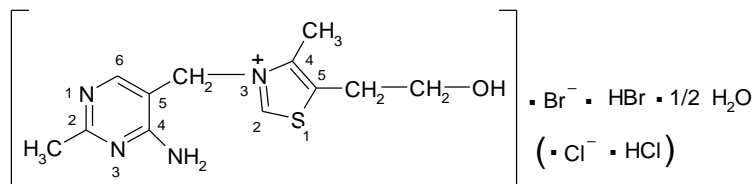


## Производные пиридинотиазола

### 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.

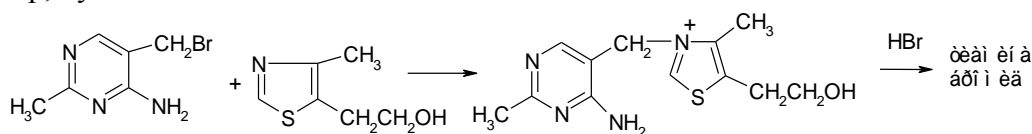
**Тиамин хлорид.** Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом, напоминающим запах дрожжей. Гигроскопичен.

Легко растворимы в воде, умеренно растворимы в спирте.

В природе витамин В<sub>1</sub> 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.

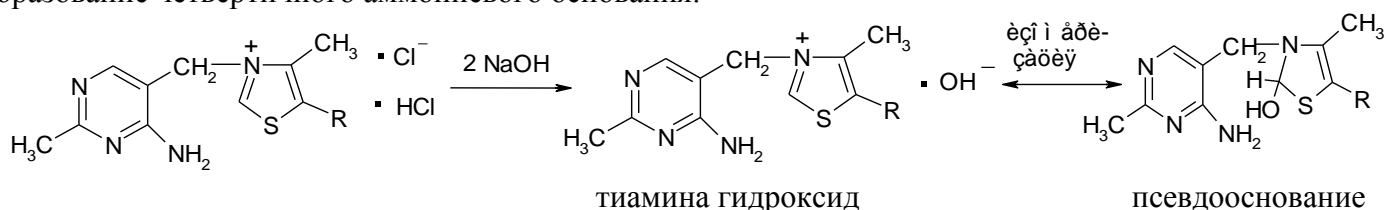


### Подлинность

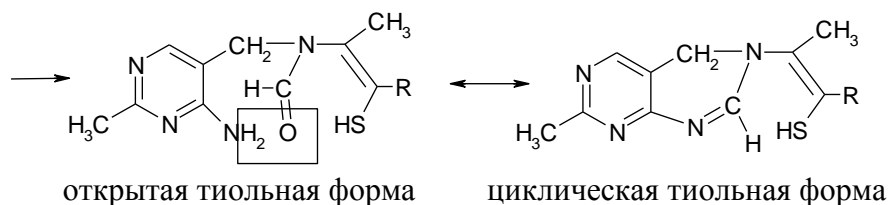
**Химические свойства.** По составу тиамин хлорид (бромид) является двойной солью. Четвертичный атом N тиазолового цикла обуславливает образование четвертичных аммониевых солей, а основные свойства пиридинового цикла – образование комплексных солей с кислотами (HCl и HBr). Тиамин и его производные очень 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

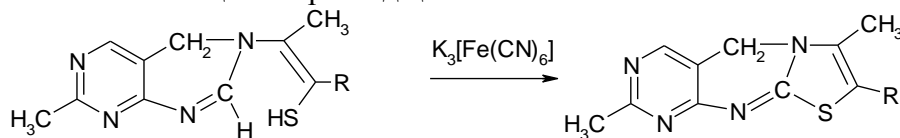
В щелочной среде тиазоловый цикл тиамин неустойчив и легко размыкается с образованием открытой тиольной формы. Первая молекула NaOH идет на нейтрализацию кислоты (HCl, HBr), вторая – на образование четвертичного аммониевого основания.



