

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Фармацевтический колледж

Лекция № 8 (часть 1)

Тема: Производные пурина

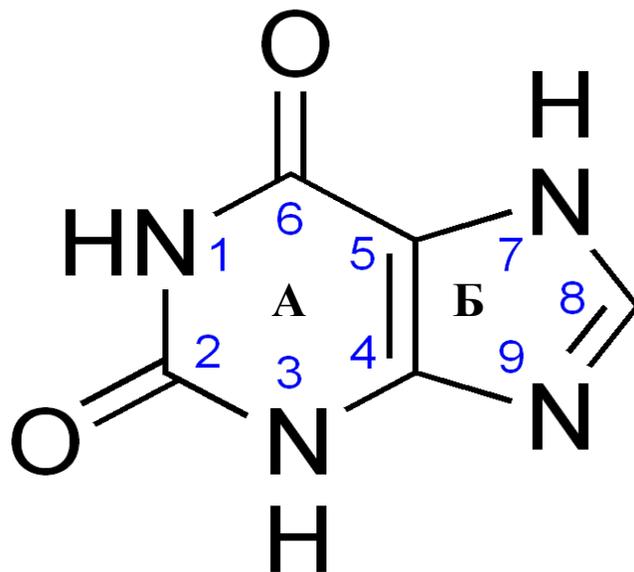
Лектор: преподаватель высшей
квалификационной категории Ростовцева Л.В.

План лекции:

- 1) Понятие о производных пурина
- 2) Кофеин
- 3) Кофеин-бензоат натрия

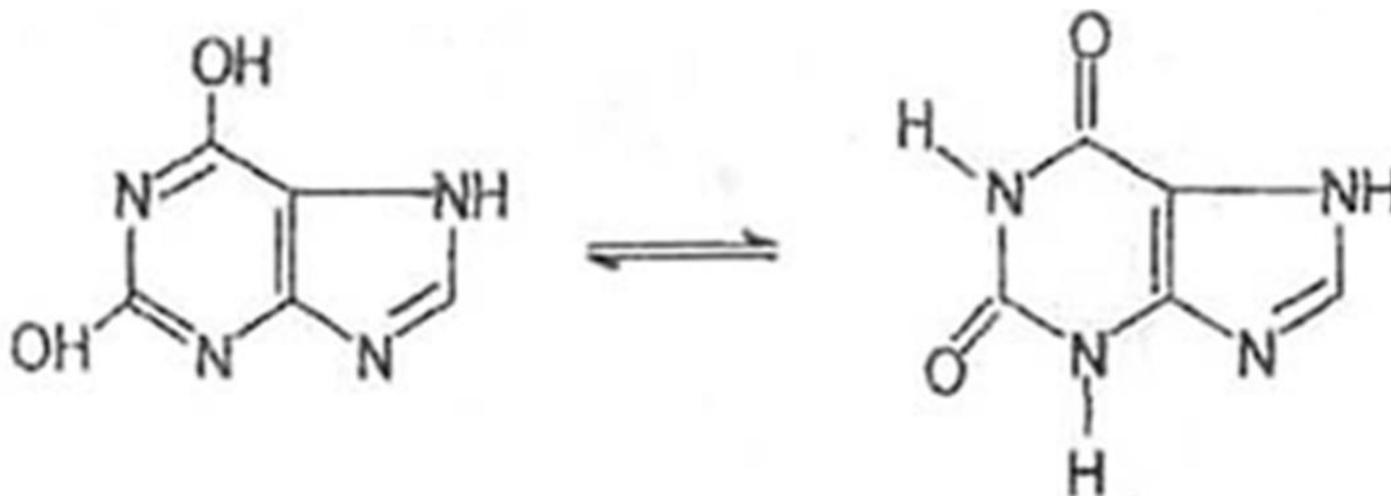
1. Понятие о производных пурина

Пурин представляет собой бициклическую систему, состоящую из двух колец (А – пиримидин, В – имидазол)

