

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.

НОВИКОВ М.С.

ПИРИМИДИНО-ТИАЗОЛОВЫЕ ВИТАМИНЫ

IV курс VII семестр

Занятие 15

ДИСЦИПЛИНА
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
VII семестр
Занятие 15

ПИРИМИДИНО-ТИАЗОЛОВЫЕ ВИТАМИНЫ

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Пиримидино-тиазоловые витамины. Основа химической структуры. Этапы синтеза.
2. Полный фармацевтический анализ солевых форм пиримидино-тиазоловых витаминов.
3. Фосфорные эфиры тиамин – фосфотиамин, кокарбоксилаза.

Пиримидино-тиазоловые витамины

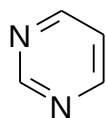
Витамин В₁ был выделен в 1912 г. польским ученым К. Функом из рисовых отрубей. Открытие витамина В₁ было связано с интересным наблюдением. В начале XX века получила широкое распространение, особенно у моряков, заболевание “бери-бери”, что в переводе с индийского языка означает “кожные оковы”. Это заболевание получило такое название потому, что связано оно с поражением двигательных и чувствительных нервов.

Врачи по-разному объясняли причину этого заболевания. Одни связывали с инфекционным началом, другие предполагали употребление очищенного риса. Подобное заболевание было обнаружено у кур, питающихся очищенным рисом, и названо полиневритом. Было установлено, что полиневрит у кур и “бери-бери” у человека – одно и то же заболевание, которое вызывается отсутствием какого-то вещества в очищенном рисе.

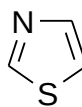
Поскольку полученное вещество в очень малых количествах излечивало голубей от полиневрита, оно вначале было названо *анейрином*. Однако после того как было установлено, что в состав его молекулы входят сера и аминокислота, этому веществу было дано новое название – *тиамин*.

Витамин В₁ имеет важное значение для животного организма. Он входит в состав кофермента кокарбоксилазы, которая катализирует реакции декарбоксилирования пировиноградной кислоты. Ее накопление в организме в процессе углеводного обмена нарушает нормальную нервную систему и вызывает полиневрит (“бери-бери”).

Основу химической структуры тиамин составляют два гетероциклических цикла – пиримидиновый и тиазольный:



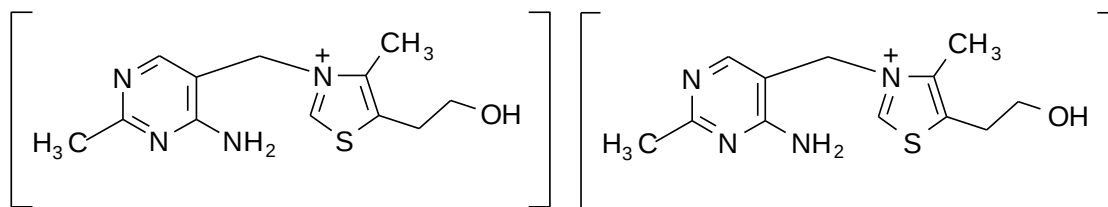
Пиримидин



Тиазол

В молекуле тиамин они связаны между собой метиленовой группой, поэтому тиамин относят к пиримидинотиазоловым или пиримидил-метилтиазоловым витаминам.

В медицинской практике применяют тиамин в виде двух препаратов: тиамин бромид и тиамин хлорид. Препараты практически идентичны по физическим свойствам. Они представляют собой белые или с желтоватым оттенком кристаллические вещества со слабым характерным запахом. Тиамин хлорид отличается несколько более высокой гигроскопичностью.



$\text{Br}^- \cdot \text{HBr}$

$\text{Cl}^- \cdot \text{HCl}$

Thiamini bromidium - тиамин бромид Thiamini chloridium - тиамин хлорид

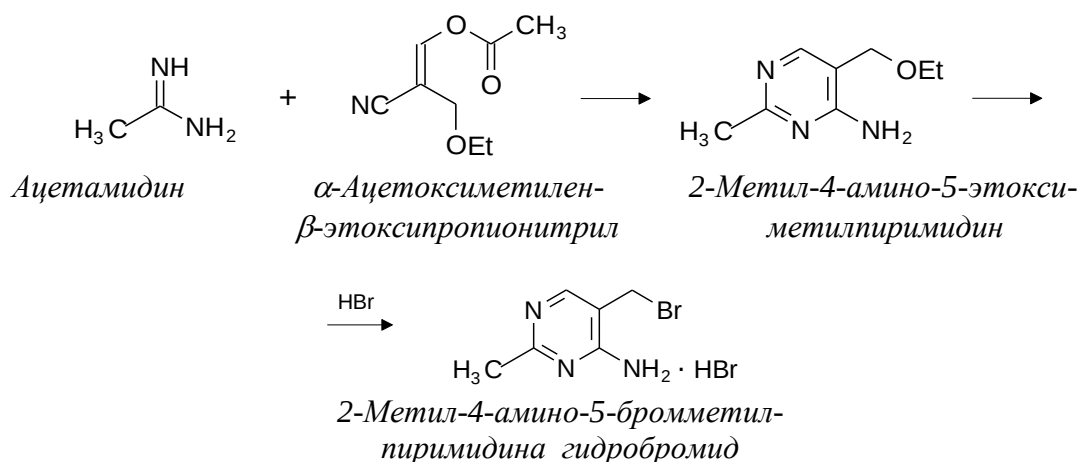
Получение

Биосинтез тиамин осуществляется в растительных клетках. Организм человека не способен синтезировать тиамин. Он поступает вместе с пищей, что не всегда может удовлетворить потребность организма.

