**Производные бензодиазепина**

Бензодиазепин представляет собой гетероциклическую систему, содержащую бензольное кольцо и семичленный гетероцикл 1,4-диазепин:



Исследования в области создания лекарственных средств, производных 1,4-бензодиазепина, относятся к кону 50-х – началу 60-х годов XX века. По фармакологическому действию препараты этой группы обладают снотворным, седативным, анксиолитическим (уменьшение тревожности), миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. Их часто называют транквилизаторами (от лат. tranquillo-are – делать спокойным, безмятежным). Применяются при неврозах, бессоннице, состояниях психического напряжения и страха. В отличие от нейролептиков они не характеризуются антипсихотической активностью.

Для 1,4-бензодиазепина характерно наличие нескольких таутомерных форм:



1-H-1,4-бензодиазепин 3-H-1,4-бензодиазепин 5-H-1,4-бензодиазепин

|  |  |
| --- | --- |
| **Оксазепам. Oxazepamum.** Нозепам.    7-хлор-2,3-дигидро-3-окси-5-фенил-1H-1,4-бензо-диазепинон-2 | Белый или белый со слегка желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте. |
| **Диазепам. Diazepamum.** Сибазон, реланиум.    7-хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1H-1,4-бензодиазепинон-2 | Белый или с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха.Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте. |

**ФГ**: карбонильная группа, которая вместе с атомом азота N1 образует амидную (лактамную\*) группу; ковалентно связанный хлор; фенильный радикал; спиртовый гидроксил; вторичная амино-група; азометиновая группа .Бензодиазепины, содержащие азометиновый фрагмент, можно рассматривать как внутренние основания Шиффа, для которых характерна гидрофобность, поэтому они нерастворимы в воде.

**\*Лактам** — циклический амид. Количество атомов в цикле может быть указано с помощью префиксов, например β-лактам (4-членный), γ-лактам (5-членный), δ-лактам (6-членный цикл).

**Получение оксазепама**

Получают из 2-амино-5-хлорбензофенона действуя сначала гидроксиламином, затем хлорангидридом монохлоруксусной кислоты:



**Подлинность**

*Химические свойства.* Оксазепам и диазепам являются амфолитами. Основные свойства придает азометиновый фрагмент, а кислотные – способность к лактам-лактимной(оксазепам– NH-кислота) и кето-енольной(диазепам– CH-кислота) таутомерии, обусловленной подвижностью атома водорода метиленовой группы в положении 3.



лактам-лактимная таутомерия



кето-енольная таутомерия

Кислотные свойства данных лекарственных средств обуславливают их растворение в щелочах и образование нерастворимых комплексных соединений с солями тяжелых металлов, например с Co2+. Благодаря азометиновой группе, как центру основности, лекарственные средства группы бензодиазепина растворяются в разбавленных кислотах, присоединение протона происходит к атому азота в положении 4. Основные свойства обуславливают образование осадков с общеалкалоидными осадительными реактивами. Некоторые осадки (например, с реактивами Драгендорфа и Майера) имеют характерные формы кристаллов. Частично гидрированный бензодиазепиновый цикл обуславливает восстановительные свойства. В качестве окислителей используют реактив Марки, калия перманганат и др. реактивы.

1. Осадки с общеалкалодными реактивами.

2. Как кислоты оксазепам и диазепам растворяются в водных и спиртовых растворах щелочей, и образуют комплексные соли с солями тяжелых металлов:



синий

3. Реакция гидролитического расщепления в кислой среде. При кислотном гидролизе разрыву подвергаются и амидная и азометиновая группы. Образующиеся при этом производные бензофенона окрашены в желтоватый цвет:



производное бензофенона

В результате гидролиза деблокируется первичная амино-группа, что позволяет провести реакцию образования азокрасителя (реакция подлинности) или количественное определение методом нитритометрии:



Можно провести азочетание в щелочной среде с β-нафтолом или резорцином. Диазепам после гидролиза превращается в окрашенное производное бензофенона с вторичной амино-группой, что не позволяет провести азосочетание:



желтое окрашивание

Щелочной гидролиз в жестких условиях (сплавление с кристаллической щелочью) приводит к разрушению молекул производных бензодиазепина и выделению из амидной группы аммиака или соответствующего амина (диазепам), окрашивающего красную лакмусовую бумагу в синий цвет, оксазепам при этом образует на стенках пробирки налет изумрудно-зеленого цвета.

