



КАРАГАНДИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра фармацевтических дисциплин с курсом химии

Лекция № 9

Производные пурина

Специальность: 5В110300 - «Фармация»

Курс: 4

Лектор: к.х.н. Махмутова А.С.

Караганда 2013

Производные пурина широко распространены в природе и играют важную роль в биологических процессах.

К *производным пурина* относятся:

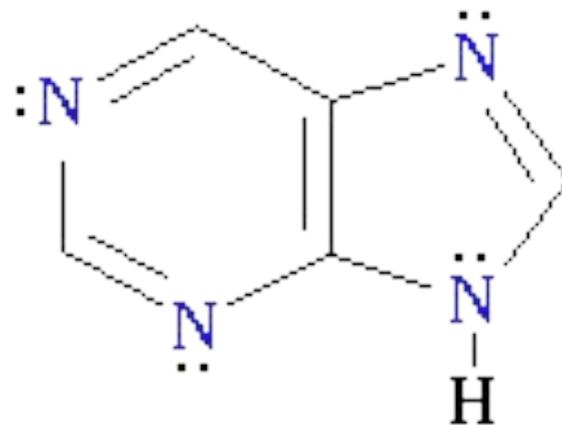
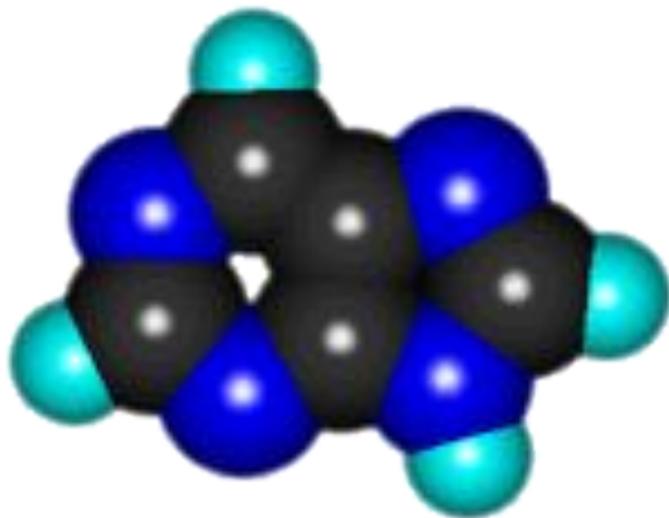
- пуриновые алкалоиды
- нуклеотиды, являющиеся структурными фрагментами нуклеиновых кислот
- антибиотики (нуклеозидные антибиотики)
- витамины.

СОДЕРЖАНИЕ:

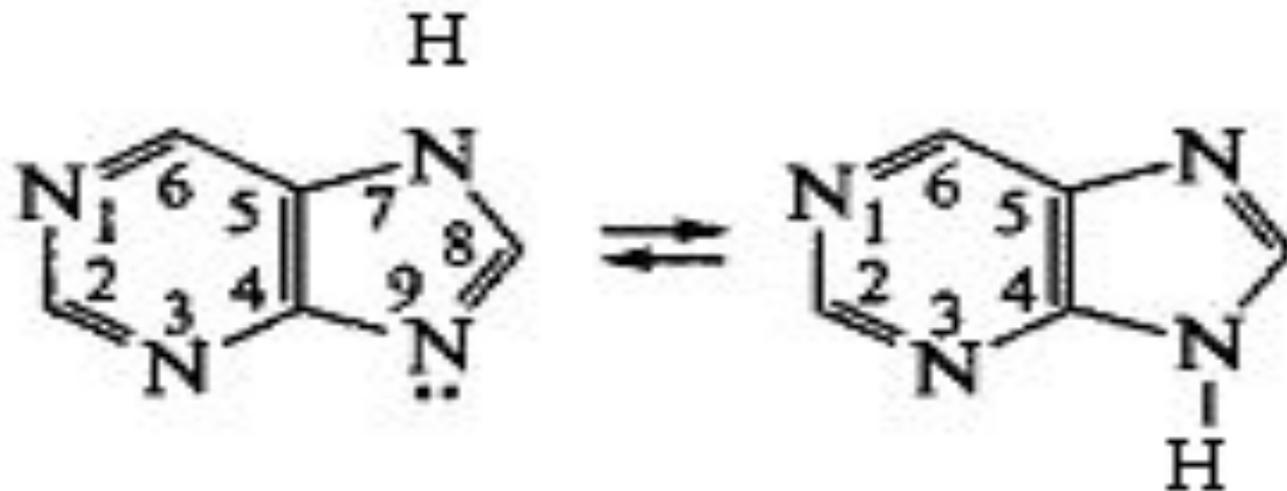
- ⦿ Кофеин – в листьях чая (до 5%)
и зернах кофе (до 1,5%)
- ⦿ Теофиллин – в листьях чая
- ⦿ Теобромин – в бобах какао