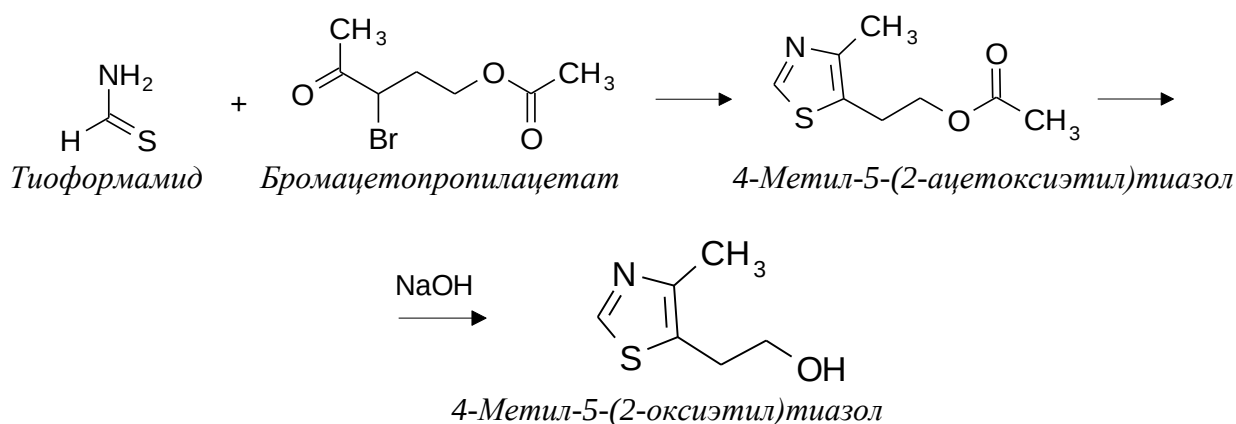
Тиамин содержится в желтках куриного яйца, дрожжах, в зародышах и оболочках семян злаковых культур (пшеницы, овса, гречихи, кукурузы и т.п.), а также в орехах и арахисе. Эти продукты могут служить источниками получения тиамин. Однако процесс выделения витамина сложен и выход очень мал. Так, из 1 т дрожжей можно получить только 0,25 г тиамин. Поэтому разработано значительное количество методов синтеза тиамин. Из многочисленных методов получения тиамин наибольший интерес представляет способ, состоящий из трех этапов:

- Синтез пиримидиновой части молекулы тиамин.
- Синтез тиазольного цикла.
- Связывание пиримидиновой части молекулы тиамин с тиазольным циклом.

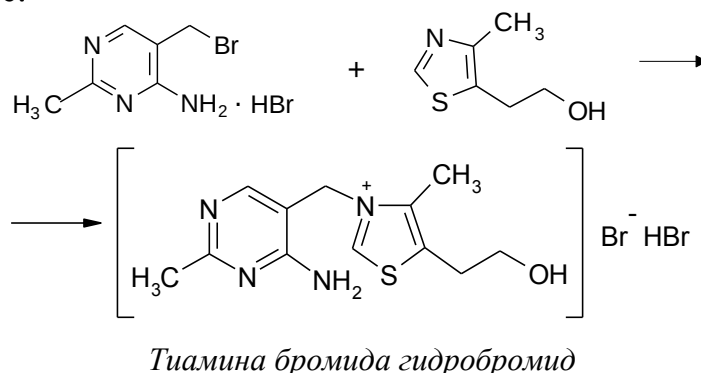
✧ Синтез пиримидинового цикла основан на конденсации ацетамида и *цис*- α -ацетоксиметилен- β -этоксипропионитрила:



⇒ **Тиазольный цикл синтезируют** конденсацией тиоформамида и бромацетопропилацетата:



⇒ **Связывают пиримидиновую и тиазольную части** в одну молекулу сплавлением полученных продуктов при 100-120 °С, либо нагреванием в органическом растворителе, например в бутиловом спирте:



Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Легко растворим в воде и метиловом спирте, трудно растворим в этиловом спирте, практически не растворим в эфире, ацетоне, бензоле, хлороформе.