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 ( $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ) тиольная форма окисляется до тioxрома, который извлекают бутанолом. В УФ-свете наблюдается характерная синяя флуоресценция, исчезающая при подкислении и вновь появляющаяся при подщелачивании:

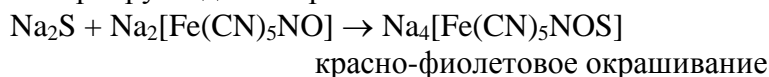


тиохром

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

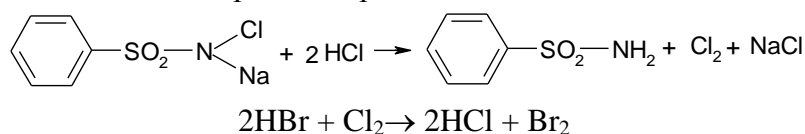
**3.2.** При нагревании с лимонной кислотой и уксусным ангидридом → красное окрашивание

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

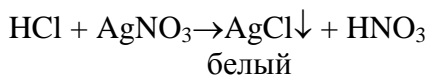


**5. На анионы кислот:**

**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

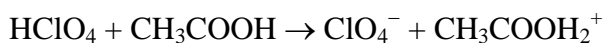
Определяют кислотность водных растворов потенциметрически, прозрачность и цветность.

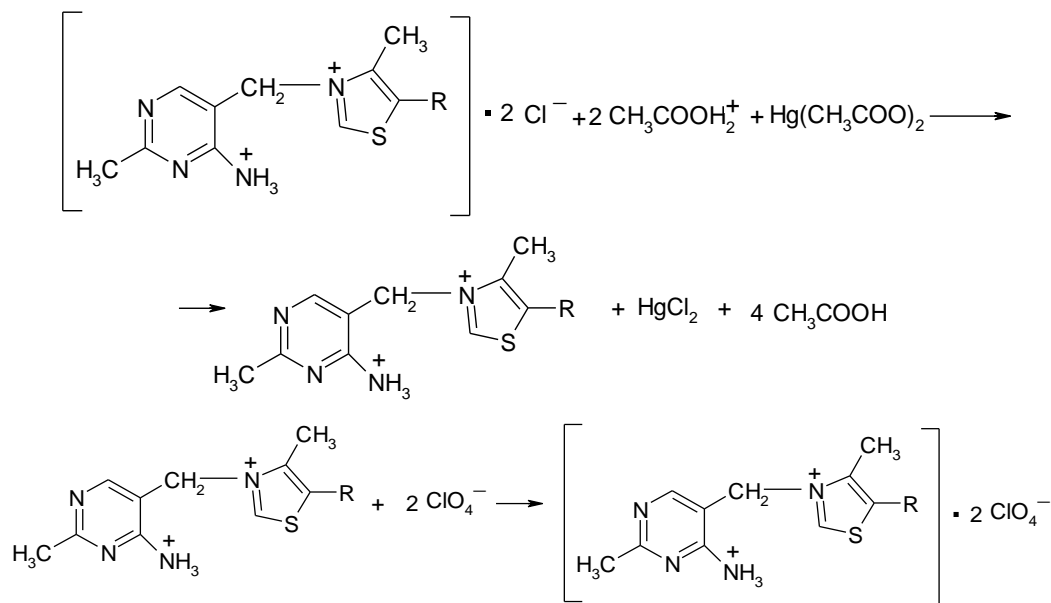
Тиамин хлорид – примесь тиотиамин: подкисляют  $\text{HCl}$ , добавляют пергидроль и  $\text{BaCl}_2$ , не должно появляться желтое окрашивание и возникать помутнение раствора.

### Количественное определение

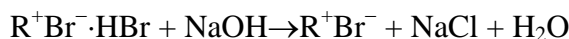
**1. Тиамин бромид – гравиметрия.** Основано на образовании комплексных солей с общеалкалоидными реактивами. К навеске добавляют  $\text{HCl}$  (к), 10% раствор кремневольфрамовой кислоты, нагревают. Осадок фильтруют, высушивают до постоянной массы и взвешивают.