Пурин ($C_5H_4N_4$) — гетероароматическая дициклическая конденсированная система, включающая ядро имидазола и пиримидина. Пурин относится к ароматическим соединениям, имеющим плоский α -скелет и сопряженную систему из 8π -электронов двойных связей и пару электронов атома азота, входящего в ядро имидазола.



Для пурина характерна прототропная таутомерия:



ПО ХИМИЧЕСКИМ СВОЙСТВАМ ПУРИН ЯВЛЯЕТСЯ АМФОЛИТОМ: ОБРАЗУЕТ СОЛИ С СИЛЬНЫМИ КИСЛОТАМИ И СО ЩЕЛОЧНЫМИ МЕТАЛЛАМИ (ПО NH-ГРУППЕ ИМИДАЗОЛЬНОГО ФРАГМЕНТА).

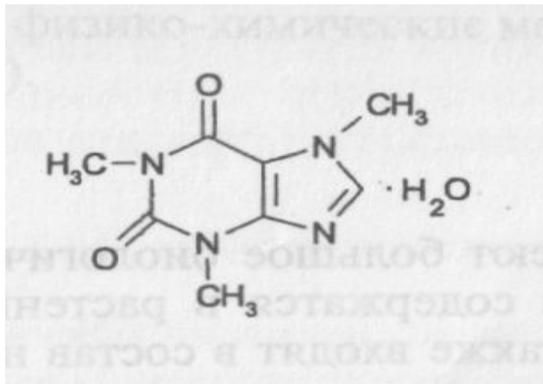
ЛС – производные пурина обладают:

- ✓ стимулирующим действием
- ✓ противоопухолевой
- ✓ противовирусной
- ✓ противоаллергической активностями

Производные ксантина

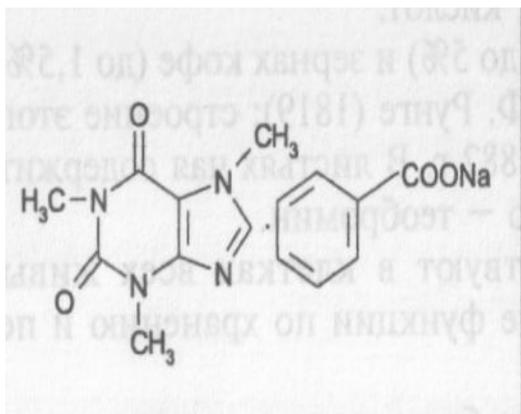
(N-метилзамещенные ксантины, 7Н пурины)

- это пуриновые алкалоиды:



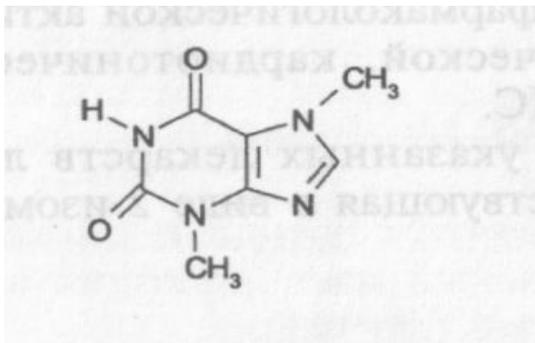
Кофеин

Психостимулятор и стимулятор дыхания. Применяется для повышения психической и физической работоспособности, для удаления сонливости. Порошок; таблетки («Кофетамин») по 0,1 г кофеина и эрготамина тартрата по 0,001 г (1 мг);
Хранение: по списку Б в защищенном от света месте