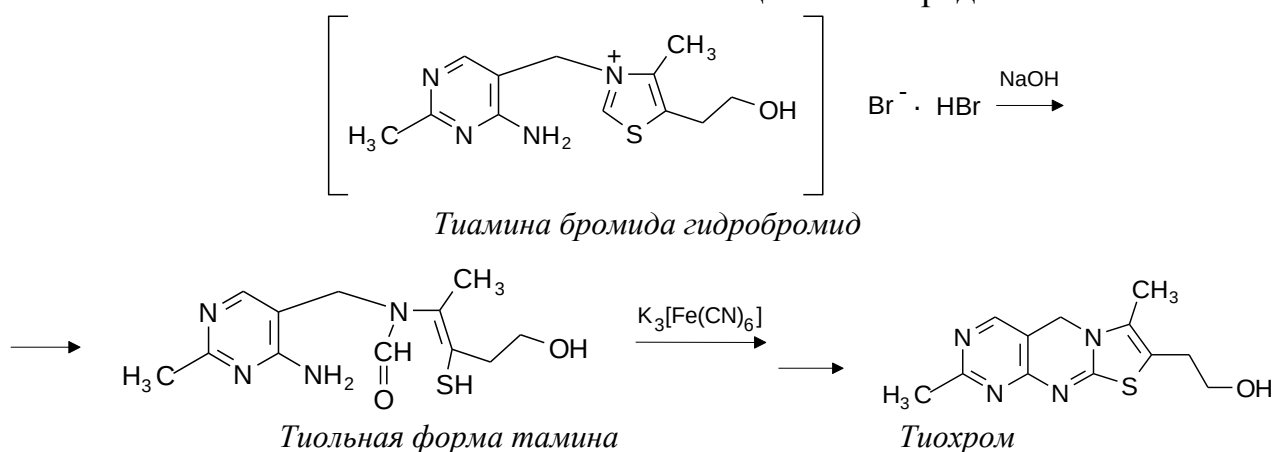
Подлинность

1. УФ спектрометрия

Можно подтвердить по УФ-спектрам. Так, 0,0015 %-ный раствор тиамин бромид в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения в области 246 нм.

2. Тиохромная проба

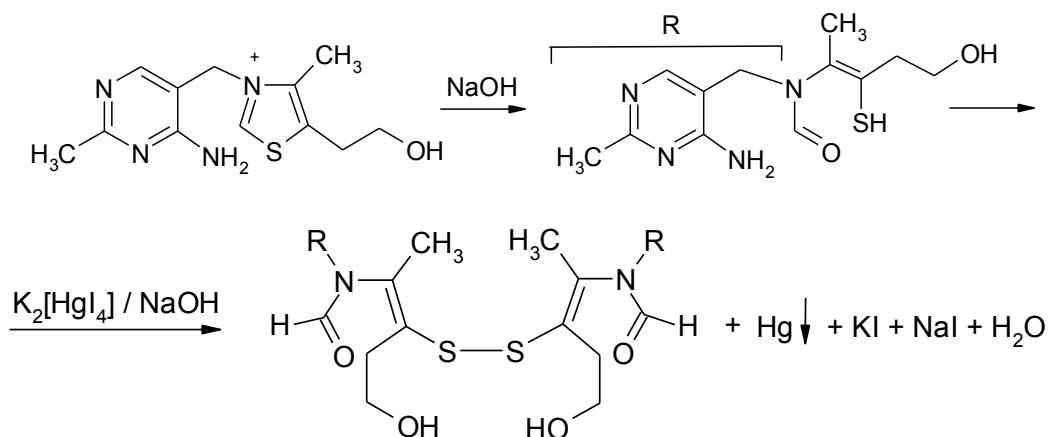
Идентифицируют препараты с помощью реакции, основанной на окислении тиамин в щелочной среде.



Тиохром извлекают из водных растворов бутиловым или изоамиловым спиртом. Полученные спиртовые растворы при УФ-облучении имеют характерную синюю флюоресценцию, которая исчезает при подкислении и вновь возникает при подщелачивании.

3. Окисление реактивом Несслера

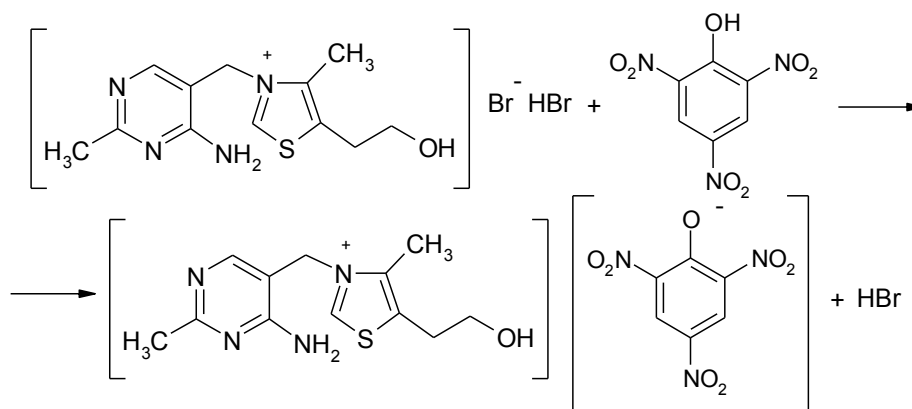
- При прибавлении двух капель 15 %-ного раствора гидроксида натрия к 0,1 %-ному раствору препарата появляется желтое окрашивание.
- При дальнейшем действии реактивом Несслера в щелочной среде появляется желтое окрашивание, которое вследствие восстановления металлической ртути переходит в черное:



4. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами

Тиамин можно обнаружить по

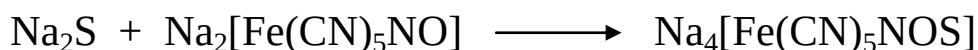
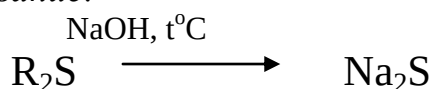
- образованию белого осадка с насыщенным раствором хлорида ртути (II);
- красно-коричневого осадка с 0,02 М раствором иода;
- желтого осадка пикрата с насыщенным раствором пикриновой кислоты ($T_{\text{плав}} 206-208^{\circ}\text{C}$).



