

Раздел: «Гетероциклические соединения»

Лекция №32-33

Тема: «6-ти членные ГЦС»

План:

1. Общая характеристика алкалоидов.
2. Пиридин и его производные:
 - пиридоксина гидрохлорид
 - никотиновая кислота
 - никотинамид
3. Пиперидин и его производные (промедол)
4. Пиримидин и его производные (барбитураты)
5. Витамины пиримидинового ряда (тиамин и его соли)
6. Тропан (атропина сульфат)

Алкалоиды - вещества в основном растительного, реже животного происхождения.

Они являются специфическими продуктами обмена растительной клетки.

В настоящее время ряд алкалоидов выделен из м/о, насекомых и животных. Слово «алкалоид» происходит от арабского «alvoli» - щелочь

В медицине алкалоиды применяют при:

- сердечно-сосудистых заболеваниях
- нервных заболеваниях
- желудочно-кишечных заболеваниях

Ценность:

- быстро действуют
- - не обладают кумулятивными свойствами

По физическим свойствам
алкалоиды:

твердые кристаллические вещества,
б/ц, б/з с горьким вкусом.

С химической точки зрения
алкалоиды - это слабые

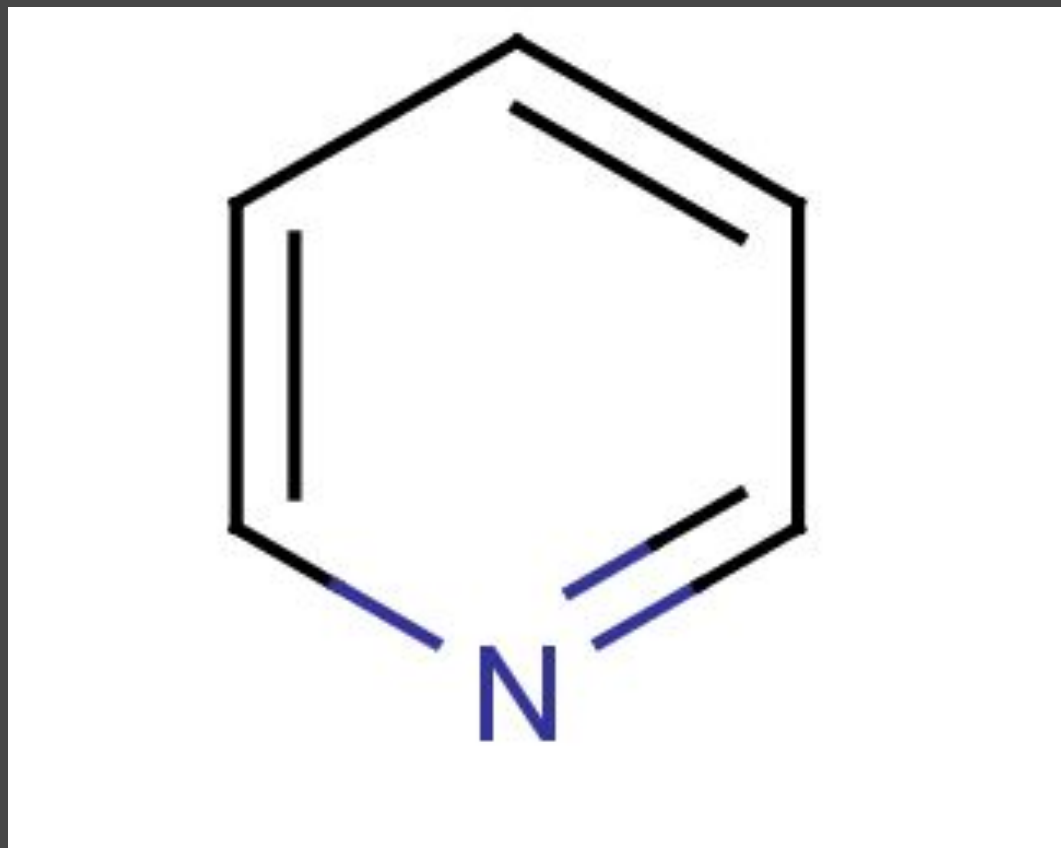
основания. Некоторые алкалоиды
амфотерны.

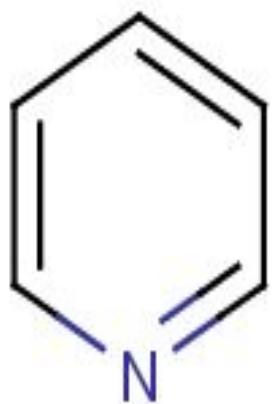
Классификация алкалоидов

Химическая классификация, в основу которой положен характер г/ц:

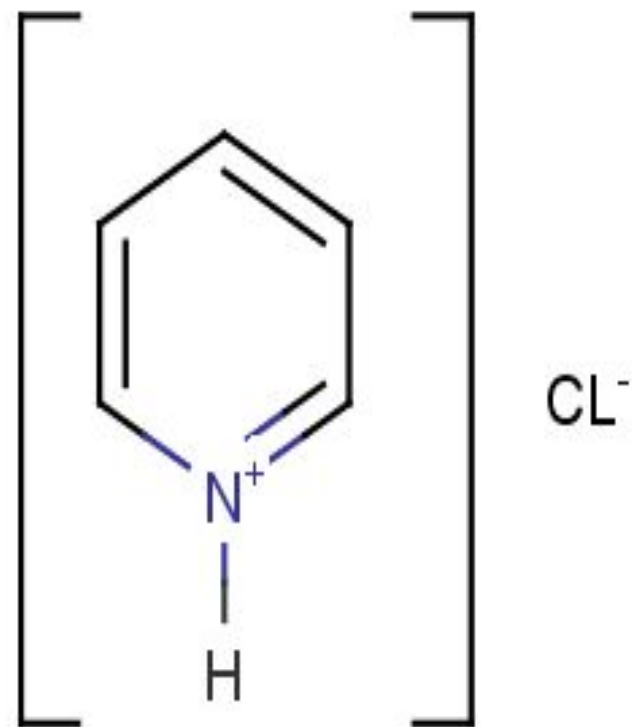
1. Производные придина и пиперидина (лобелин и его спутники);
2. Производные тропана (атропин, гиосциамин, скополамин, кокаин);
3. Производные хинолина (хинин, хинидин, цинхонин);
4. Производные изохинолина (опийные алкалоиды);
5. Производные индола (физостиггин, стрихнин, резерпин);
6. Производные пурина (кофеин, теобромин, теофиллин)

Производные пиридина

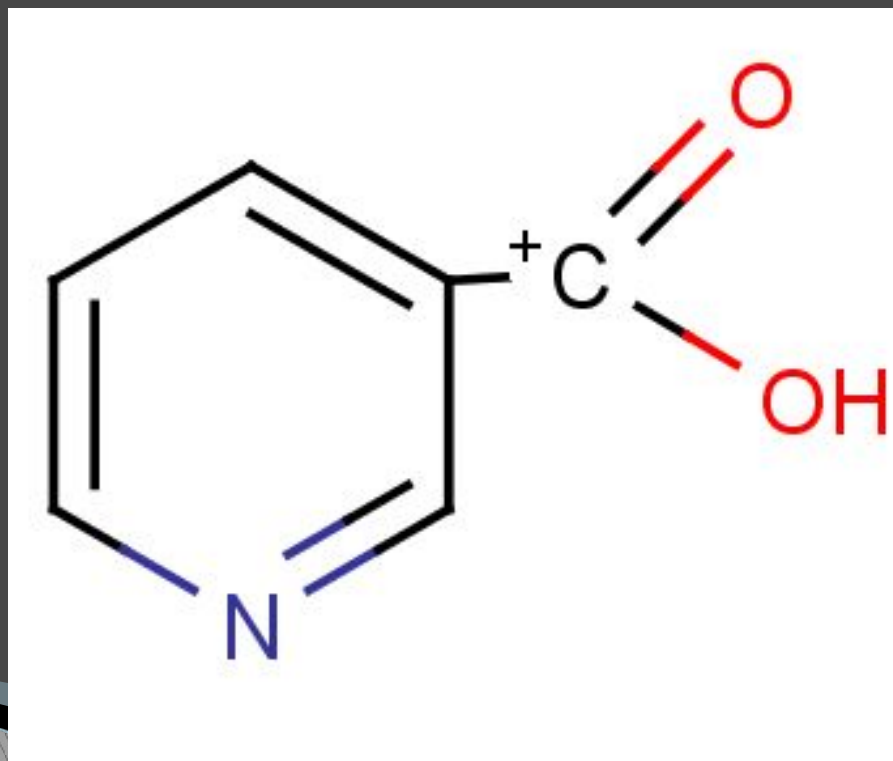




+ HCL



Кислота никотиновая
Acidum nicotinicum
Статья 19



Получение:

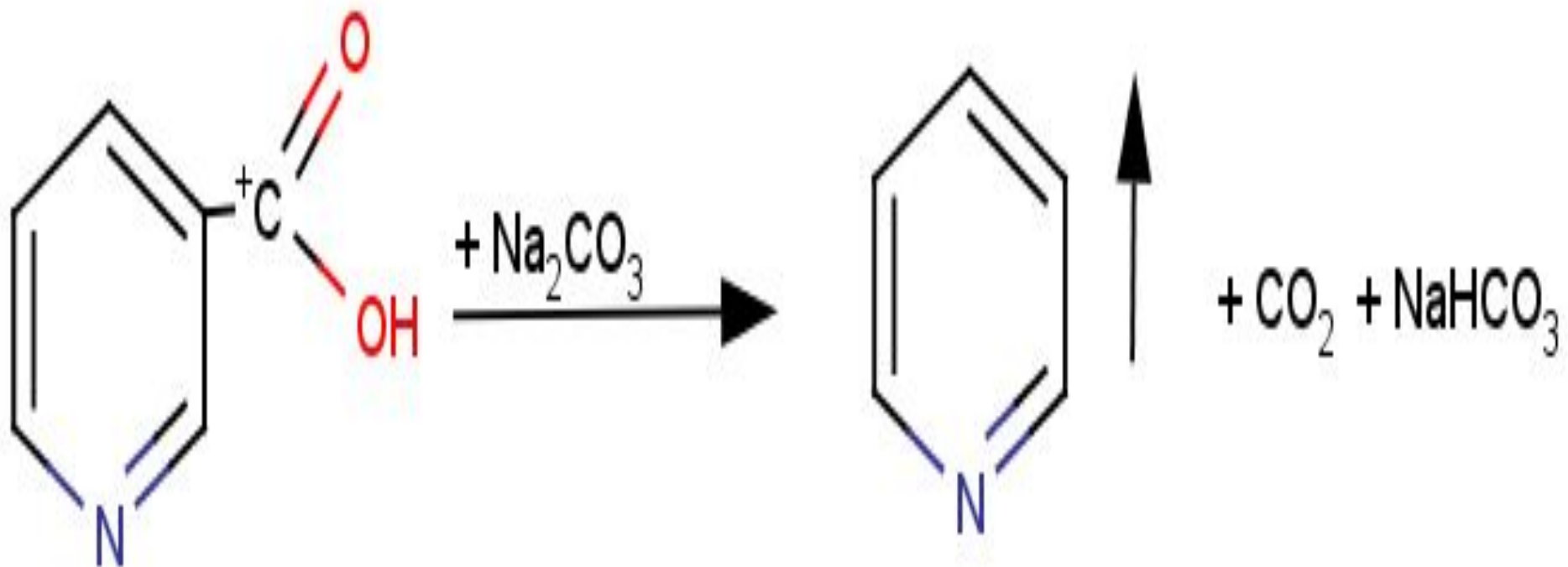
Бромированием и
дальнейшим
окислением пиридина