**2. Тиамин хлорид – кислотно-основное титрование в неводных средах или гравиметрически.** Неводное титрование: титрант – хлорная кислота  $\text{HClO}_4$ , среда – ледяная уксусная кислота, титруют в присутствии ацетата ртути(II)  $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ , индикатор – кристаллический фиолетовый или потенциметрически.  $f_{\text{экв}}(\text{тиамин хлорида})=1/2$ :



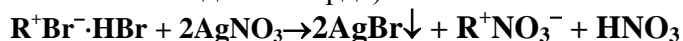


**3. Алкалметрия, прямое титрование.** Индикатор бромтимоловый синий.  $f_{\text{экв}}$ (тиамина хлорида, тиамина бромида)=1.



**4. Аргентометрия** (Фаянса, косвенный метод Фольгарда).

Метод Фаянса:

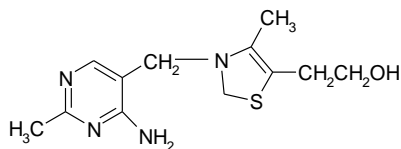


Титруют в уксуснокислой среде, индикатор –бромфеноловый синий (до фиолетового окрашивания),  $f_{\text{экв}}$ (тиамина хлорида, тиамина бромида)=1/2.

**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:

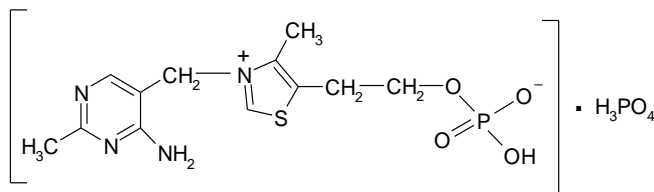


Под действием кислорода воздуха тиамин превращается в тиохром и тиаминдисульфид. Разрушают тиамин сильно кислая или щелочная среда, повышение температуры. В растворах тиамин наиболее устойчив при pH не более 4.

### Применение

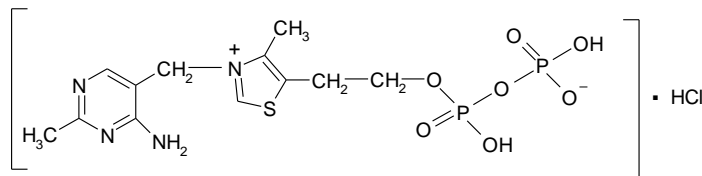
**Тиамин** применяют для предупреждения и лечения гипо-и авитаминоза В<sub>1</sub>. Показаниями к применению витамина В<sub>1</sub> являются невриты, радикулит, невралгия, язвенная болезнь, атония кишечника, заболевания печени. Применяют внутрь по 5-10-20мг после еды и парентрально (в/м, п/к) 2,5% и 5% тиамин хлорид; 3% и 6% тиамин бромид. Нельзя смешивать вит.В<sub>1</sub> с пенициллином или стрептомицином, т.к. антибиотики разрушаются, а также с никотиновой кислотой, т.к. разрушается витамин В<sub>1</sub>.

## Фосфотиамин. Phosphothiaminum.



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

## Кокарбоксылаза. Coocarboxylasum.

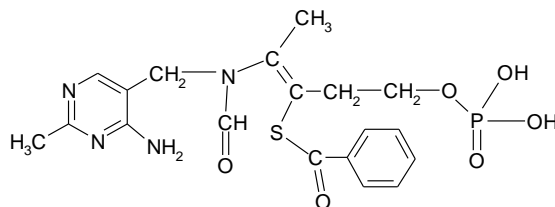


## Дифосфорный эфир тиамина гидрохлорид

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

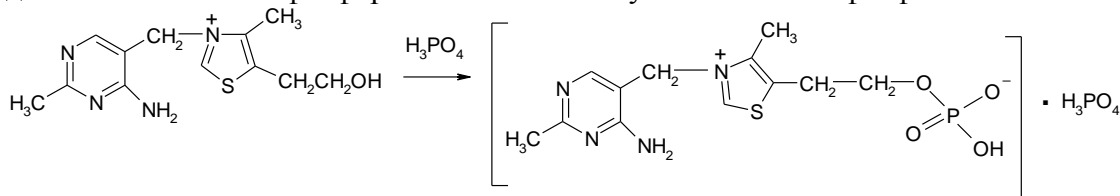
Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом

Практически нерастворим в воде и спирте

Кокарбоксылаза 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 – карбоксылазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α-кетокислот

### Получение фосфотиамина

При взаимодействии тиамин с фосфорной кислотой получают тиамин фосфат:



### Подлинность

Фосфотиамин и кокарбоксылаза 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).

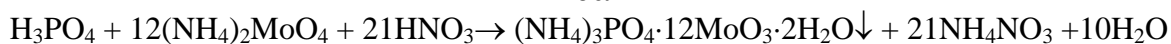
**2. Реакция окисления (тиохромная проба).** Фосфотиамин и кокарбоксилаза – химизм см. выше. Тиохромную пробу на бенфотиамин проводят после предварительного нагревания раствора в течение 20 мин на кипящей водяной бане, для удаления остатка бензойной кислоты.

**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).

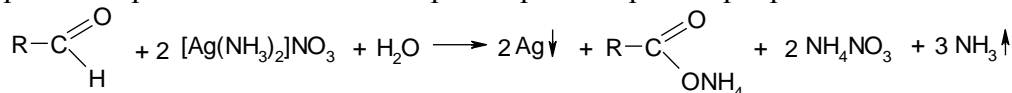
**5. На анионы кислот:**  $\text{HCl} + \text{AgNO}_3 \rightarrow \text{AgCl} \downarrow + \text{HNO}_3$   
белый



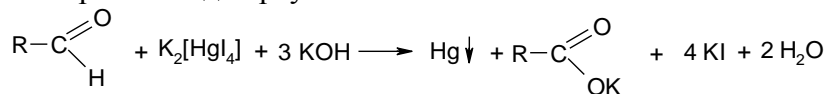
Бенфотиамин, кокарбоксилаза – предварительно проводят гидролиз по сложноэфирной группе с  $\text{HNO}_3$  при нагревании.

**6.4. Бенфотиамин** – на альдегидную группу

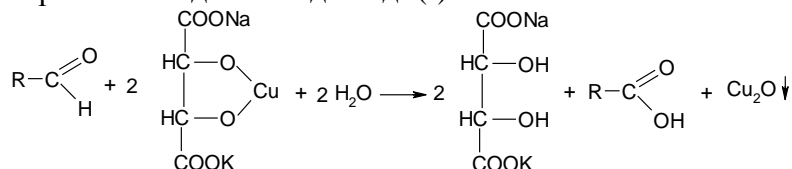
- реакция серебряного зеркала – с аммиачным раствором нитрата серебра:



- с реактивом Несслера – черный осадок ртути:



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



### Испытания на чистоту

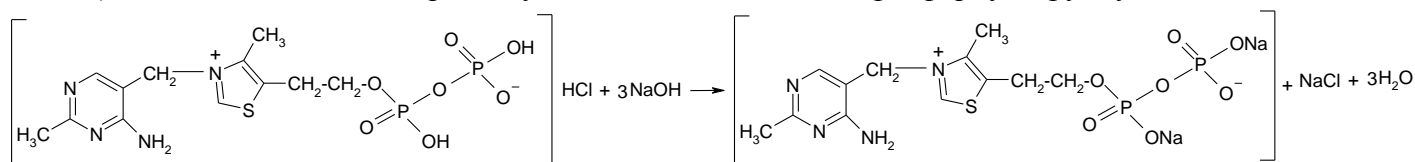
Фосфотиамин: определяют примесь **тиамина** (доп) и **фосфорной кислоты** (доп) – ТСХ

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  $\text{NaOH}$  расходуется на  $\text{HCl}$  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%).