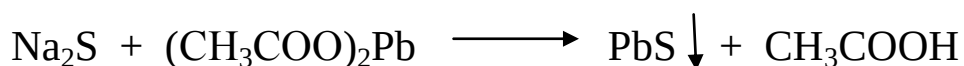
5. Сплавление со щелочами.

- При сплавлении с кристаллическими едкими щелочами тиамин разрушается с образованием сульфидов, которые легко обнаружить с помощью раствора нитропруссид натрия:

К капле раствора, полученного после растворения сплава тиамин со щелочью, прибавить каплю щелочи и каплю раствора нитропруссид натрия. присутствии сульфидов появляется красно-фиолетовое окрашивание:



- Сульфиды можно обнаружить добавив в раствор, полученный после растворения сплава тиамин со щелочью, ацетат свинца – образуется черный осадок:



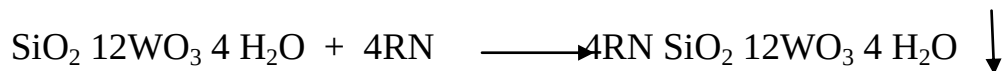
6. Определение галогенидов

Тиамин бромид дает характерные реакции на бромиды, а тиамин хлорид – на хлориды. (Определение бромидов в присутствии хлоридов).

Количественное определение

1. Гравиметрия

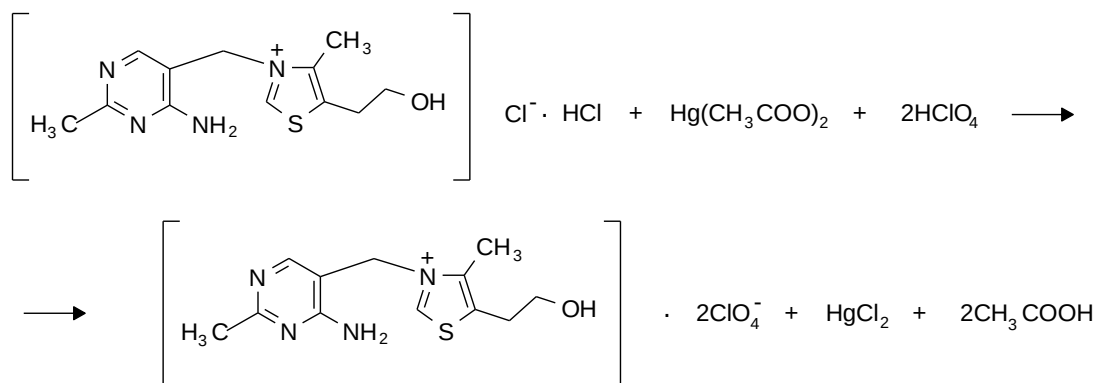
Сущность количественного гравиметрического определения тиамин бромид, рекомендованного ФС, состоит в нагревании смеси водного раствора навески препарата, концентрированной хлороводородной кислоты и 10 %-ного раствора кремневольфрамовой кислоты.



Образовавшийся осадок отделяют, промывают на фильтре последовательно горячей разбавленной хлороводородной кислотой, затем водой и ацетоном. Все операции выполняют на предварительно высушенной до постоянной массы воронке, которую сушат вместе с осадком, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Масса осадка, умноженная на коэффициент 0,25, соответствует количеству тиамина бромид.

2. Неводное титрование

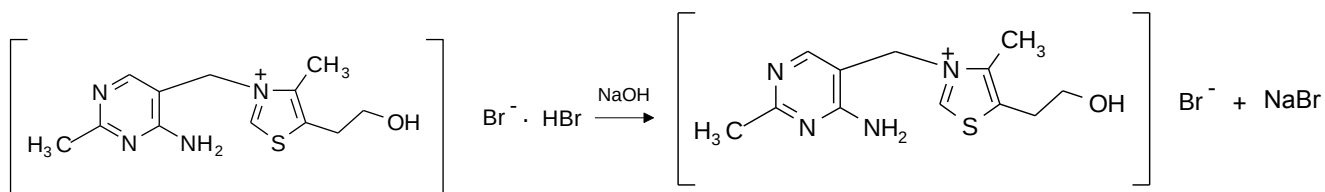
Тиамин хлорид количественно определяют методом неводного титрования. В качестве растворителя используют безводную уксусную кислоту, титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты, а индикатором является кристаллический фиолетовый:

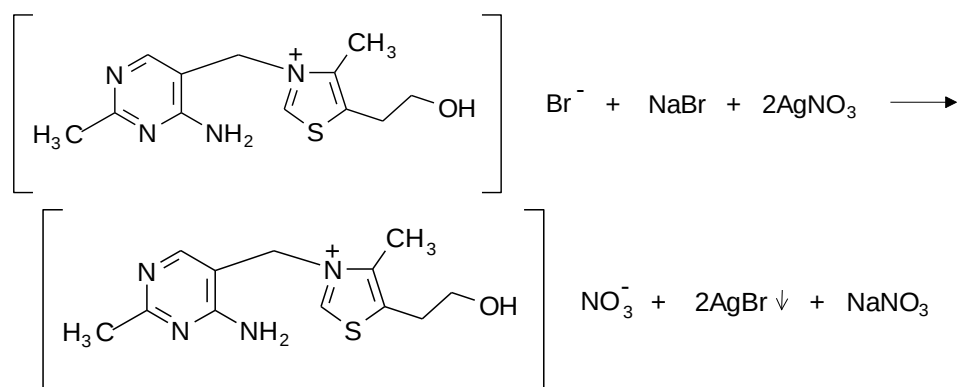


Титруют до перехода окраски от фиолетовой через голубую в синевато-зеленую.

3. Аргентометрия

Тиамин бромид количественно определяют способом, основанным на нейтрализации гидробромид и последующем аргентометрическом титровании суммы бромид-ионов (индикатор ЖАК):





4. Алкалиметрическое титрование

Наиболее широко применяется алкалиметрический метод определения тиамин хлорида и тиамин бромид с использованием индикаторов бромтимолового синего или фенолфталеина. Титрант 0,1 М раствор гидроксида натрия (оттитровывается галогеноводород).

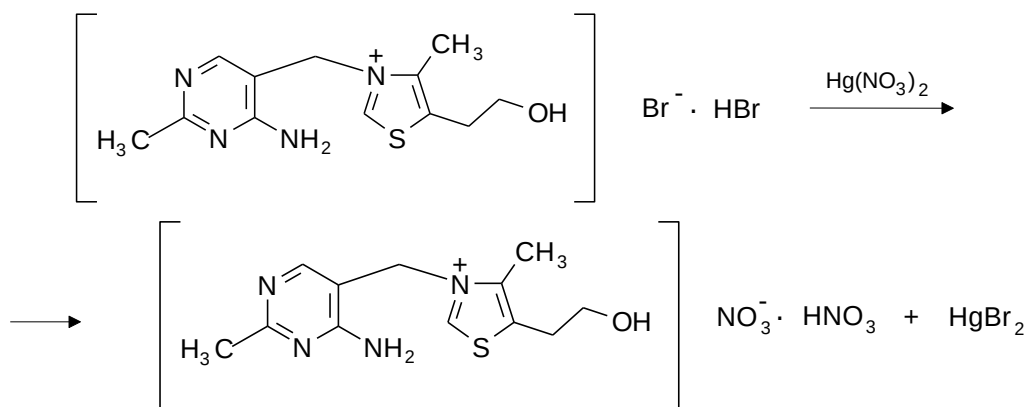
5. Аргентометрия. Метод Фаянса.

Препараты тиамин можно определять по *хлорид-* и *бромид-*иону аргентометрически методом Фаянса с использованием в качестве индикатора бромфенолового синего в присутствии разведенной уксусной кислоты, которую добавляют для создания необходимого рН.

Метод Фаянса - это метод прямого титрования галогенидов 0,1М раствором AgNO_3 в слабо-кислой среде с применением адсорбционных индикаторов, которые показывают изменение цвета не в растворах, а на поверхности выпавшего осадка.

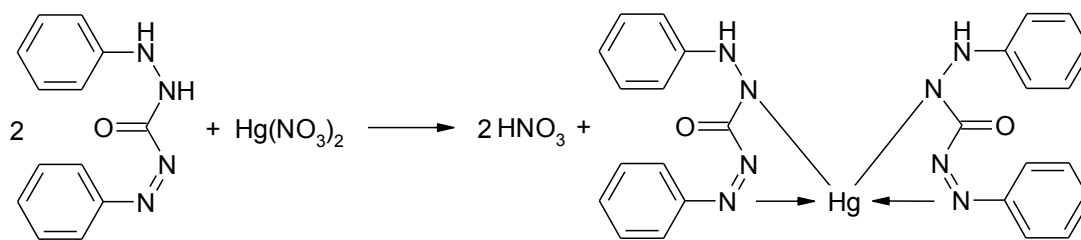
6. Меркуриметрия

Известен меркуриметрический метод определения препаратов тиамин в азотнокислой среде с индикатором дифенилкарбазидом или дифенилкарбазоном. Титрантом служит 0.1 М раствор нитрата ртути (II):



При титровании нитратом ртути образуется малодиссоциирующая молекула бромид ртути. В точке эквивалентности лишняя капля

рабочего раствора нитрата ртути (II) образует прочный комплекс с дифенилкорбазоном, при этом происходит переход окраски раствора от бледно-розового (почти бесцветного) до синего:



Хранение

Препараты тиамин хранят в герметически закрытой таре, предохраняющей от действия света, исключающей контакт с металлами. Беречь от детей.