Описание:

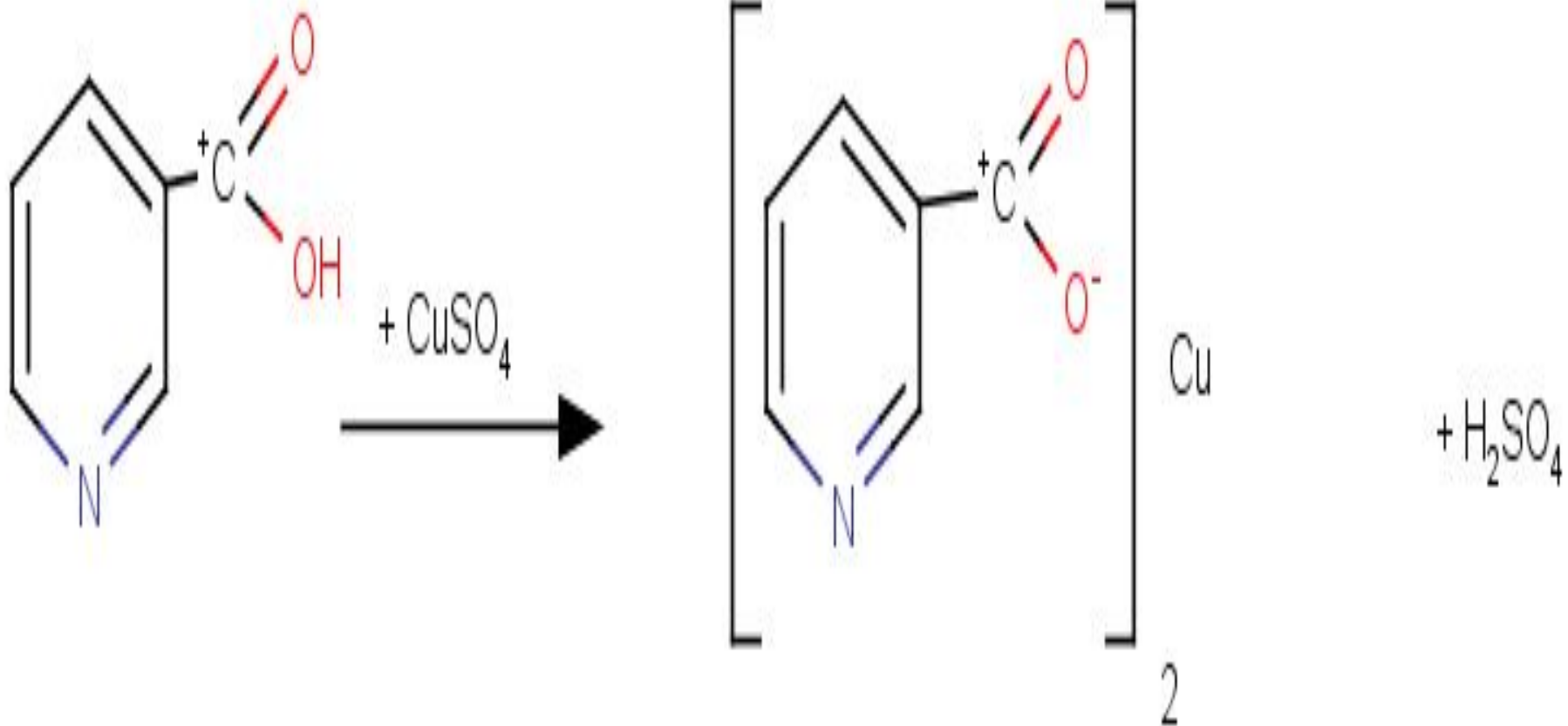
белый кристаллический порошок без запаха; трудно растворим в воде и 95% спирте, растворим в горячей воде, очень мало растворим в эфире

Подлинность:

1) запах пиридина с безв. Na_2CO_3

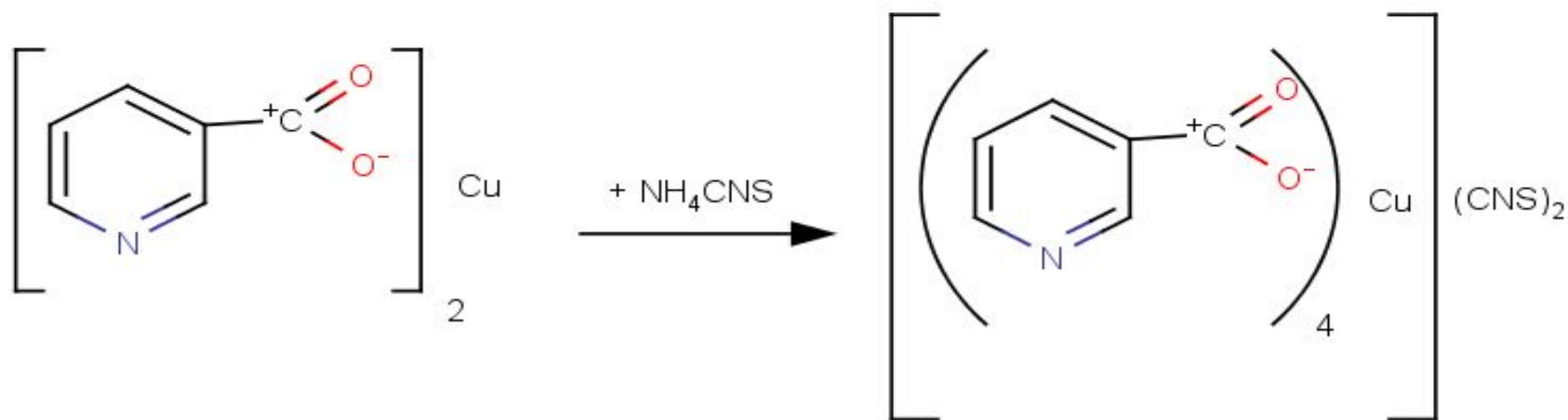
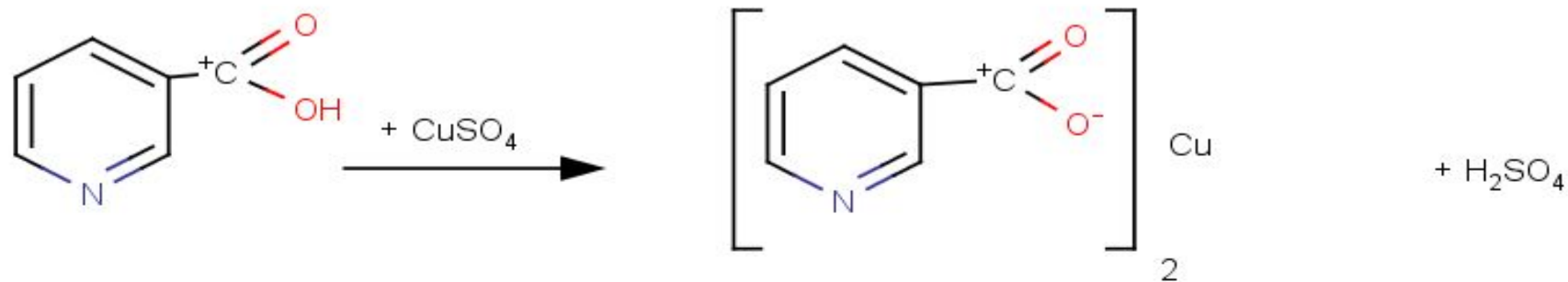


2) с CuSO_4 -> синий осадок



Подлинность:

3) + CuSO_4 + NH_4CNS → зеленое окрашивание



Чистота:

- Температура плавления + 234-238°;
- прозрачность и цветность;
- Cl^- (не более 0,02%),
- SO_4^{2-} (не д.б.);
- NO_3^- (не д.б. с дифениламино),
- потеря в весе при высушивании (не более 0,5%),
- сульфатная зола (не более 0,1%),
- тяж. Me (не более 0,001%)

Количественное определение:

Метод нейтрализации
(алкалиметрия)

Рабочий раствор - 0,1 N NaOH
(инд. ф/ф)

$T = 0,01231$ г/мл

Содержание не менее 99,5%

Применение:

витаминовый препарат группы В, сосудорасширяющий, гипохолестеринемическое действие. При приеме внутрь разовая доза м.б. постепенно увеличена (при отсутствии побочных явлений) до 0,5-1,0г, суточная до 3-5г

Список Б.

ВРД 0,1 - внутрь

ВСД 0,5 - внутрь

ВРД 0,1 - в/в

ВСД 0,3 - в/в

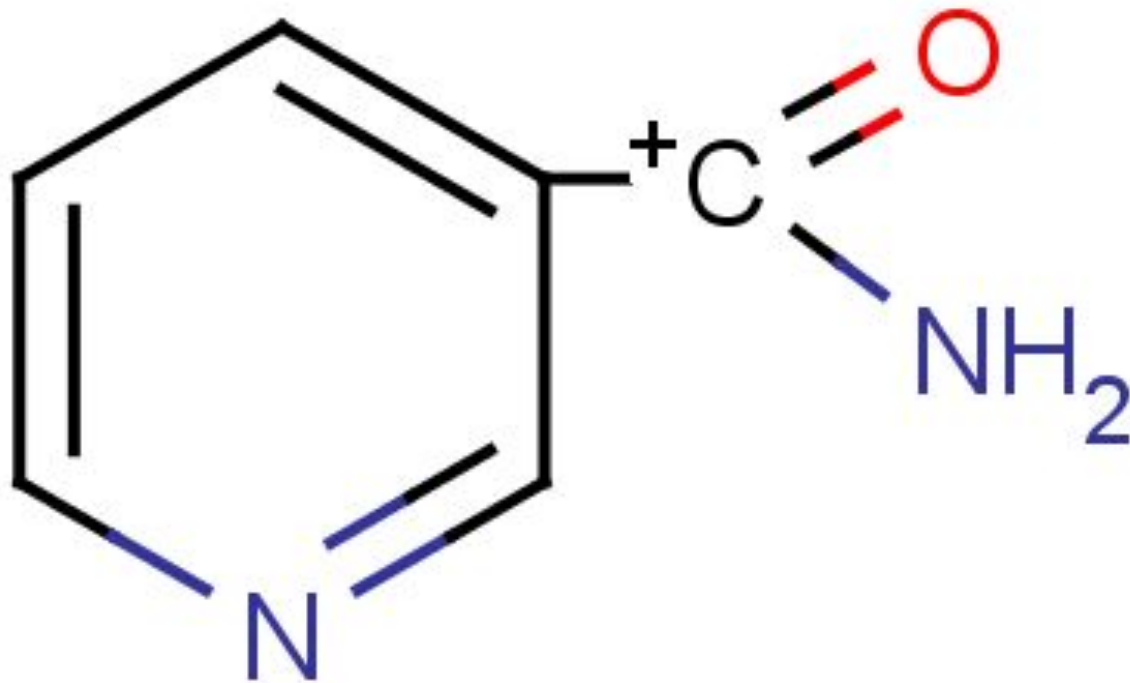
Хранение:

