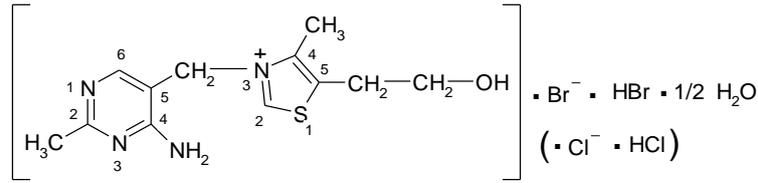


Производные пиридинотиазола

Тиамин бромид. *Thiaminbromidum (chloridum)*



3-[(2'-метил-4'-амино-5'-пиридинил)метил]-4-метил-5β-оксиэтилтиазолий бромид гидробромид, гемигидрат (или хлорида гидрохлорид)

Тиамин бромид. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок со слабым характерным запахом, напоминающим запах дрожжей.

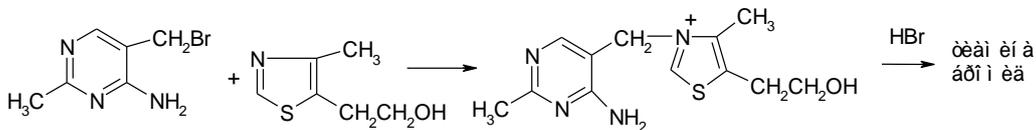
Тиамин хлорид. Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом, напоминающим запах дрожжей. Гигроскопичен.

Легко растворимы в воде, умеренно растворимы в спирте.

В природе витамин В₁ содержится в дрожжах, зародышах и оболочках пшеницы, овса, гречихи, а также в хлебе, изготовленном из муки грубого помола. Он является не только авитаминозным средством, но влияет также на обмен веществ, нервно-рефлекторную регуляцию, оказывает положительный эффект при различных патологических состояниях.

Получение тиамин бромид

1. Синтез пиридинового части молекулы.
2. Синтез тиазолового цикла.
3. Конденсация циклов либо сплавлением при 100-120 °С, либо нагреванием в органическом растворителе, например, бутаноле.



Подлинность

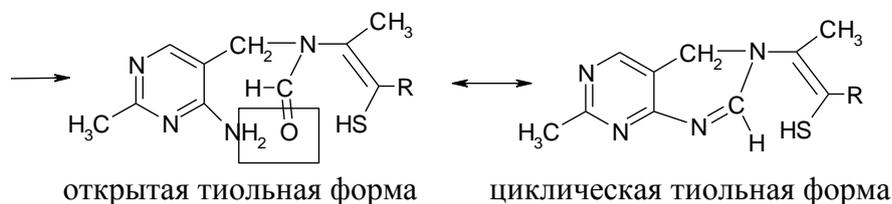
Химические свойства. По составу тиамин хлорид (бромид) является двойной солью. Четвертичный атом N тиазолового цикла обуславливает образование четвертичных аммониевых солей, а основные свойства пиридинового цикла – образование комплексных солей с кислотами (HCl и HBr). Тиамин и его производные очень неустойчивы. Под действием кислорода воздуха тиамин превращается в тиохром и тиаминдисульфид. Также тиамин разрушается под действием восстановителей, сильно кислой или щелочной среды, света (особенно ультрафиолетового), повышения температуры. В раствора тиамин значение pH не должно превышать 4,0. За пределами оптимальной области pH повышение температуры больше способствует разложению вещества, чем присутствие кислорода.

1. Гидролитическое расщепление щелочью

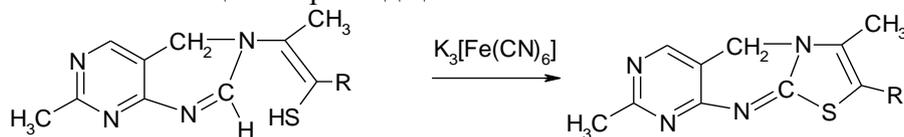
В щелочной среде тиазоловый цикл тиамин неустойчив и легко размыкается с образованием открытой тиольной формы. Первая молекула NaOH идет на нейтрализацию кислоты (HCl, HBr), вторая – на образование четвертичного аммониевого основания.



