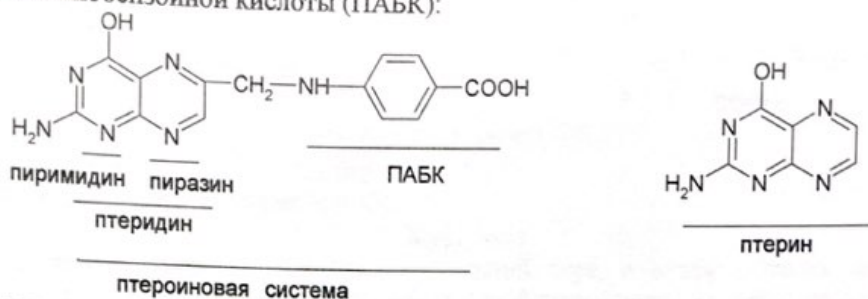


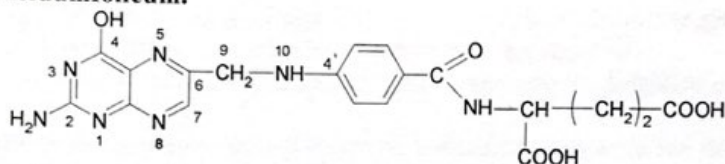
## Производные птерина

Фолиевая кислота состоит из птероинового системы и одного остатка глутаминовой кислоты. Птероиновая система содержит два конденсированных гетероцикла, пиримидин и пиазин, образующих птеридин, и *n*-аминобензойной кислоты (ПАБК):



Кислота фолиевая является главным представителем птероиновых витаминов, где к птероиновой системе может быть присоединено до 7 остатков глутаминовой кислоты. Кислота фолиевая содержится в печени, дрожжах, свежих овощах, особенно в зеленых листьях шпината, петрушки, салата, в бобах, злаках. В организме кислота фолиевая синтезируется микрофлорой кишечника, а недостаток её приводит к тяжелым нарушениям кроветворения, анемии. Синтетическим аналогом и антагонистом кислоты фолиевой является метотрексат.

### Кислота фолиевая. Acidumfolicum.

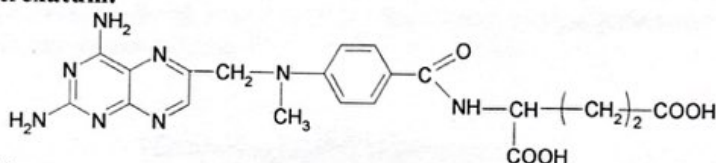


N-{4'-[(2-амино-4-окси-6-птеридил)метил]амино}бензоил-L-глутаминовая кислота

Желтый или желто-оранжевый кристаллический порошок, без запаха и вкуса, на свету разлагается, гигроскопичен.

Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей, аммиака и карбонатов щелочных металлов. Разрушается под действием кислот, окислителей, восстановителей и света.

### Метотрексат. Methotrexatum.



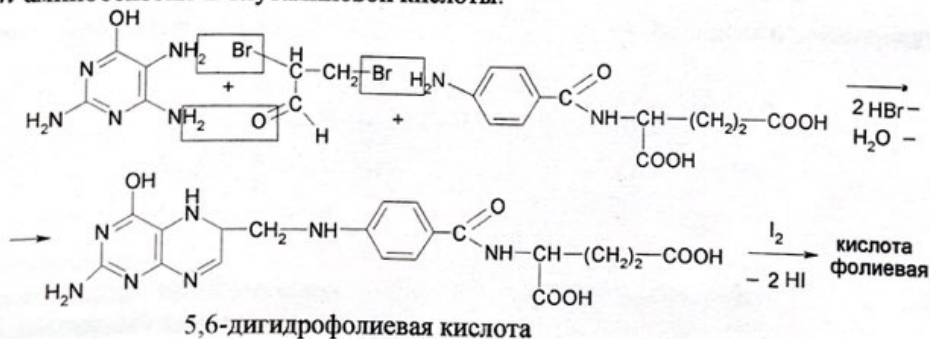
4-дезоксидезокси-4-амино-N<sup>10</sup>-метилфолиевая кислота

Желтый или оранжево-желтый кристаллический порошок

Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов. Антагонист фолиевой кислоты. Содержится в печени и почках животных.