в хорошо укупоренной
таре, предохраняющем
от действия света месте

Статья 20 ГФ -раствор
1% для инъекций

Никотинамид

Nicotinamidum



Получение:

Из НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Описание:

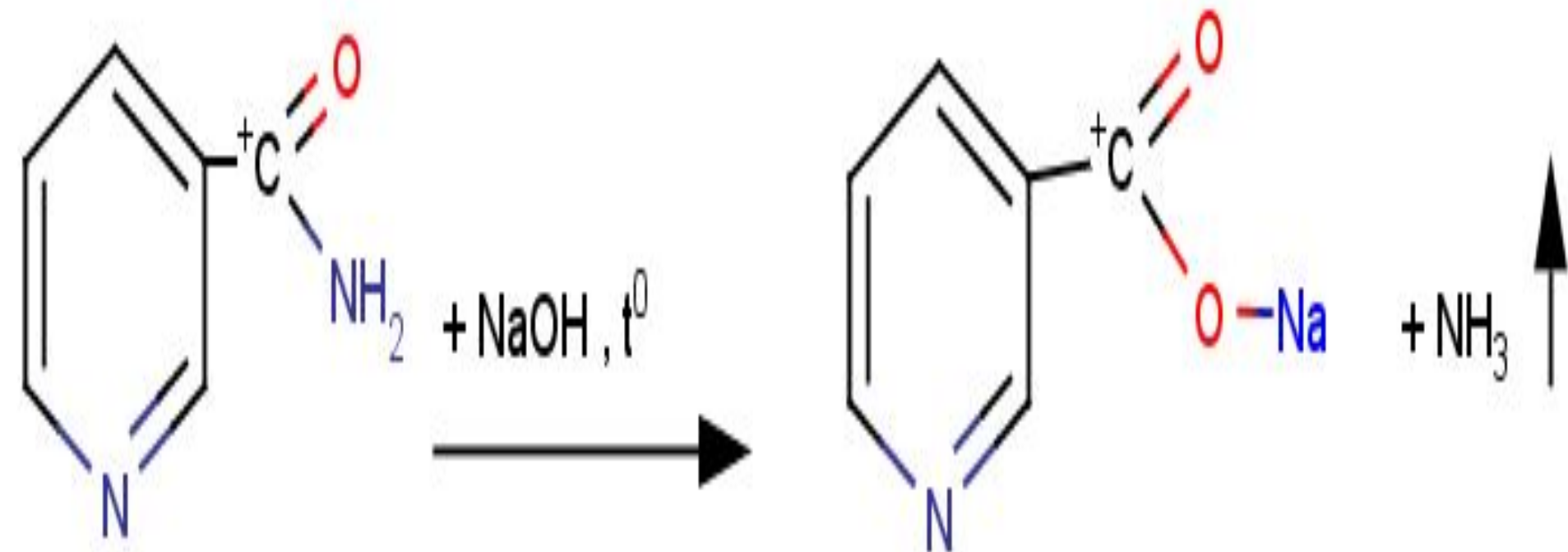
белый

мелкокристаллический порошок с очень слабым запахом, горького вкуса.

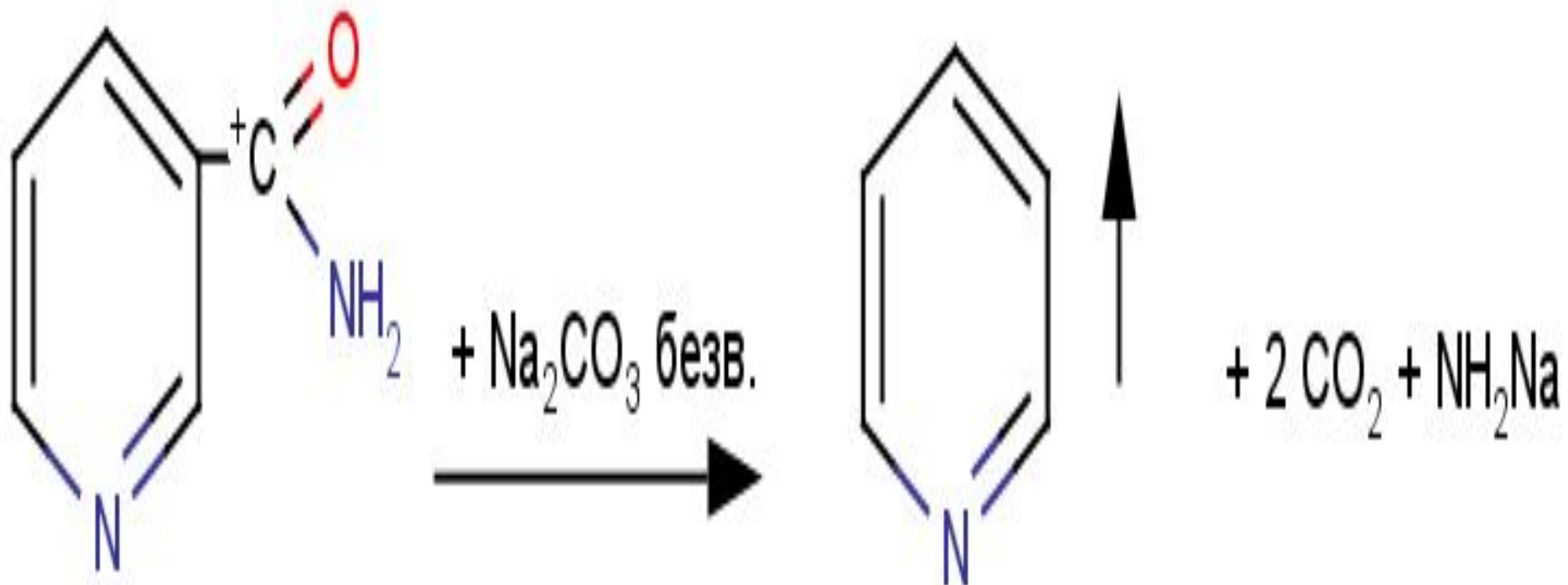
Растворимость: легко - в воде и спирте, растворим - в глицерине, очень мало - в эфире и хлороформе

Подлинность:

1) при температуре с NaOH



2) С гидрокарбонатом натрия



Чистота:

Температура плавления +128-131°; прозрачность и цветность раствора, рН = 7; орг. примеси, потери при высушивании (не более 0,5%), сульфатная зола (не более 0,1%), тяж. металлов (не более 0,001%)

Количественное определение:

Метод кислотно
основного титрования в
неводных средах

$T = 0,01221 \text{ г/мл}$

Содержание не менее
99%

Применение:

Витамин РР

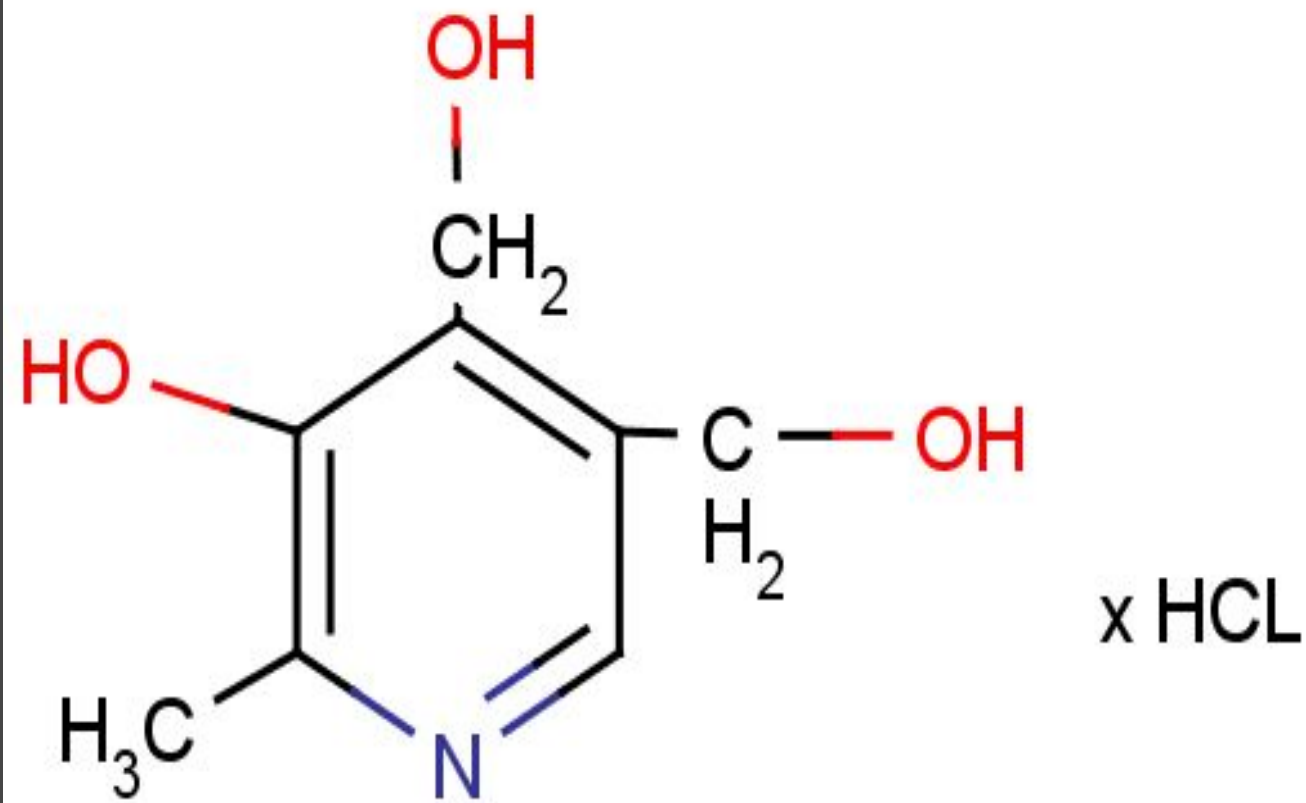
Статья 453

«Раствор для
инъекций 1%,
2,5% и 5%»

Хранение:

в хорошо
укупоренной таре,
предохраняющей
от действия света

Тиридоксина гидрохлорид Pyridoxini hydrochloridum



Описание:

белый
мелкокристаллический
порошок без запаха,
горько-соленого вкуса.

Растворимость: легко - в
воде, трудно - в 95%
спирте, практически не
растворим - в эфире.