Кофеин-бензоат натрия

Психостимулирующее средство. Порошок и таблетки по 0,1 и 0,2 г (для взрослых) и по 0,075 г (для детей); 100 % и 20 % растворы в ампулах по 1 и 2 мл и в шприцах-тюбиках по 1 мл.
Хранение: по списку Б в хорошо укупоренной таре в запаянных ампулах



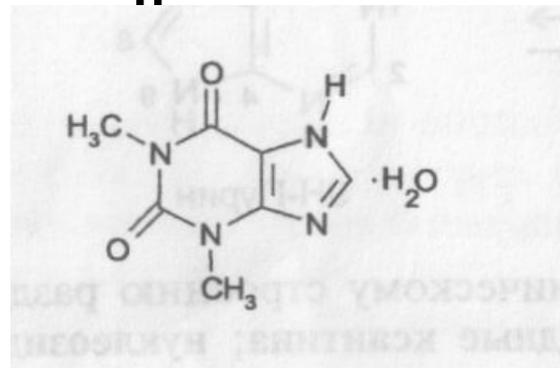
Теоброми

Бронхолитическое средство.

Применяют при не резко выраженных спазмах сосудов головного мозга, при отеках, вследствие сердечной и почечной недостаточности.

Порошок, таблетки по 0,25 г;

Хранение: по списку Б



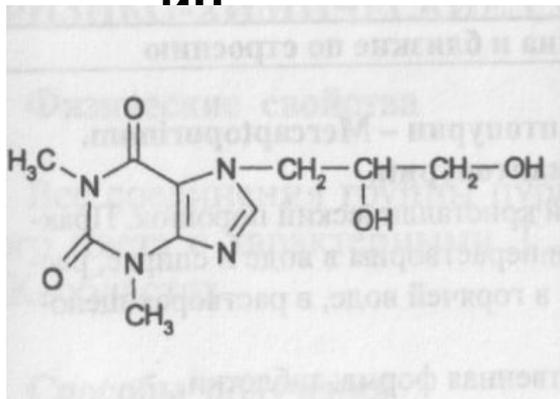
Теофилл

Бронхолитическое средство.

умеренно действующее кардиотоническое и диуретическое средство при застойных явлениях сердечного и почечного происхождения.

Порошок; свечи по 0,2 г

Хранение по списку Б и хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света



Дипрофилл

ИН

Бронхолитическое средство.

Близок по фармакологическому действию к теофиллину и эуфиллину, но менее токсичен.

Порошок; таблетки по 0,2 г; 10% раствор в ампулах по 5 мл; свечи, содержащие по 0,5 г препарата.

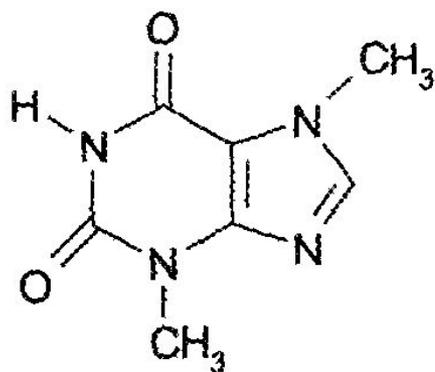
Хранение: по списку Б в прохладном, защищенном от света месте

Кислотно-основные свойства.

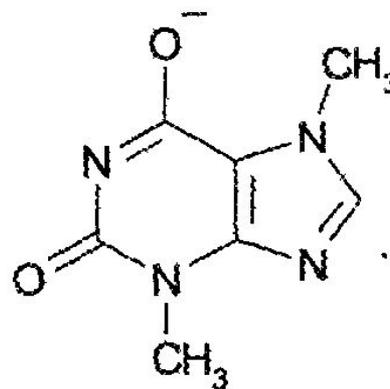
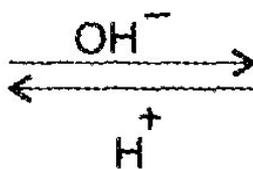
- ✓ В молекуле кофеина отсутствуют центры кислотности, атом N_9 обуславливает слабые основные свойства кофеина ($pK = 0,6$).
- ✓ Кофеин растворим в минеральных кислотах, но устойчивых солей не образует.
- ✓ Как органическое основание взаимодействует с общеалкалоидными реактивами (кроме реактива Марки)
- ✓ при добавлении раствора I_2 осадок образуется только при подкислении;
- ✓ при добавлении реактива Майера ($K[HgI_3]$) осадок не выпадает;
- ✓ при добавлении танина образуется нерастворимая соль белого цвета, которая растворяется в избытке реактива.

