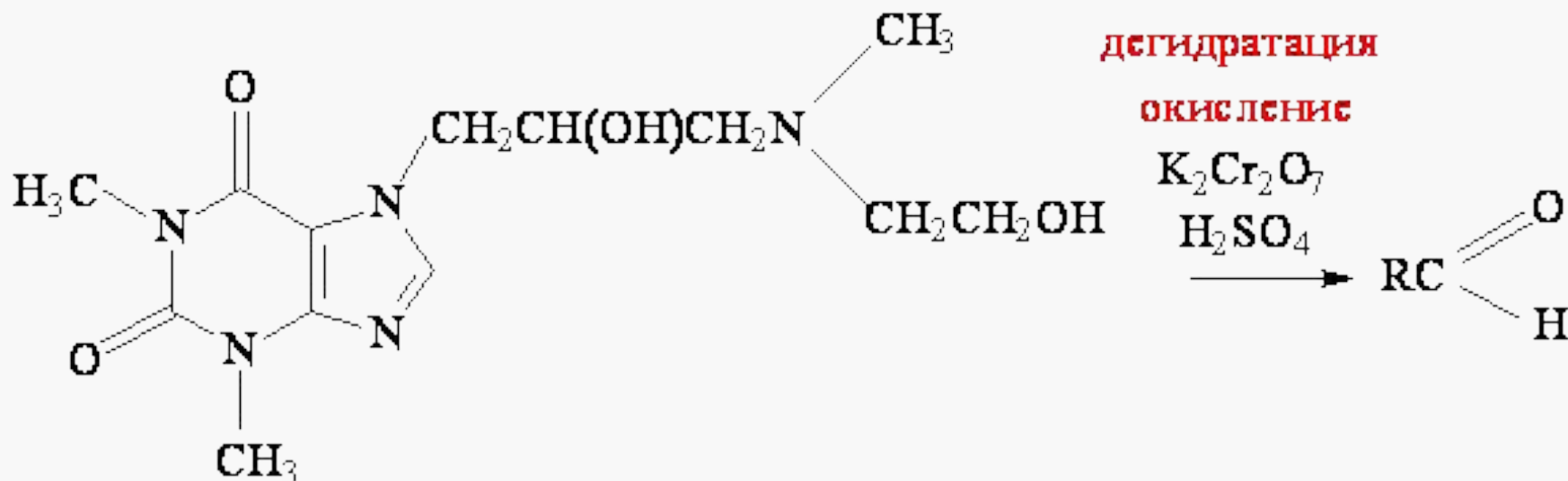
Реакция с меди (II) сульфатом



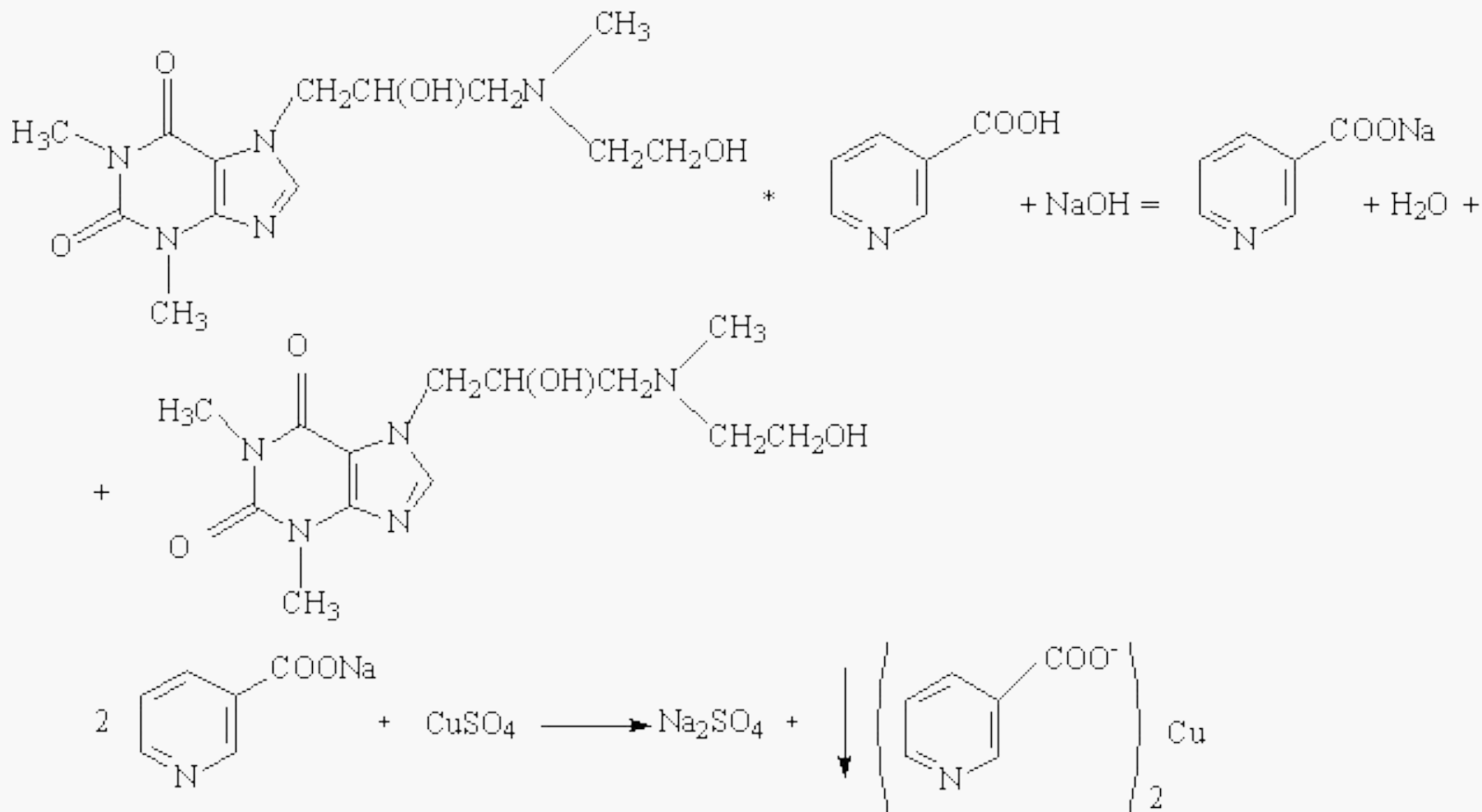
# Специфическая реакция дегидратации на дипрофиллин – основана на отщеплении воды и образования альдегида