Подлинность:

1) с 2,6 - дихлоринонхлоримидом

0,01г + 10мл воды;

а) 0,1мл этого раствора + 1мл воды +
2мл ам. буф. раствор + 1мл реактива +
2мл бутанола → встряхивать 1 минуту
→ в слое бутанола появляется
голубое окрашивание;

б) 1 мл того же раствора + 2кап. FeCl_3
→ красное окрашивание, исчезающее
от H_2SO_4

Чистота:

Температура плавления + 203-206° (с разложением); прозрачность и цветность раствора рН = 2,5-3,2 (1% р-р)

- метиловый эфир пиридоксина (не должно быть голубого окрашивания бутанола);

- потеря при высушивании (не более 0,05%);

- сульфатная зола (не более 0,001%)

- тяж.Ме (не более 0,1%)

Количественное определение:

а) Метод кислотно-основного титрования в неводных средах
 $T = 0,02560$ (содержание не менее 99%);

б) Метод нейтрализации
(алкалиметрия)
 $T = 0,003545$

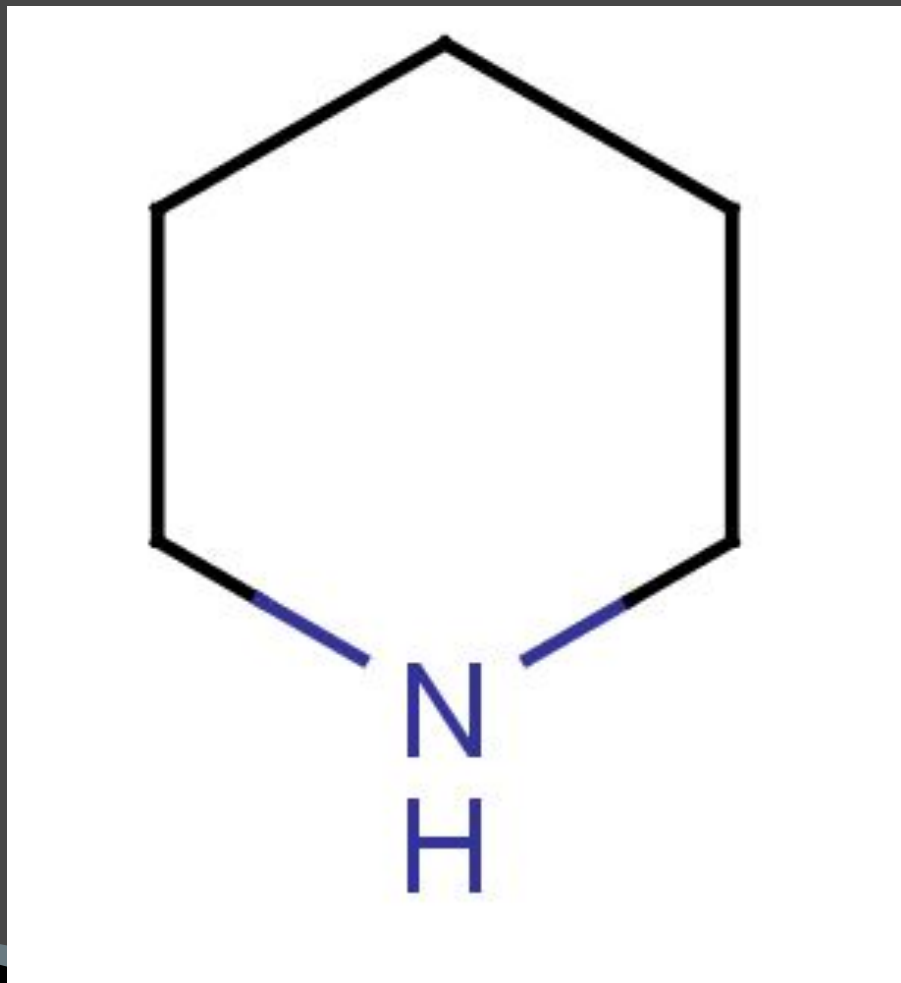
Хранение:

в хорошо укупоренной таре
темного стекла в темном
прохлажденном месте

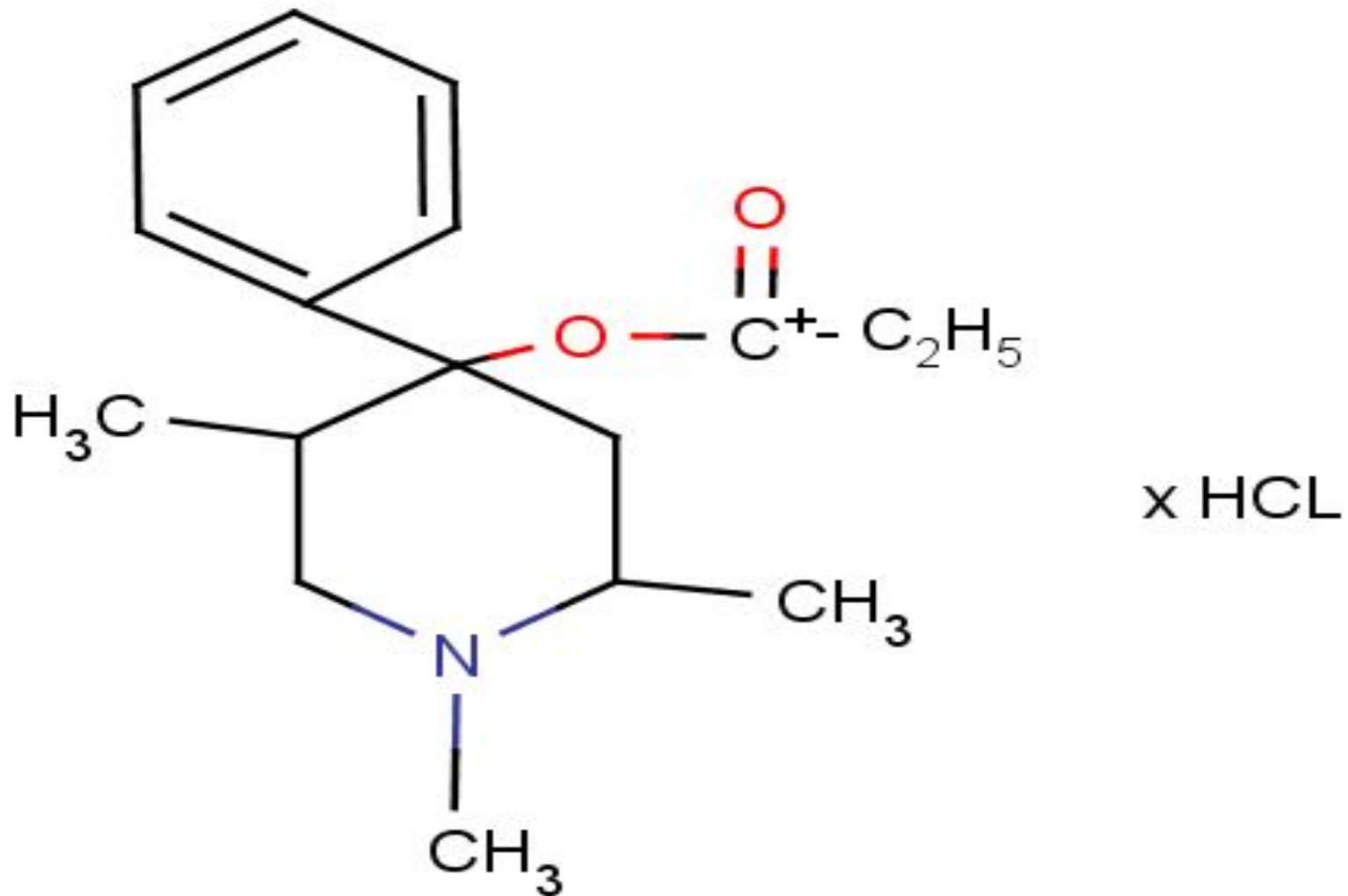
Статья 567 ГФ - р-ры 1;
2,5; 5%

Статья 568 ГФ - табл.
0,002; 0,005.

Производные пиперидина



Промедол Promedolum



Описание:

белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом.

Растворимость: легко - в воде и хлороформе, растворим в 95% спирте, практически не растворим в эфире и бензоле

Подлинность:

1) Cl^-

2) с пикриновой кислотой -
желтый осадок

3) Реакция красного кольца:

а) 0,5мл р-ра препарата в
хлороформе (0,5%)

б) 0,5мл р-ра формальдегида в

H_2SO_4

По стенкам приливают р-р б) к р-ру

а) - на границе соприкосновения
двух растворов - красное кольцо

Подлинность:

4) с раствором Марки-
красное окрашивание;

5) с CuSO_4 и NH_4CNS
→ коричневое осадок

Чистота:

прозрачность и цветность

pH = 5-6

сульфаты (не более 0,05%),

сульфатная зола (не более
0,1%),

тяжелые металлы (не более
0,001%)

Количественное определение:

Метод кислотно-
основного титрования
в неводных средах

$T = 0,03118 \text{ г/мл}$

Содержание 99-101%

Количественное определение:

а) 0,05г + 2-3мл воды + 5мл
нейтрализованной спиртохлороформной
смеси (1:1); 0,1 N NaOH до розового
окрашивания (инд.-ф\ф)

$$T = 0,03118 \text{ г/мл}$$

б) 0,05г + 10мл воды + бромфеноловый син .+
по кап. р-р CH_3COOH до зелено-желтого
окрашивания; титруют 0,1 N р-ром AgNO_3 до
фиолетового окрашивания

$$T = 0,03118 \text{ г/мл}$$

Применение:

Анальгезирующее,
наркотическое средство

Статья 555 Раствор 1%, 2%

Статья 556 табл. 0,025%

Список А

ВРД - 0,05 - внутрь

ВСД - 0,2 - внутрь

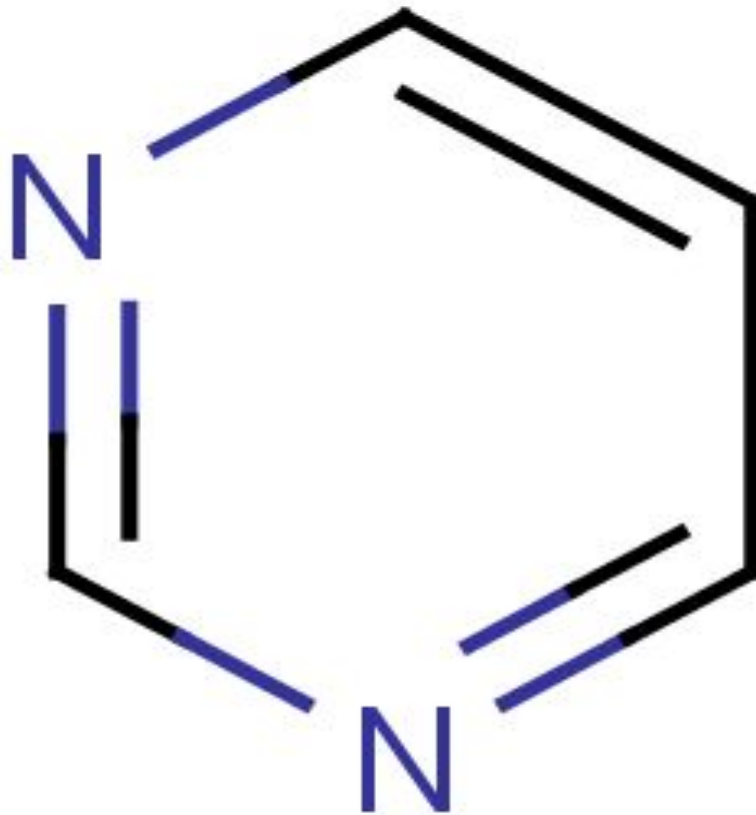
ВРД - 0,04 - п/к

ВСД - 0,16 - п/к

Хранение:

в хорошо
упупоренной
таре, под
замком

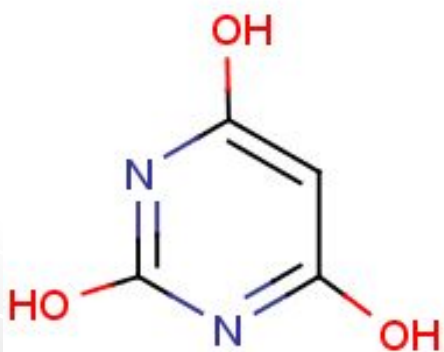
Производные пиримидина



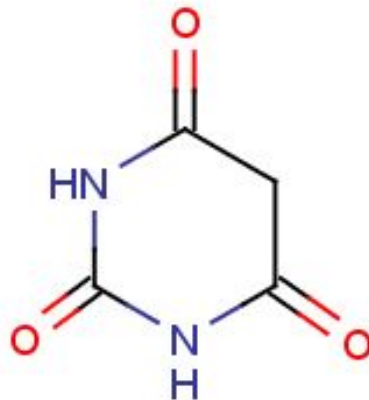
Свойства производных пиридина:

1. Обладают ароматичностью
2. Основность ниже чем у пиридина, но реакционная способность повышается с введением в ядро OH - и NH₂ - групп. Эти группы определяют фармакологическую направленность препаратов:
 - ЛС противоопухолевого действия (фторурацил, фторафур)
 - ЛС снотворного действия (барбитураты)

Барбитуровая кислота и ее стереоизомеры



енольная форма

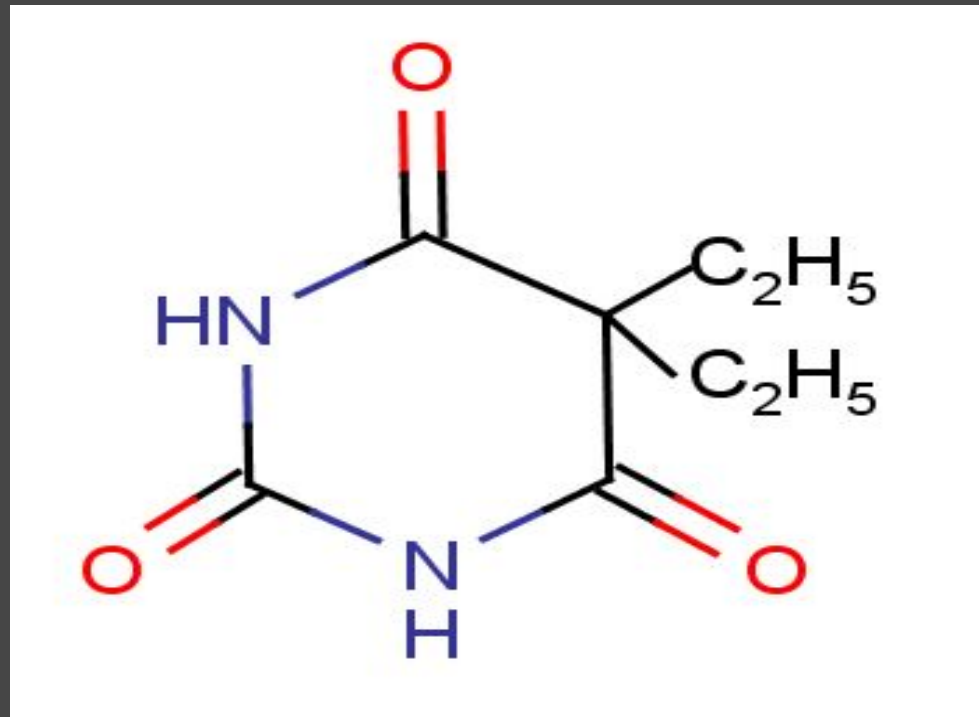


кето-форма



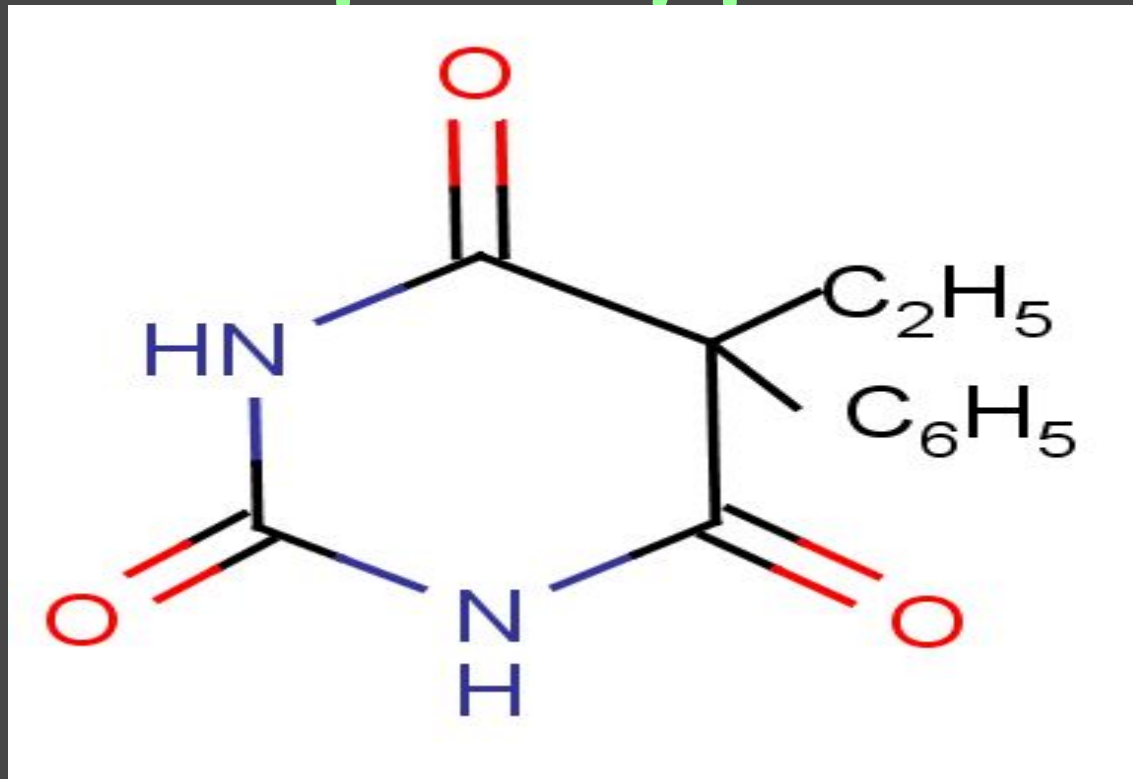
кетоенольная форма

Барбитураты



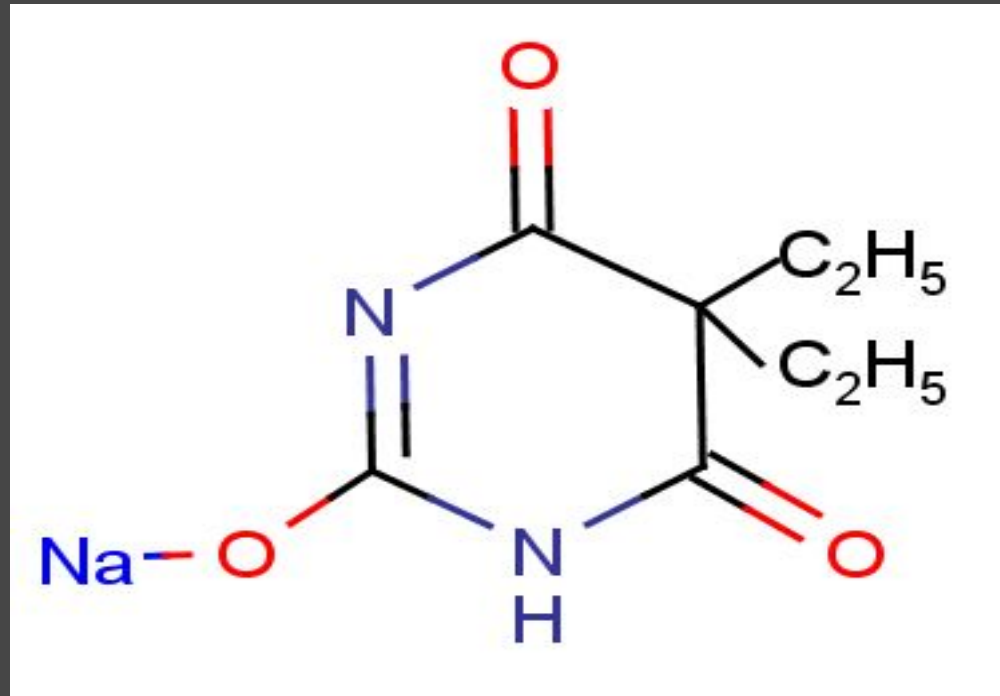
5,5-диэтилбарбитуровая кислота (барбитал)

Барбитураты



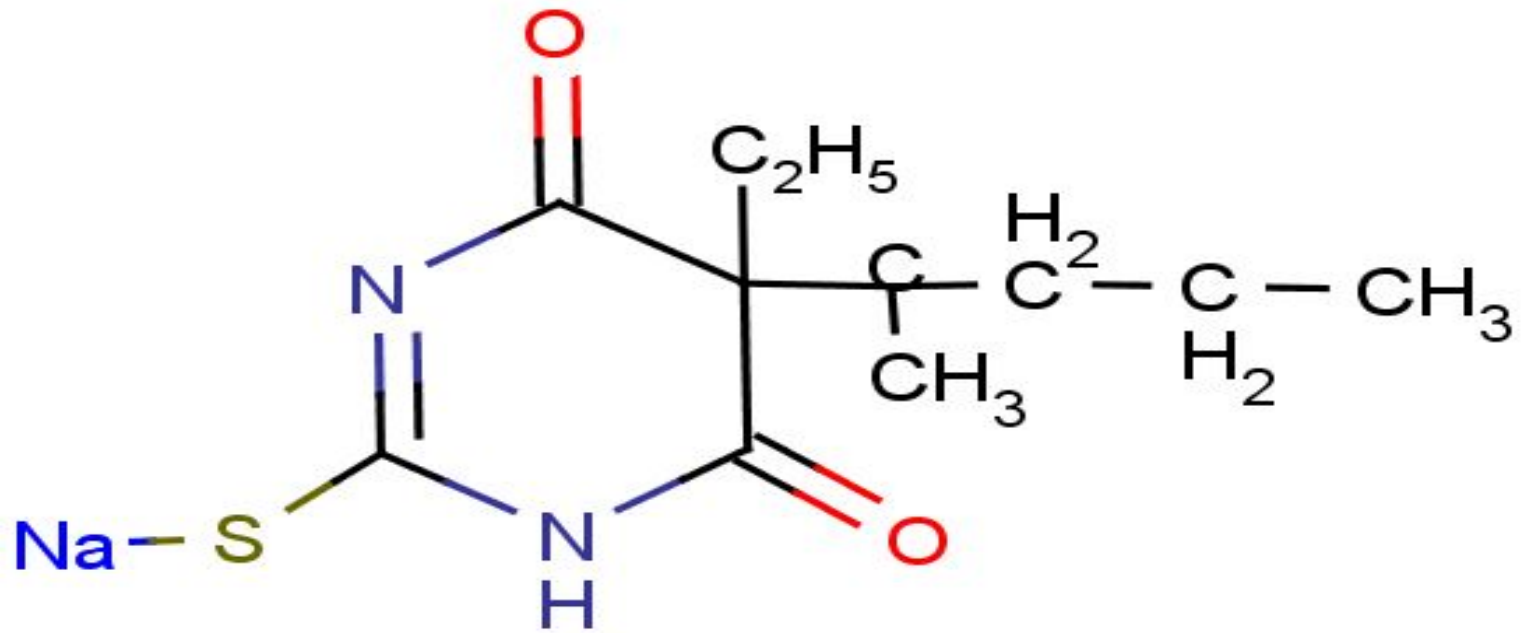
5-этил, 5-фенилбарбитуровая кислота
(фенобарбитал)