Промежуточной формой является псевдооснование. Третья молекула NaOH идет на размыкание тиазольного цикла с образованием открытой тиольной формы, которая находится в равновесии со своей циклической формой:



2. Реакция окисления (тиохромная проба). В щелочной среде под влиянием сильных окислителей (KMnO_4 , H_2O_2 , $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) тиольная форма окисляется до тиохрома, который извлекают бутанолом. В УФ-свете наблюдается характерная синяя флуоресценция, исчезающая при подкислении и вновь появляющаяся при подщелачивании:

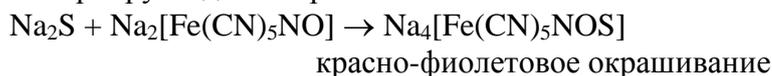


тиохром

3.1. Реакции с общеалкалоидными реактивами (кремневольфрамовой, пикриновой, фосфорновольфрамовой, реактивами Вагнера, Драгендорфа, Майера) – образование характерных окрашенных осадков.

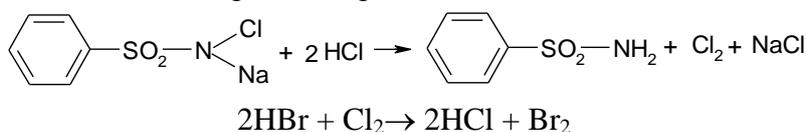
3.2. При нагревании с лимонной кислотой и уксусным ангидридом → красное окрашивание

4. На гетероциклическую серу – при сплавлении с кристаллической щелочью образуется сульфид натрия, который открывают нитропруссидом натрия:

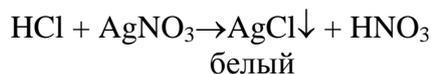


5. На анионы кислот:

5.1. Отличают тиамин хлорид от тиамин бромида с помощью хлорамина – желтое окрашивание хлороформного слоя. Тиамин хлорид этой реакции не дает.



Тиамин хлорид:



Испытания на чистоту

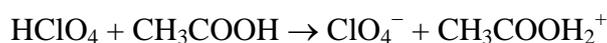
Определяют кислотность водных растворов потенциметрически, прозрачность и цветность.

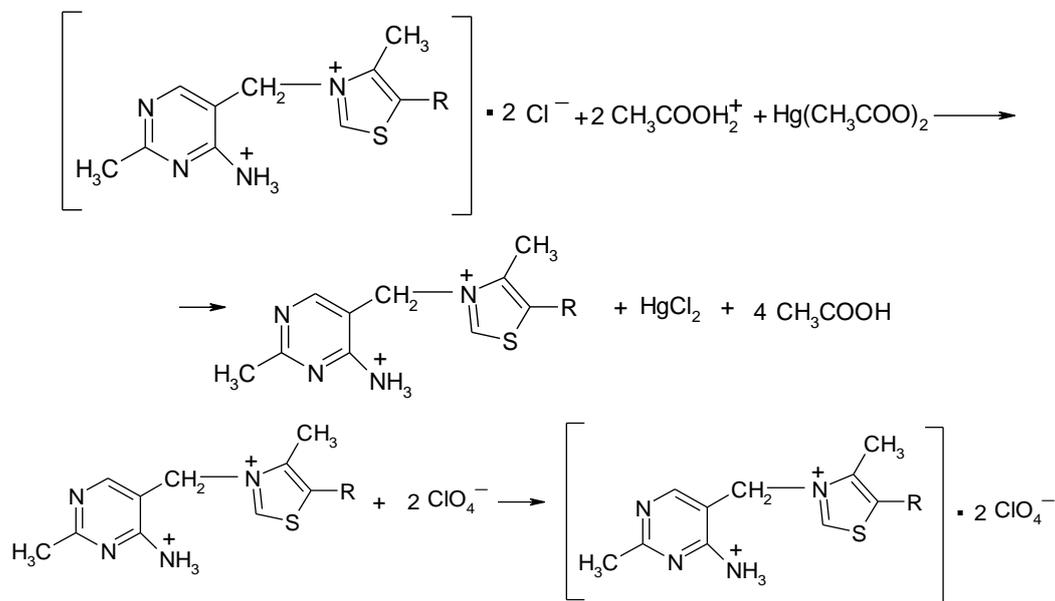
Тиамин хлорид – примесь тиотиамин: подкисляют HCl , добавляют пергидроль и BaCl_2 , не должно появляться желтое окрашивание и возникать помутнение раствора.

Количественное определение

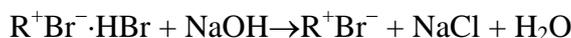
1. Тиамин бромид – гравиметрия. Основано на образовании комплексных солей с общеалкалоидными реактивами. К навеске добавляют HCl (к), 10% раствор кремневольфрамовой кислоты, нагревают. Осадок фильтруют, высушивают до постоянной массы и взвешивают.