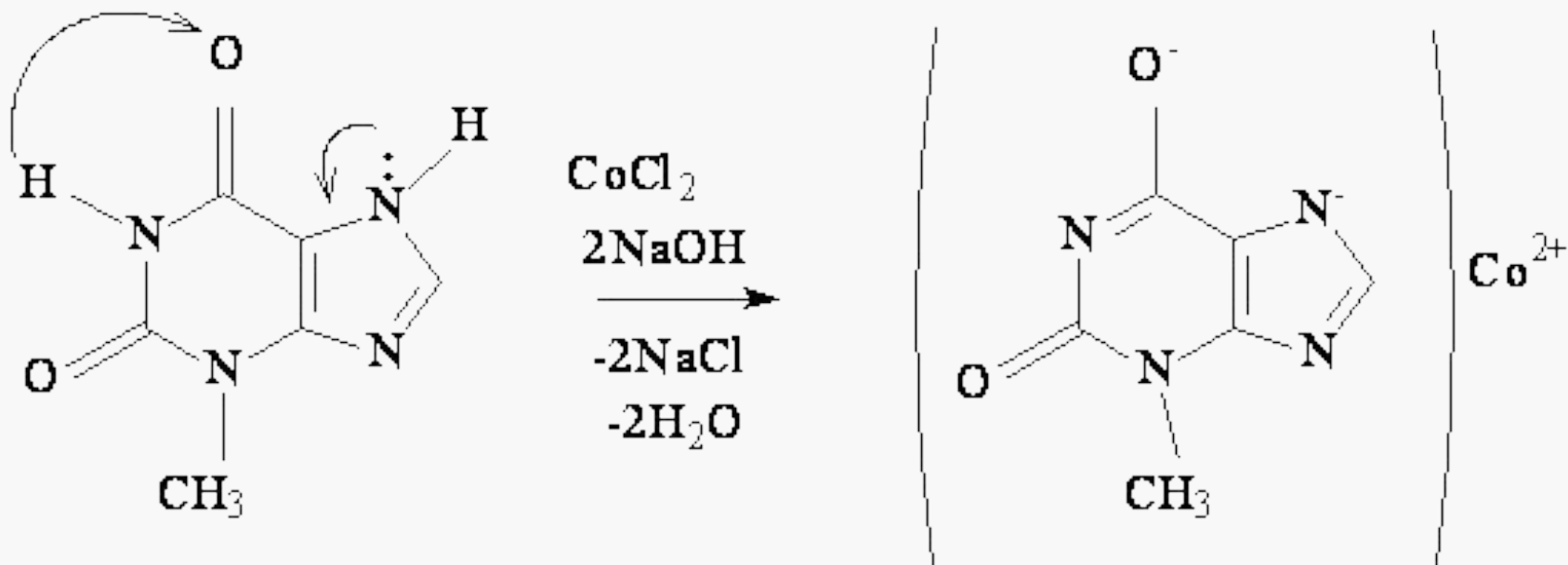
**Специфическая реакция на ксантинола никотинат – окисление раствором калия бихромата в кислой среде β-оксиэтильного фрагмента**