4. Реакции окисления. При нагревании с концентрированной хлорной кислотой образуются продукты окисления желто-зеленого цвета с зеленой флуоресценцией. Образование окрашенных плавов также является результатом окисления лекарственных средств кислородом воздуха при нагревании: оксазепам и диазепам образуют плав зеленого цвета.

5. По ковалентно связанному хлору можно провести пробу Бейльштейна, сжигание в колбе с кислородом или сплавление со смесью для спекания. Образующиеся в двух последних случаях хлорид-ионы открывают нитратом серебра.

6. Диазепам в кислой среде с раствором рейнеката аммония образуется осадок розового цвета, растворимый в ацетоне:



розовый

7. Физико-химические методы. Общий бензодиазепиновый цикл в сочетании с фенильным радикалом, карбонильной группой и заместителями обуславливают характерные спектры поглощения при ИК- и УФ-облучении.

**Испытания на чистоту**

Примесь производных 2-аминобензофенона устанавливают методом ТСХ. Содержание примесей оценивают по величине и интенсивности окраски пятен, сравнивая со свидетелями. Методом ГЖХ определяют содержание остаточных органических растворителей.

**Количественное определение**

1. Кислотно-основное титрование в неводных средах. Титрант – хлорная кислота в ледяной уксусной кислоте, среда – уксусный ангидрид, индикатор – кристаллический фиолетовый, параллельно проводят контрольный опыт, fэкв(оксазепама, диазепама)=1:



HClO4 + CH3COOH → ClO4− + CH3COOH2+





2. Нитритометрия.

3. Сжигание в колбе с кислородом.

4. Физико-химические методы.

**Хранение**

Хранят в сухом, прохладном, защищенном от света месте, так как возможно протекание гидролиза до аминобензофенона и окисление.

**Применение**

Оксазепам применяется как транквилизатор и снотворное, используется для купирования алкогольной зависимости. Выпускают в таблетках по 10 мг. Диазепам – транквилизатор, входит в комплексную терапию абстинентного синдрома.Выпускаются таблетки для детей по 1 мг и 2 мг, для взрослых по 5 мг, 0,5% раствор для инъекций.

|  |  |
| --- | --- |
| **Феназепам. Phenazepamum.**    7-бром-5-(*о*-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-1,4-бензо-диазепинон-2 | Белый кристаллический порошок.  Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте. |
| **Нитразепам. Nitrazepamum.**    7-нитро-2,3-дигидро-5-фенил-1H-1,4-бензодиазе-пинон-2 | Светло-желтый или светло-желтый с зеленовато-желтым оттенком кристаллический порошок без запаха  Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте. |

**Получение феназепама**

5-бром-2-аминохлорбензофенон N-ацилируют хлорангидридом аминоуксусной кислоты. Завершающей стадией является внутримолекулярная термическая циклоконденсация диарилкетона:



**Подлинность**

Химические свойства. Феназепам и нитразепам являются амфолитами. Основные свойства придает азометиновый фрагмент, а кислотные – способность к лактам-лактимной (феназепам и нитразепам – NH-кислоты) таутомерии. Кислотные свойства данных лекарственных средств обуславливают их растворение в щелочах и образование нерастворимых комплексных соединений с солями тяжелых металлов, например Co2+. Благодаря азометиновой группе, как центру основности, лекарственные средства группы бензодиазепина растворяются в разбавленных кислотах, присоединение протона происходит к атому азота в положении 4. Основные свойства обуславливают образование осадков с общеалкалоидными осадительными реактивами. Некоторые осадки (например, с реактивами Драгендорфа и Майера) имеют характерные формы кристаллов. Частично гидрированный бензодиазепиновый цикл обуславливает восстановительные свойства. В качестве окислителей используют реактив Марки, калия перманганат и др.