2. Тиамин хлорид – кислотно-основное титрование в неводных средах или гравиметрически. Неводное титрование: титрант – хлорная кислота HClO_4 , среда – ледяная уксусная кислота, титруют в присутствии ацетата ртути(II) $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, индикатор – кристаллический фиолетовый или потенциметрически. $f_{\text{экв}}(\text{тиамин хлорида})=1/2$:





3. Алкалметрия, прямое титрование. Индикатор бромтимоловый синий. $f_{\text{экв}}$ (тиамина хлорида, тиамина бромида)=1.



4. Аргентометрия (Фаянса, косвенный метод Фольгарда).

Метод Фаянса:

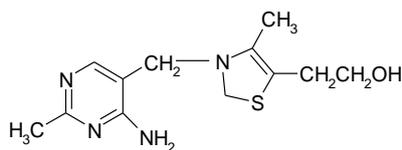


Титруют в уксуснокислой среде, индикатор –бромфеноловый синий (до фиолетового окрашивания), $f_{\text{экв}}$ (тиамина хлорида, тиамина бромида)=1/2.

5. Физико-химические методы. Спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, флуориметрия (по образованию тиохрома).

Хранение

Препараты тиамин хранят в герметически закрытой таре, предохраняющей от действия света, без контакта с металлами, т.к. тиамин может постепенно восстанавливаться до биологически неактивного дигидротиамина:

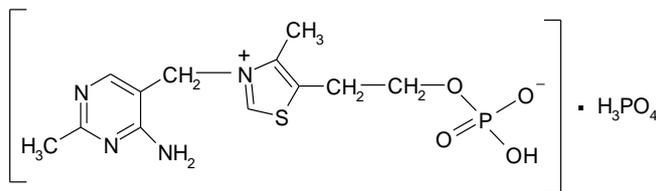


Под действием кислорода воздуха тиамин превращается в тиохром и тиаминдисульфид. Разрушают тиамин сильно кислая или щелочная среда, повышение температуры. В растворах тиамин наиболее устойчив при pH не более 4.

Применение

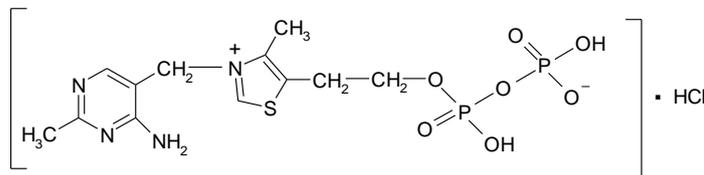
Тиамин применяют для предупреждения и лечения гипо-и авитаминоза В₁. Показаниями к применению витамина В₁ являются невриты, радикулит, невралгия, язвенная болезнь, атония кишечника, заболевания печени. Применяют внутрь по 5-10-20мг после еды и парентрально (в/м, п/к) 2,5% и 5% тиамин хлорид; 3% и 6% тиамин бромид. Нельзя смешивать вит.В₁ с пенициллином или стрептомицином, т.к. антибиотики разрушаются, а также с никотиновой кислотой, т.к. разрушается витамин В₁.

Фосфотиамин. Phosphothiaminum.



Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом
Легко растворим в воде, мало растворим в спирте

Кокарбоксилаза. Coocarboxylasum.

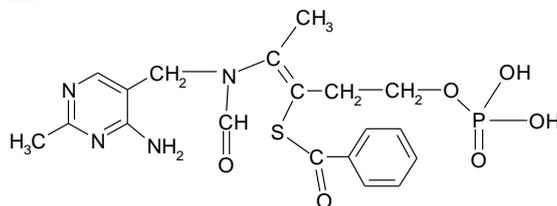


Дифосфорный эфир тиамина гидрохлорид

Лиофилизированная сухая пористая масса горько-кислого вкуса, бесцветная со слабым специфическим запахом

Легко растворима в воде, мало растворима в спирте

Бенфотиамин. Benphothiaminum.



2-метил-4-амино-5-(1'-фосфат-3'-бензоилтио-4'-метилбут-3'-ен-4'-формаимидометил)-пиримидин

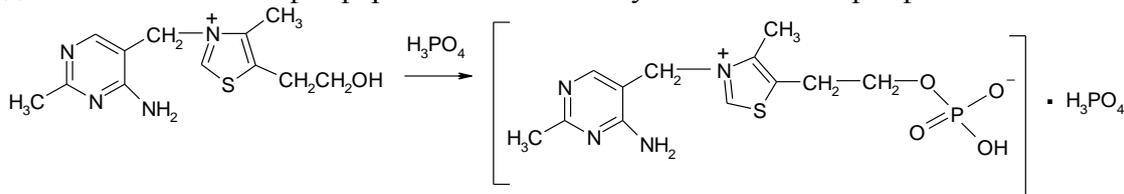
Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом

Практически нерастворим в воде и спирте

Кокарбоксилаза и другие фосфорные эфиры – готовая форма кофермента, образующегося из тиамин в процессе его превращения в организме. В соединении с белком и ионами Mg входит в состав фермента – карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α -кетокислот

Получение фосфотиамина

При взаимодействии тиамин с фосфорной кислотой получают тиамин фосфат:



Подлинность

Фосфотиамин и кокарбоксилаза представляют собой эфиры тиамин, где анион остатка фосфорной кислоты нейтрализует положительный заряд четвертичного атома азота тиазолового цикла, а основные свойства пиримидинового цикла обуславливают образование комплексных солей с хлороводородной и фосфорной кислотами.