# 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**



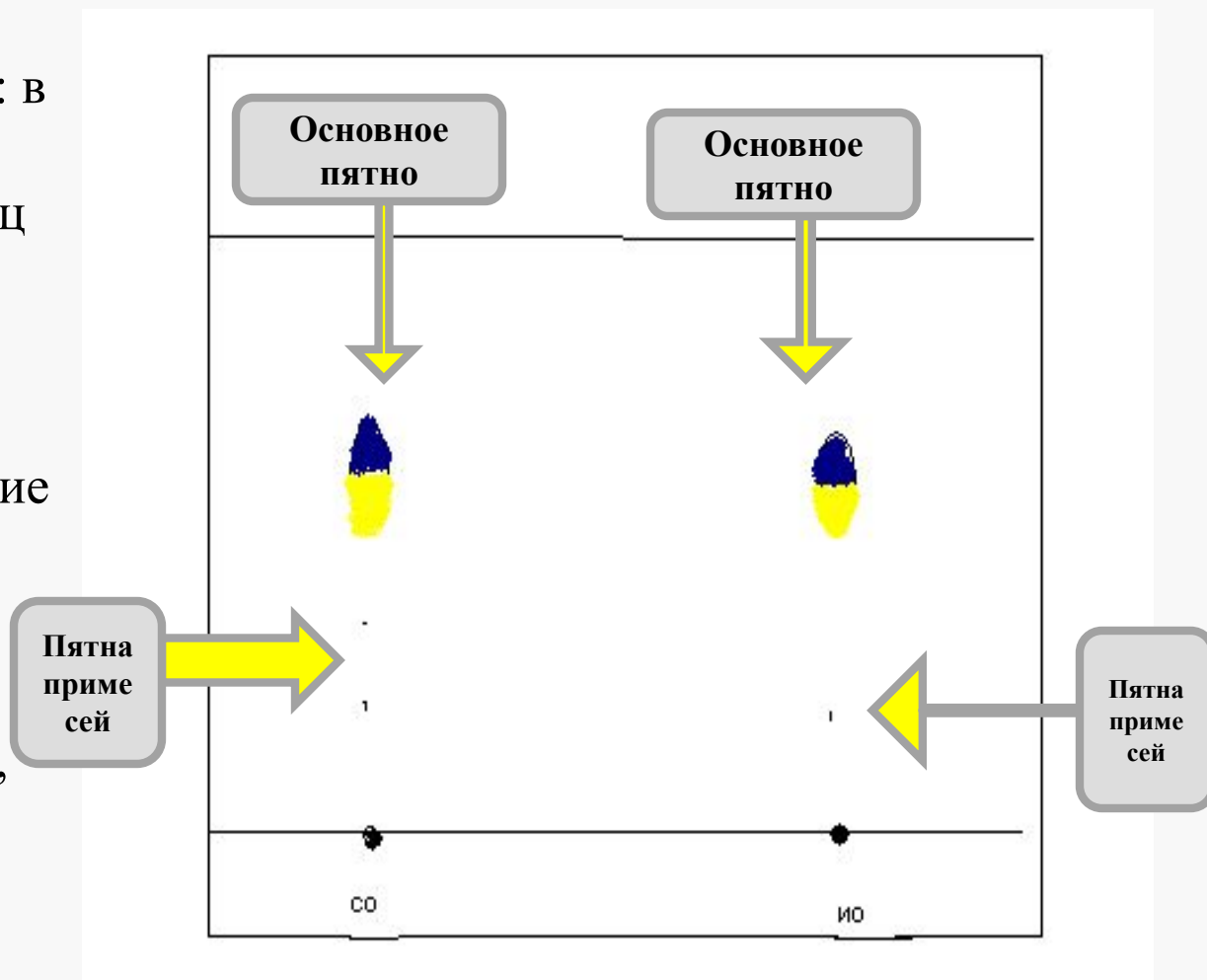


# Определение подлинности и специфических примесей в