

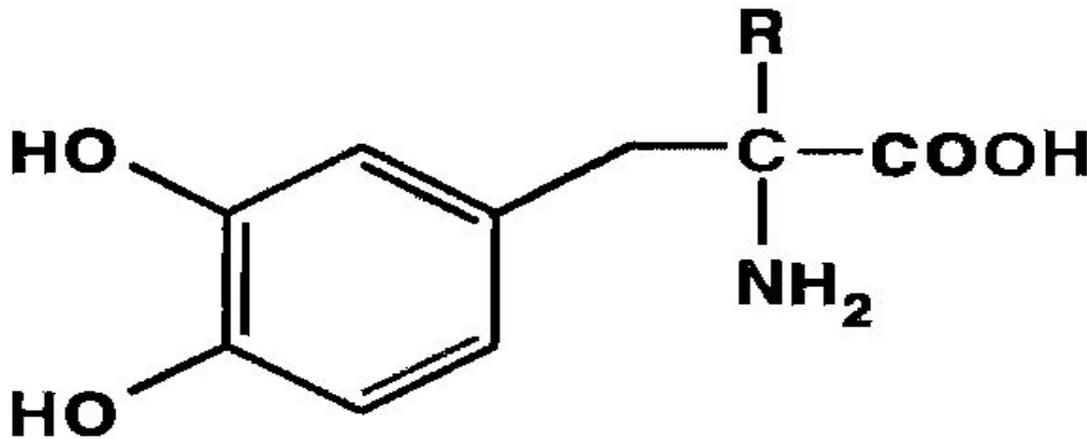
Производные лизергиновой кислоты

План лекции

- 1. Производные оксифенилаллифатических аминокислот.
- 2. Получение.
- 3. Свойства и методы анализа производных лизергиновой кислоты.
- 4. Условия хранения и применение препаратов в медицине.

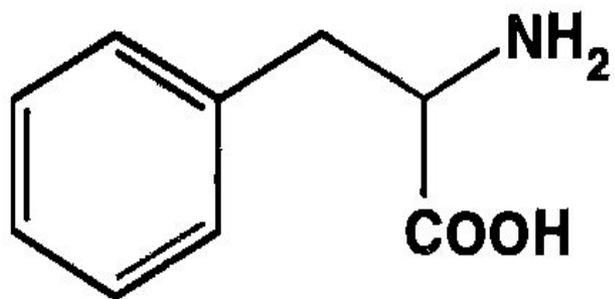
1. Производные оксифенилалифатических аминокислот.

- По химическому строению эта группа лекарственных веществ очень сходна с эpineфрином и норэpineфрином. Общая формула:

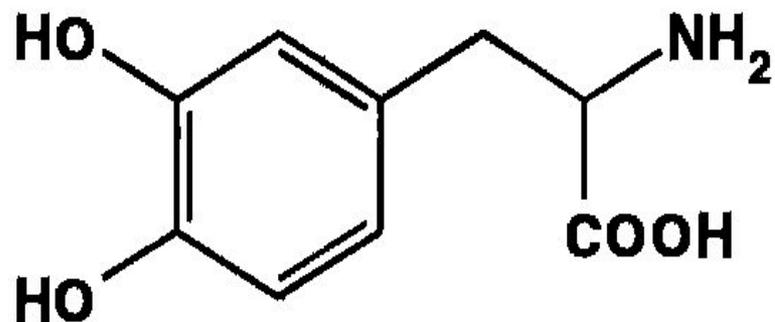


Производные лизергиновой КИСЛОТЫ

- Леводопа (ДОФА или ДОПА) – это биогенное вещество, которое в организме образуется из тирозина и является предшественником дофамина.
- Для применения в качестве лекарственного вещества леводопу и метилдопу получают микробиологическим синтезом. Источником получения леводопы могут служить L - тирозин или L – фенилаланин, который подвергают ферментативному гидроксигированию:



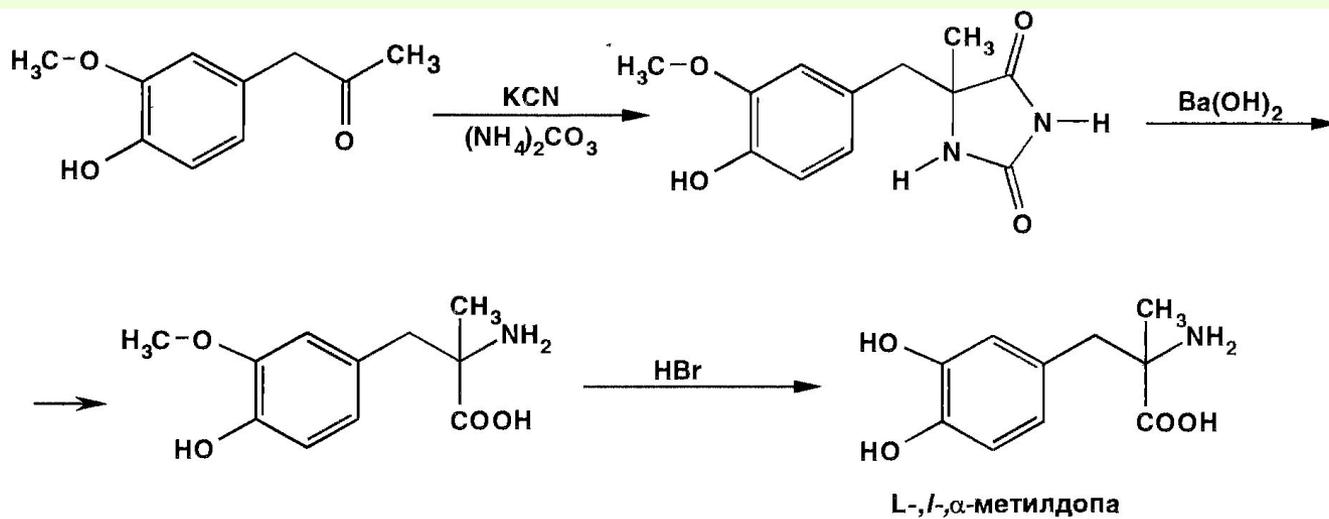
L-фенилаланин



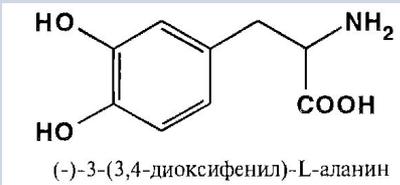
леводопа

2. Получение.

- Метилдопу синтезируют из (м - метокси – п – гидроксифенил) ацетона через соответствующий гидантоин с последующим разделением оптических изомеров и гидролизом:



3. Свойства леводопы и метилдофы

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Леводопа	 <p>Chemical structure of (-)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanine. It consists of a benzene ring with hydroxyl groups at the 3 and 4 positions, attached to a propyl chain. The terminal carbon of the propyl chain is bonded to an amino group (NH₂) and a carboxyl group (COOH).</p> <chem>N[C@@H](C(=O)O)CCc1ccc(O)c(O)c1</chem> <p>(-)-3-(3,4-диоксифенил)-L-аланин</p>	Белый ил почти белый порошок без запаха. Удельное вращение от –160 до -167 ⁰ (2% - ный раствор в хлороводородной кислоте)
Метилдопа (метилдофа)	 <p>Chemical structure of (-)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methyl-L-alanine. It is similar to L-dopa but has a methyl group (CH₃) attached to the alpha carbon of the propyl chain, along with the amino group (NH₂) and carboxyl group (COOH).</p> <chem>C[C@@H](C(=O)O)NCCc1ccc(O)c(O)c1</chem> <p>(-)-3-(3,4-диоксифенил)-2-метилаланин</p>	Белый или желтовато-белый порошок без запаха. Удельное вращение от -25 до -28 ⁰ (в растворе хлорида алюминия с концентрацией 44 мг/мл).

3. Свойства и методы анализа производных лизергиновой кислоты.

- Леводопа растворим в воде (1:300) и мало - в этаноле, а метилдопа мало растворим в воде и этаноле, оба практически нерастворимы в эфире и хлороформе. Много общего у них в испытаниях подлинности, которая сожжет быть подтверждена ИК – спектром путем сопоставления его с соответствующим стандартным образцом или спектром сравнения. Отличить друг от друга леводопу и метилдопу можно по величине удельного вращения.