Тиамин и его производные очень неустойчивы. Под действием кислорода воздуха тиамин превращается в тиохром и тиаминдисульфид. Также тиамин разрушается под действием восстановителей, сильно кислой или щелочной среды, света (особенно ультрафиолетового), повышения температуры. В раствора тиамин значение pH не должно превышать 4,0. За пределами оптимальной области pH повышение температуры больше способствует разложению вещества, чем присутствие кислорода.

Бенфотиамин содержит альдегидную группу, которая проявляет восстановительные свойства.

1. Гидролитическое расщепление щелочью (химизм см. выше).

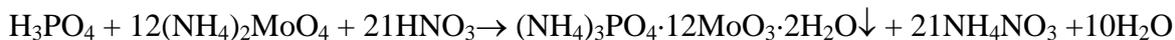
2. Реакция окисления (тиохромная проба). Фосфотиамин и кокарбоксилаза – химизм см. выше. Тιοхромную пробу на бенфотиамин проводят после предварительного нагревания раствора в течение 20 мин на кипящей водяной бане, для удаления остатка бензойной кислоты.

3.1. Реакции с общеалкалоидными реактивами (см. выше).

3.2. При нагревании с лимонной кислотой и уксусным ангидридом → красное окрашивание.

4. На гетероциклическую серу (химизм см. выше).

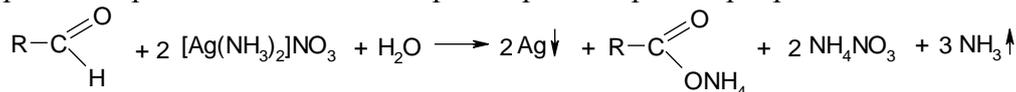
5. На анионы кислот: $\text{HCl} + \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{AgCl} \downarrow + \text{HNO}_3$
белый



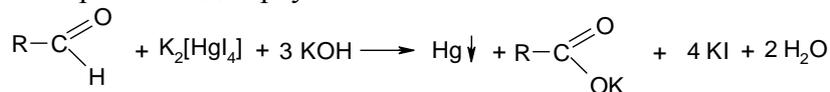
Бенфотиамин, кокарбоксилаза – предварительно проводят гидролиз по сложноэфирной группе с HNO_3 при нагревании.

6.4. Бенфотиамин – на альдегидную группу

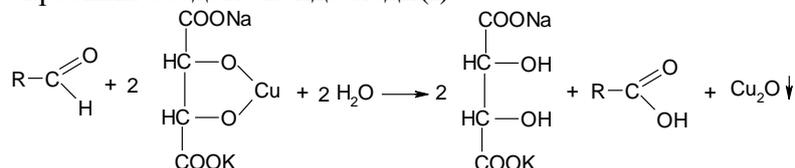
- реакция серебряного зеркала – с аммиачным раствором нитрата серебра:



- с реактивом Несслера – черный осадок ртути:



- с реактивом Фелинга – красный осадок оксида меди(I):



Испытания на чистоту

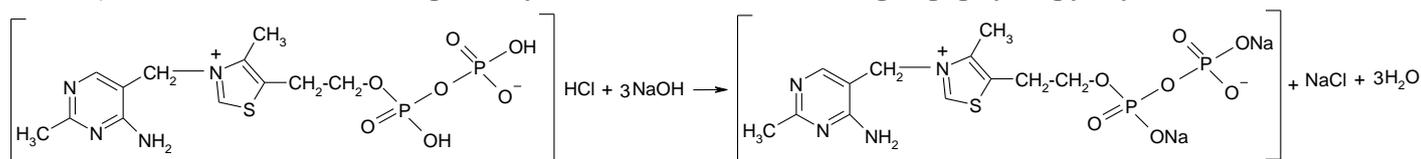
Фосфотиамин: определяют примесь **тиамина** (доп) и **фосфорной кислоты** (доп) – ТСХ

Какарбоксилаза и бенфотиамин: определяют примесь **фосфотиамина** (доп).