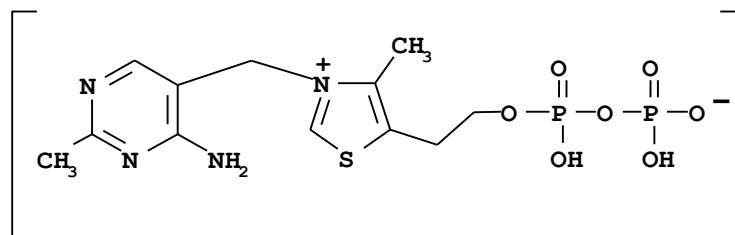
Применение

Тиамин – витамин В₁ – является водорастворимым витамином. Он представляет собой кофермент энзимов, отвечающих за регуляцию белкового и углеводного обменов. Тиамин обеспечивает проведение нервных импульсов в синапсах (место контакта между двумя нейронами). Также он оказывает антиоксидантный эффект и повышает защиту клеточных мембран от токсического действия продуктов перекисного окисления.

Препараты тиамин назначают при нарушениях функции нервной системы. Вводят внутрь по 0,005 - 0,01 - 0,02 г или внутримышечно по 0,5 - 1,0 мл 2,5 %- или 5 %-ного раствора тиамин хлорида или 3 %- или 6 %-ного раствора тиамин бромида.

При пероральном приеме натощак Тиамин практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Перед всасыванием он высвобождается из связанного состояния благодаря пищеварительным ферментам. Через 15 минут после приема витамин В₁ определяется в плазме крови, а через 30 минут – в других тканях. В крови его концентрация остается сравнительно невысокой, причем в плазме обнаруживают преимущественно свободный тиамин, а в лейкоцитах и эритроцитах – его фосфорные эфиры.

ПИРИМИДИНО-ТИАЗОЛОВЫЕ ВИТАМИНЫ КОКАРБОКСИЛАЗЫ ГИДРОХЛОРИД ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ



· HCl

Cocarboxylasum hydrochloridum pro injectionibus
–кокарбоксилазы гидрохлорид для инъекций

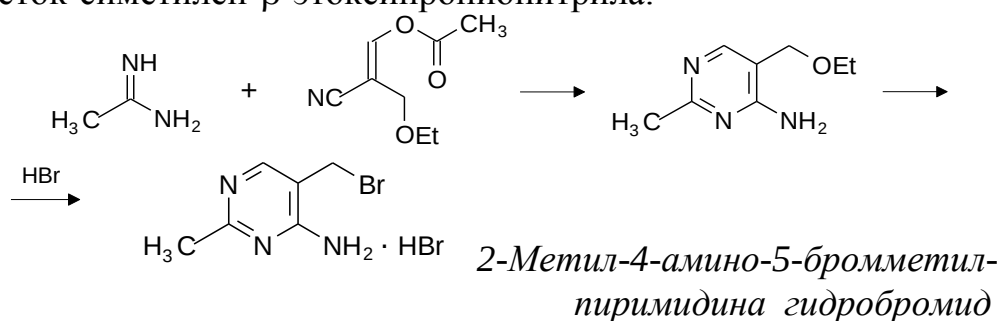
Лиофилизированная сухая пористая масса белого цвета со слабым характерным запахом. Гигроскопична.

Получение

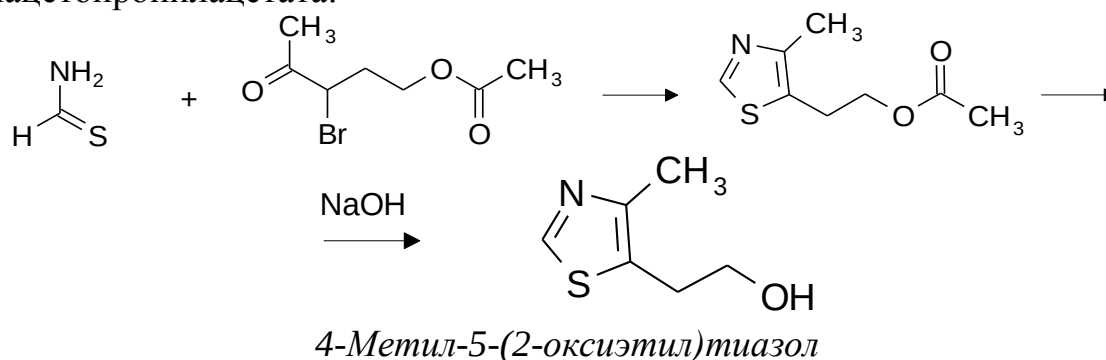
Наличие спиртового гидроксила в молекуле тиамина позволило синтезировать его моно-, ди- и трифосфорные эфиры. Некоторые из этих эфиров, например, тиаминдифосфат (кокарбоксилаза), выделены из дрожжей в 1937 г.

1. Синтез пириимидиновой части молекулы тиамина.
2. Синтез тиазольного цикла.
3. Связывание пириимидиновой части молекулы тиамина с тиазольным циклом.
4. Получение фосфорного эфира.