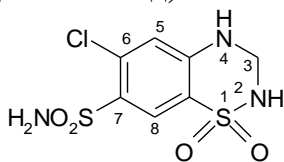
### Хранение

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  $\text{B}_1$  ее не применяют.

**Гидрохлоротиазид. Hydrochlorothiasidum.**  
(гипотиазид, дихлотиазид)

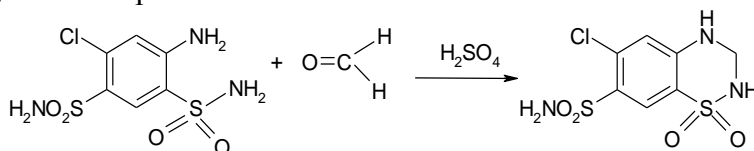


6-хлор-7-сульфамойл-3-4-дигидро-1,2,4-бензотиа-  
дiazин-1,1-диоксид

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**

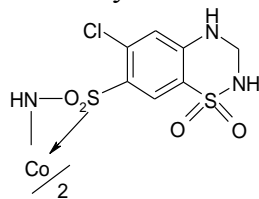
Впервые получен в 1958 г Стивенсом с сотр. конденсацией 6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфида с формальдегидом в присутствии серной кислоты



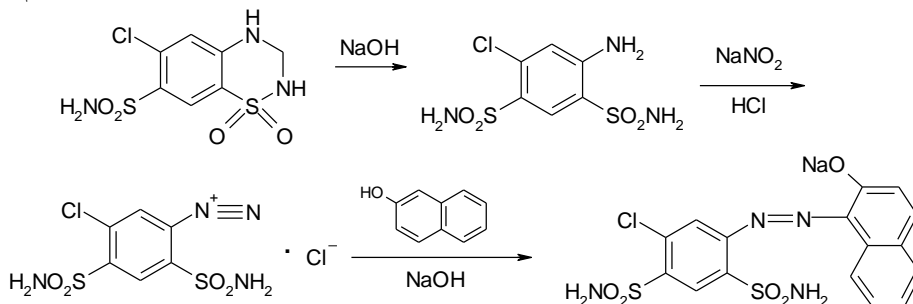
**Подлинность**

**Химические свойства.** Из-за отрицательного индуктивного эффекта SO<sub>2</sub>-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 CoCl<sub>2</sub> зеленовато-голубой осадок, с CuSO<sub>4</sub> – 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:

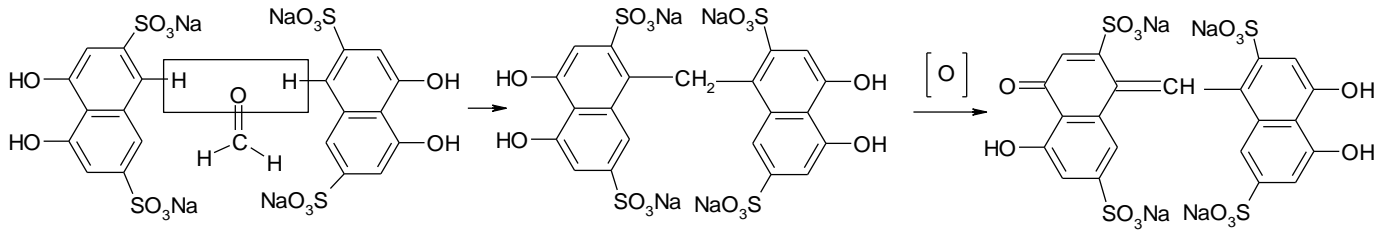
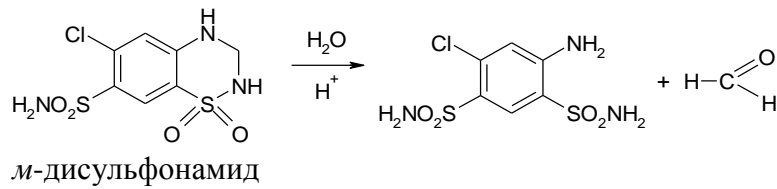