Количественное определение

1. Фосфотиамин и бенфотиамин – спектрофотометрия.

2. Кокарбоксилаза – алкалиметрия, прямое титрование. Индикатор – тимолфталейн, $f_{\text{ЭКВ}}$ (кокарбоксилазы)=1/3, т.к. 1 моль NaOH расходуется на HCl и 2 моля на фосфорную группу:



3

3. Фотометрическим методом на основе реакции с молибдатом аммония в фосфотиамине определяют содержание связанной фосфорной кислоты, которой в пересчете на сухое вещество должно быть 20,5-23,5%, в кокарбоксилазе – содержание фосфат-иона (не более 0,6%).

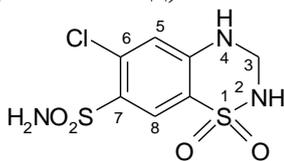
Хранение

Фосфотиамин, бенфотиамин хранят в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре. Кокарбоксилазу (порошок для инъекций) фасуют по 50 мг в ампулы, которые запаивают и хранят в защищенном от света месте при температуре не выше 5 °С, предельный срок хранения 1 год.

Применение

Применяют бенфотиамин и фосфотиамин как аналоги тиамина, более стойкие, чем он, к действию тиаминазы. Выпускают в виде таблеток по 25 мг (бенфотиамин) и 10 мг (фосфотиамин). Кокарбоксилазу, являющуюся коферментом тиамина, участвующим в важных процессах метаболизма, назначают внутримышечно и внутривенно по 50-100 мг на прием при нарушениях функции сердечно-сосудистой системы и коронарного кровообращения. Биологические свойства кокарбоксилазы не совпадают полностью со свойствами тиамина, и для лечения гипо- и авитаминоза B_1 ее не применяют.

Гидрохлоротиазид. Hydrochlorothiasidum.
(гипотиазид, дихлотиазид)

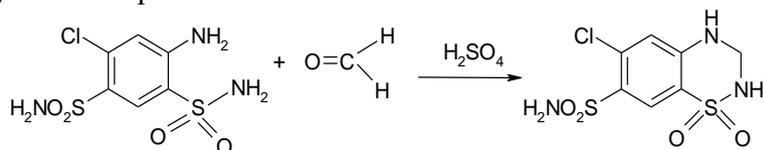


6-хлор-7-сульфамойл-3-4-дигидро-1,2,4-бензотиа-
дiazин-1,1-диоксид

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха
Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, легко растворим в растворах щелочей

Получение

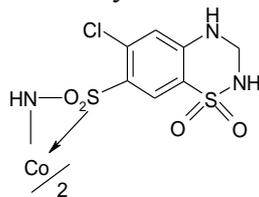
Впервые получен в 1958 г Стивенсом с сотр. конденсацией 6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфида с формальдегидом в присутствии серной кислоты



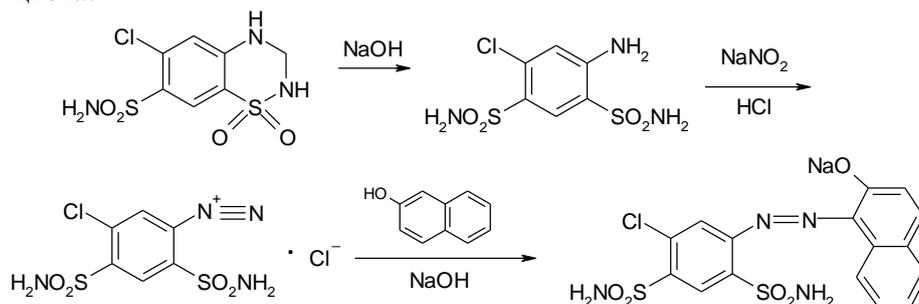
Подлинность

Химические свойства. Из-за отрицательного индуктивного эффекта SO₂-группы гидрохлоротиазид обладает NH-кислотностью и растворяется в щелочах с образованием солей. Основные свойства обусловлены наличием аминогрупп и выражены очень слабо.

1. Как NH-кислота гидрохлоротиазид образует комплексные соединения с солями меди или кобальта (через натриевую соль): с CoCl₂ зеленовато-голубой осадок, с CuSO₄ – белый.