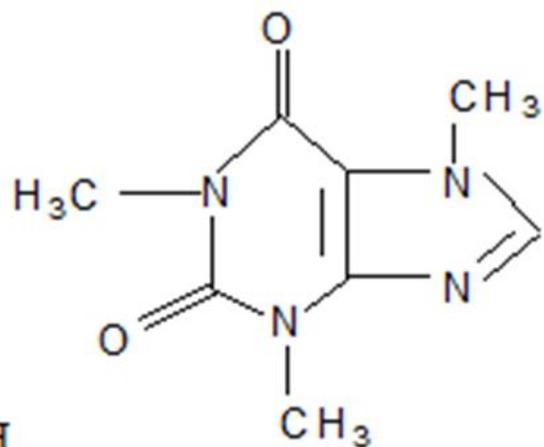


Пуриновая система носит ароматический характер. Сам пурин устойчив к действию окислителей, обладает амфотерными свойствами, образует соли как с кислотами, так и со щелочами.

Гидроксилированное производное пурина носит название **ксантина**, который может существовать как в енольной, так и в кетонной формах:



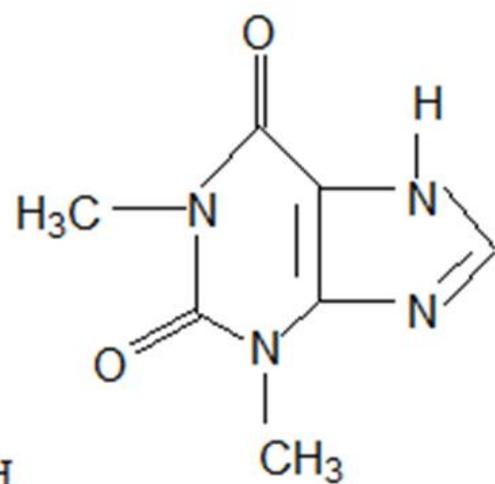
Для медицины имеют интерес **производные ксантина: кофеин, теofilлин, теобромин.**



* H₂O

КОФЕИН

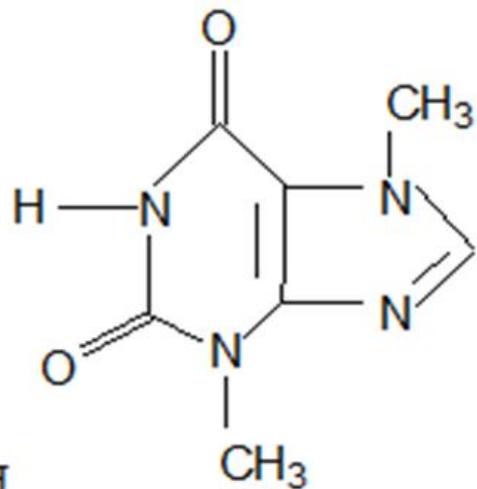
1,3,7 - триметилксантин



* H₂O

ТЕОФИЛЛИН

1,3 - диметилксантин



ТЕОБРОМИН

3,7 - диметилксантин

Описание. Белые кристаллические вещества, плохо растворимы в холодной воде. Кофеин и теofilлин хорошо растворимы в горячей воде теofilлин и теобромин растворимы в растворах щелочей и кислот.