Барбитураты



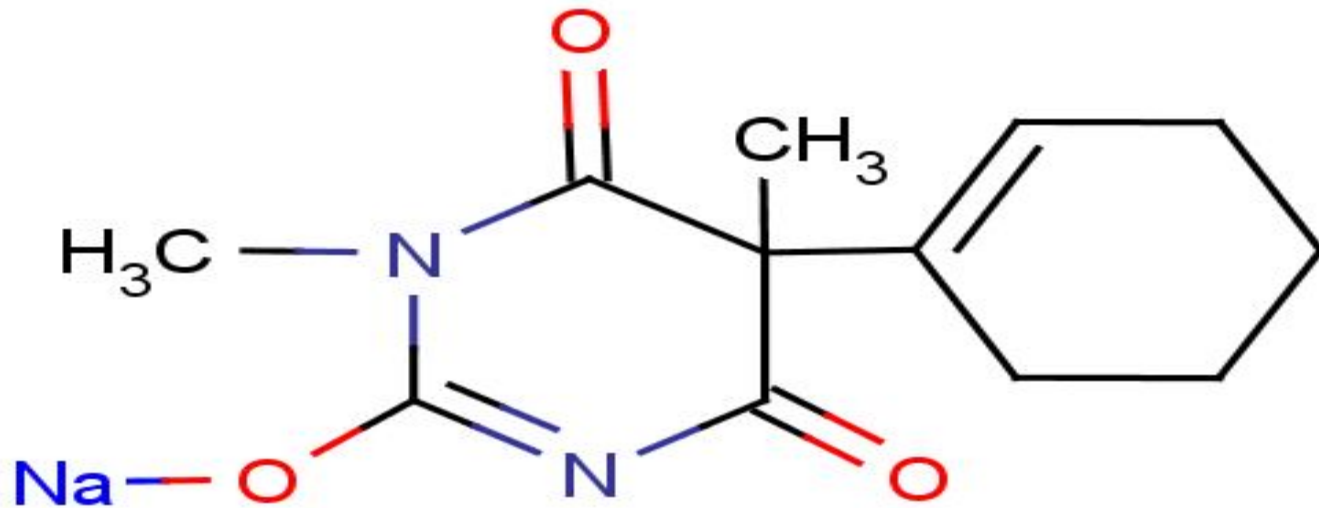
5,5- диэтилбарбитурат натрия
(барбитал натрия)

Барбитураты



5,5- этил, 5-изоамин барбитурат натрия
(этаминал натрия)

Барбитураты



1,5-диметил,5(циклогексен-2-ил)барбитурат
натрия
(гексенал)

Получение:

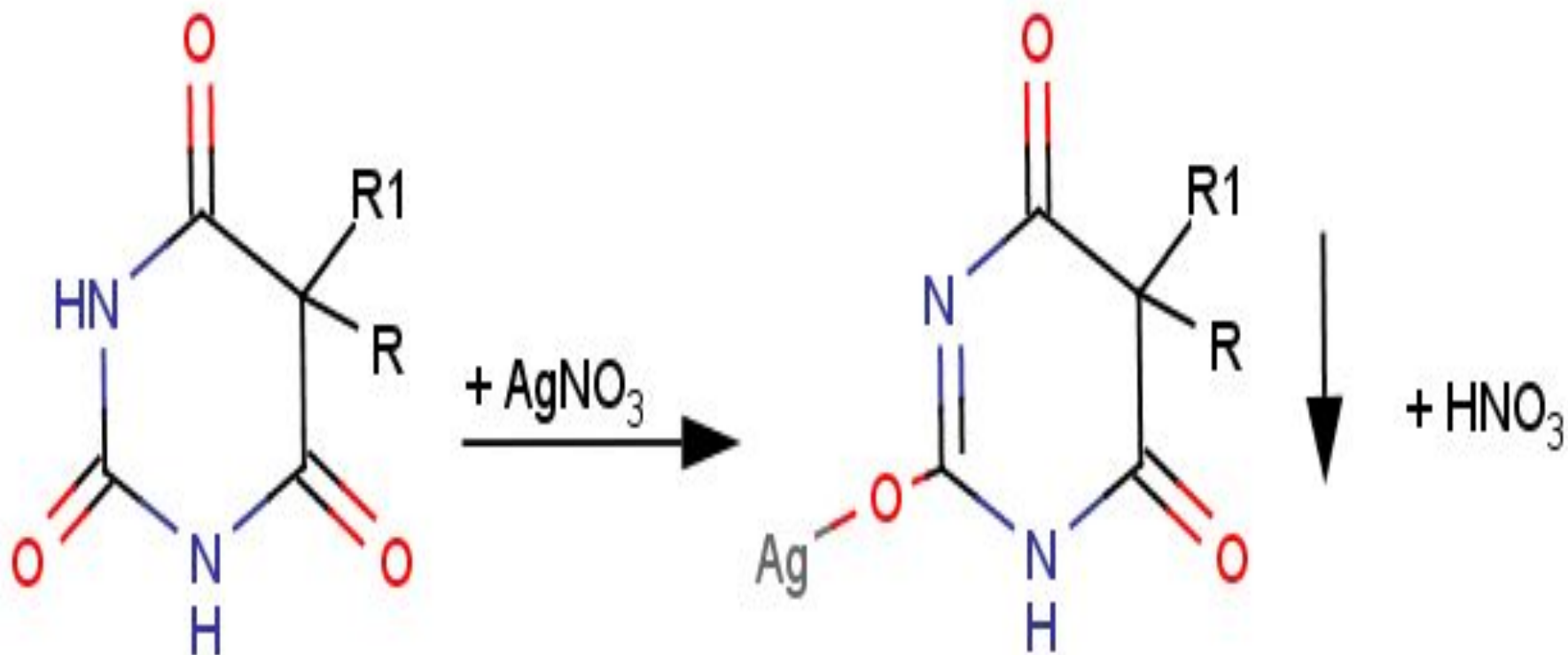
Из мочевины и
диэтилового эфира
малоновой кислоты

Описание:

барбитураты - это мелкокристаллические белые порошки, мало растворимы в воде, легче в органических растворителях, при нагревании возгоняются

Подлинность:

1) с раствором AgNO_3 (катализатор Na_2CO_3) - выпадают белые осадки



2) с раствором $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$
(катализатор - раствор CaCl_2) ->
сине-фиолетовые комплексы

Подлинность:

3) при сплавлении с NaOH

разлагаются -> запах аммиака

4) с раствором CuSO_4 : **барбитал** -

синее окрашивание переходящее в красно-сиреневый осадок;

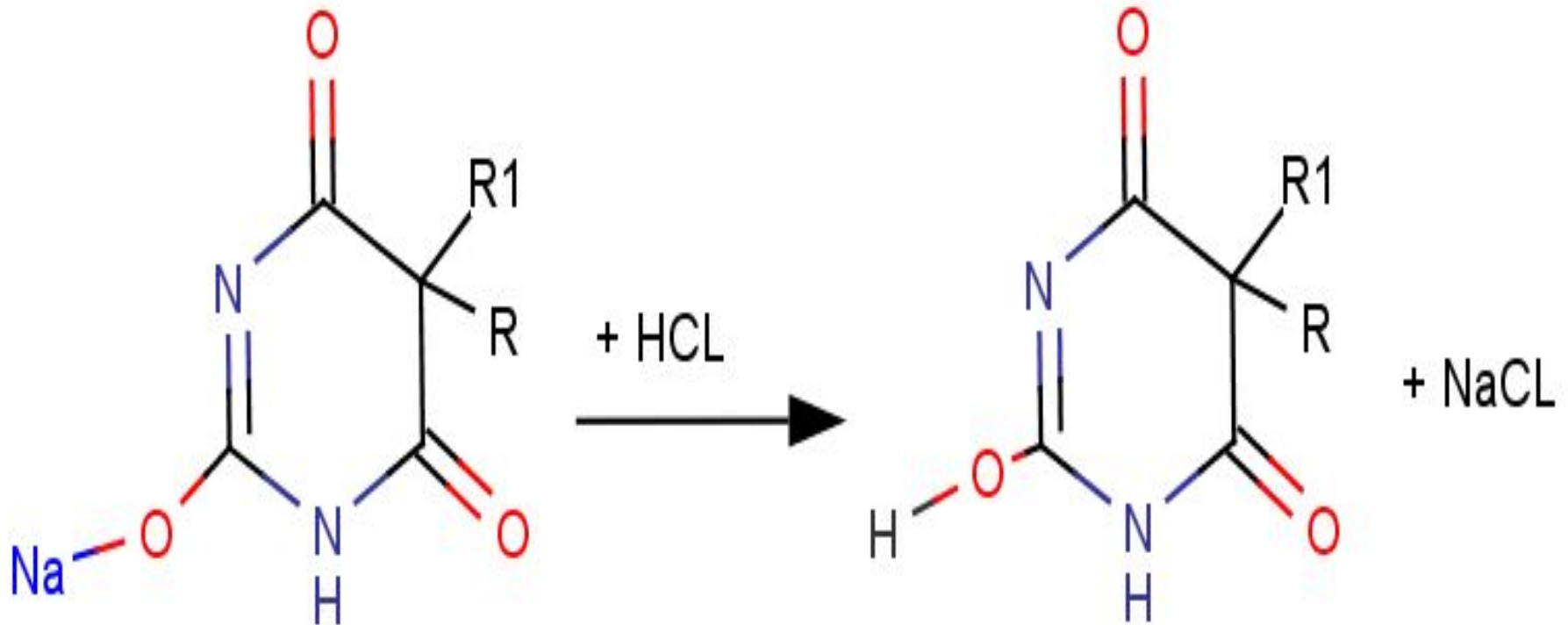
фенобарбитал – бледно-сиреневый осадок;

этаминал натрия – голубой осадок

гексенал – голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, затем белый осадок

Количественное определение:

1) для барбитуратов-солей Метод
нейтрализации, ацидиметрия, в присутствии
эфира, индикатор м/о:



Количественное определение:

2) для барбитуратов-кислот

Метод нейтрализации неводное титрование:

рабочий раствор 0,1 N NaOH в смеси с метанолом и бензолом, растворитель

диметилформамид, индикатор тимоловый синий (или ф/ф)

Усиление снотворного действия зависит:

- 1) при увеличении углеродных атомов в цепи до 5-6 снотворный эффект усиливается, а дальнейшее увеличение атомов углерода в цепи - к уменьшению физиологического действия и к судорогам
- 2) одновременное присутствие финила и этила усиливает и придает противосудорожные свойства
- 3) разветвленная цепь усиливает снотворный эффект, но продолжительность действия препарата снижается
- 4) непредельная связь, Hal или одновременное их присутствие усиливает снотворный эффект
- 5) при замене атома водорода имидных групп на различные R время действия препарата уменьшает и появляется возбуждающее действие

Применение:

снотворные препараты
(применяются в
психиатрии)

Список Б.