Теofilлин и теобромин являются амфотерными соединениями. Их центры кислотности представлены NH группами, причем в теобромине это может быть и гидроксигруппа лактимной формы. Центром основности является пиридиновый атом азота N₉. Основные свойства у препаратов выражены слабо. У теофилина кислотные свойства более выражены, чем у теобромина: теобромин имеет pK = 9,9; теofilлин pK = 8,8. Эти различия используют для определения подлинности препаратов. Так, теобромин растворим в растворе NaOH, а теofilлин растворяется не только в растворе NaOH, но и в растворе NH₃

ТАУТОМЕРНЫЕ ФОРМЫ ТЕОБРОМИНА.

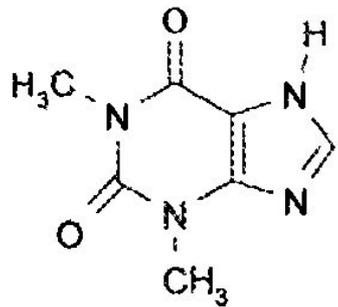


Лактамная форма
теобромина

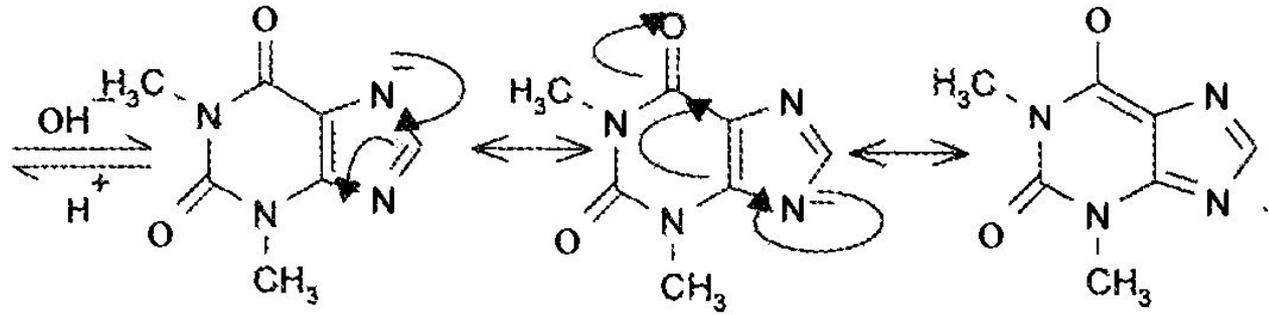


Лактимная форма
теобромина

МЕЗОМЕРНО-СТАБИЛИЗИРОВАННЫЙ АНИОН ТЕОФИЛЛИНА.