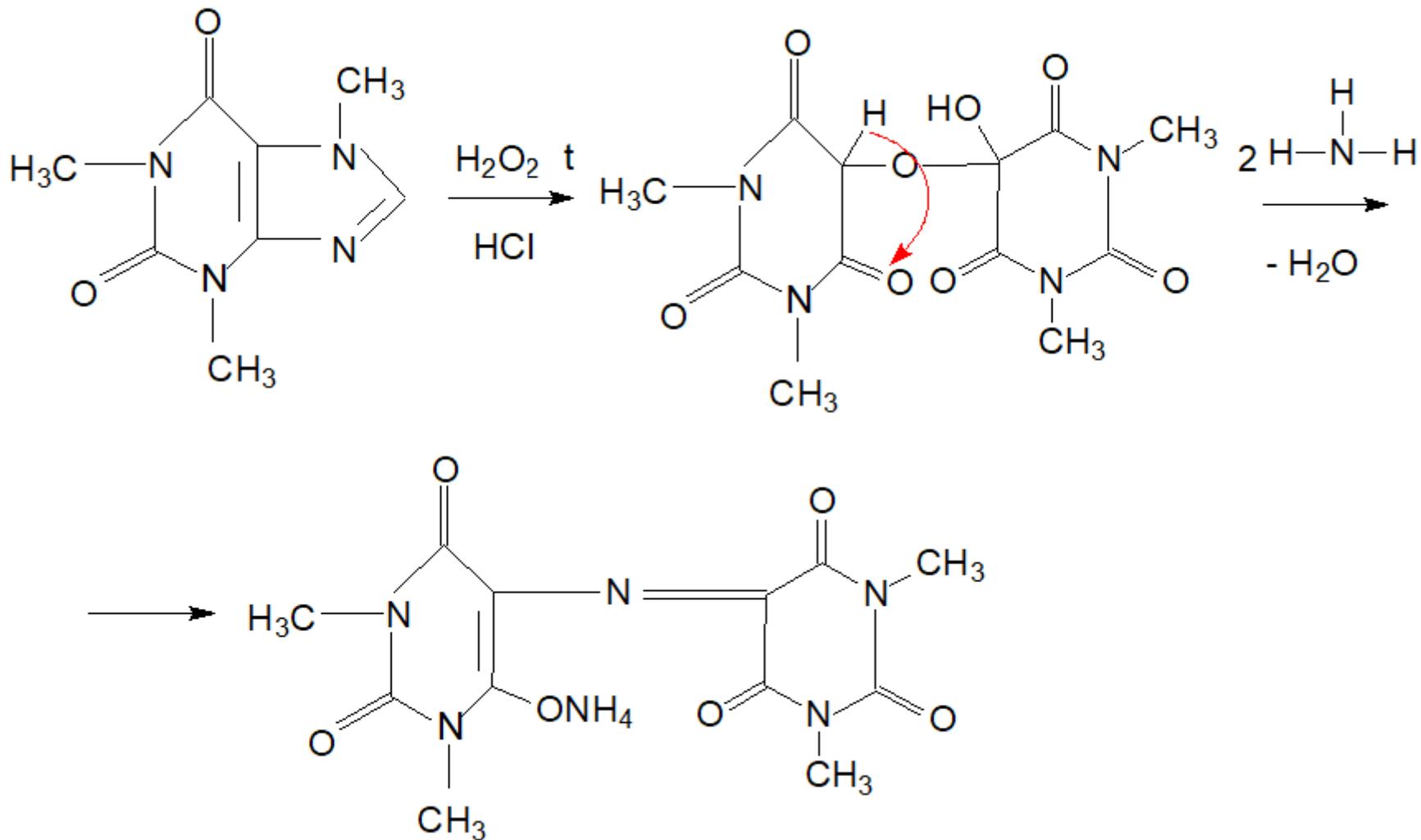
По химическим свойствам кофеин является очень слабым основанием, основные свойства проявляет атом азота в 9 - положении.

Теofilлин и теобромин проявляют амфотерные свойства. Основные свойства проявляются за счет азота в 9-положении, а кислотные свойства обусловлены водородом имидной группы.

Общая реакция на производные пурина - **мурексидная проба:** вещество, содержащее пуриновый цикл, нагревают с окислителем (бромной водой, пероксидом водорода, азотной кислотой), затем обрабатывают раствором аммиака - появляется малиновое окрашивание, обусловленная образованием аммониевой соли пурпуровой кислоты (мурексида).

Если вместо аммиака применить гидроксид калия, то калиевая соль пурпуровой кислоты будет окрашена в сине-фиолетовый цвет.

Реакция является фармакопейной.



