

МЕББМ «ҚАЗАҚСТАН-РЕСЕЙ
МЕДИЦИНАЛЫҚ
УНИВЕРСИТЕТІ»
Фармация курсы



НУО «КАЗАХСТАНСКО -
РОССИЙСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
Курс фармации

Реферат
по предмету «Фармацевтическая химия»
на тему: «Производные индола»

Подготовили:
Куанышбай Нурбол
Группа 402 «А»
Факультет фармацевтический
Проверил профессор, Тегисбаев Е.Т.

Алматы 2016

План:

- I. Введение
- II. Индол – структурная основа целого ряда препаратов
- III. группы серотонина (серотонина адипинат, индометацин, суматриптана сукцинат, трописетрон)
- IV. производных иохимбана (резерпин)
- V. производных карбазола (винпоцетин)
- VI. производных лизергиновой кислоты (эргометрина малеат, эрготамина гидротартрат, бромокрептин).
- VII. Список использованной литературы

Введение

Химия индола обязана началом своего развития интенсивному изучению индиго, вещества, известного задолго до возникновения органической химии как науки. Одежда мумий древних египтян была окрашена индиго; ранние санскритские письма указывают на применение этой краски восточными народами; Плиний упоминает об индиго как о краске, высоко ценимой у римлян. Индиго сыграло важную роль в открытии торговых путей между Европой и Восточной Индией в XVI в.

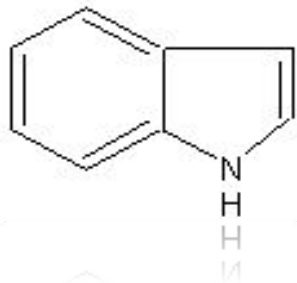
В 1841 г. Эрдман и Лоран окислили индиго в изатин азотной кислотой. В 1866 г. Байер и Кноп восстановили изатин в диоксиндол и оксиндол; позднее в том же году Байер успешно осуществил последнюю стадию расщепления индиго в родоначальное соединение – индол, - проведя пиролитическое восстановление оксиндола цинковой пылью. Байер ещё до этого постулировал существование указанного родоначального соединения и назвал его индолом.

Начиная с 1866 г. и до первого десятилетия двадцатого века химия индола занимала видное место в исследованиях многочисленных лабораторий. Затем, когда большое значение начали приобретать другие красители, интерес к химии индола понизился. И вплоть до 1930 г. индол был, с коммерческой точки зрения, бесполезным продуктом. В тридцатых годах двадцатого века было доказано что большинство алкалоидов содержит в своём составе ядро индола, а так же установлено, что триптофан играет важную роль в питании животных и человека; кроме того были открыты растительные гормоны. Всё это привело к возрождению химии индола и плодотворно повлияло на её дальнейшее развитие.

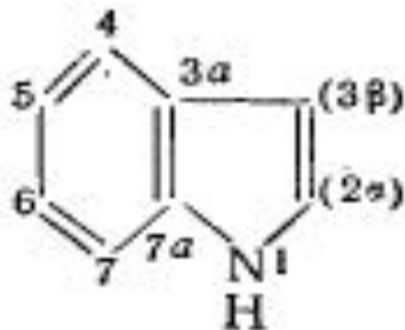
Гетероциклические соединения (гетероциклы) - органические соединения, содержащие циклы, в которых один или два (несколько) атомов являются элементами, отличными от углерода. Элементы, которые участвуют в образовании цикла, называют гетероатомами. Гетероциклы могут содержать три, четыре, пять и более атомов. Как и в случае карбоциклических соединений, наиболее устойчивы циклы с пятью и шестью атомами. Гетероциклы могут быть как насыщенными, так и ненасыщенными. Наиболее важны гетероциклические системы, обладающие ароматическими свойствами. Число возможных гетероциклических систем увеличивается из-за существования конденсированных ядер.

Индол

Индол – тривиальное название бензопиррола, в котором атомы углерода, находящиеся в положении 2 и 3 азотосодержащего цикла (пиррола), являются членами б() ядра.



В номенклатуре соединений индола применялись две системы. Согласно более поздней из них атомы нумеруются последовательно, начиная с атома азота, против движения часовой стрелки вокруг обоих конденсированных циклов атомы углерод е обоим к 3a и 7a.



Физические свойства:

- ✓ Индол имеет вид бесцветных листовидных кристаллов. В малых концентрациях хорошо очищенный индол имеет приятный жасминовый запах, а в больших концентрациях и плохо очищенный индол имеет неприятный запах фекалий.
- ✓ Температура плавления (в °C): 52,5
- ✓ Температура кипения (в °C): 254
- ✓ Хорошо растворяется в органических растворителях, горячей воде и жидком NH₃.

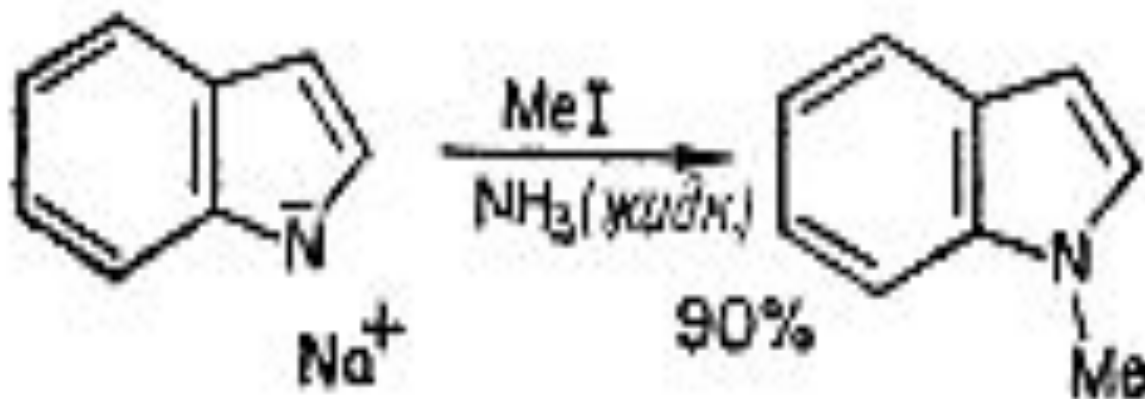
Химические свойства:

Индол, подобно пирролу, является ароматическим соединением, относящимся к р-избыточным гетероциклам. Атом азота с неподеленной парой электронов действует как донор, повышая электронную плотность на атомах углерода цикла. Это означает, что **атом азота в составе гетероцикла увеличивает электронную плотность на атомах углерода как в пиррольной.**

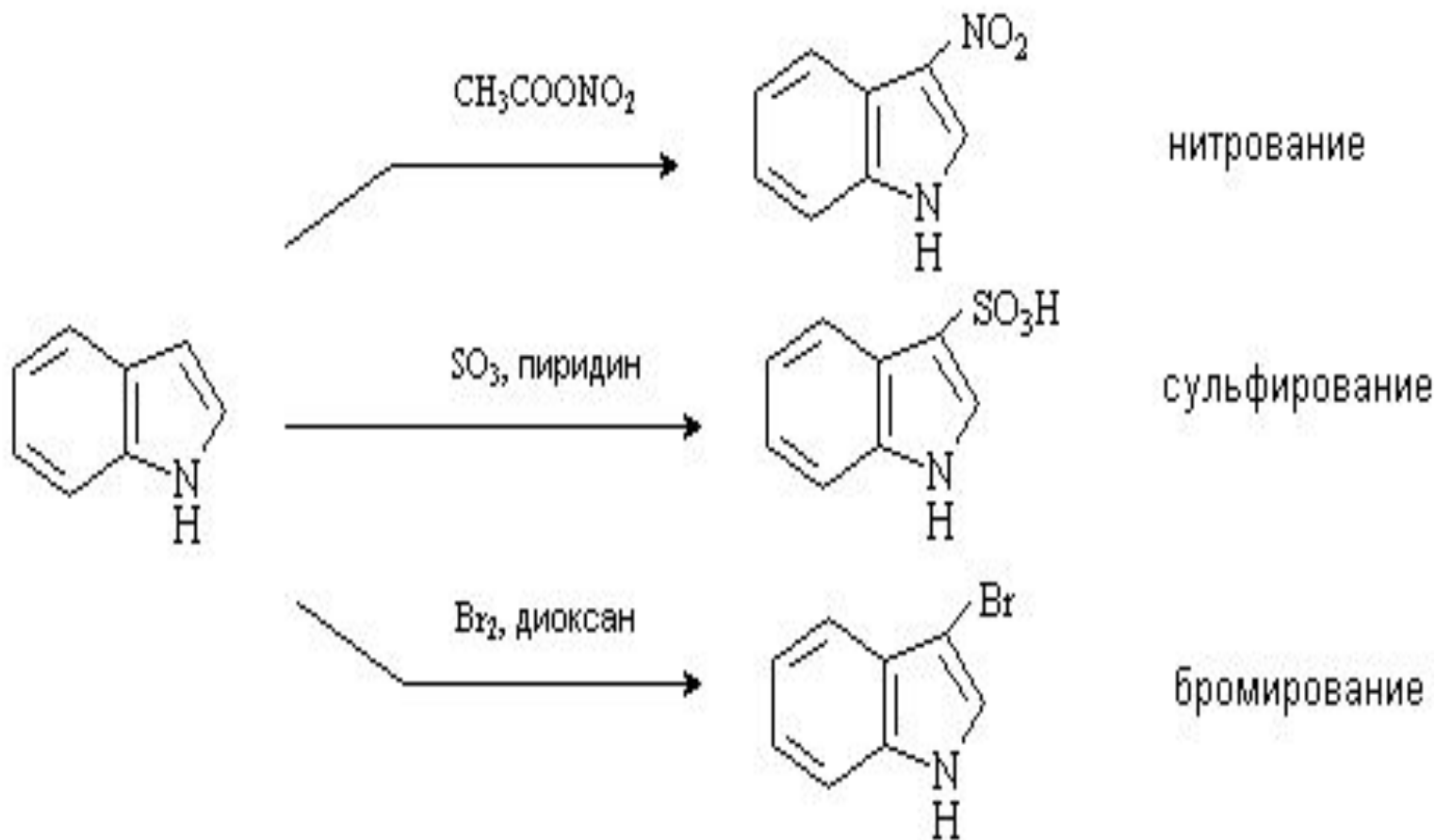
Кислотно-основные свойства:

Индол практически не обладает основными свойствами, ацидофобен (не выдерживает присутствия кислот).