Лактамная форма

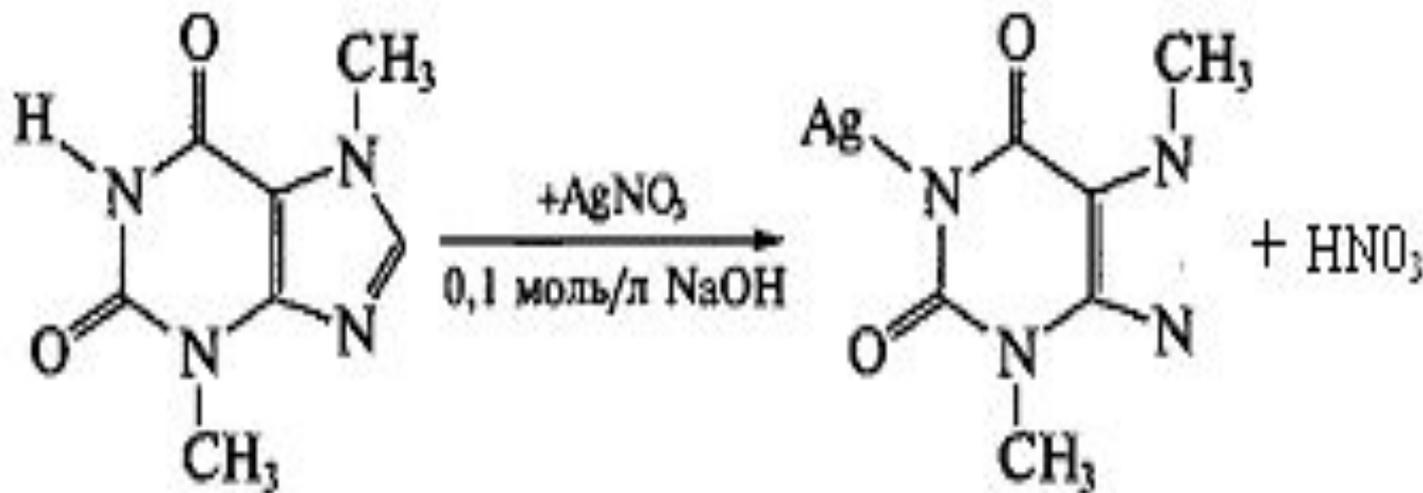


Мезомерно стабилизированный анион (лактимная форма)

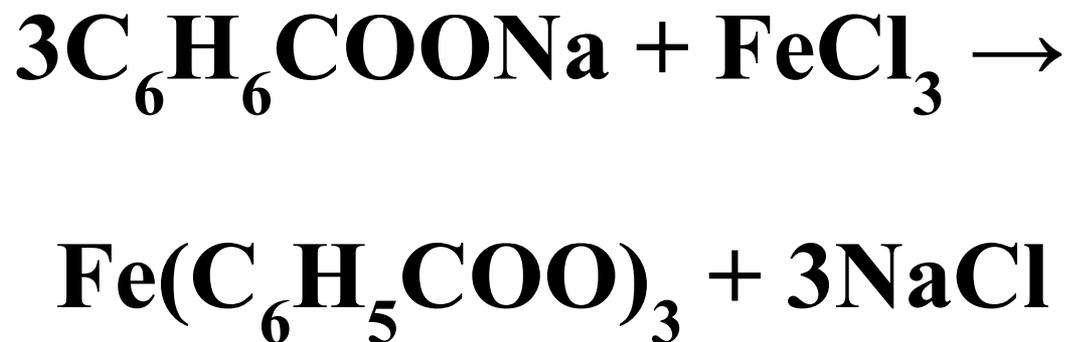
КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ.

- ⊙ Для идентификации ЛС используют реакции с ионами тяжелых металлов (Ag, Co, Cu, Fe) с образованием нерастворимых солей.
- ⊙ С солями меди () образуются характерные синие осадки.
- ⊙ С ионом кобальта (II) теофиллин образует нерастворимые соли серо-голубого цвета:
- ⊙ Теобромин с ионом кобальта (II) дает нерастворимые соли розового цвета.

Теобромин при взаимодействии с нитратом серебра получают соли, нерастворимые в аммиаке и растворимые в азотной кислоте (поэтому необходимо добавление эквивалентного количества щелочи):