Аммониевая соль пурпуровой кислоты
(мурексид)

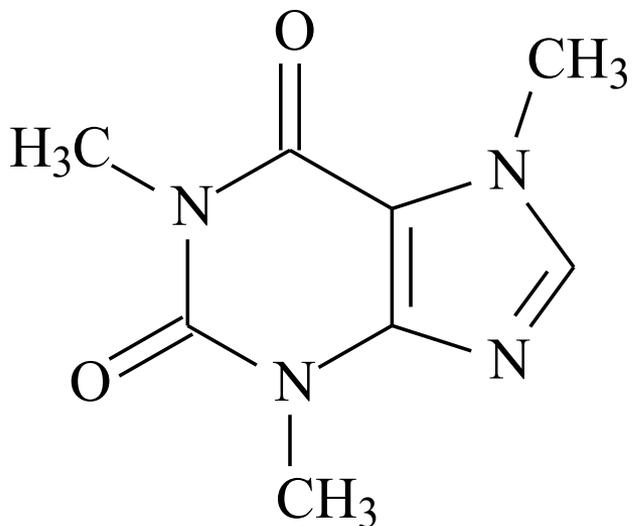
Кофеин
Coffeinum

ФС.2.1.0116

Взамен ФС.2.1.0116.18

1,3,7-Триметил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-дион

1,3,7-триметилксантин



C₈H₁₀N₄O₂

М.м. 194,19

Описание. Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется.

Растворимость. Легко растворим в горячей воде и хлороформе, умеренно (медленно) растворим в воде, мало

Идентификация

1. *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца кофеина.

2. *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

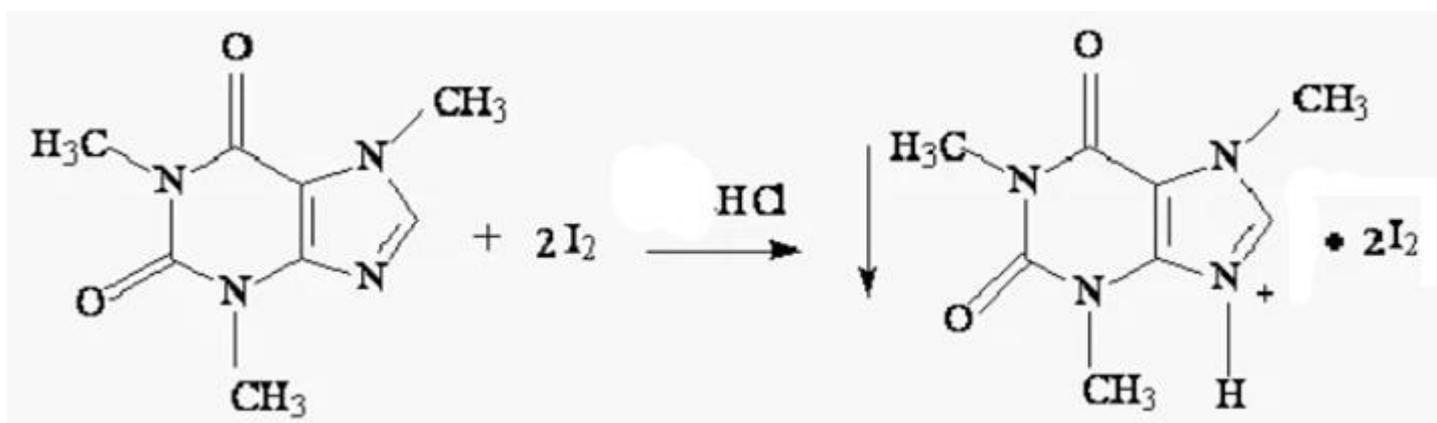
Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 300 нм должен иметь максимум при 273 нм.

Качественные реакции

1. **Общая на производные пурина – мурексидная проба** (фармакопейная)

В фарфоровую чашку помещают 10 мг субстанции, прибавляют 0,5 мл водорода пероксида, 0,5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 0,1 мл раствора аммиака; должно появиться красно-фиолетовое окрашивание.

2. На третичный азот - реакция характерная на кофеин. С раствором J_2 в кислой среде образует бурый осадок периодида кофеина (*фармакопейная*):



Растворяют 50 мг субстанции в 5 мл горячей воды, охлаждают, прибавляют 0,2 мл раствора йода 0,1 М; не должно появиться ни помутнения, ни осадка. При прибавлении нескольких капель хлористоводородной кислоты разведённой 8,3 % должен образоваться коричневый осадок, растворимый в натрия гидроксида растворе 2 М.