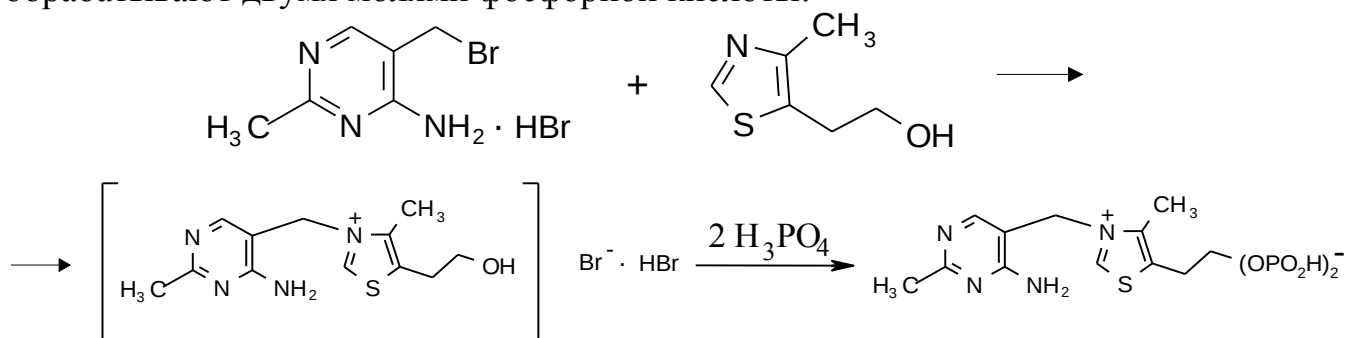
Синтез пириимидинового цикла основан на конденсации ацетамида и *цис*- α -ацеток-симетилен- β -этоксипропионитрила:



Тиазольный цикл синтезируют конденсацией тиоформамида и бромацетопропилацетата:



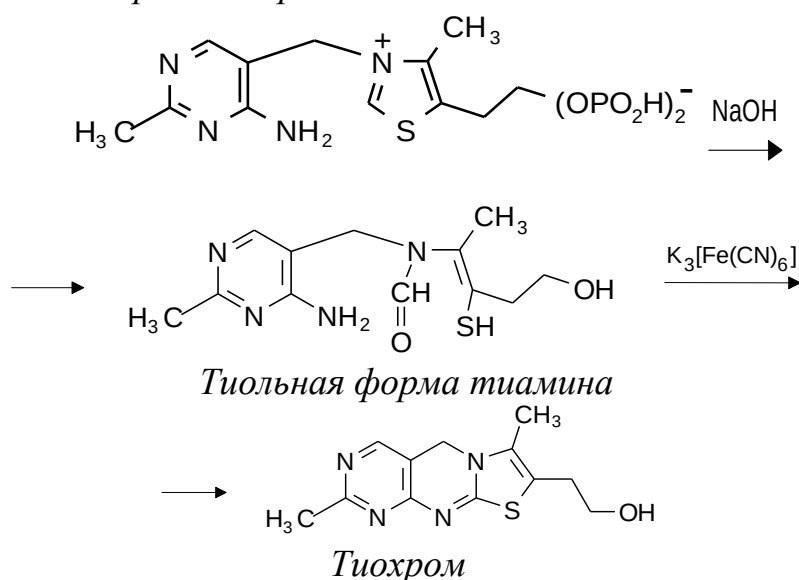
Связывают пиримидиновую и тиазольную части в одну молекулу сплавлением полученных продуктов при 100-120 °С, либо нагреванием в органическом растворителе, например в бутиловом спирте, а далее обрабатывают двумя молями фосфорной кислоты:



Кокарбоксилаза отличается высокой гигроскопичностью. Препарат легко растворим в воде, малорастворим в этиловом спирте и практически не растворим в других органических растворителях. Водные растворы (5-6 %-ные) препарата имеют рН 2,7 - 3,4.

Подлинность

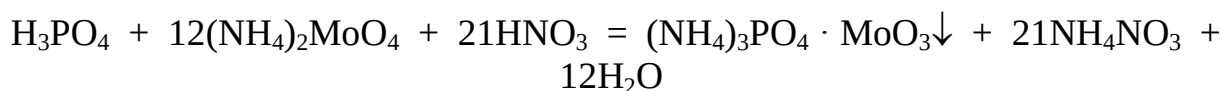
1. ИК-спектроскопия. Фосфорные эфиры тиамин имеют свои четкие характерные полосы.
2. Идентифицируют препараты с помощью реакции, основанной на окислении тиамин в щелочной среде. Эта реакция известна под названием *тиохромной пробы*:



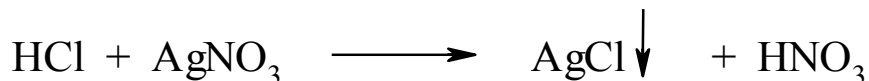
Тиохром извлекают из водных растворов бутиловым или изоамиловым спиртом. Полученные спиртовые растворы при УФ-облучении имеют характерную синюю флюоресценцию, которая исчезает при подкислении и вновь возникает при подщелачивании.