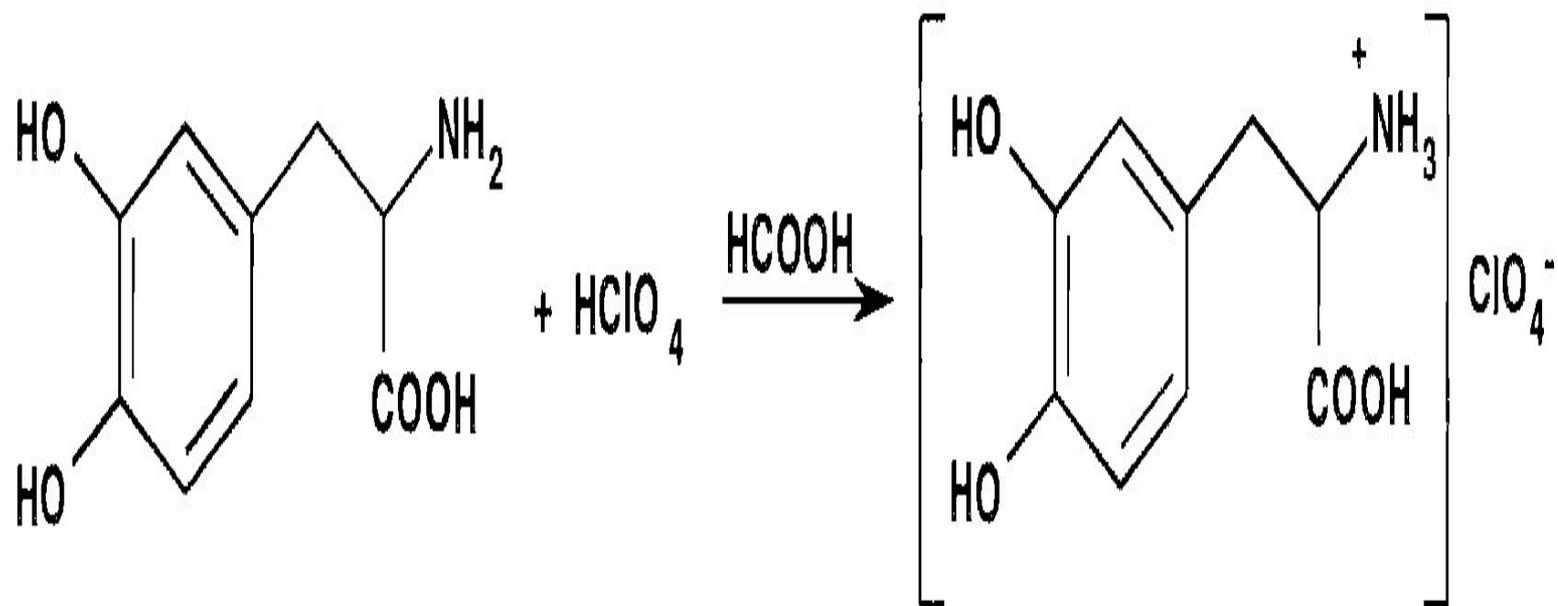
Свойства и методы анализа производных лизергиновой кислоты.

- Общим реактивом на водные растворы леводопы и метилдопы является 4-нитробензилхлорид, под действием которого в присутствии пиридина образуются окрашенные в фиолетовый (леводопа) или оранжевый (метилдопа) цвет растворы. У леводопы окраска при кипячении переходит в бледно – желтую, а после добавления раствора карбоната натрия – вновь в фиолетовую. Леводопа и метилдопа благодаря наличию в молекуле фенольных гидроксиллов дают положительную реакцию с хлоридом железа (III). Появляется зеленое окрашивание, переходящее в сине – фиолетовое после добавления небольшого количества гексаметилентетрамина. Если вместо него добавить избыток раствора аммиака, окраска изменяется в пурпурную, а от избытка гидроксида натрия (5М) – в красную. Для идентификации метилдопы его добавляют к 1% -ному раствору нитрита натрия, подкисленного хлороводородной кислотой. Появляется желто – оранжевое окрашивание, переходящее при добавлении раствора гидроксида натрия в темно – красное.

Свойства и методы анализа производных лизергиновой кислоты.

- При испытании на чистоту метилдопу контролируют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя смесь ледяной уксусной кислоты и диоксана (метилдопа), а при определении леводопы еще добавляют безводную муравьиную кислоту. В качестве титранта в обоих случаях используют хлорную кислоту. В эквивалентной точке образуются хлораты, например, леводопы:

Свойства и методы анализа производных лизергиновой кислоты.



4. Условия хранения и применение препаратов в медицине.

- Хранят метилдопу и леводопу по списку Б в плотно закупоренной таре, переходящей от действия света, а леводопу – в прохладном темном месте, вдали от прямого света. Леводопу применяют при болезни Паркинсона и паркинсонизме различной этиологии в виде таблеток по 0,25г, постепенно повышая дозу до 3,0 – 5,0г в сутки. Метилдопу назначают в качестве гипотензивного средства. Применяют внутрь по 0,25-0,5г в сутки, постепенно повышая дозу до 2,0г.

Контрольные вопросы (обратная связь):

- Каково строение производных лизергиновой кислоты.
- Укажите препараты лизергиновой кислоты, их свойства, применение в медицине и методы анализа.
- В каких лекарственных формах возможно применение данных препаратов.

•Спасибо за внимание!