3. С раствором танина образует белый осадок, растворимый в избытке танина.

Количественное определение

Кислотно-основное титрование в неводных средах

(фармакопейный)

Методика: растворяют 0,15 г (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы, в 2 мл хлороформа, прибавляют 40 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в метаноле.

Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 19,42 мг кофеина безводного $C_8H_{10}N_4O_2$.

Хранение

В герметично укупоренной упаковке.

Применение

Кофеин — алкалоид, содержащийся в листьях чая (около 2%), семенах кофе (1–2%) и орехах кола, получают также синтетически.

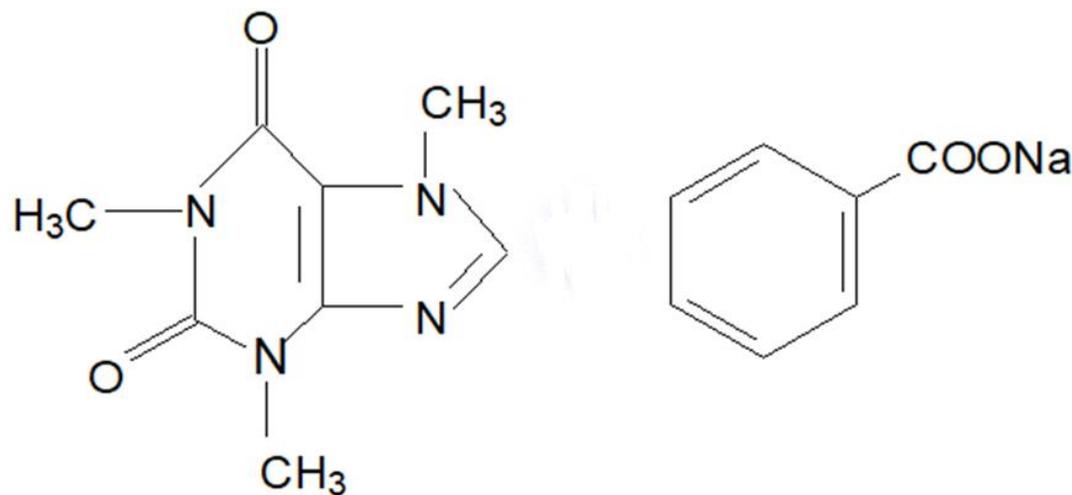
Кофеин является стимулятором центральной нервной системы, оказывает тонизирующее действие. Обладает некоторым мочегонным действием.

Кофеин входит в состав комбинированных препаратов: Пенталгин, Аскофен – П и др.

Кофеин-бензоат натрия
Coffeinum-natrii benzoas

ФС.2.1.0117
Взамен ФС.2.1.0117.18

1,3,7-Триметил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-дион — бензоат натрия (1/2)



C₈H₁₀N₄O₂ М.м. 194,19

C₇H₅NaO₂ М.м.144,10

Описание. Белый кристаллический порошок. Гигроскопичен.
Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в ледяной уксусной кислоте, умеренно растворим в спирте 95 %.