3. Общие реакции подлинности кокарбоксилазы гидрохлорид для инъекций основаны на обнаружении фосфора, содержащегося в составе молекул. Кокарбоксилаза дает положительную реакцию на фосфат ионы после растворения препарата в разведенной азотной кислоте.

Кокарбоксилазы гидрохлорид для инъекций предварительно разрушают кипячением в течение 5 мин в концентрированной азотной кислоте до образования фосфат-ионов. В качестве реактива на фосфатионы используют раствор молибдата аммония, с которым образуется желтый кристаллический осадок:



4. Кокарбоксилазы гидрохлорид дает положительную реакцию на хлориды.



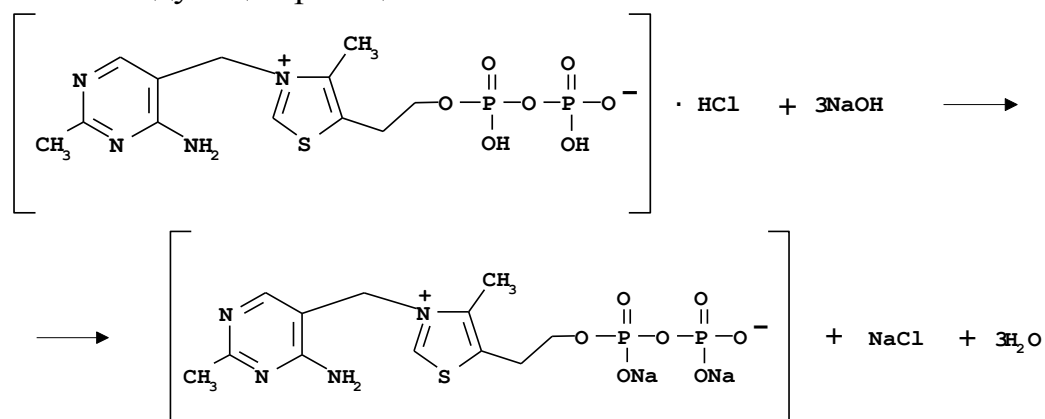
Доброкачественность

Основными испытаниями на наличие специфических примесей в препаратах является установление содержания фосфотиамин в кокарбоксилазы гидрохлориде (1,5).

Количественное определение

1. Метод нейтрализации.

Содержание кокарбоксилазы гидрохлорида устанавливают путем нейтрализации навески препарата 0,1 М раствором гидроксида натрия с использованием в качестве индикатора тимолфталейна. Процесс титрования основан на следующей реакции:



2. В фосфотиамине определяют также содержание связанной фосфорной кислоты, которой в пересчете на сухое вещество должно быть 20,5 - 23,5 %.

Хранение

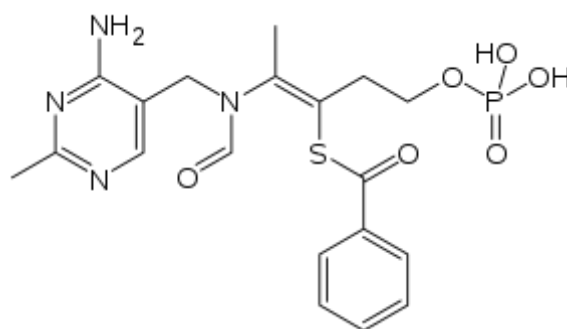
Хранят в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре. Кокарбоксилазы гидрохлорид для инъекций фасуют в ампулы по 0,05 г, которые запаивают и хранят в защищенном от света месте при температуре не выше +5 °С. Предельно допустимый срок хранения один год.

Применение

Кокарбоксилазы гидрохлорид для инъекций назначают внутримышечно и внутривенно по 0,05 - 0,1 г при нарушениях деятельности сердечно-сосудистой системы и коронарного кровообращения.

БЕНФОТИАМИН

Benfotiamine



Физические свойства

Бенфотиамин — вещество без цвета и запаха. Жирорастворимый; плохо растворим в воде, этиловом [спирте](#), [хлороформе](#), [метаноле](#) и [диоксане](#), но лучше растворяется в растворе соляной кислоты и ледяной уксусной кислоте. Изoeлектрическая точка находится в области [pH 4,06](#). Бенфотиамин стабилен в кислой среде и в водном растворе. Он не гигроскопичен и невосприимчив к действию тиаминазы I и II. Для бенфотиамина нехарактерно большинство несовместимостей, свойственных тиамину. Лишь в комбинации с [аминофиллином](#), [витамином C](#), [витамином B2](#), при высоких температурах, а также при высокой влажности воздуха цвет субстанции подвергался изменениям.

Фармакологическое действие

Синтетическое соединение, близкое по строению и действию к [тиамину](#) и [кокарбоксилазе](#); оказывает B1-витаминное и метаболическое действие. Нормализует [углеводный обмен](#), способствует нормализации функции нервной системы, восполняет дефицит витамина B1. Витамин B1 участвует в обмене веществ, нервно-рефлекторной регуляции, оказывает влияние на проведение нервного возбуждения в холинергических синапсах. Активной формой витамина B1 является его производное — [кокарбоксилаза](#), выполняющая важную функцию в углеводном и энергетическом обмене нервной и мышечной тканей.