Индол является слабой NH-кислотой. Как слабая к-та (рKa 17), индол с Na в жидком NH₃ образует N-натрийиндол, с KOH при 130°C - N-калийиндол.

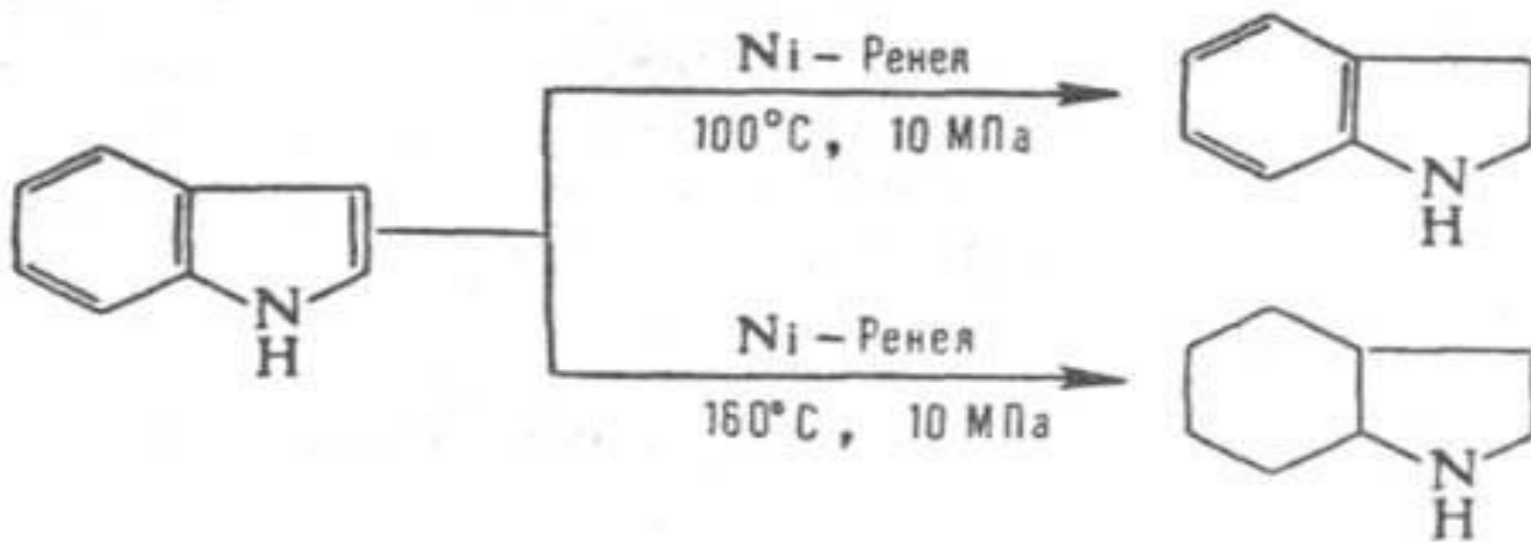


Реакции электрофильного замещения.
Реакционноспособным оказывается бета-положение
пиррольного ядра индола.



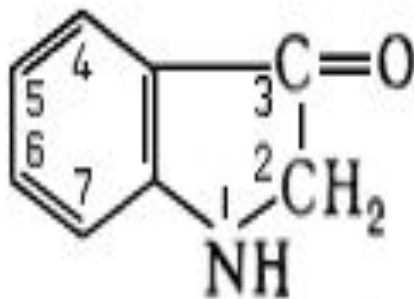
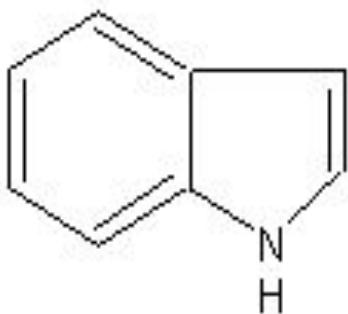
Реакции присоединения.

При гидрировании индола водородом в мягких условиях восстанавливается пиррольное кольцо, в более жестких - и бензольное:

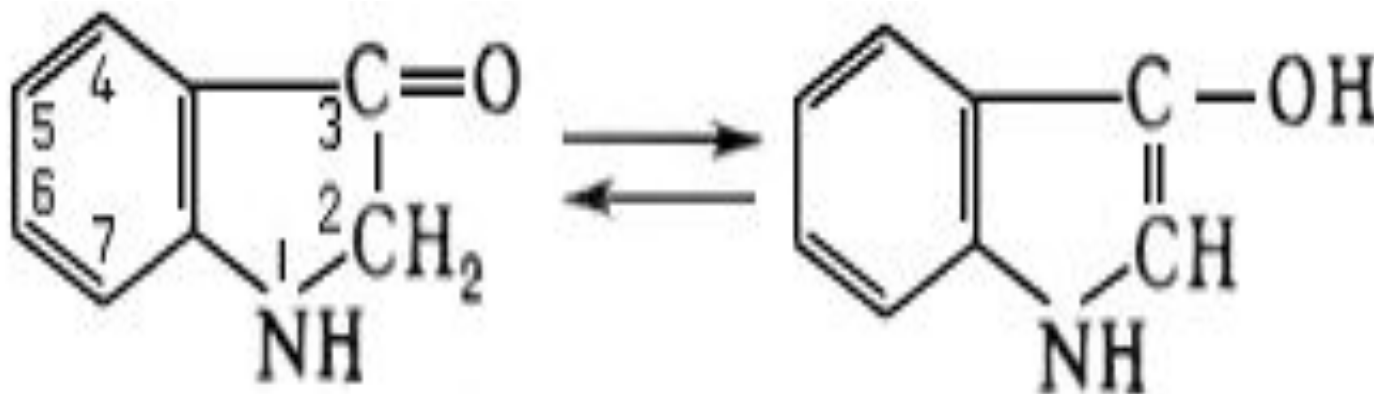


Реакции окисления

Индол быстро темнеет на воздухе из-за окисления, окисление так же может происходить в присутствии H_2O_2 . В процессе окисления образуется индоксил, который затем превращается в индиго.

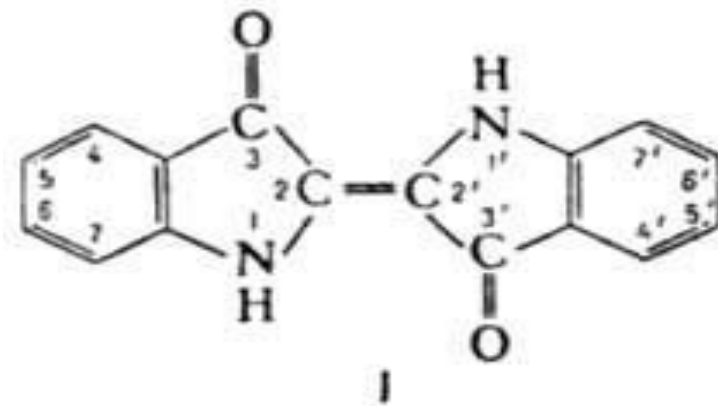


- Индоксил - кристаллы светло-жёлтого цвета с неприятным запахом. Индоксил существует в двух таутомерных формах:



Индоксил содержится в моче человека и животных в виде калиевой соли 3-индоксил-серной кислоты (индикан мочи), в соке некоторых тропических растений (в виде гликозида), откуда может быть выделен гидролизом.

Индиго - темно-синие с медным отливом кристаллы:



Индиго - один из древнейших натуральных органических красителей, имевший очень большое практическое значение. Получали его главным образом из тропических растений рода *Indigofera*, а также из других индигоносов, произрастающих в более северных широтах. Индиго является крупнотоннажным (потребляемом в больших количествах) продуктом, большая часть которого идёт на окраску волокна при производстве джинсовой ткани.

Производные индола.