**3. На сульфамидную группу:** при сплавлении с кристаллической щелочью выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху или по изменению окраски красной лакмусовой бумаги. Фильтрат после обработки плава водой делят на две части: в одной открывают хлорид-ионы нитратом серебра, в другой – сульфат ионы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

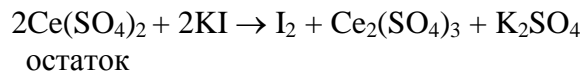
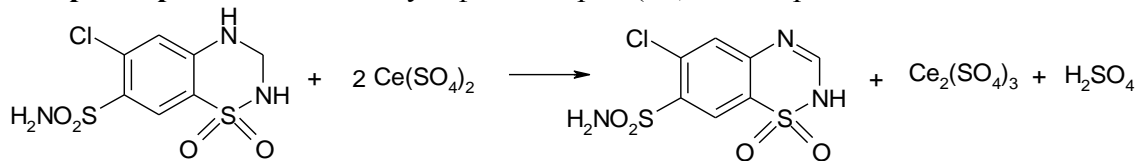
**7. Физико-химические методы.** Гидрохлоротиазид имеет характерный ИК-спектр, который позволяет устанавливать его полноту путем сравнения со стандартным образцом. Наличие хромофорных групп (S=O-связи, ароматическое кольцо) позволяет идентифицировать гидрохлоротиазид по УФ-спектрам. Наличие ароматического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

### Испытания на чистоту

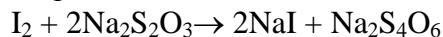
6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфамид – ТСХ (доп)

### Количественное определение

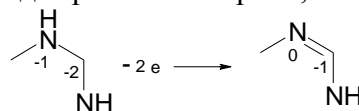
**1. Обратная цериметрия** – окисление сульфатом церия (IV) до хлоротиазид:



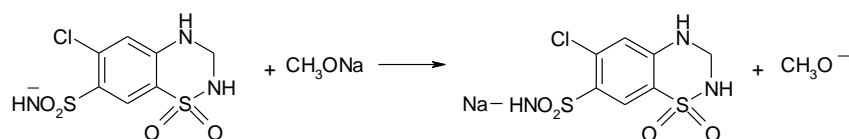
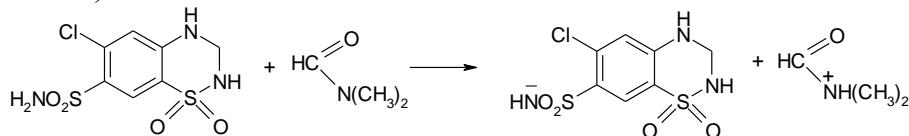
Остаток сульфата церия определяю йодометрически, индикатор – крахмал, который добавляют в конце титрования, параллельно проводят контрольный опыт.



Так как при титровании гидрохлоротиазид теряет 2 электрона, f<sub>эquiv</sub>(гидрохлоротиазид) = 1/2:



**2. Кислотно-основное титрование в неводных средах.** Слабые кислотные свойства, обусловленные наличием сульфамидной группы, в среде диметилформаида усиливаются. Титрант – метилат натрия, индикатор – бромтимоловый синий, титруют до голубого окрашивания, f<sub>эquiv</sub>(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).

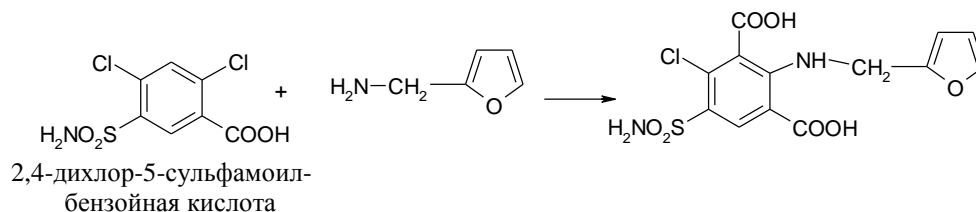
#### Применение

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><b>Фуросемид. Furosemidum.</b></p> <p>4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамойлбензойная кислота</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте</p>
<p><b>Буметанид. Bumetanidum (Буфенокс).</b></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:



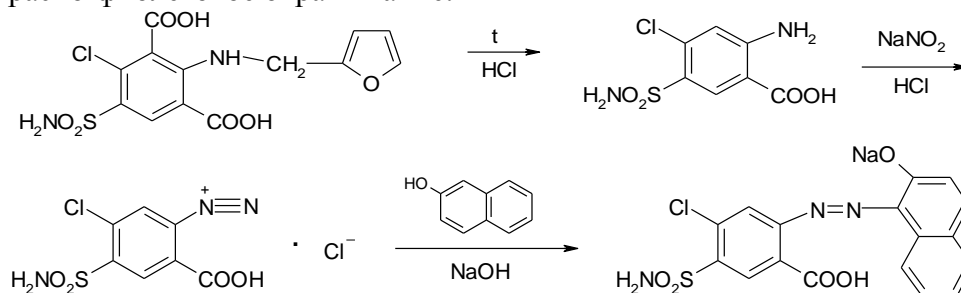
#### Подлинность

**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 диазотирования и азосочетания с щелочным раствором β-нафтола дает красно-фиолетовое окрашивание:

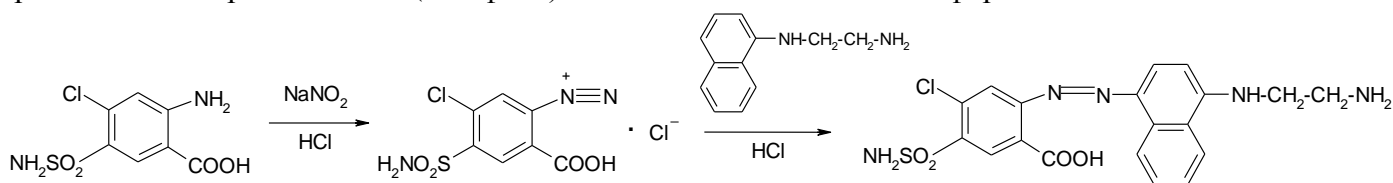




3. Раствор буметанида в этаноле дает фиолетовую флуоресценцию в УФ-свете, а при нагревании с концентрированной азотной кислотой – коричнево-красное окрашивание.
4. Подлинность фуросемида и буметанида можно установить по ИК-спектрам путем сравнения со стандартным образцом или со спектром сравнения. Наличие 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.

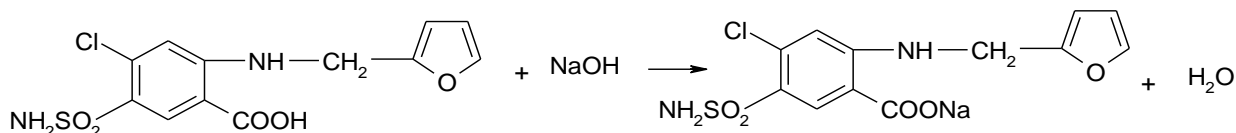
### Испытания на чистоту

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.

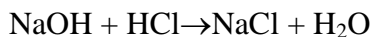
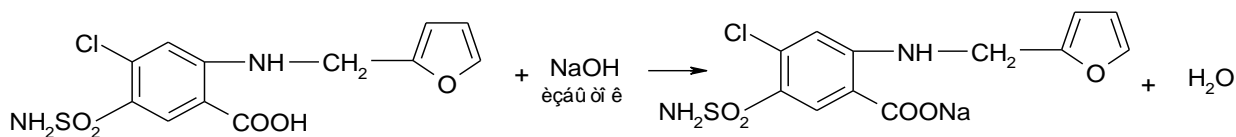


### Количественное определение

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:



остаток

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.