### Получение рибофлавина

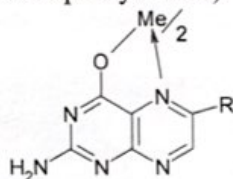
Конденсацией эквимольных количеств 2,5,6-триамино-4-оксипиримидина, α,β-дибромпропионового альдегида и *n*-аминобензоил-L-глутаминовой кислоты:



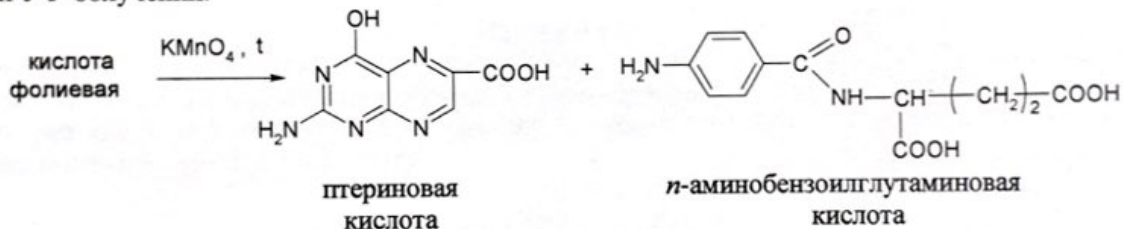
## Подлинность

*Химические свойства* Соединения данной группы носят амфотерный характер с преобладанием кислотных свойств. Основные свойства обусловлены гетероатомами азота птеридина и аминогруппами. Кислотные свойства обусловлены двумя карбоксильными группами в остатке глутаминовой кислоты, а также енольным гидроксилем птеридиновой системы (для фолиевой кислоты), за счет чего лекарственные вещества растворяются в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов с образованием моно-, ди- и тризамещенных солей. Кислота фолиевая растворяется и в растворе аммиака, с солями тяжелых металлов образует нерастворимые комплексные соединения, легко гидролизуется и окисляется.

1. Кислота фолиевая. Образование комплексных солей: кислота фолиевая с  $Pb(CH_3COO)_2$  образует лимонно-желтый осадок, с  $CuSO_4$  – зеленый, с  $AgNO_3$  – желто-оранжевый, с  $FeCl_3$  – красно-желтый, с  $CoCl_2$  – темно-желтый (через натриевую соль):



2. Кислота фолиевая. Реакция гидролитического расщепления и окисления: навеску лекарственного вещества растворяют в растворе натрия гидроксида, прибавляют эквивалентное количество раствора хлороводородной кислоты, раствор перманганата калия и нагревают до 80 °С. После охлаждения прибавляют раствор водорода пероксида (для удаления избытка перманганата калия) и фильтруют. Образовавшаяся в результате гидролиза и окисления птериновая кислота дает голубую флуоресценцию при УФ-облучении:



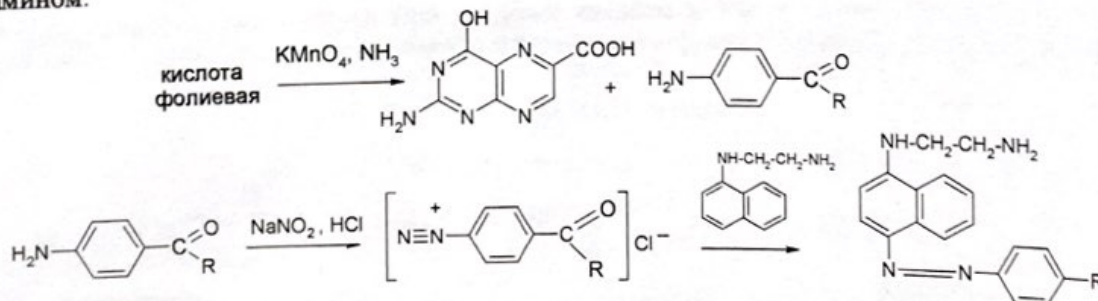
3. Физико-химические методы. Лекарственные средства имеют характерные спектры поглощения в УФ-, видимой и ИК-областях спектра. Для установления подлинности используют также метод ТСХ.