2. Реакция образования азокрасителя после щелочного гидролиза – гидрохлоротиазид кипятят с раствором щелочи, охлаждают, подкисляют хлороводородной кислотой, добавляют нитрит натрия и полученную соль диазония выливают в щелочной раствор β-нафтола – образуется азокраситель темно-красного цвета:

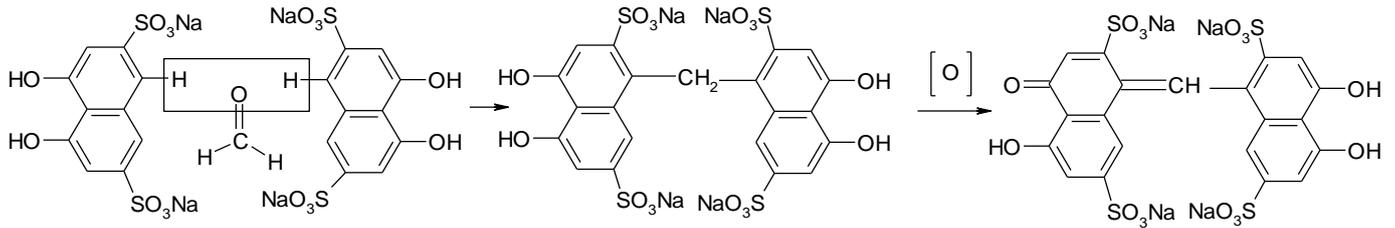
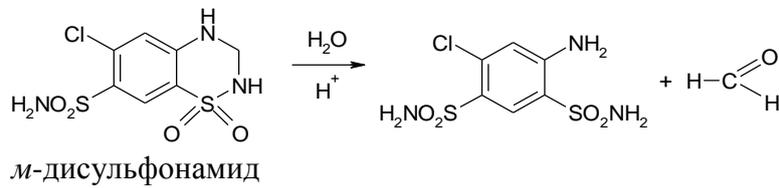


3. На сульфамидную группу: при сплавлении с кристаллической щелочью выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху или по изменению окраски красной лакмусовой бумаги. Фильтрат после обработки плава водой делят на две части: в одной открывают хлорид-ионы нитратом серебра, в другой – сульфат ионы хлоридом бария.

4. На ковалентно связанный хлор: проба Бейльштейна – зеленое окрашивание пламени ввиду образования летучего CuCl.

5. На ковалентно связанную серу: минерализация с концентрированной азотной кислотой при кипячении – образуется сульфат-ион, открываемый хлоридом бария.

6. Реакция гидролиза. Гидролиз гидрохлоротиазида в кислой среде при нагревании приводит к образованию *m*-дисульфонамида и формальдегида, который с динатриевой солью хромотроповой кислоты дает пурпурное окрашивание:



m-Дисульфонамид идентифицируют по температуре плавления, а также по реакции диазотирования и азосочетания с β -нафтолом.

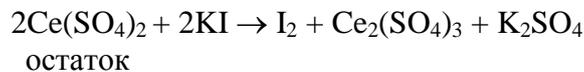
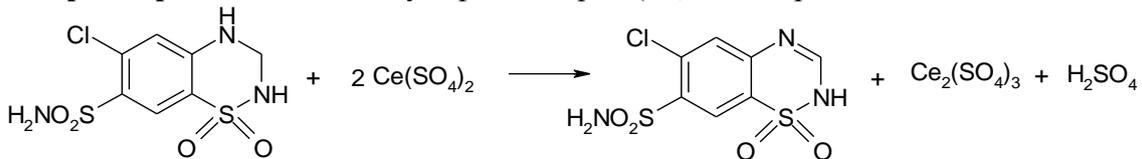
7. Физико-химические методы. Гидрохлоротиазид имеет характерный ИК-спектр, который позволяет устанавливать его полноту путем сравнения со стандартным образцом. Наличие хромофорных групп (S=O-связи, ароматическое кольцо) позволяет идентифицировать гидрохлоротиазид по УФ-спектрам. Наличие ароматического кольца обуславливает основную полосу поглощения в области 270-280 нм.

Испытания на чистоту

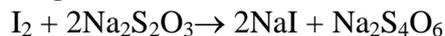
6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфамид – ТСХ (доп)

Количественное определение

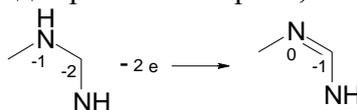
1. Обратная цериметрия – окисление сульфатом церия (IV) до хлоротиазид:



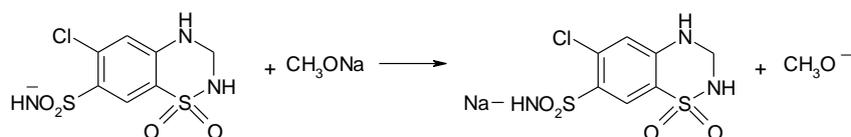
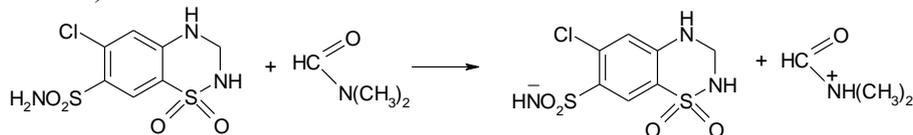
Остаток сульфата церия определяю йодометрически, индикатор – крахмал, который добавляют в конце титрования, параллельно проводят контрольный опыт.