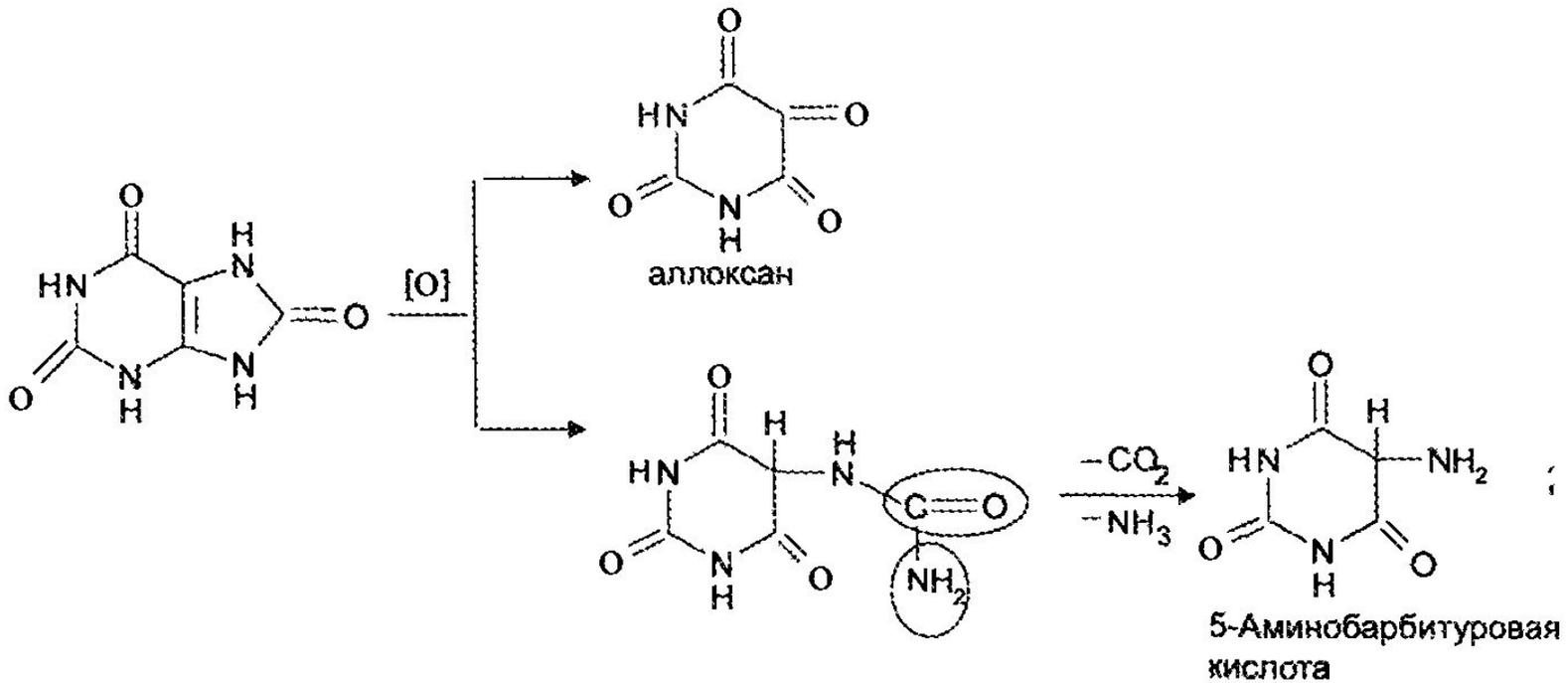
Для определения подлинности кофеин бензоата натрия используют реакцию бензоата натрия с хлоридом железа, в результате которой образуется осадок темно бурого цвета:



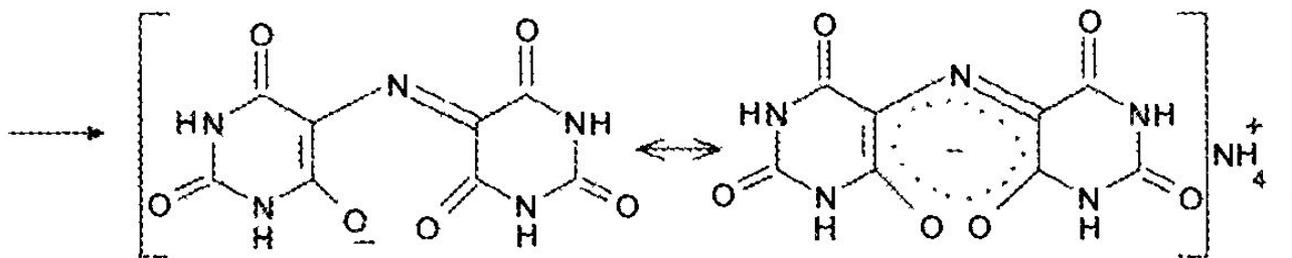
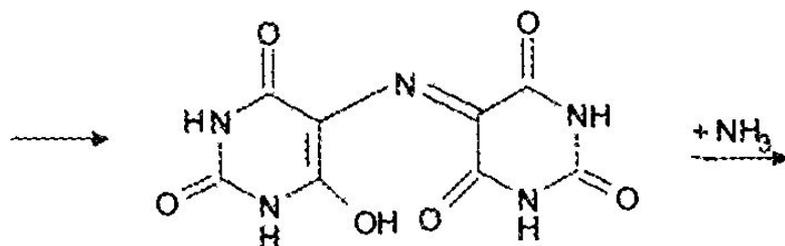
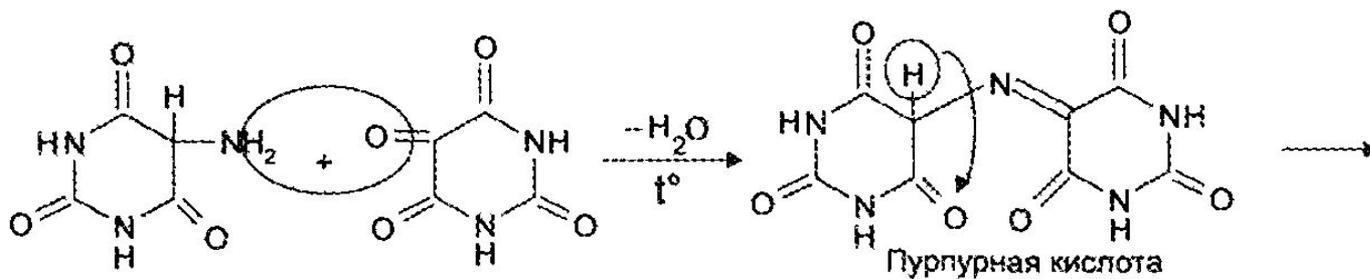
ОКИСЛИТЕЛЬНО- ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА.