Идентификация

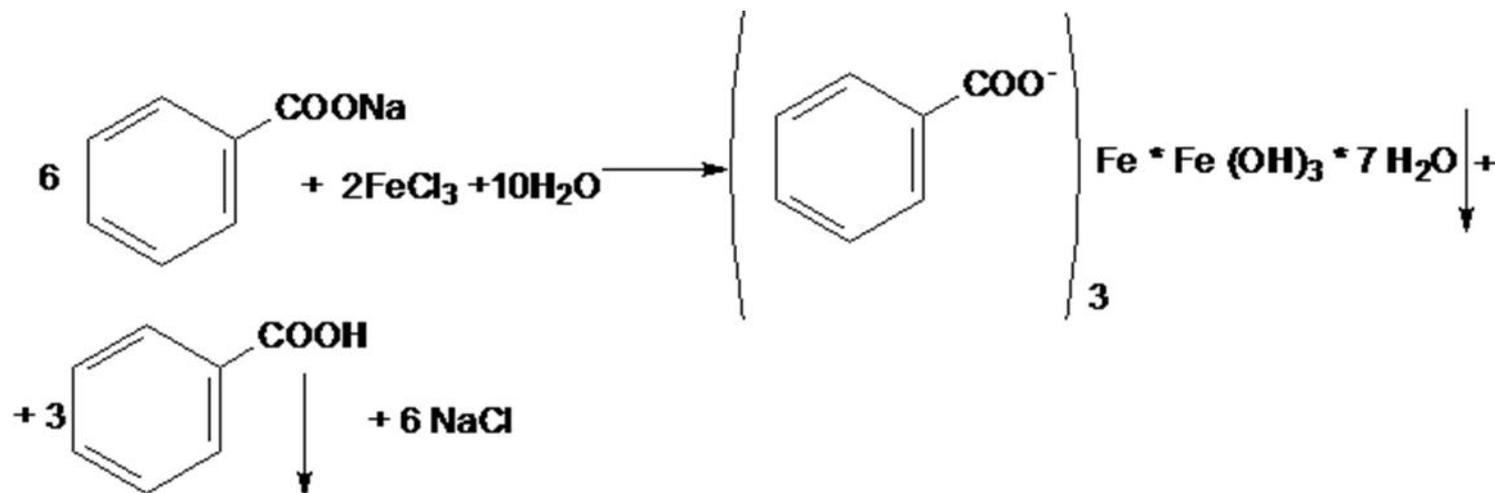
1. ИК-спектрометрия (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр остатка субстанции, полученного в испытании «Идентификация» в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца кофеина.

Качественные реакции (реакции подлинности)

1. Определение температуры плавления

Растворяют 0,5 г субстанции в 3 мл воды, добавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 10 %, 10 мл хлороформа и взбалтывают в течение 2 мин. Хлороформный раствор фильтруют через фильтр с натрия сульфатом безводным и выпаривают хлороформ на водяной бане. Остаток после высушивания до постоянной массы при 80° С имеет температуру плавления 234 – 237° С.

2. Характерная реакцию на бензоаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»): с раствором хлорида железа (III) образуется розовато-желтый осадок, растворимый в эфире



3. На катион натрия характерная реакция Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»): соль натрия, смоченная хлористоводородной кислотой 25 % и внесённая в бесцветное пламя, окрашивает его в жёлтый цвет.

Количественное определение

1. Титрование в неводных средах (*фармакопейный*)

Натрия бензоат

- растворитель - смесь уксусный ангидрид – уксусная кислота безводная 6:1;
- титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты в метаноле;
- первая точка эквивалентности определяется потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты в метаноле соответствует 14,41 мг натрия бензоата $C_7H_5NaO_2$.