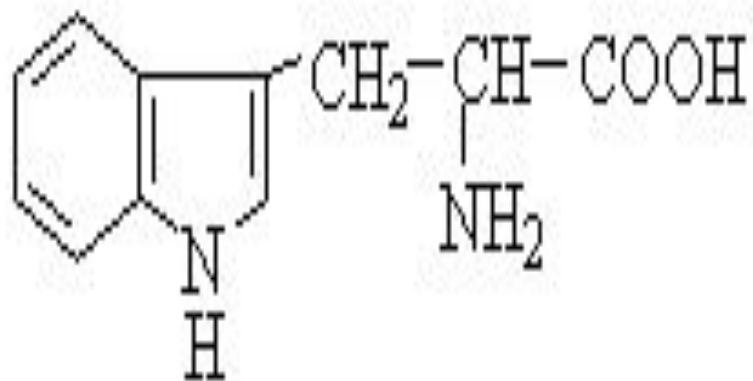
Индол является основой для многих важных природных соединений. Наибольший интерес для изучения представляют такие вещества как триптомин, серотонин и триптофан. Ядро индола так же входит в состав индольных алкалоидов.

- Каждый из этих препаратов имеет сложную химическую структуру и кроме индола и индолизидина содержит в молекуле другие ароматические и гетероциклические ядра. Индольный и индолизидиновый циклы в структуре препаратов обуславливают легкую окисляемость. Окислительно-восстановительные свойства применяются для идентификации препаратов. Наличие третичного азота придает препаратам основной характер, обуславливает образование солей и реакцию идентификации с общесадительными реактивами. Образовавшиеся соли имеют устойчивую температуру плавления, соответствие которой требованиям НТД, подтверждает идентичность и доброкачественность препаратов. Определение связанных кислот лежит в основе частных реакций подлинности.
- Разнообразие специфических функциональных групп, сложный скелет структуры обуславливает способность препаратов вращать плоскость поляризации, поглощать свет в УФ- и ИК- областях спектра. Применением ТСХ с последующим детектированием в УФ- спектре, в субстанциях препаратов определяются специфические примеси, которые могут оказать токсическое действие на организм. Общетеchnологические примеси определяются по общей методике.

- Определение количественного содержания препаратов по НД проводится по азоту методом Къельдаля, методом нейтрализации по связанной кислоте и неводным титрованием. Наряду с известными объемными методами по НД, исследователями предложены высокочувствительные воспроизводимые методы: висмутометрия, фотоэлектроколориметрия, спектрофотометрия.
- По фармакологической активности производные индола различны. Серотонин – биологический амин, содержащийся в различных органах и тканях организма, способствует повышению стойкости капилляров, применяется в качестве гемостатического средства. Индометацин – ингибитор биосинтеза простагландинов – противовоспалительное средство. Суматриптан, трописетрон и винпоцетин улучшают мозговое кровообращение, суматриптан является на сегодняшний день единственным препаратом, применяющимся для купирования приступов мигрени. Резерпин оказывает седативное, гипотензивное действие. Алкалоиды спорыньи: эрготамин, эргометрин и бромокрептин применяются при атонии матки и маточных кровотечениях

Вопросы технологии приготовления, хранения и отпуска препаратов производных индола связаны с химическими и физическими свойствами. Легкая окисляемость, ядовитость, термолабильность (эрготамин и эргометрин хранятся при температуре ниже $+10^{\circ}\text{C}$) препаратов изучаемой группы определяют технологию приготовления, условия хранения, оформления, отпуск лекарственных форм, оформление рецептов и требований.

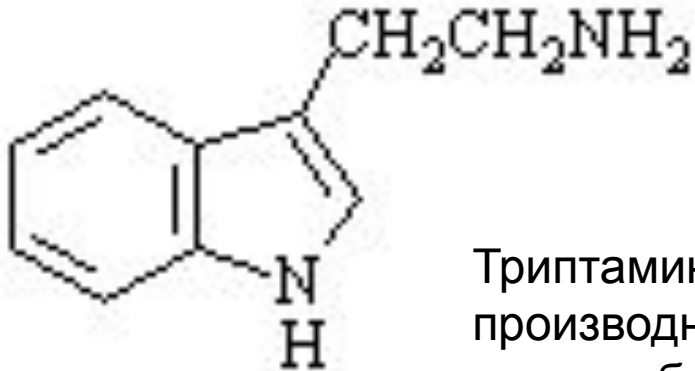
триптофан (2-амино-3-(3-индолил)пропионовая к-та)



Триптофан – является единственной природной аминокислотой содержащей индольный цикл. Входит в число 20 важнейших природных аминокислот, из которых преимущественно состоят белки всех живых организмов. При этом является для человека незаменимой, то есть потребность в триптофане удовлетворяется лишь поступлением этой аминокислоты извне.

Триптофан - ароматическая аминокислота, обладает всеми свойствами 3-замещенных индолов: легко окисляется (например, действием FeCl_3 до 3-индолкарбальдегида), в сильноокислой среде неустойчив (разрушается в условиях кислотного гидролиза белков, поэтому для его определения проводят щелочной гидролиз). При щелочном плавлении триптофана образуются скатол, щавелевая и глиоксиловая к-ты, а при декарбоксилировании - триптамин. Биосинтез триптофана в микроорганизмах осуществляется из анраниловой кислоты и серина. Важнейшие продукты превращения триптофана в организме - триптамин, серотонин и др. В кишечнике из триптофана образуется скатол.

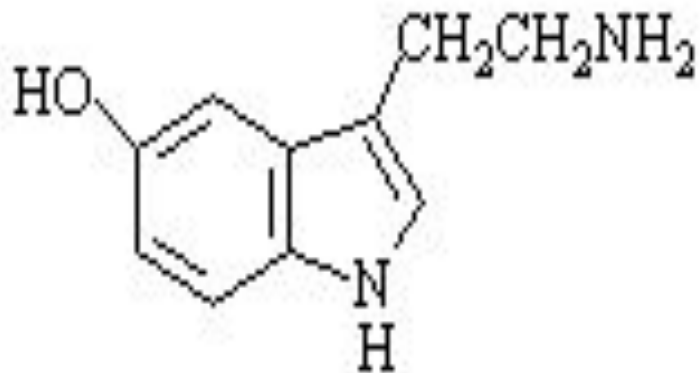
Триптамин (3-аминоэтилиндол)



Триптамин – биогенный амин являющийся производным индола. Этот амин был открыт как продукт бактериального гниения, образующийся в результате декарбоксилирования триптофана. Триптамин так же получается расщеплением стрихнина и некоторых его производных концентрированной щелочью.

- По химическим свойствам триптамин похож на триптофан.
- Триптамин является промежуточным звеном при биосинтезе большинства индольных алкалоидов и алкалоидов группы хинина. Также предполагается, что триптамин играет роль нейромедиатора и нейротрансмитера в головном мозге млекопитающих. Большинство производных триптамина обнаруживают психоактивные свойства. Основными производными триптамина являются : серотонин, мелатонин, буфотенин, псилоцибин и псилоцин.

Серотонин (3-(2-аминоэтил)-5-гидроксииндол, 5-гидро-кситриптамин)

