

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА
ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

VIII семестр
Занятие 7

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

VIII СЕМЕСТР

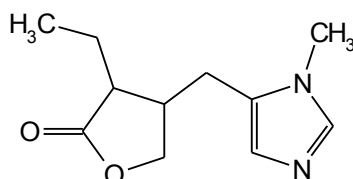
ЗАНЯТИЕ № 7

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА И БЕНЗИМИДАЗОЛА:
ПИЛОКАРПИНА ГИДРОХЛОРИД
ДИБАЗОЛ ОМЕПРАЗОЛ

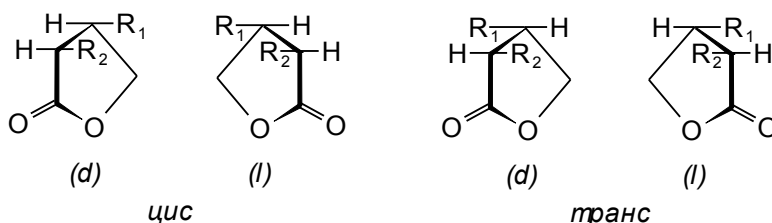
АЛКАЛОИДЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

К производным имидазола относится алкалоид пилокарпин, содержащийся в листьях африканского растения *Pilocarpus Jaborandi*. Растение содержит также алкалоиды изопилокарпин, пилокарпиндин, пилонин и др.

По химической структуре основание пилокарпина представляет собой d-цис- α -этил- β -(1-метилимидазолил-5-метил)- γ -бутиролактон, т.е. содержит в молекуле имидазольный цикл и фурановый цикл:



Для молекулы пилокарпина характерно сложное сочетание оптической и геометрической изомерии, связанной с наличием двух асимметрических атомов углерода в лактонном (фурановом) цикле. Геометрическая изомерия обуславливает возможность *цис*- и *транс*-пространственного расположения замещающих групп, а оптическая — наличие оптических антиподов:

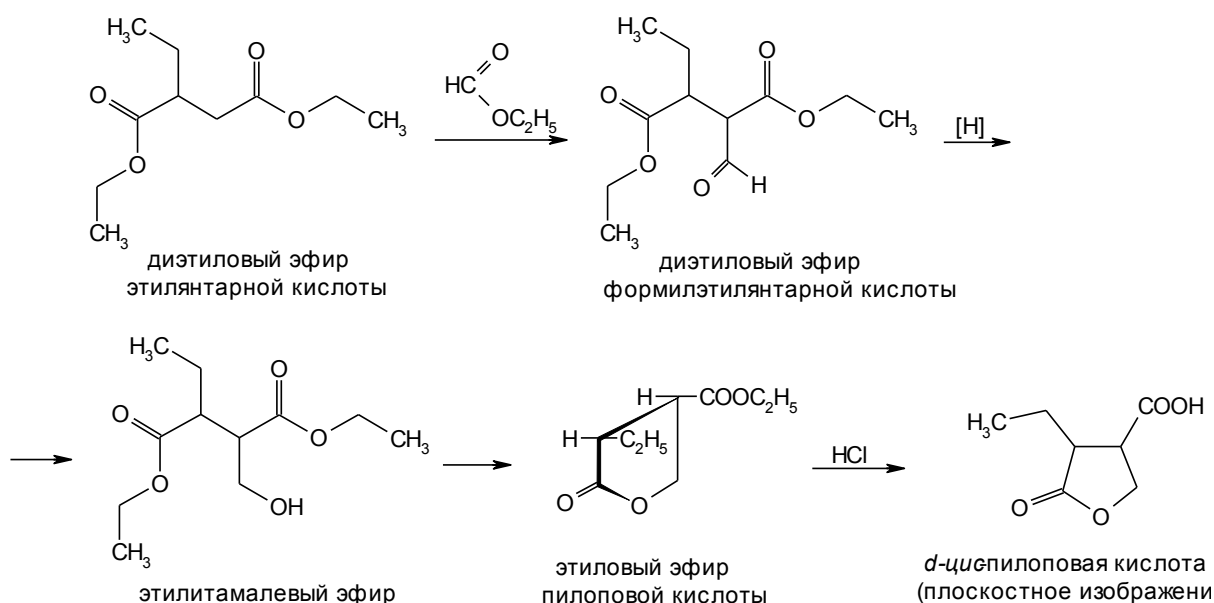


Попытки синтезировать пилокарпин, начиная с имидазольной (более стойкой части молекулы), с последующим разделением изомеров на конечном этапе синтеза не увенчались успехом. Причина заключалась в невозможности разделить сложную смесь изомеров.