### Испытания на чистоту

Определяют примесь свободных аминов (допустима) – ФЭК (на основе реакции образования азокрасителя без предварительного окисления), в качестве стандартного образца используют *n*-аминобензойную кислоту.

### Количественное определение

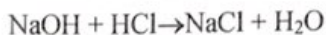
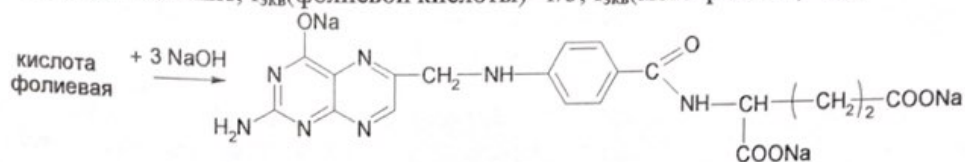
1. Кислота фолиевая. ФЭК на основе реакции гидролиза и окисления раствором  $KMnO_4$  (избыток перманганата калия удаляют при диазотировании, а избыток нитрита натрия – сульфаминовой кислотой\* или мочевиной) и последующего образования азокрасителя с *N*-(1-нафтил)этилендиамин:



Измеряют оптическую плотность окрашенного раствора.

\*  $NH_2SO_3H$  – кислота сульфаминовая.

2. Кислота фолиевая. Обратная алкалиметрия. Индикатор – тимолфталеин (pT=10), параллельно проводят контрольный опыт,  $f_{экв}(\text{фолиевой кислоты})=1/3$ ,  $f_{экв}(\text{метотрексата})=1/2$ :

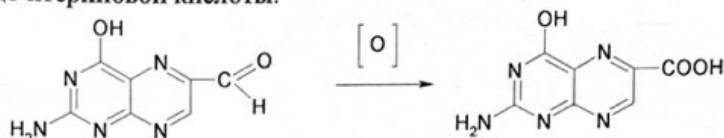


остаток

3. Спектрофотометрия, флуориметрия, ВЭЖХ.

#### Хранение

Кислоту фолиевую хранят в хорошо закупоренной таре, в сухом, темном месте, так как она гигроскопична и разлагается под действием света. Особенно быстро процесс разложения протекает в кислой среде в растворах под действием УФ-света. Образуется 6-формилптерин, окисляющийся кислородом воздуха до птериновой кислоты:



В результате кислота фолиевая инактивируется и возникает флуоресценция, обусловленная образованием птериновой кислоты. Более стабильны растворы при pH 5-10.

Метотрексат хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте, при температуре +5-10 °С.

**Необходимо осторожно обращаться с метотрексатом, избегая попадания его на кожу и слизистые!**

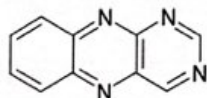
#### Применение

Кислота фолиевая составляет часть комплекса витаминов группы В, участвует в синтезе аминокислот и нуклеиновых кислот. Назначают для усиления эритропоэза, при некоторых видах анемий. Принимают внутрь, лекарственная форма – таблетки по 0,4 мг, 1 мг.