Так как при титровании гидрохлоротиазид теряет 2 электрона, $f_{\text{экв}}(\text{гидрохлоротиазид}) = 1/2$:



2. Кисотно-основное титрование в неводных средах. Слабые кислотные свойства, обусловленные наличием сульфамидной группы, в среде диметилформамада усиливаются. Титрант – метилат натрия, индикатор – бромтимоловый синий, титруют до голубого окрашивания, $f_{\text{экв}}(\text{гидрохлоротиазид}) = 1$.



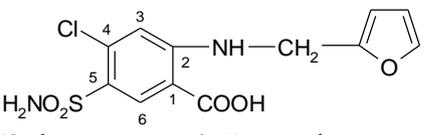
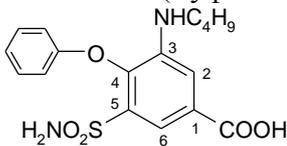
3. Физико-химические методы анализа.

Хранение

Хранят по списку Б, в хорошо укупоренной таре, в сухом, защищенном от света месте (для предотвращения гидролиза).

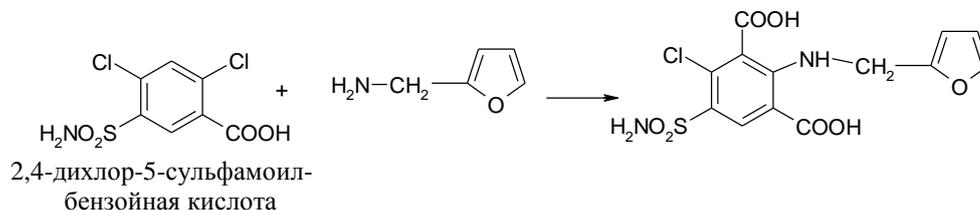
Применение

Применяют в качестве диуретического и гипотензивного средства. Назначают внутрь в виде таблеток по 25-50 мг при застойных явлениях в системе кровообращения, отеках, гипертонии.

<p>Фуросемид. Furosemidum.</p>  <p>4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамойлбензойная кислота</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте</p>
<p>Буметанид. Bumetanidum (Буфенокс).</p>  <p>3-бутиламино-4-фенокси-5-сульфамойлбензойная кислота</p>	<p>Белый аморфный или мелкокристаллический порошок, без запаха Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте</p>

Получение

Фуросемид получают конденсацией 2,4-дихлор-5-сульфамойлбензойной кислоты с фурфуриламином при 130°C:



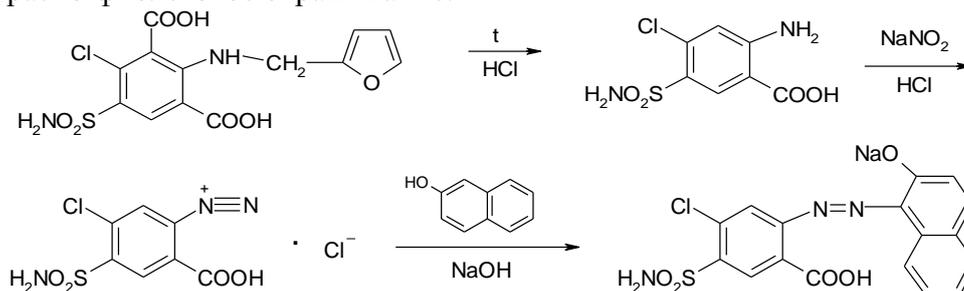
Подлинность

Химические свойства. Наличие карбоксильной группы в производных амида хлорбензолсульфоновой кислоты обуславливает кислотные свойства и растворимость в щелочах с образованием солей. Основные свойства обусловлены наличием аминогрупп и выражены очень слабо.

1. Наличие атома серы устанавливают путем минерализации кипячением с азотной кислотой концентрированной, образующийся сульфат-ион осаждают раствором солей бария. Бария сульфат может служить весовой формой для гравиметрического определения лекарственных веществ.

2. Раствор фуросемида в этаноле после добавления *n*-диметиламинобензальдегида приобретает зеленое окрашивание, переходящее в темно-красное.