Кофеин

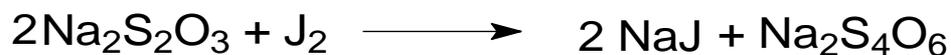
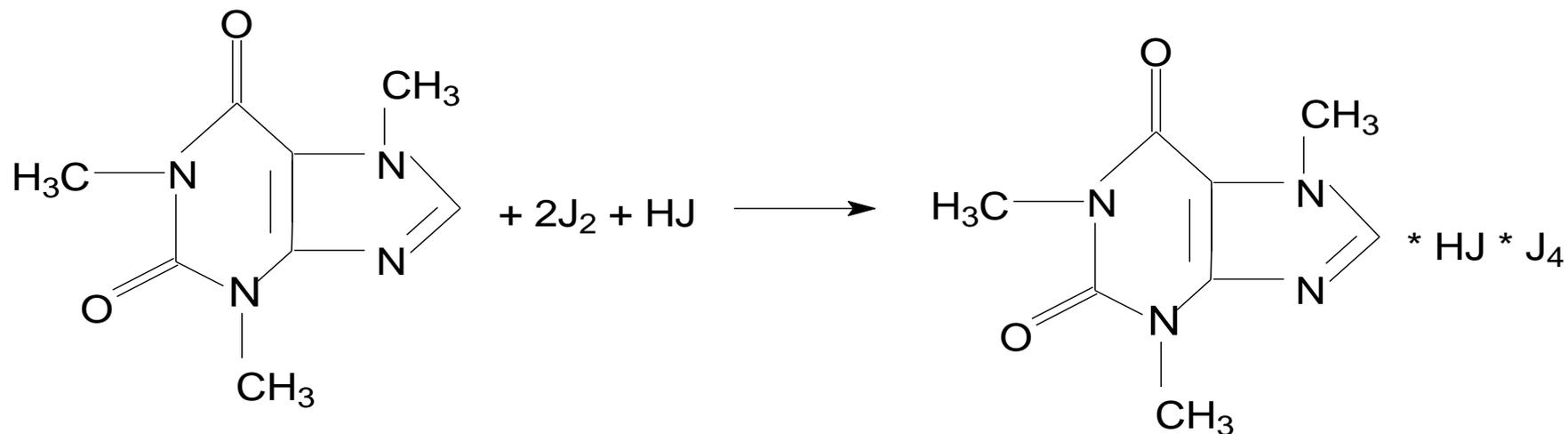
Продолжают титрование от первой до второй точки эквивалентности, определяемой потенциометрически.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты в метаноле соответствует 19,42 мг кофеина $C_8H_{10}N_4O_2$.

2. Метод йодометрии обратное титрование. Кофеин.

Навеску растворяют в горячей воде, охлаждают, прибавляют раствор HCl и определенный объем раствора J_2 0,1 М. Образовавшийся осадок отфильтровывают и в определенной порции фильтрата избыток йода J_2 титруют раствором натрия тиосульфата 0,1 М (индикатор - раствор крахмала).

Содержание кофеина должно быть не менее 38 % и не более 42 %.

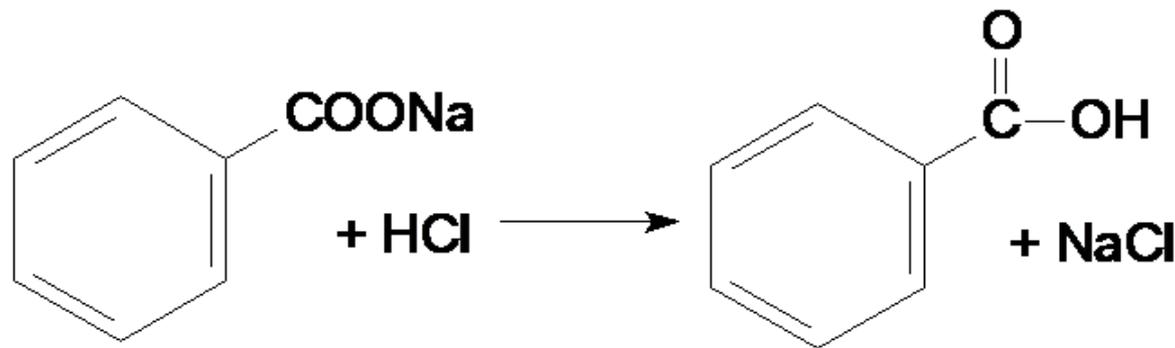


Метод ацидиметрии. Определение натрия бензоата.

- титрант - HCl 0,1 M;
- добавляют эфир для растворения образующейся бензойной кислоты;
- индикатор смешанный - метиленовая синь + метиловый оранжевый;
- титруют до фиолетового окрашивания водного слоя

Можно использовать индикатор метиловый оранжевый, в этом случае титруют до появления розового окрашивания водного слоя.

Содержание натрия бензоата должно быть не менее 58 % и не более 62%.



При внутриаптечном контроле - метод ацидиметрии по натрия бензоату (в этом случае используют титр условный).

Кофеин-бензоат натрия – медицинский препарат, оказывающий стимулирующее влияние на нервную систему человека, назначается для лечения мигрени, устранения сонливости, повышения артериального давления и умственной способности.