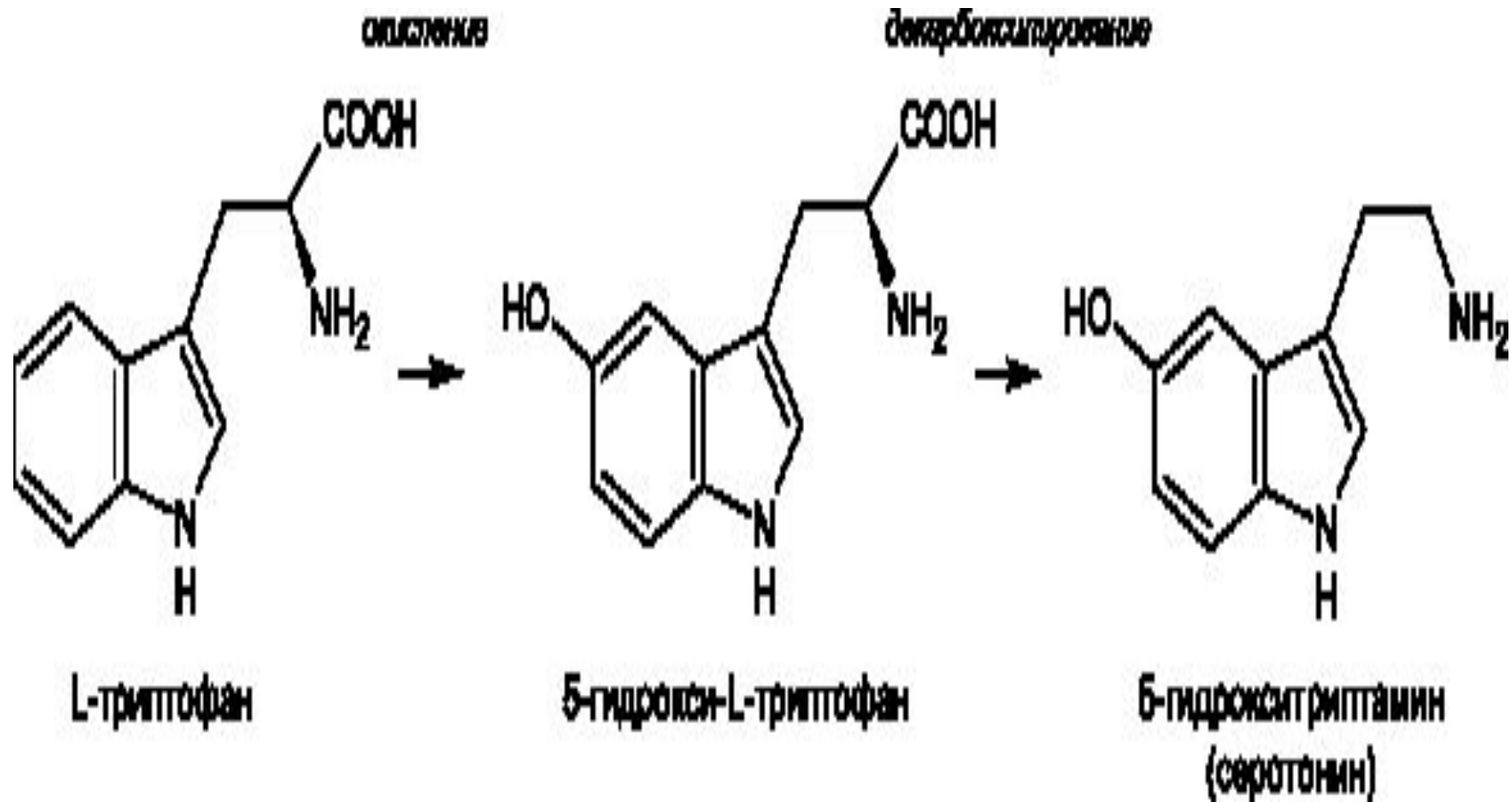


Серотонин – является гормоноподобным веществом, по своему строению – биогенный амин. В наибольшем количестве серотонин содержится в энтерохромаффинных клетках кишечника (находятся в сплетениях и ганглиях симпатической нервной системы) и тромбоцитах. Присутствует в большом кол-ве в ядах кишечноротовых, моллюсков, членистоногих и земноводных; встречается в растениях (бананах, коре облепихи).

Серотонин влияет на функции различных органов и тканей путем взаимодействия со специфическими серотонинергическими рецепторами. Играет важную роль в деятельности центральной и периферической нервной системы в качестве медиатора (передатчика) нервных импульсов.

С нарушениями обмена и действия серотонина связывают ряд психических расстройств, а также действие галлюциногенов (например, лизергиновой кислоты диэтиламида). Серотонин влияет на тонус кровеносных сосудов, повышает стойкость капилляров, увеличивает кол-во тромбоцитов в крови, укорачивает время кровотечения, участвует в регуляции функций пищеварительной, выделительной и эндокринной систем.

В организме человека и животных серотонин синтезируется во многих тканях из аминокислоты триптофана путём её последовательного 5-гидроксилирования ферментом 5-триптофангидроксилазой (в результате чего получается 5-гидроксиитриптофан, 5-ГТ) и затем декарбоксилирования получившегося 5-гидроксиитриптофана ферментом триптофандекарбоксилазой.



- Серотонин играет важную роль в жизнедеятельности. Предполагается, что серотонин является одним из нейромедиаторов головного мозга. Нарушение его обмена в организме ведет к шизофрении. В норме серотонин окисляется в (5-гидрокси- β -индолил) - уксусную кислоту и выводится почками. Физиологическая роль серотонина изучена недостаточно. В центральной нервной системе он играет роль медиатора. Периферическое действие серотонина характеризуется сокращением гладкой мускулатуры матки, кишечника, бронхов, сужением кровеносных сосудов, повышает количество тромбоцитов. Для применения в медицинской практике серотонин получают синтетическим путем в виде соли с адипиновой кислотой.
- Биохимические превращения серотонина в организме до 5-гидрокси- β -индолилуксусной кислоты явилось предпосылкой для получения новых лекарственных веществ – индометацина.

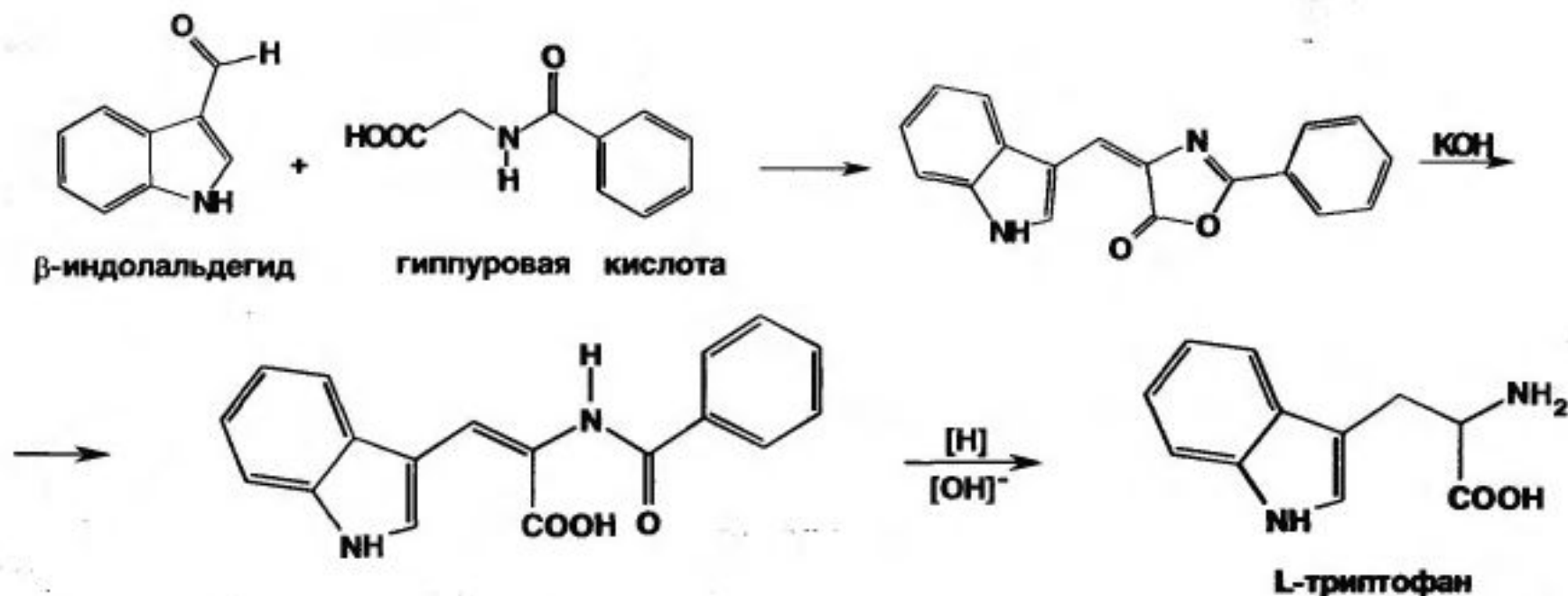
56.2. Производные индолилалкиламинов

К числу индолилалкиламинов может быть отнесена большая группа производных индола: триптофан, серотонина адипинат, индометацин, суматриптан (имигран), трописетрон (набован), арбидол (табл. 56.1). Молекулы этих лекарственных веществ включают различные функциональные группы, которые обуславливают их физические и химические свойства.