Общегрупповой реакцией для обнаружения производных ксантина является Мурексидная проба. Продукт окисления при взаимодействии с аммиаком образует аммониевую соль пурпуровой кислоты (пурпурат аммония), называемую мурексидом, темно-красного цвета. Калиевая соль пурпурной кислоты имеет сине-фиолетовую окраску.

МУРЕКСИДНАЯ ПРОБА НА ПРИМЕРЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ.



ПРОДОЛЖЕНИЕ.



Мурекид (аммонийная соль пурпуровой кислоты)

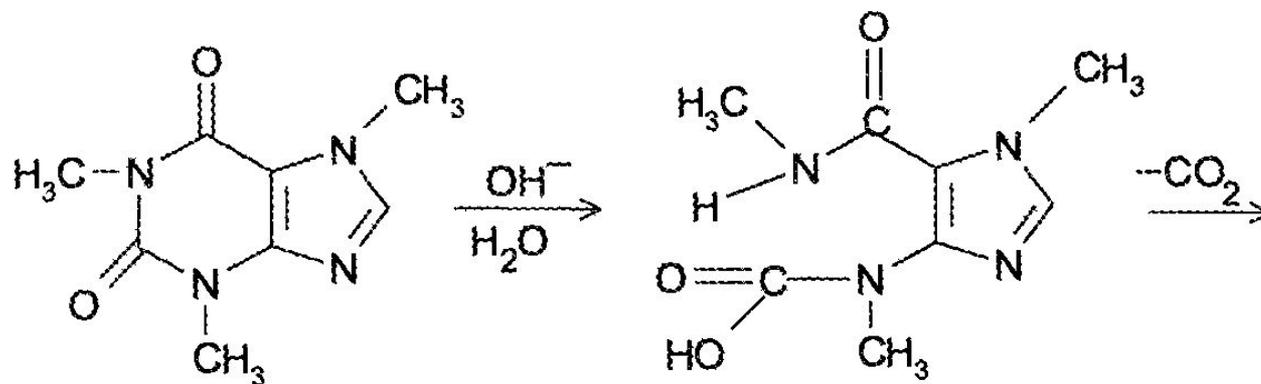
Образование азокрасителей.

Теofilлин при нагревании с 30% раствором NaOH в тигле образует теofilлидин. При добавлении соли диазония проходит реакция азосочетания, продуктом которой является красный азокраситель.

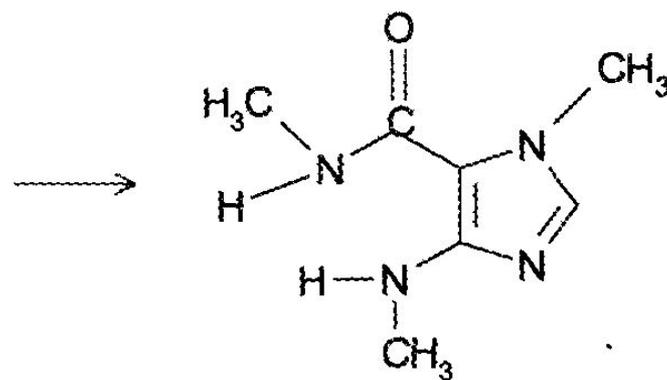
ЧАСТНЫЕ РЕАКЦИИ.