субстанции пентоксифиллина методом ТСХ

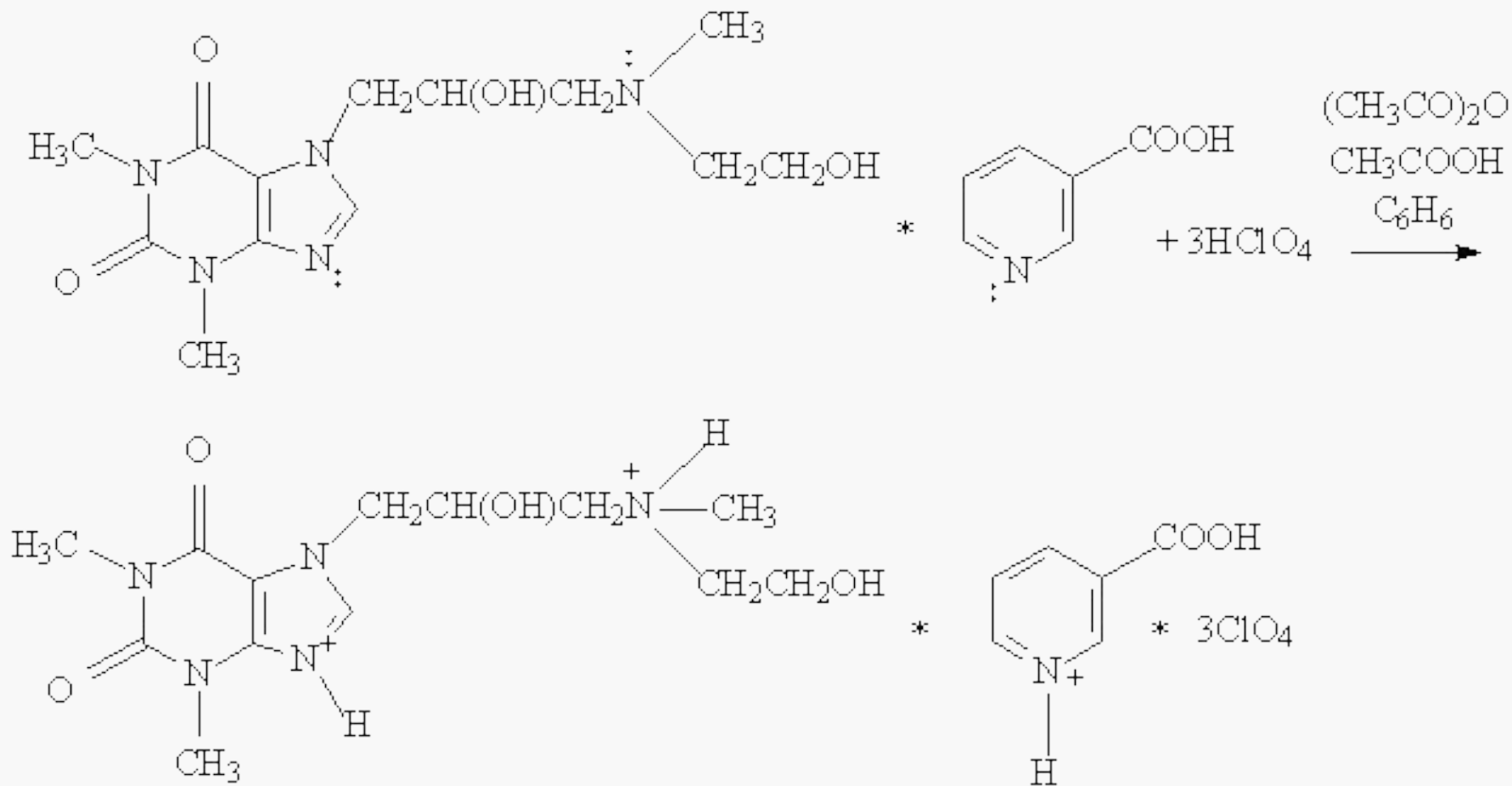
**Метод определения:** в сравнении с СО (стандартный образец пентоксифиллина)