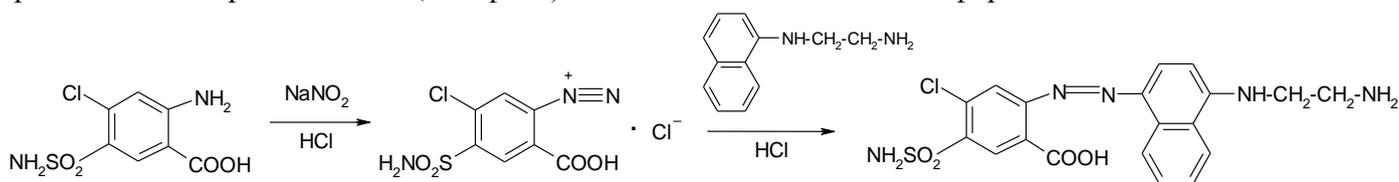
3. Гидролиз фуросемида в кислой среде при нагревании приводит к образованию первичного ароматического амина, который после diazotирования и азосочетания с щелочным раствором β-нафтола дает красно-фиолетовое окрашивание:



3. Раствор буметанида в этаноле дает фиолетовую флуоресценцию в УФ-свете, а при нагревании с концентрированной азотной кислотой – коричнево-красное окрашивание.
4. Подлинность фуросемида и буметанида можно установить по ИК-спектрам путем сравнения со стандартным образцом или со спектром сравнения. Наличие хромофорных групп (S=O-связи, COOH-группа, бензольное кольцо, и фурановый цикл) обуславливает появление полос поглощения в УФ-области спектра. Идентификацию проводят путем сравнения со стандартным образцом или со спектром сравнения. Разработана методика идентификации буметанида методом тонкослойной хроматографии.

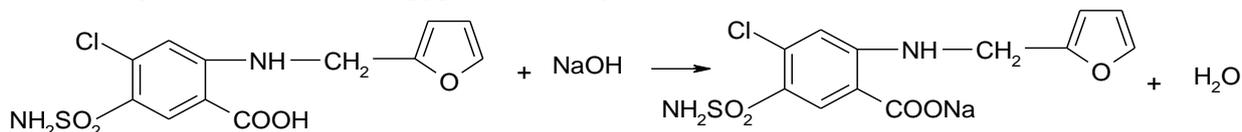
Испытания на чистоту

При испытании на чистоту в фуросемиде определяют наличие примеси первичных ароматических аминов (4-хлор-5-сульфамилантрациливая кислота – примесь допустима) спектрофотометрически по образованию азокрасителя с N-(1-нафтил)-этилендиамином в диметилформамиде.

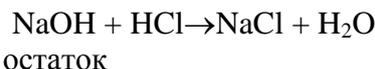
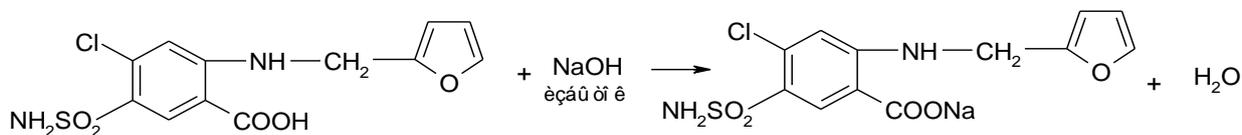


Количественное определение

1. Кислотно-основное титрование в среде диметилформамида, титрант – NaOH в смеси метанола и бензола, индикатор – бромтимоловый синий (титруют до голубого окрашивания), параллельно проводят контрольный опыт, $f_{\text{экв}}$ (фуросемида, буметанида)=1:



2. Разработана методика определения фуросемида в таблетках методом обратной алкалиметрии, индикатор – феноловый красный (титруют до желтой окраски), параллельно проводят контрольный опыт, $f_{\text{экв}}$ (фуросемида) = 1:



3. Фуросемид – сжигание в колбе с кислородом. Поглощающая жидкость – 6% раствор перекиси водорода. После сжигания раствор нейтрализуют NaOH по бромфеноловому синему (от желтой до синей окраски), подкисляют азотной кислотой и титруют раствором $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ от желтой до светло-фиолетовой окраски.

4. Физико-химические методы анализа.

Хранение

Хранят в сухом, защищенном от света месте, в плотно закупоренной таре.

Применение

Фуросемид и буметанид являются активными диуретическими и гипотензивными средствами. Их применяют при застойных явлениях, обусловленных сердечной недостаточностью, и при различных, в том числе тяжелых формах гипертензии. Выпускают фуросемид в таблетках по 40 мг и в виде 1% раствора для инъекций. Буметанид эффективен в меньших дозах, выпускают в таблетках по 1 мг и в виде 0,025% раствора для инъекций.