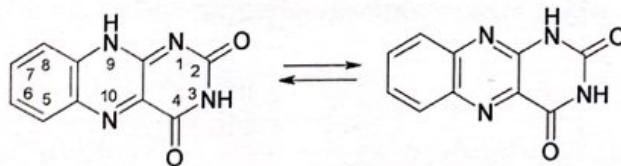
Метотрексат – противоопухолевое средство. Принимают при лейкозах, злокачественных заболеваниях матки, молочной железы, раке легкого. Назначают внутрь в таблетках 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, а также парентерально (внутривенно и внутримышечно).

#### Производные изоаллоксазина

К данной группе относятся вещества природного происхождения с В<sub>2</sub>-витаминной активностью. В основе их химической структуры лежит конденсированная гетероциклическая система бензоптеридина (бензольное кольцо, пиазин, пиримидин):

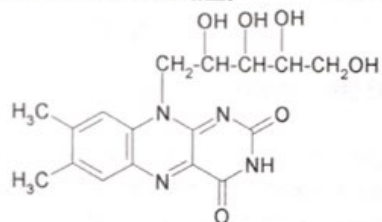


Изоаллоксазин и аллоксазин – таутомеры кислородсодержащих производных бензоптеридина:

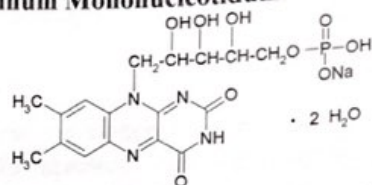


изоаллоксазин/аллоксазин

Пиримидиновое кольцо изоаллоксазина имеет характер лактамного цикла, так как включает две кетогруппы и подвижный атом водорода.

**Рибофлавин. Riboflavinum.**

6,7-диметил-9-(D-1'-рибитил)-изоаллоксазин

**Рибофлавина мононуклеотид. Riboflavinum Mononucleotidum.**

6,7-диметил-9-(D-1'-рибитил)-изоаллоксазин-5'-фосфат натрия

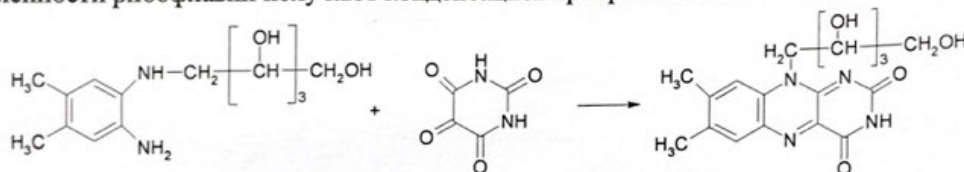
Желто-оранжевые кристаллические порошки со слабым специфическим запахом. Мало растворимы в воде, практически нерастворимы в спирте, растворимы в растворах щелочей. Водные растворы имеют желтовато-оранжевый цвет и интенсивную зеленую флуоресценцию в УФ-области спектра. Разлагаются на свету.

Отличаются рибофлавин от рибофлавина мононуклеотида по удельному вращению.

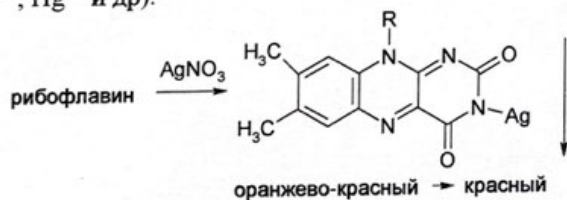
Содержатся флавиновые витамины в дрожжах, молочной сыворотке, мясе, рыбе, печени, почках.

**Получение**

В промышленности рибофлавин получают конденсацией арилрибамина и аллоксана:

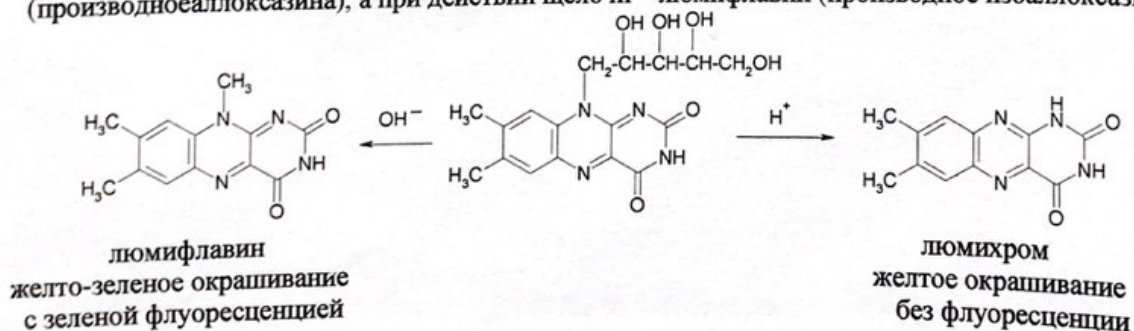
**Подлинность**

**Химические свойства.** Рибофлавин и его производные – амфотерные соединения. Кислотные свойства связаны с наличием имидной группы. Очень слабыми кислотными свойствами обладают и спиртовые группы рибофлавина. За счет имидного фрагмента образуются комплексные соединения с солями тяжелых металлов ( $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$  и др).

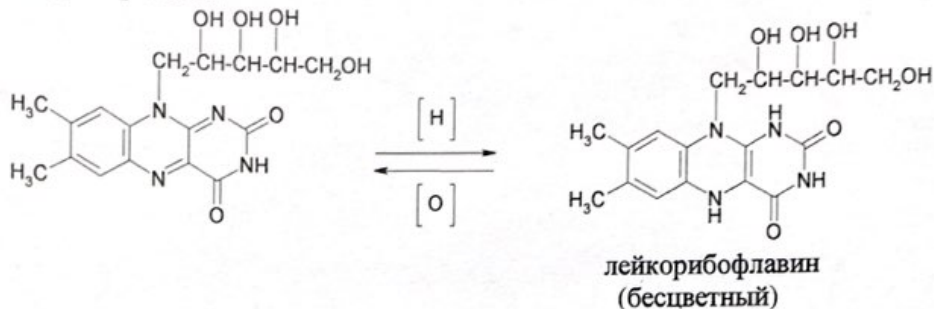


Основные свойства выражены слабее кислотных, так как неподеленные электронные пары атомов азота в положениях 9 и 10 делокализованы. Как основание рибофлавин растворяется в ледяной уксусной кислоте и неорганических кислотах, образует осадки с общеалкалоидными осадительными реактивами. Окислительно-восстановительные свойства связаны с наличием сопряженной изоаллоксазиновой системы.

1. Подлинность рибофлавина устанавливают по характерной яркой зеленовато-желтой окраске и интенсивной зеленой флуоресценции в УФ-свете. Флуоресценция исчезает при добавлении растворов кислоты или щелочи. При действии кислоты и УФ-облучении образуется люмихром (производное аллоксана), а при действии щелочи – люмифлавин (производное изоаллоксана):



- Крупинка препарата, смоченная каплей концентрированной серной кислоты, дает вишнево-красное окрашивание.
- При действии на рибофлавин раствора натрия периодата окисляется рибитильный фрагмент рибофлавина (реакция Малапрада). Данная реакция лежит в основе одной из методик количественного определения.
- Восстановление рибофлавина, например,  $\text{NaHSO}_3$  приводит к образованию бесцветного лейкорибофлавина, который вновь может окисляться ( $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  и др.) до характерно окрашенного рибофлавина:



5. Рибофлавина мононуклеотид:

5.1. На натрий

5.2. на остаток фосфорной к-ты: вначале водный раствор гидролизуют при нагревании с  $\text{HNO}_3$  (к), затем фосфорную кислоту открывают молибдатом аммония.