**Способ проявления пятен:** детектирование

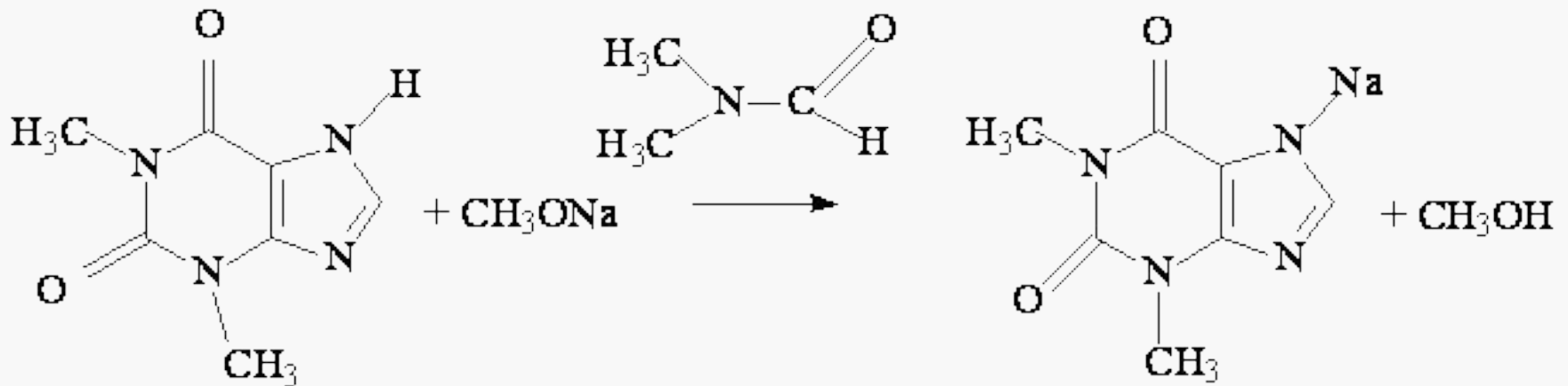
**Детектор:** раствор, состоящий из анисового альдегида, ледяной уксусной кислоты и кислоты серной.