Для определения подлинности теofilлина проводят реакцию с 2,6-дихлорхинонхлоримидом при pH 8,8 (боратный буфер).

ОБРАЗОВАНИЯ НЕАКТИВНОГО КОФЕИДИНА. ПРОЦЕСС РАЗРУШЕНИЯ КОФЕИНА В ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЕ.



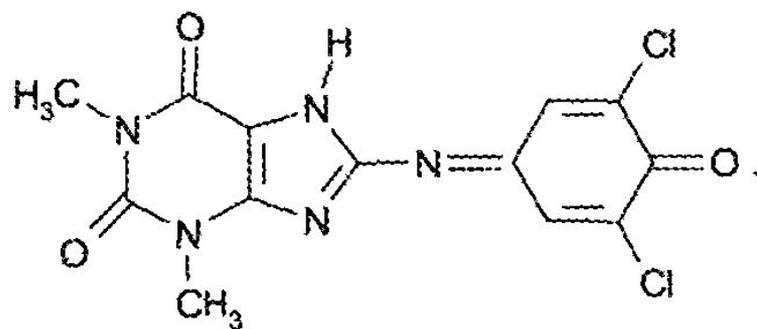
Кофеидинкарбоновая
кислота



Кофеидин

РЕАКЦИЯ ТЕОФИЛЛИНА С ДИХЛОРХИНОНХЛОРИМИДОМ.

Теofilлин образует с 2,6-дихлорхинонхлоримидом в боратном буферном растворе (рН 8,5) мероцианиновый краситель интенсивно-голубого цвета:

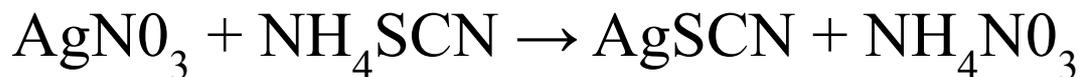


КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ.

Метод кислотно-основного титрования в неводном растворителе (ДМФА). Титрантом является спиртовой или спиртобензольный раствор NaOH или CH_3ONa . ЛВ образуют соответствующие натриевые соли.

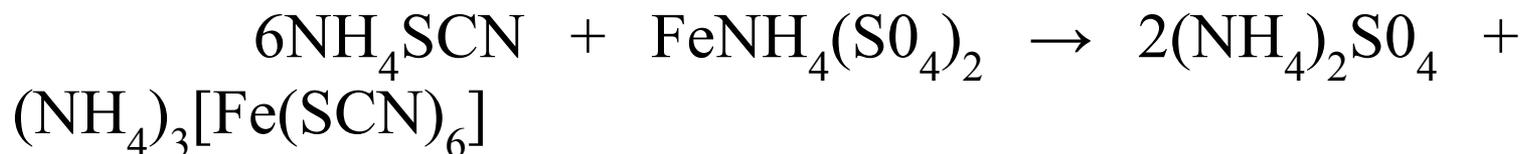
АРГЕНТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД.

- Теофиллин и теобромин растворяют в кипящей воде, добавляют избыток титранта — раствора AgNO_3 . Образующаяся соль растворима в HNO_3 , которая выделяется в ходе реакции. HNO_3 титруют раствором щелочи. Индикатор — феноловый красный.
- Осадок серебряной соли отфильтровывают и в аликвоте фильтрата определяют избыток AgNO_3 :



белый осадок

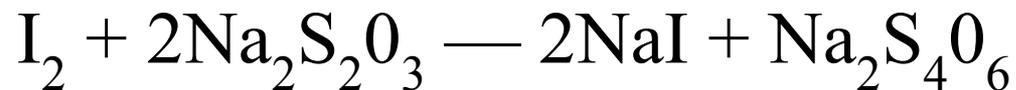
- Далее избыток роданистого аммония оттитровывают раствором железоаммонийных квасцов:



комплекс красного цвета

МЕТОД ЙОДОМЕТРИИ

Его используют для определения кофеина. Растворенный в воде кофеин-бензоат натрия титруют 0,1 моль/л раствором I_2 . Йодид кофеина осаждают, осадок отделяют фильтрованием, в аликвотной части фильтрата определяют избыток титранта с помощью 0,1 моль/л раствора тиосульфата натрия, используя крахмал в качестве индикатора:



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**