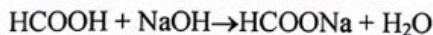
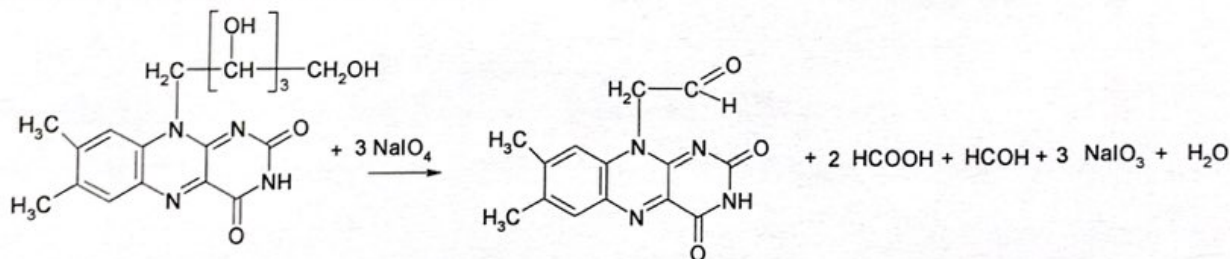
6. Физико-химические методы. Рибофлавин и его производные обладают характерными спектрами поглощения в УФ-области и оптической активностью в щелочной или слабо щелочной среде (в кислой и нейтральной средах оптически неактивны). Для идентификации можно также использовать ИК-спектроскопию и ВЭЖХ.

#### Испытания на чистоту

Устанавливают допустимое содержание примеси люмифлавина путем извлечения его хлороформом (рибофлавин не растворится в хлороформе). Затем измеряют его оптическую плотность относительно хлороформа (рибофлавин) или сравнивают окраску хлороформного извлечения относительно раствора дихромата калия (рибофлавина мононуклеотид).

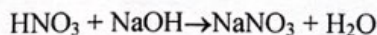
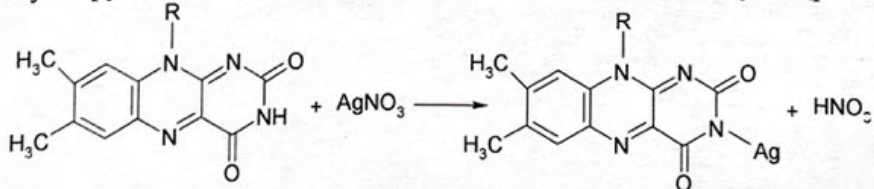
#### Количественное определение

1. За счет окисления рибитильного фрагмента периодатом натрия  $\text{NaIO}_4$ , выделившуюся муравьиную кислоту титруют гидроксидом натрия:



Индикатор – метиловый красный,  $f_{\text{экв}}(\text{ЛВ})=1/2$ , параллельно проводят контрольный опыт.

2. Косвенная алкалиметрия. Добавляют рассчитанное количество нитрата серебра и выделившуюся азотную кислоту титруют гидроксидом натрия по бромтимоловому синему,  $f_{\text{экв}}(\text{рибофлавина})=1$ .



3. В лекарственных формах: ФЭК – либо по собственной окраске, либо по окраске комплексов с солями тяжелых металлов.
4. Спектрофотометрия, флуориметрия, ВЭЖХ.

#### **Хранение**

Общий список. Светочувствителен, легко окисляется и разлагается под действием света с образованием биологически неактивных люмихрома и люмифлавина, поэтому хранят в хорошо укупоренной таре оранжевого стекла, в сухом, защищенном от света месте.

#### **Применение**

Рибофлавин восполняет недостаток витамина В<sub>2</sub> в организме. Особенно он важен для нормальной функции зрения. Назначают внутрь в таблетках и драже при гипо- и авитаминозе, глазных заболеваниях, длительно незаживающих ранах и язвах, лучевой болезни. Входит в состав поливитаминных препаратов.

Рибофлавина мононуклеотид при тех же заболеваниях в виде 1% и 2% растворов для инъекций. Рибофлавина мононуклеотид – готовая форма кофермента. В соединении с белком входит в состав ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы, участвует в процессах белкового и жирового обмена, играет важную роль в поддержании зрительной функции глаза.