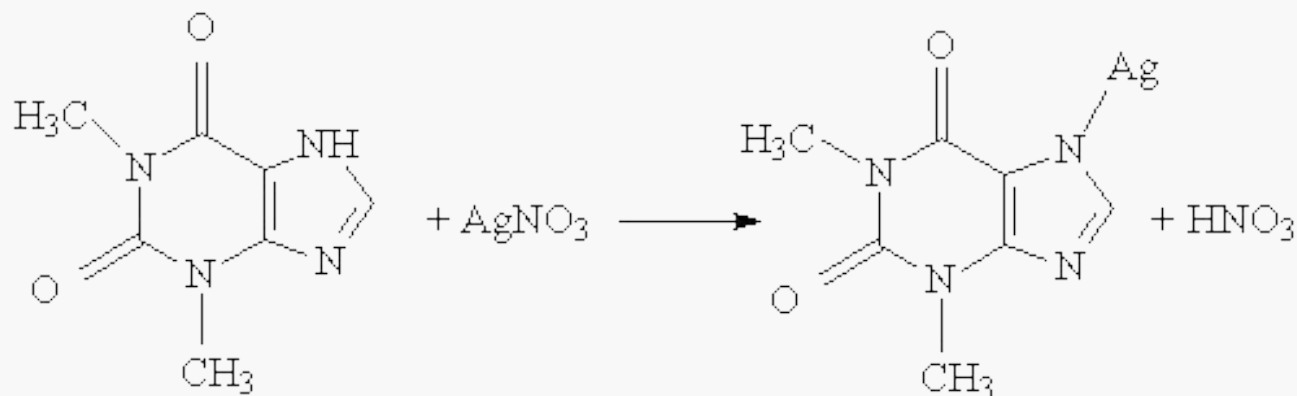
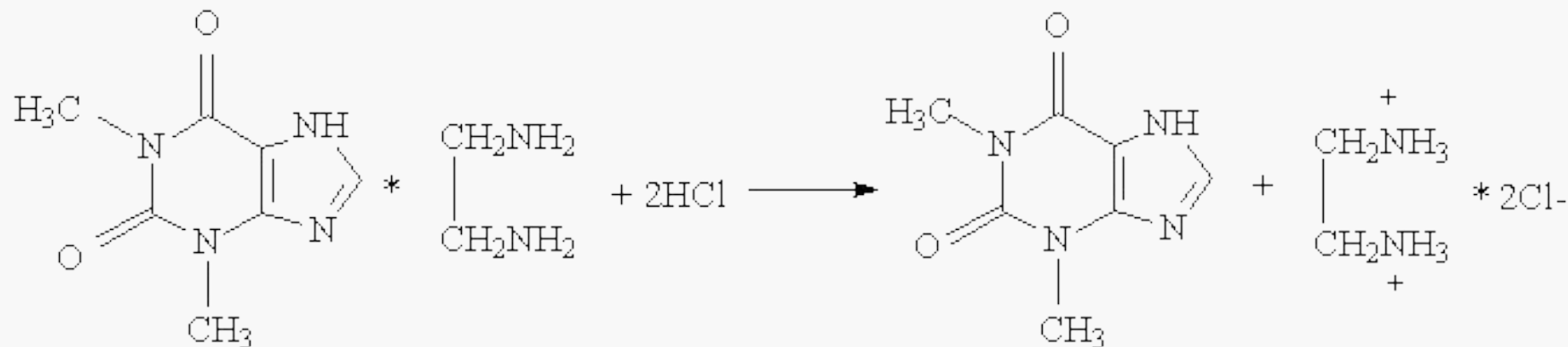
# Фармакопейный метод количественного определения производных ксантина (в субстанциях)