1. Осадки с общеалкалодными реактивами.

2. Как кислоты феназепам и нитразепам растворяются в водных и спиртовых растворах щелочей, и образуют комплексные соли с ионами тяжелых металлов:



синий

4. Реакция гидролитического расщепления в кислой среде. При кислотном гидролизе разрыву подвергаются и амидная и азометиновая группы. Образующиеся при этом производные бензофенона окрашены в желтоватый цвет:



производное бензофенона

В результате гидролиза деблокируется первичная амино-группа, что позволяет провести реакцию образования азокрасителя (реакция подлинности) или количественное определение методом нитритометрии:



Можно провести азочетание в щелочной среде с β-нафтолом или резорцином.

Для нитразепамаазокраситель можно получить по двум амино-группам после восстановления ароматическойамино-группы (подобно хлорамфениколу, нитроксолину):



Щелочной гидролиз в жестких условиях (сплавление с кристаллической щелочью) приводит к разрушению молекул производных бензодиазепина и выделению из амидной группы аммиака, окрашивающего влажную красную лакмусовую бумагу в синий цвет.

5. Реакции окисления. При нагревании с раствором хлорной кислотой образуются продукты окисления желто-зеленого цвета с зеленой флуоресценцией. Образование окрашенных плавов также является результатом окисления лекарственных средств кислородом воздуха при нагревании: нитразепам образует плав зеленого цвета, феназепам – фиолетового.

6. По ковалентно связанному хлору и брому можно провести пробу Бейльштейна, сжигание в колбе с кислородом или сплавление со смесью для спекания. Образующиеся в двух последних случаях хлорид-ионы и бромид-ионы открывают нитратом серебра, окислением бромид-ионов хлорамином в кислой среде.

7. Физико-химические методы. Общий бензодиазепиновый цикл в сочетании с фенильным радикалом, карбонильной группой и заместителями обуславливают характерные спектры поглощения при ИК- и УФ-облучении.

**Испытания на чистоту**

Примесь производных 2-аминобензофенона устанавливают методом ТСХ. Содержание примесей оценивают по величине и интенсивности окраски пятен, сравнивая со свидетелями. Методом ГЖХ определяют содержание остаточных органических растворителей.

**Количественное определение**

1. Кислотно-основное титрование в неводных средах. Титрант – хлорная кислота в ледяной уксусной кислоте, среда – уксусный ангидрид, индикатор – кристаллический фиолетовый, параллельно проводят контрольный опыт, fэкв(феназепама, нитразепама)=1:



HClO4 + CH3COOH → ClO4− + CH3COOH2+





2. Нитритометрия.

3. Сжигание в колбе с кислородом.

4. Физико-химические методы.

**Хранение**

Хранят по списку Б в сухом, прохладном, защищенном от света месте, так как возможно протекание гидролиза до аминобензофенона и окисление.

**Применение**

Феназепам – транквилизатор, может использоваться для премедекации перед хирургическими операциями, как противосудорожное и снотворное средство. Используется для купирования алкогольной абстиненции.Выпускают в таблетках по 0,5 мг, 1 мг и 2.5 мг. Нитразепам – транквилизатор, оказывает сильное снотворное действие. Выпускается в таблетках по 5 мг.

|  |  |
| --- | --- |
| **Хлордиазепоксид. Chlordiazepoxidum.** Хлозепид, элениум.    7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3H-1,4-бензо-диазепина-4-оксид | Белый или светло-желтый мелкокристаллический порошок без запаха.  Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте. |
| **Медазепам. Medazepamum.** Мезапам.    7-хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1H-1,4-бензо-диазепин | Белый с зеленовато-желтым оттенком мелкокристаллический порошок.  Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте. |