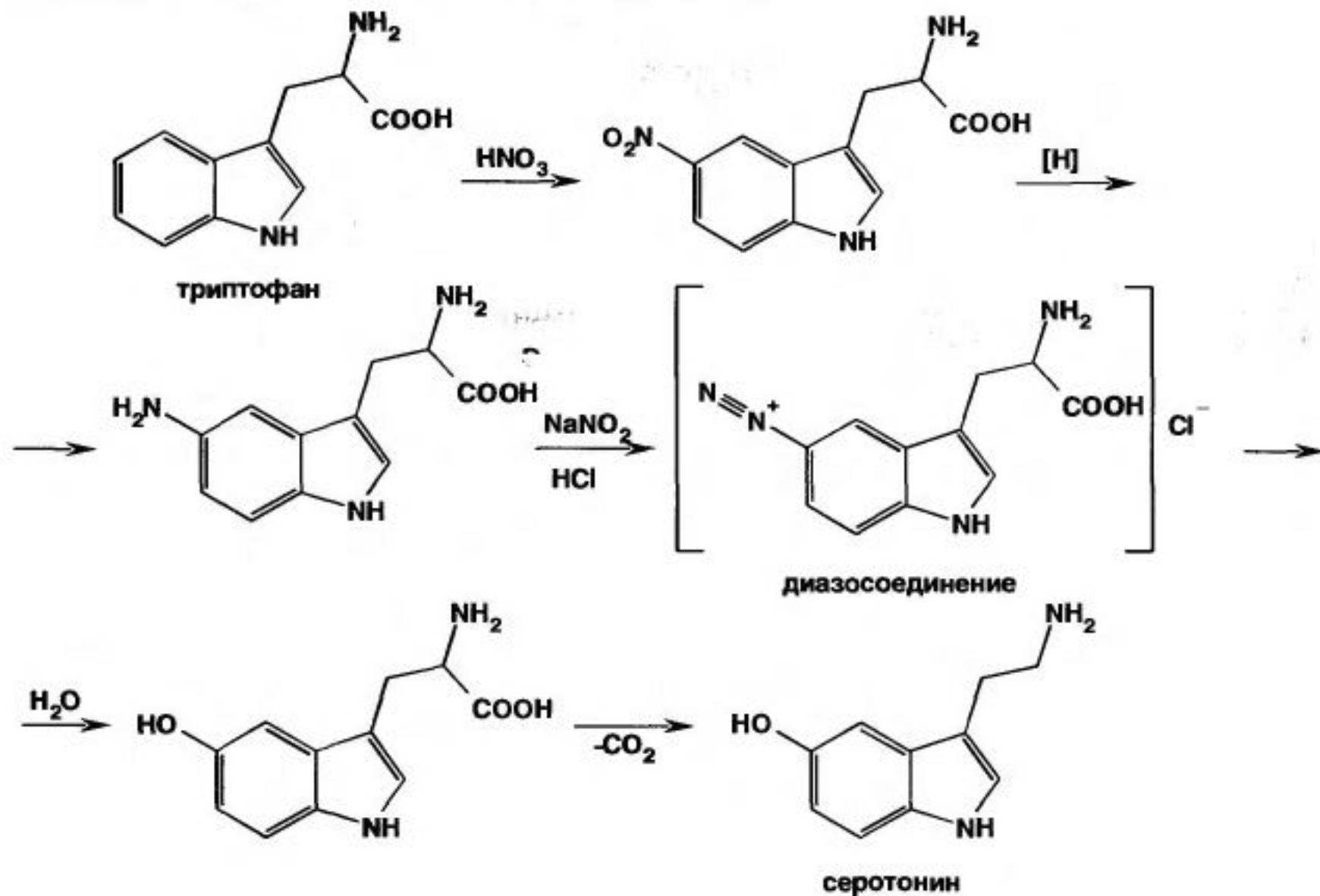
Все указанные химические вещества (за исключением индометацина), являясь производными индола, содержат в молекуле также алкиламинные группы. Несмотря на отсутствие аминогруппы в молекуле индометацина, его структура очень сходна с триптофаном.

Триптофан и индометацин представляют собой органические кислоты, остальные являются солями органических оснований. Молекулы производных индолилалкиламинов включают алифатические радикалы, содержащие атомы серы (суматриптан и арбидол) или сложнэфирные группы (трописетрон и арбидол).

Получают указанные лекарственные вещества синтетическим путем. Триптофан можно получить путем микробиологического или химического синтеза по схеме:

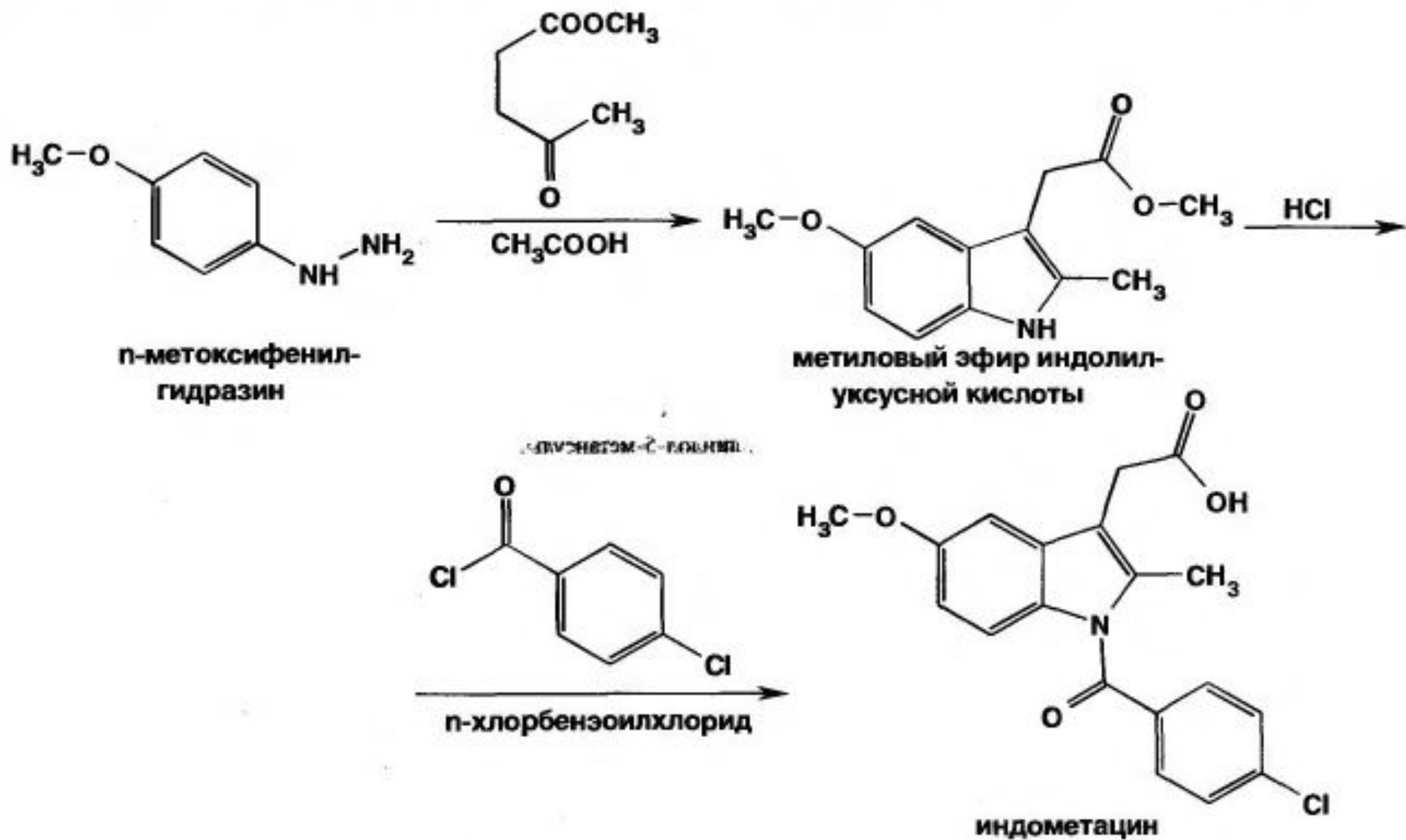


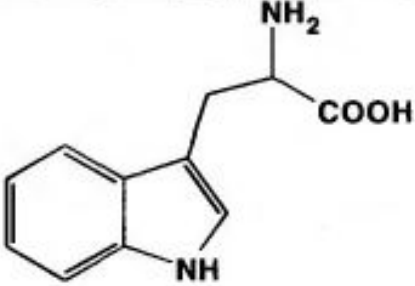
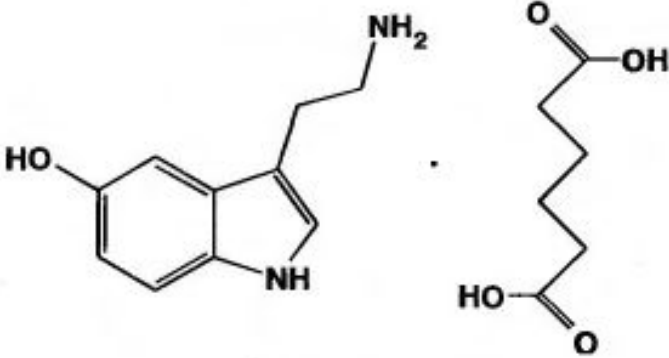
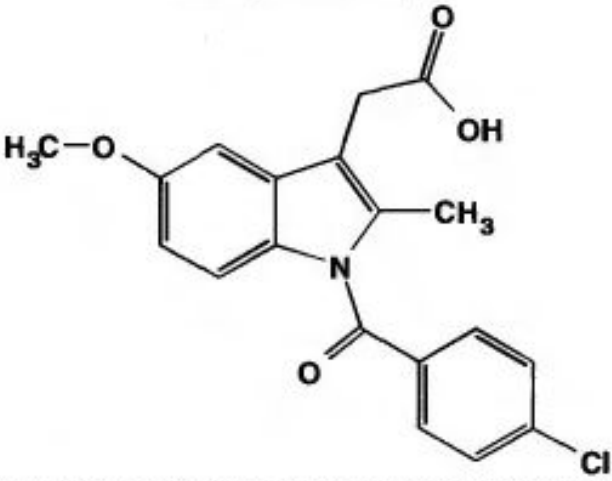
Из многочисленных способов синтеза серотонина наиболее экономичным является осуществляемый из триптофана путем введения гидроксигруппы в положение 5 и декарбоксилирования:



Действием адипиновой кислоты получают серотонина адипинат.