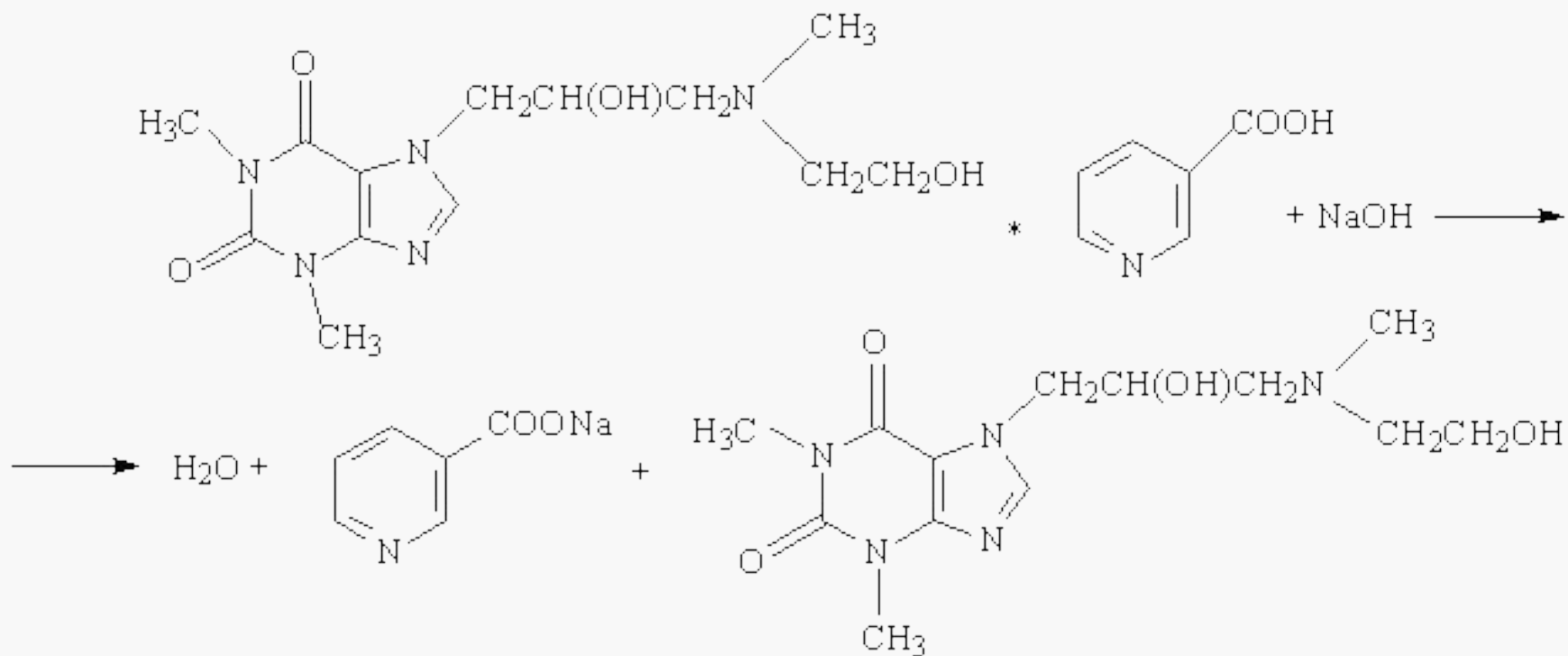
**Алкалиметрический метод в среде протофильного растворителя возможен за счет кислотных свойств теобромина (имидная ФГ) и теофиллина (подвижный атом водорода в имидазольном цикле)**