**Получение**

На производное 2- аминобензофенона последовательно действуют сначала хлорангидридом монохлоруксусной кислоты, затем метиламином:



**Подлинность**

*Химические свойства.*Хлордиазепоксид и медазепам обладают выраженными основными свойствами за счет атома N4 азометиновой группы (основность которой сильно понижена за счет сопряжения с ароматическим кольцом) и атома N1диазепинового кольца, а у хлордиазепоксида и за счет атома N метиламиногруппы. В связи с этим, наиболее основные свойства у хлордиазепоксида проявляет атом N1, у медазепама атом N метиламино-группы. За счет этих атомов азота и будет происходить присоединение протона при взаимодействии хлордиазепоксида и медазепами с кислотой:



Основные свойства обуславливают образование осадков с общеалкалоиднымиосадительными реактивами. Некоторые осадки (например, с реактивами Драгендорфа и Майера) имеют характерные формы кристаллов. Частично гидрированныйбензодиазепиновый цикл обуславливает восстановительные свойства. В качестве окислителей используют реактив Марки, калия перманганат и др.

1. Осадки с общеалкалодными реактивами.

4. Реакция гидролитического расщепления в кислой среде. Хлордиазепоксид при нагревании в HClсначала присоединяет молекулу воды по двойной связи 1-2, затем отщепляет метиламини образуется амидная связь, которая гидролизуется с выделением 2-амино-5-хлорбензофенона



Образование первичной амино-группы позволяет провести реакцию азосочетания (реакция подлинности) или количественное определение методом нитритометрии.

Щелочной гидролиз в жестких условиях (сплавление с кристаллической щелочью) приводит к разрушению молекул производных бензодиазепина и выделению из амидной группы аммиака, окрашивающего влажную красную лакмусовую бумагу в синий цвет, хлордиазепоксид выделяет резкий запах изонитрила.

5. Реакции окисления. При нагревании с концентрированной хлорной кислотой образуются продукты окисления желто-зеленого цвета с зеленой флуоресценцией. Образование окрашенных плавов также является результатом окисления лекарственных средств кислородом воздуха при нагревании: хлордиазепоксид и медазепам образуют плав зеленого цвета.

6. По ковалентно связанному хлору можно провести пробу Бейльштейна, сжигание в колбе с кислородом или сплавление со смесью для спекания. Образующиеся в двух последних случаях хлорид-ионы открывают нитратом серебра.

7. Физико-химические методы. Общий бензодиазепиновый цикл в сочетании с фенильным радикалом, карбонильной группой и заместителями обуславливают характерные спектры поглощения при ИК- и УФ-облучении.

**Испытания на чистоту**

Примесь производных 2-аминобензофенона устанавливают методом ТСХ. Содержание примесей оценивают по величине и интенсивности окраски пятен, сравнивая со свидетелями. Методом ГЖХ определяют содержание остаточных органических растворителей.

**Количественное определение**

1. Кислотно-основное титрование в неводных средах. Титрант – хлорная кислота в ледяной уксусной кислоте, среда – ледяная уксусная кислота, индикатор – кристаллический фиолетовый, параллельно проводят контрольный опыт, fэкв(хлордиазепоксида, медазепама)=1:



HClO4 + CH3COOH → ClO4− + CH3COOH2+





2. Нитритометрия. 3. Сжигание в колбе с кислородом. 4. Физико-химические методы.

**Хранение**

Хранят по списку Б в сухом, прохладном, защищенном от света месте, так как возможно протекание гидролиза до аминобензофенона и окисление.

**Применение**

Хлордиазепоксид и медазепам – транквилизаторы. Медазепам обладает некоторым активизирую-щим эффектом, относится к группе «дневных» транквилизаторов, меньше нарушающих работоспособность в течение дня. Выпускают хлордиазепоксид в таблетках по 5 мг, медазепам – в таблетках по 10 мг, для детей выпускаются гранулы.