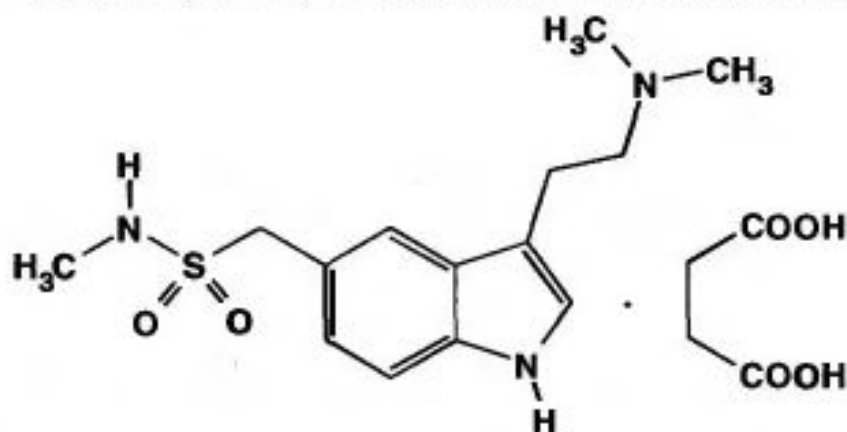
Синтез индометацина осуществляют конденсацией *p*-метоксифенилгидразина с метилатом 3-ацетилпропионовой кислоты. Образовавшийся эфир индолилуксусной кислоты гидролизуют и ацилируют *p*-хлорбензоилхлоридом:



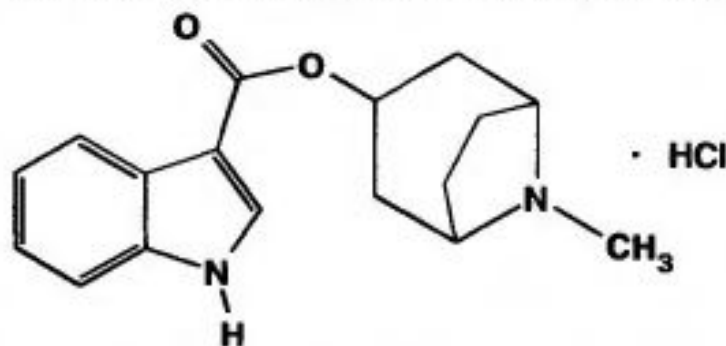
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
L-Tryptophan — L-триптофан	 <p style="text-align: center;">L-2-амино-3-индолилпропионовая кислота</p>	<p>Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок или пластинки. Т. пл. 293-295°C (с разложением). Удельное вращение от -30° до -32,5° (1%-ный водный раствор)</p>
Serotonine Adipinate — серотонина адипинат	 <p style="text-align: center;">5-окситриптамина адипинат</p>	<p>Белый или с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Т. пл. 175-180°C</p>
Indometacin — индометацин		<p>От белого до желтого цвета кристаллический порошок. Т. пл. 158-162°C</p>

Sumatriptan — суматриптан (Имигран)

1-(*para*-хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндол-3-уксусная кислота



3-[2-(диметиламино)этил]-N-метилиндол-5-метансульфонамида сукцинат



8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]-окт-3 α -иловый эфир-индол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид

Tropisetron — трописетрон (Навобан)

Белый или не совсем белый кристаллический порошок

От белого до белого с желтоватым или кремоватым оттенком кристаллический порошок

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Arbidol — арбидол	 <p>этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометил-индол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид, моногидрат</p>	От белого с зеленовато-желтым оттенком до светло-желтого с зеленоватым оттенком кристаллический порошок

Производные индолилалкиламинов представляют собой белые кристаллические вещества, которые имеют желтый, кремовый или зеленоватый оттенок (табл. 56.1). В воде они практически нерастворимы (индометацин, арбидол), умеренно растворимы (триптофан) или растворимы (серотонина адипинат). Легко растворимы в воде трописетрон и суматриптан. Суматриптан растворим в физиологическом растворе. В этаноле производные индолилалкиламинов мало или умеренно растворимы. Индометацин умеренно растворим в хлороформе, эфире и растворах щелочей, арбидол — мало растворим в хлороформе. Триптофан и серотонина адипинат практически нерастворимы в эфире. Триптофан мало растворим в растворах хлороводородной кислоты. Трописетрон очень мало растворим в ацетоне.

Для испытания подлинности индолилалкиламинов используют ИК- и УФ-спектрофотометрию. Наиболее информативными являются ИК-спектры. ИК-спектр индометацина (МФ) должен соответствовать спектру стандартного образца или спектру сравнения этого лекарственного вещества. Таким испытанием подтверждают наличие соответствующей полиморфной формы. Трописетрон должен иметь в области $4000-400\text{ см}^{-1}$ ИК-спектр, идентичный рисунку спектра, прилагаемого к ФС.

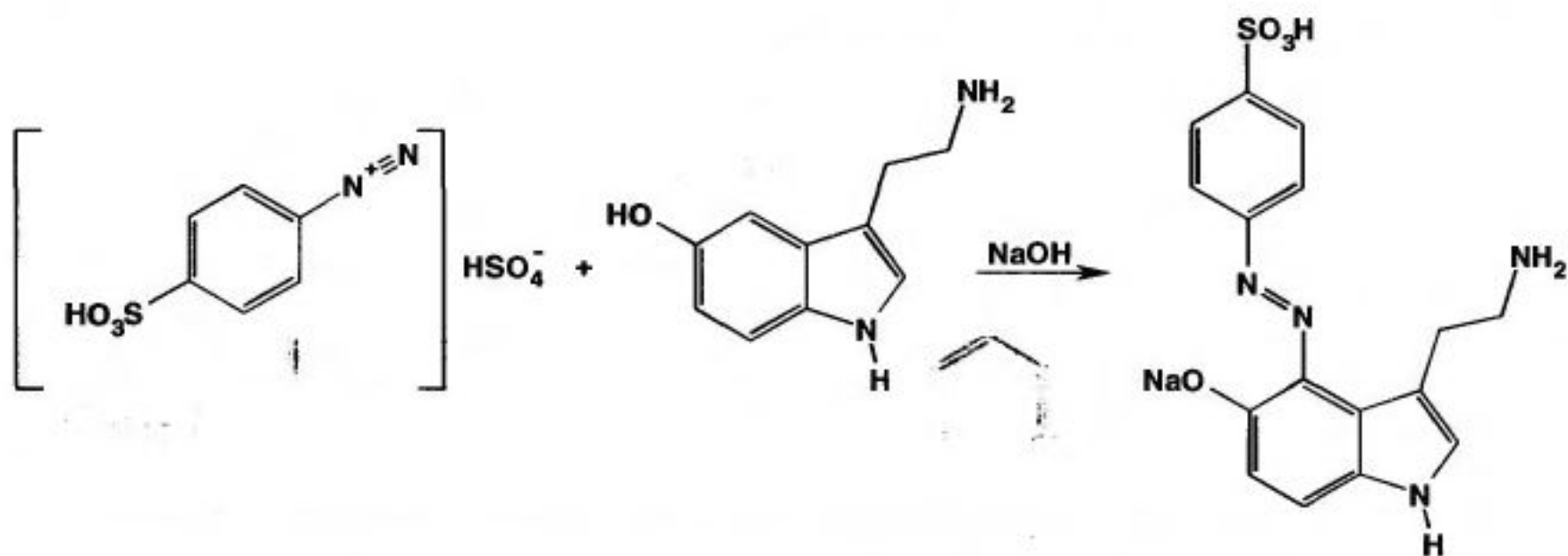
УФ-спектр раствора индометацина в смеси 2 М раствора хлороводородной кислоты и метанола (1:9) должен иметь один максимум при длине волны 318 нм (удельный показатель поглощения в пределах 170-190). Подлинность суматриптана подтверждают, проводя сравнительное измерение УФ-спектров растворов стандартного и испытуемого образцов в 0,1 М хлороводородной кислоте в области 200-360 нм.

Водный раствор триптофана имеет максимум светопоглощения при 280 нм, а серотонина адипината в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты — максимумы при 220 и 275 нм. Раствор серотонина адипината в 0,1 М растворе гидроксида натрия имеет максимум при 322 нм (удельный показатель поглощения должен быть равен 120-130). При использовании в качестве растворителя концентрированной серной кислоты у серотонина адипината происходит батохромный сдвиг полос поглощения и максимум смещается в области 240 и 300-310 нм. Раствор арбидола в смеси этанола и хлороводородной кислоты в УФ-спектре, снятом в области 210-400 нм, имеет 3 максимума (при 224, 257 и 315 нм) и 2 минимума (при 244 и 284 нм) поглощения. УФ-спектр 0,002%-ного раствора трописетрона в 0,01 М спиртовом растворе хлороводородной кислоты в области 220-320 нм должен иметь максимум поглощения при 229 нм, широкий максимум в интервале 281-288 нм, два минимума при 223 и 260 нм и плечо в интервале 239-250 нм.

Для установления подлинности используют ряд химических реакций, характерных для аминокислот и для производных индола, а также реакций обнаружения атомов и функциональных групп. В отличие от индола и скатола, при нагревании до кипения с раствором йодноватой кислоты в присутствии триптофана выделяется йод. С бромной водой возникает розовое или фиолетовое окрашивание, переходящее от добавления пиридина в синее. С *n*-диметиламинобензальдегидом в присутствии 36%-ной хлороводородной кислоты и метанола триптофан приобретает красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в темно-фиолетовое.