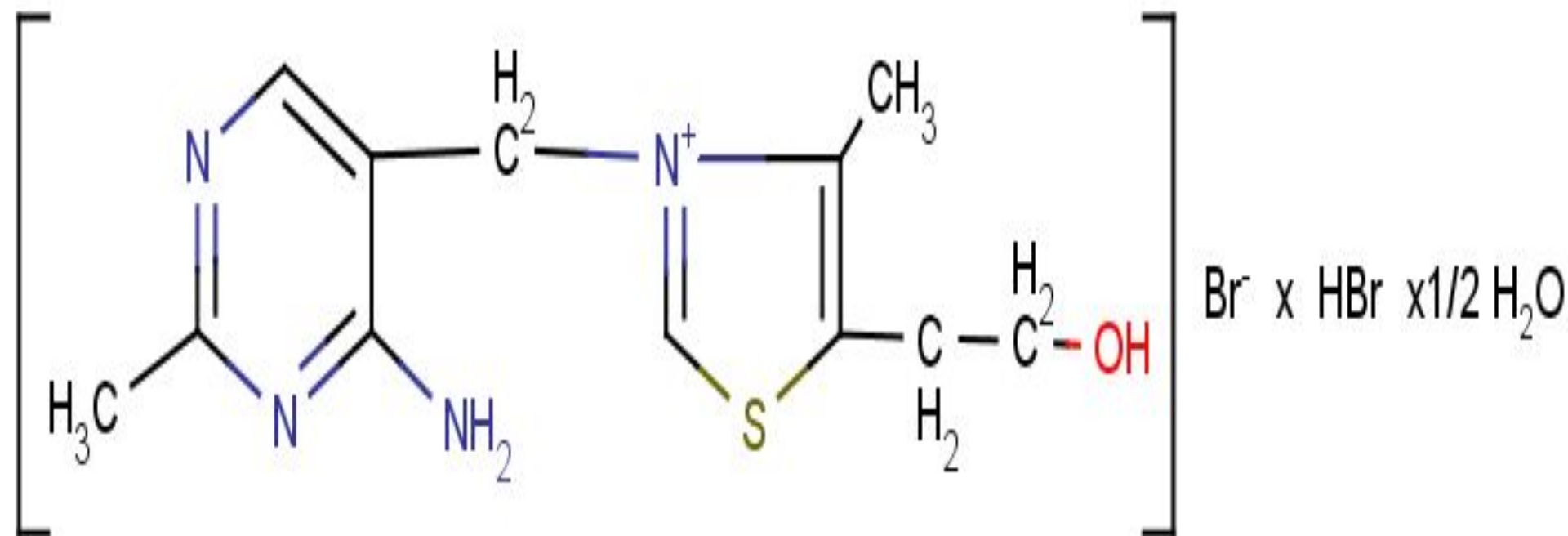
Выпускаются в порошке и
таблетках

Хранение: в хорошо
упупоренной
таре

Витаминные
препараты
пиримидинового
ряда

Тиаміна бромід
Thiamini bromidum
Вітамін В₁

Содержаться в разнообразных
пищевых продуктах
преимущественно растительного
происхождения, в зернах злаков,
дрожжах, картофеле, шпината,
моркови, сыворотке молока, яйцах и
т.д. Предупреждает и излечивает
бери-бери, полиневрит. Отсутствие
этого витамина задерживает рост,
падает вес, гибель



4-метил-5-оксиметил (2-метил-4-амино-5метилпиримидин) - тиазолий бромида гидробромид

Свойства: белый или слегка желтоватый порошок, горьковато-солонатового вкуса со слабым специфическим запахом; легко растворим в воде и метаноле, трудно в этаноле, не растворим в эфире

Подлинность:

1) Br^-

2) S^{2-} -с раствором NaOH желтое окрашивание \rightarrow выпарить досуха + Na нитропруссид \rightarrow красное окрашивание

3) На тиамин с $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6] + \text{NaOH} + \text{C}_4\text{HgOH} \rightarrow$ синяя флуоресценция, исчезает от кислоты и вновь появляется от щелочи

Чистота:

Предельное содержание сульфатов и тяжелых металлов

Количественное определение:

1) Весовой метод (не менее 98%)

2) Метод нейтрализации
(алкалиметрия)

Рабочий р-р: 0,1 N NaOH

Т.экв.- до голубовато-зеленого
цвета раствора

Ind-бромтимоловый синий

$T = 0,04352 \text{ г/мл}$

Применение:

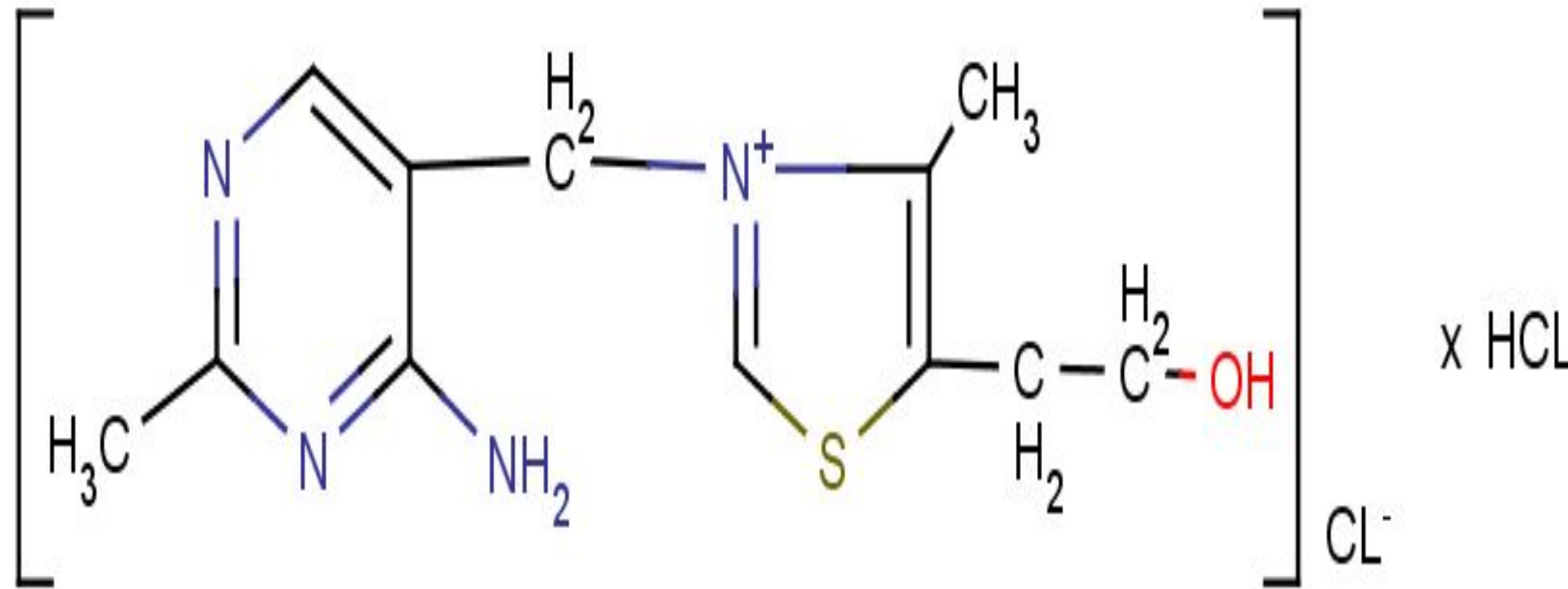
Витаминный
препарат
применяется при
язве, неврите

Хранение:

В герметично
упорядоченных темных
склянках в
защищенном от света
месте, не допускать
контакта с металлами

Тиамин хлорид

Thiamini chloridum



Описание: белый кристаллический порошок со слабым хлорным запахом, гигроскопичен, легко растворим в воде, трудно - в 95% спирте, не растворим в эфире, бензоле, ацетоне, хлороформе

Подлинность:

1) тиамин

2) Cl^-

Чистота:

- сульфаты,
- тяжелые металлы
- отсутствие Br-

Количественное определение:

Неводное титрование

Содержание не менее
98%

Применение: витаминный препарат

Статья 675 ГФ -5%

раствор для инъекций

Статья 676 ГФ- таблетки

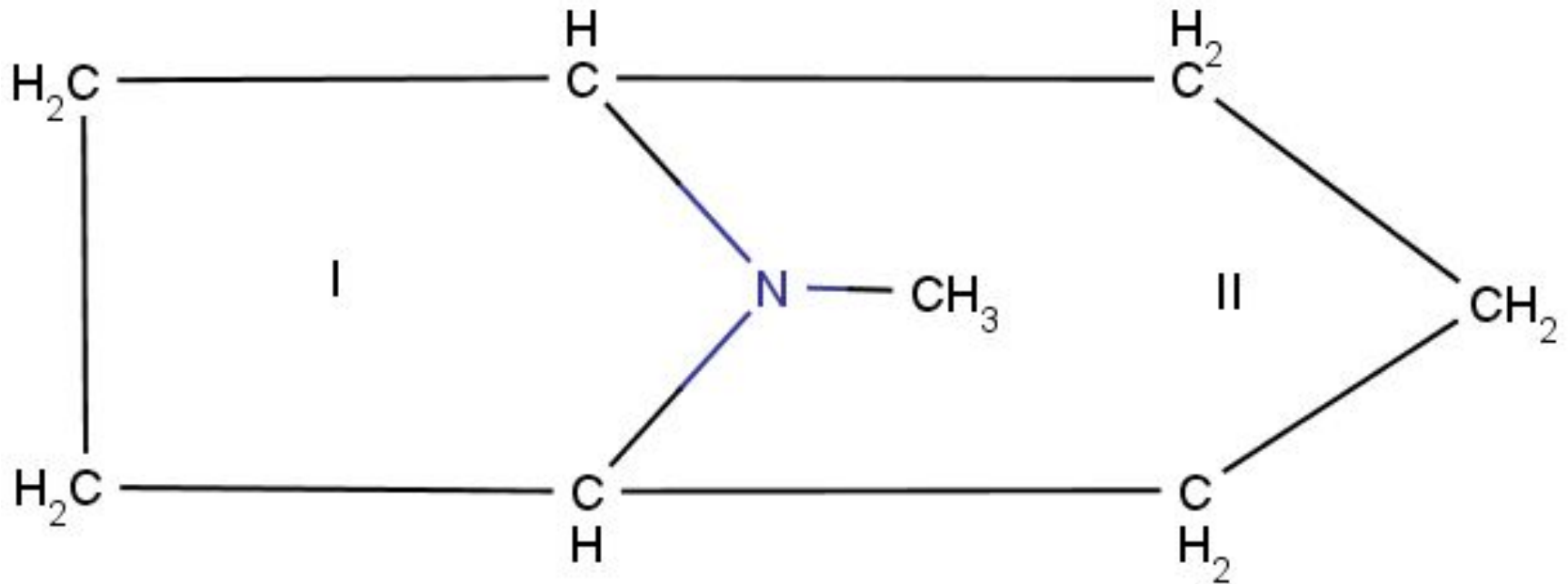
0,002; 0,005; 0,001 г

Хранение:

В герметично
укупоренных темных
склянках в
защищенном от света
месте, не допускать
контакта с
металлами

Тропан и его производные

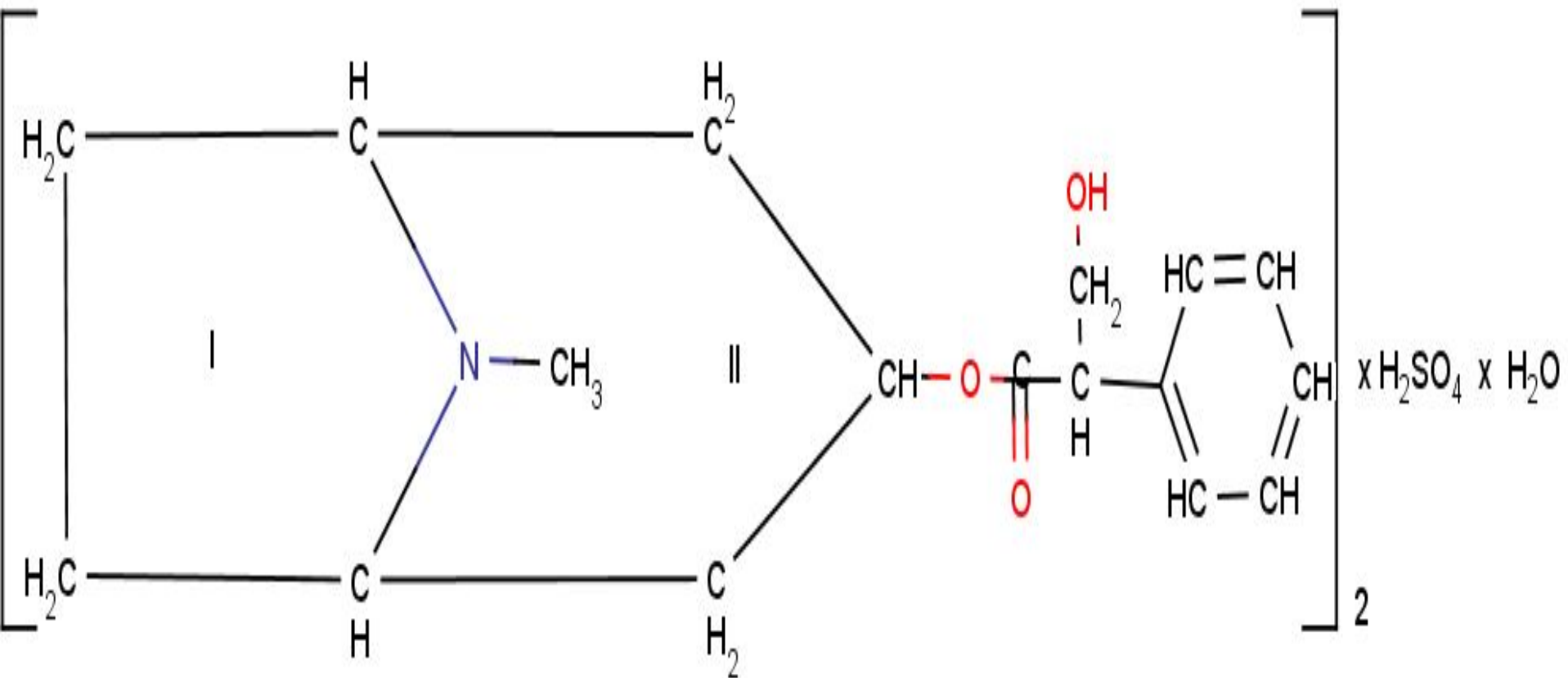
Тропан – это бициклическая структура, состоящая из 2-ух гетероциклов: 1-пиррол и 2-пиперидин



- Производные тропана относятся к алкалоидам

Атропина сульфат

Atropini sulfas



Описание:

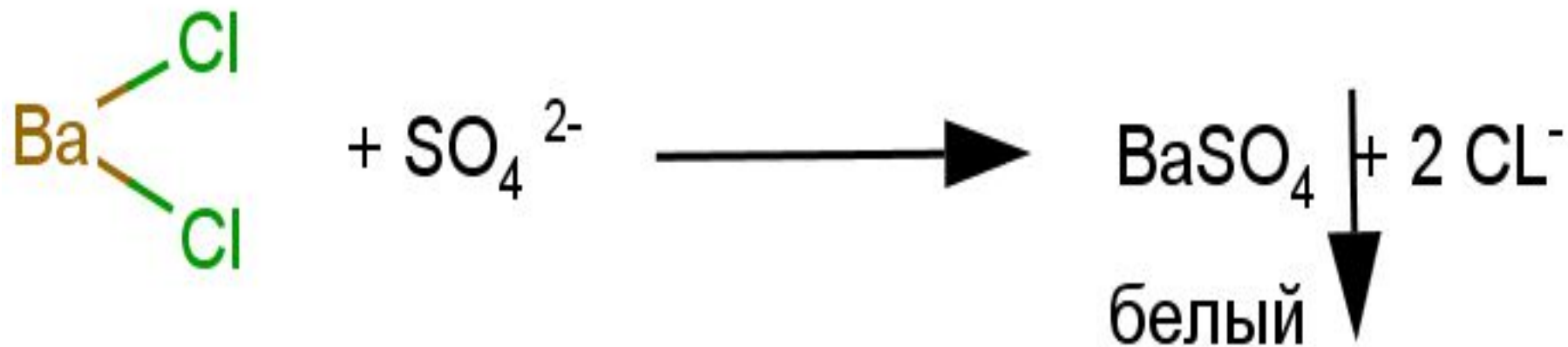
**Белый
кристаллический
порошок или
зернистый
порошок без
запаха**

Растворимость:

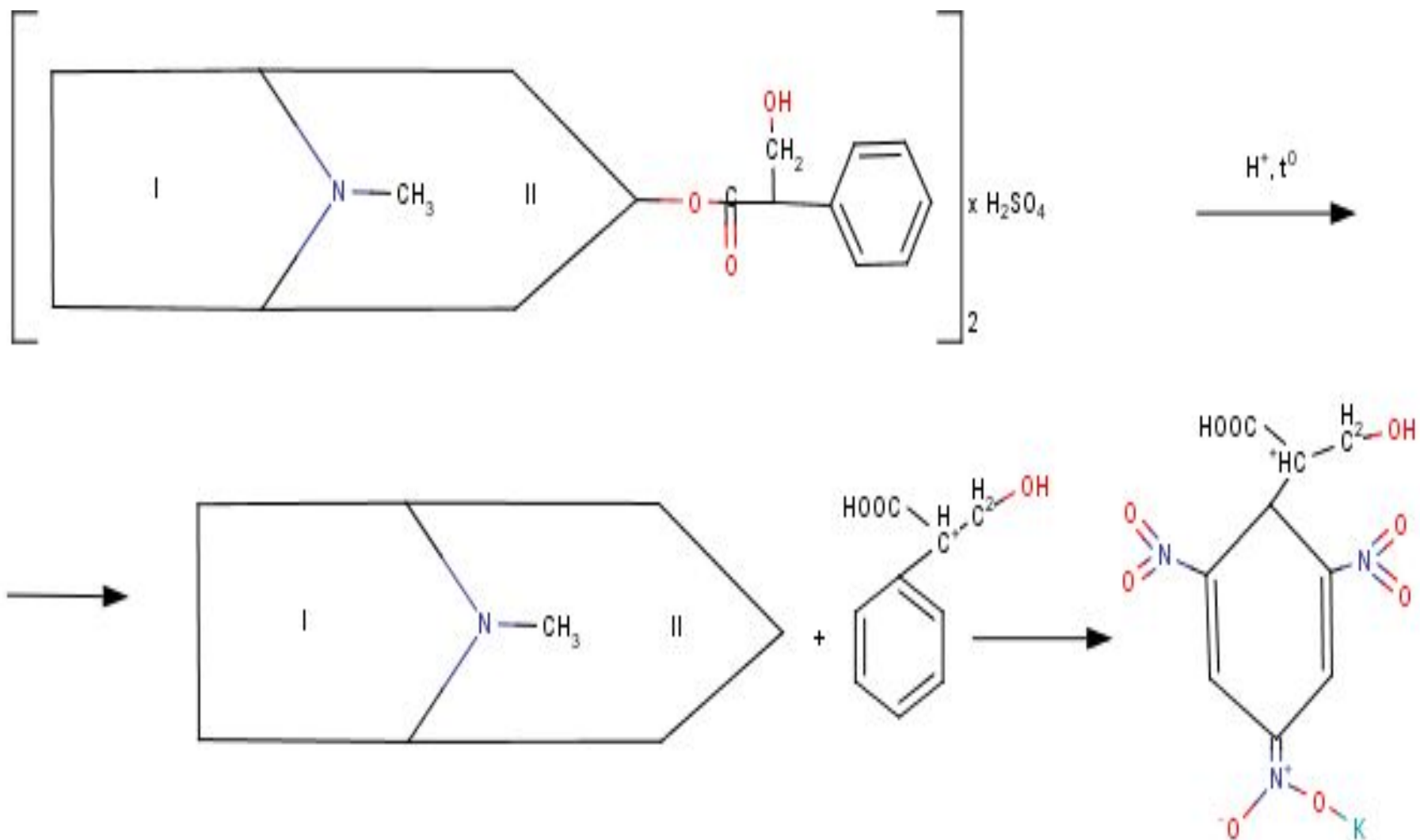
- Легко растворим в воде и спирте, нерастворим в хлороформе и эфире

Подлинность:

- 1. на сульфат – ион



На тропоновую кислоту:



Чистота:

- водные растворы препарата должны быть бесцветными и прозрачными;
- определяется кислотность раствора;
- допускается предельное содержание примесей апоатропина (ангидрида атропина), органические примеси;
- Т пл. = +115-117