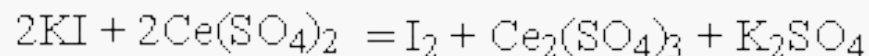
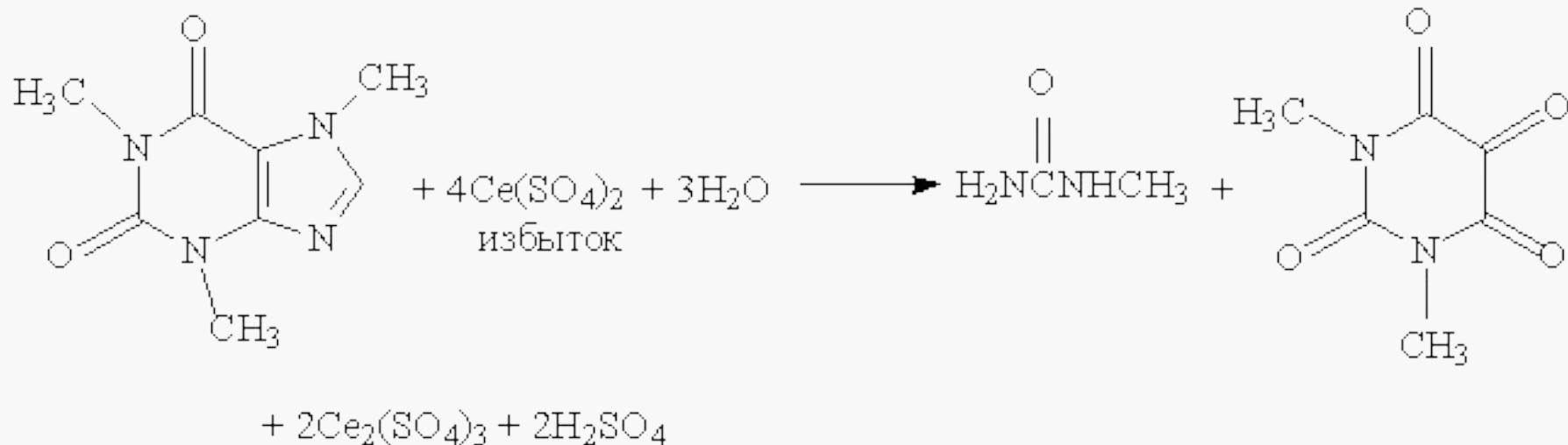
# Фармакопейный метод количественного определения раствора аминофиллина (эуфиллина) для инъекций



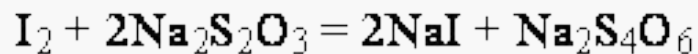
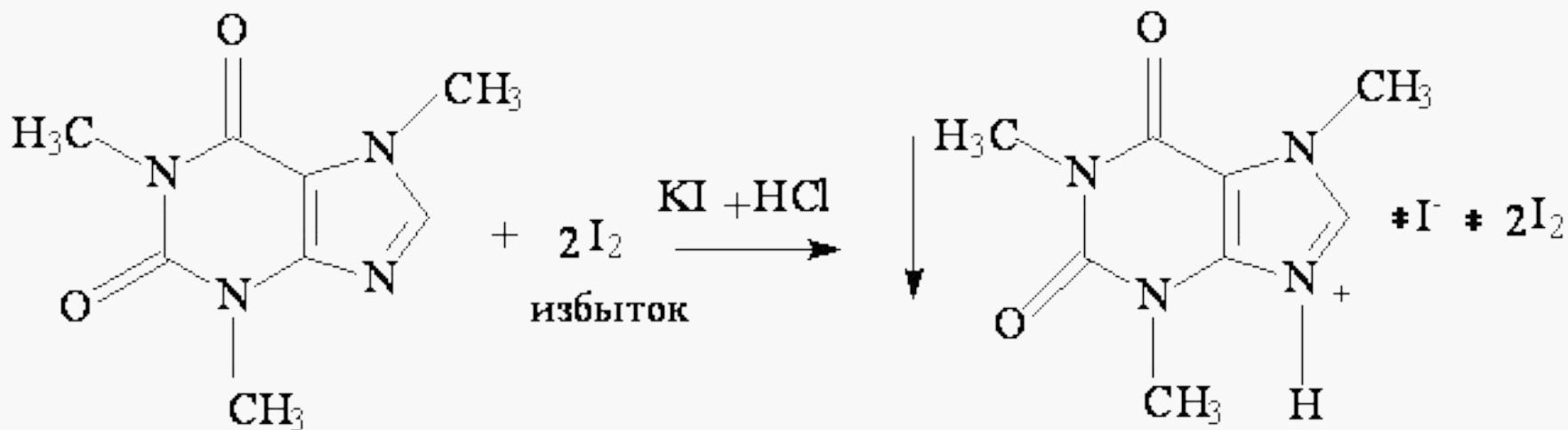
# Алкалиметрия (вариант вытеснения) на примере ксантинола никотината



# Цериметрический метод- основан на восстановительных свойствах производных ксантина



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



# Метод ацетилирования в анализе дипрофилина