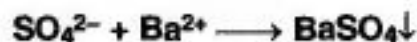
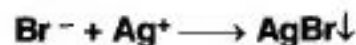
Для испытания триптофана на подлинность используют общую реакцию на аминокислоты с нингидрином (см. ч. I, гл. 6). После нагревания возникает сине-фиолетовое окрашивание. Серотонина адипинат в тех же условиях приобретает красное окрашивание. Аналогичное окрашивание возникает, если подействовать на него селенистой кислотой. Характерные цветные реакции дает серотонина адипинат под действием алифатических и ароматических альдегидов в присутствии концентрированной серной кислоты. Пурпурно-красное окрашивание возникает в присутствии формальдегида, ванилина, зеленое — под действием бензойного и салицилового альдегидов, синее — от *n*-диметиламинобензальдегида.

Серотонина адипинат под действием насыщенного раствора пикриновой кислоты образует оранжево-красный осадок *пикрата*. При добавлении диазореактива щелочной раствор серотонина адипината окрашивается в красно-коричневый цвет, т. к. образуется азокраситель:



Для выделения и обнаружения связанной с серотином адипиновой кислоты к 10%-ному водному раствору прибавляют концентрированную хлороводородную кислоту. Выпавший через 10 минут осадок адипиновой кислоты после очистки и высушивания должен иметь температуру плавления 149-153°C.

Арбидол дает цветную реакцию на наличие третичного азота. При нагревании над пламенем сухой смеси арбидола и лимонной кислоты с уксусным ангидридом возникает красно-коричневое окрашивание. После нагревания арбидола с смесью для спекания остаток растворяют в воде, фильтруют и выполняют реакции на бромиды и сульфаты, образовавшиеся за счет наличия в молекуле арбидола атомов брома и серы:



Фильтрат, полученный после встряхивания арбидола с раствором азотной кислоты, дает положительную реакцию на хлориды. Аналогичную реакцию дает трописетрон, применяемый в виде гидрохлорида. Трописетрон в капсулах идентифицируют методом ТСХ по значению R_f и интенсивности окраски основного пятна на хроматограммах испытуемого вещества и стандартного образца.

Для количественного определения производных индолилалкиламинов используют химические и физико-химические методы. Количественное определение триптофана, арбидола, трописетрона, серотонина адипината выполняют методом неводного титрования. В качестве растворителя используют ледяную уксусную кислоту (серотонина адипинат), ее смесь с муравьиной кислотой (триптофан), смесь уксусного ангидрида с муравьиной кислотой (арбидол), ледяную уксусную кислоту с раствором ацетата ртути (трописетрон). Титрантом во всех случаях служит 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатором — кристаллический фиолетовый. Для установления конечной точки титрования используют также потенциометрию.

Определить триптофан можно методом формольного титрования с помощью реакции, используемой для количественного определения алифатических аминокислот.

Индометацин, являющийся кислотой, можно определить методом нейтрализации. Навеску растворяют в ацетоне и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин). Параллельно выполняют контрольное титрование растворителей.

Триптофан количественно определяют спектрофотометрическим методом в максимуме поглощения при 280 нм.

В лекарственных формах (капсулах) индометацин определяют спектрофотометрическим методом при длине волны 318 нм, используя в качестве растворителя метанол. Расчеты ведут после измерения оптической плотности РСО индометацина.

Известен способ определения индометацина методом ВЭЖХ. Хроматографируют с использованием подвижной фазы вода-смесь моно- и дизамещенного гидрофосфатов натрия в ацетонитриле (1:1). Детектируют при длине волны 254 нм, стандартный раствор — РСО индометацина.

Разработана унифицированная методика дифференциального спектрофотометрического определения производных индола (в т. ч. серотонина адипината) при длине волны 290 нм с использованием в качестве растворителя диметилформамида, а также способ фотоколориметрического определения на основе цветной реакции с *n*-диметиламинобензальдегидом.

Методом ВЭЖХ по совпадению времени удерживания стандартного и испытуемого растворов и их площадей пиков на хроматограммах подтверждают подлинность суматриптана в лекарственных формах. Метод ВЭЖХ применяют для количественного определения трописетрона в капсулах и суматриптана в таблетках. Определение выполняют на жидкостном хроматографе с УФ-детектором. Содержание суматриптана определяют, используя подвижную фазу, состоящую из ацетонитрила и фосфатного буферного раствора (с рН 6,0–8,0) в соотношении 20:80. Этим же методом устанавливают содержание примесей (не более 2%).

Хранят по списку Б индометацин, серотонина адипинат, арбидол, трописетрон. Триптофан, суматриптан, трописетрон хранят при температуре до +30°C, индометацин — при комнатной температуре, в защищенном от света месте, серотонина адипинат — в склянках темного стекла, остальные — в хорошо закупоренной таре.

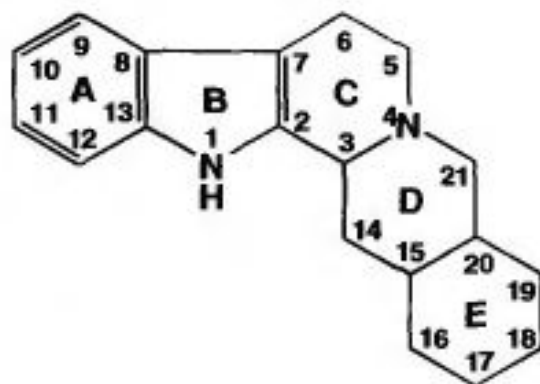
Триптофан в составе аминокислотных смесей применяют для парентерального питания (внутривенно). Индометацин — одно из наиболее активных нестероидных анальгезирующих и противовоспалительных средств. Применяют индометацин для лечения заболеваний, связанных с воспалительными процессами. Назначают внутрь в виде таблеток, капсул и драже по 0,025 г, суппозиторий по 0,05 г и 10%-ной мази. Серотонина адипинат — гемостатическое средство. Его применяют для лечения геморрагического синдрома, при различных формах анемии, тромбастении, для повышения стойкости капилляров. Вводят внутривенно и внутримышечно по 0,005-0,01 г в виде 1%-ного раствора. Суматриптана сукцинат — структурный аналог серотонина. Является специфическим антимигреновым средством. Купирует приступы мигрени и головные боли, уменьшает тошноту, рвоту, фотофобию. Трописетрон — противорвотное средство. Действие обусловлено избирательным блокированием периферических и центральных серотониновых рецепторов. Выпускают в виде капсул по 0,005 г и 0,1%-ного раствора в ампулах по 5 мл. Арбидол — противовирусное средство, ингибирует действие вирусов гриппа А и В, проявляет иммуномодулирующую активность и повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям. Выпускают в таблетках по 0,1; 0,05 и 0,025 г.

56.3. Резерпин

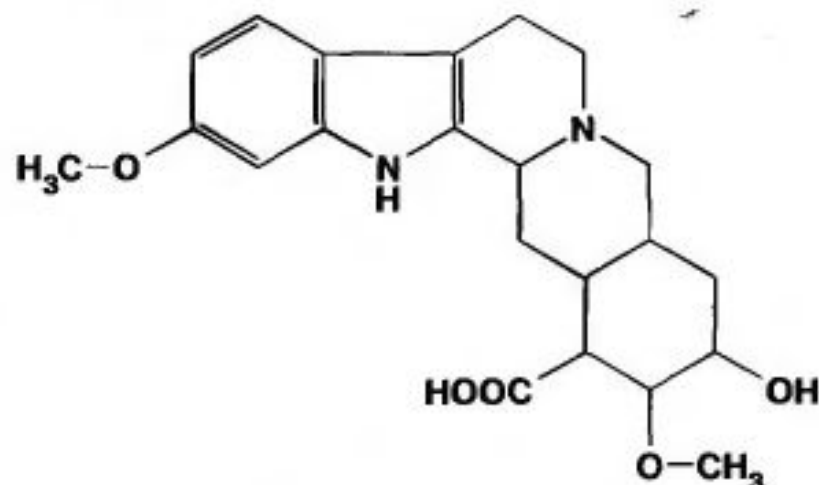
В корнях индийского растения раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina Benth.*), семейства кутровых — *Apocynaceae*, содержится около 40 различных алкалоидов. Некоторые из них обладают очень ценным седативным и гипотензивным действием (резерпин, ресциннамин), а другие (иохимбин, раувольфин, серпагин) вызывают адренолитический эффект.

Резерпин и сопутствующие ему алкалоиды — производные аллоихимбана, основу химической структуры которого составляют индол (ядро АВ), дегидрохинолизидин (CD) или гидрированный карболин (ABC).

Резерпин и некоторые другие алкалоиды раувольфии представляют собой сложные эфиры резерпиновой кислоты (или сходных с ней по химической структуре кислот):



аллоихимбан

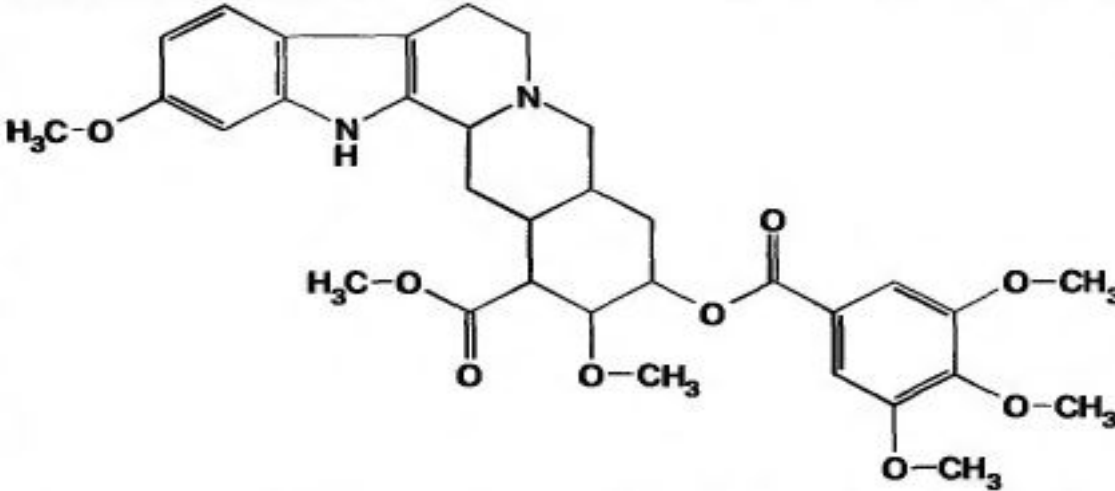


резерпиновая кислота

Алкалоиды извлекают из измельченных корней эфиром в виде оснований после обработки раствором аммиака. Затем переводят в соли винной кислоты и вновь в основания. Разделение смеси алкалоидов производят с помощью адсорбционной хроматографии. Выделяют зону резерпина и извлекают алкалоид дихлорэтаном, а затем перекристаллизуют из метанола.

Резерпин — двойной сложный эфир резерпиновой кислоты. При гидролизе образует метиловый спирт, триметоксибензойную и резерпиновую кислоты. Это является подтверждением химической структуры резерпина (табл. 56.2).

56.2. Свойства резерпина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Reserpine — резерпин	 <p style="text-align: center;">1-(11,17-диметокси-16-карбметокси-18-(3',4',5'-триметоксибензоил)-оксиаллонохимбан</p>	Белый или желтоватый мелкокристаллический порошок. Удельное вращение от -113 до -122° (1%-ный раствор в хлороформе)

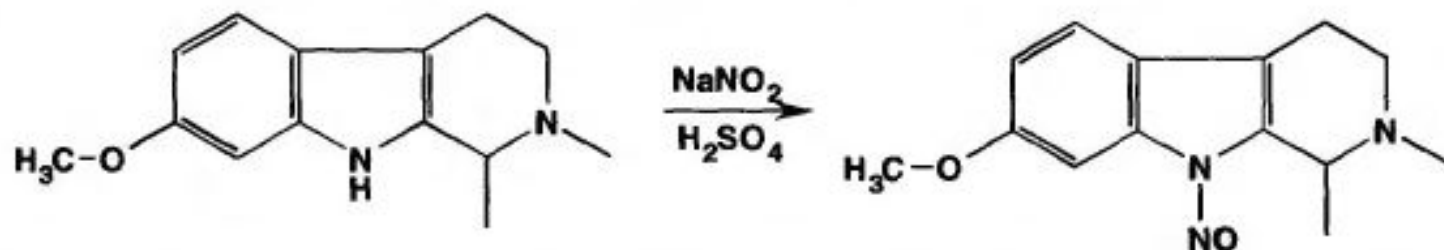
В медицине применяют левовращающий оптический изомер основания резерпина (см. табл. 56.2). Подобно другим основаниям, он очень мало растворим в воде и этаноле, но легко растворим в хлороформе и уксусной кислоте.

Подлинность (по МФ) подтверждают по ИК-спектру, который должен соответствовать спектру сравнения резерпина или его стандарта.

Установить подлинность резерпина можно с помощью спектрофотометрии в УФ-области. ФС регламентирует величину оптической плотности 0,002%-ного спиртового раствора в максимуме поглощения (268 нм) и в интервале длин волн 288-295 нм.

Для испытания резерпина используют реакции окисления и конденсации. Как и другие производные индола, резерпин легко окисляется с образованием окрашенных продуктов. Он дает цветные реакции с концентрированной серной (желтое), азотной (желтое, переходящее в кирпично-красное) кислотами, со смесью этих кислот (желто-зеленое), с реактивом Фреде (синее, переходящее в зеленое), реактивами Марки и Манделина (синее, при нагревании — зеленое). С пикриновой кислотой образует пикрат (т. пл. 186°C).

Ряд цветных реакций дает резерпин с концентрированной серной кислотой в присутствии других реактивов. При добавлении реактива, состоящего из хлорида железа (III) и фосфорной кислоты, желтая окраска переходит в ярко-синюю. Если использовать в качестве реактива дихромат калия в присутствии концентрированной уксусной кислоты, то появляется ярко-зеленая окраска, переходящая в фиолетовую, а затем в красновато-коричневую. Окисление происходит при действии раствором нитрита натрия в кислой среде (зеленая флуоресценция):



Для выполнения цветных реакций могут быть использованы и другие окислители (перманганат калия, хлорная вода, пероксид водорода и др.). При окислении резерпина йодатом калия в уксуснокислой среде (после нагревания) происходит образование 3-дегидрорезерпина — окрашенного продукта, имеющего максимум светопоглощения в области 390 нм. Данную реакцию используют для идентификации и фотокolorиметрического определения резерпина в лекарственных формах. Резерпин после нагревания со смесью разведенной уксусной кислоты и раствора йодида калия приобретает желтое окрашивание.

Окрашенные соединения резерпин образует, вступая в реакции конденсации с альдегидами. С раствором ванилина в хлороводородной кислоте он приобретает розовое окрашивание, а раствор *n*-диметиламинобензальдегида в присутствии ледяной уксусной и серной кислот вначале окрашивается в зеленый цвет, который после добавления избытка ледяной уксусной кислоты переходит в красный.

Количественное определение резерпина выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты. Учитывая, что резерпин образует гидрохлорид в эквимолекулярном соотношении (1:1), можно титровать резерпин также в спиртовой среде с помощью 0,1 М хлороводородной кислоты (индикатор метиловый красный):



Известен также способ количественного определения резерпина фотометрическим методом. Способ основан на измерении светопоглощения при длине волны 390 нм окрашенного продукта взаимодействия резерпина с нитритом натрия в присутствии концентрированной серной кислоты. Расчеты выполняют относительно стандартного образца после взаимодействия с реактивом в тех же условиях.

Резерпин хранят по списку А в хорошо укуренных банках оранжевого стекла, в прохладном, защищенном от света месте. Он способен к изомеризации и окислению под действием света, воздуха, нагревания. Особенно легко окисляются растворы, в которых резерпин может также гидролизироваться.

Резерпин применяют в качестве нейролептического и гипотензивного средства. Назначают обычно внутрь по 0,0001-0,0003 г, иногда до 0,001-0,002 г в сутки для лечения гипертонической болезни и при нервно-психических расстройствах.

Заключение.

В настоящее время производные индола используются в медицинской, фармацевтической ветеринарной практике. Некоторые производные индола являются психотропными и ядовитыми соединениями. Для эффективного лечения необходимо знать физиологическое действие, оказываемое на организм тем или другим веществом индольного происхождения.

Список использованной литературы

- А.П.Орехов – Химия алкалоидов – «Издательство Академии Наук СССР» - Москва – 1955 – 859 с.
 - Дж.Джоуль, Г.Смит – Основы химии гетероциклических соединений – «Мир» - Москва – 1975 – 398 с.
 - Р.Эльдерфилд – Гетероциклические соединения (том III) – «Издательство иностранной литературы» - Москва – 1953- 554 с.
 - Т.Джилкрист – Химия гетероциклических соединений – «Мир» - Москва – 1996 – 463с.
1. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев и др. – М.: Медицина, 2001. – 384 с.
 2. Лабораторные работы по фармацевтической химии /Под ред. В.Г. Беликова. – М.: Высшая школа, 1989. – 375 с.
 3. Государственная фармакопея Республики Казахстан: первое издание. – Астана: Изд. дом «Жибек жолы», 2008. – 592 с.
 4. Государственная фармакопея СССР, XI издание. – М.: Медицина, 1987.
 5. ГФ РК 2 том
 6. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия
 7. Э.Альберт Избирательная токсичность
 8. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Вып. 1. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
 9. . Государственная фармакопея СССР. XI издание. Вып. 2. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.
 10. . Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Ч.1 – М.: Медицина, 1993. – 432 с.
 11. . Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. Ч.2 – Пятигорск, 1996. – 608 с.
 12. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – Пятигорск, 2003. – 720 с.
 13. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1995, 320 с.
 14. Фармацевтическая химия. /Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005, 640с.
 15. Лабораторные работы по фармацевтической химии /Под ред. В.Г. Беликова. – М.: Высшая школа. -1989. – 376 с.
 16. Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А., Митченко Ф.А. Методы анализа лекарств. – Киев: Здоровье, 1984. – 224 с.
 17. Кулешова М.И. Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеке. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.