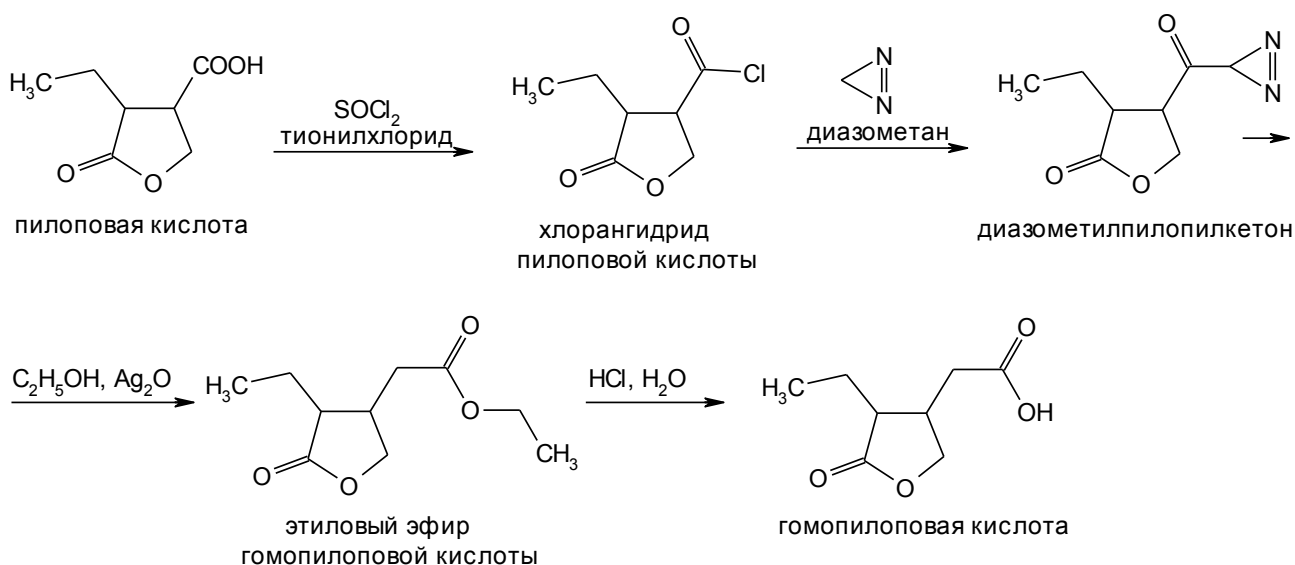
Разработанный Н.А. Преображенским в 1933 г. способ синтеза основан на постепенном наращивании молекулы, начиная с лактонной ее части. Такой путь дал возможность выделить необходимый для последующего синтеза изомер исходного продукта (пилоповой кислоты) уже на первых этапах синтеза. Последующие стадии ведутся только с *d*-*цис*-изомерами, что значительно облегчает ход синтеза.

Получение

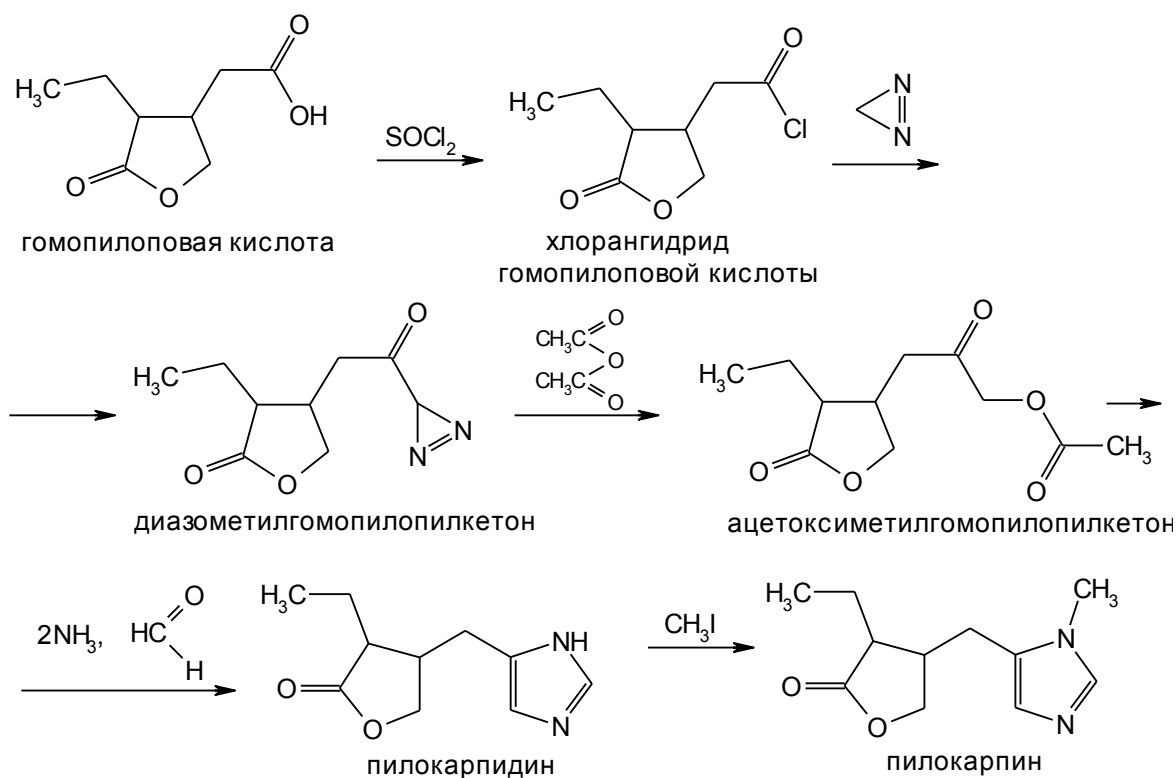
Схему синтеза пилокарпина можно условно разделить на три стадии. Первая состоит в получении пилоповой кислоты и выделении необходимого *d*-*цис*-изомера:



На второй стадии синтеза получают гомопилоповую кислоту путем введения метиленовой группы (для простоты написания формулы далее изомер приводится в плоскостном изображении):



Третья стадия синтеза — получение пилокарпина из гомопилоповой кислоты путем наращивания имидазольного цикла:



Применяемый в медицине пилокарпина гидрохлорид сходен по свойствам с другими гидрохлоридами алкалоидов

Pilocarpine Hydrochloride – пилокарпина гидрохлорид – бесцветные кристаллы или кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. Т. пл. 200–203°C. Удельное вращение от +88,5 до +91° (2%-ный водный раствор)

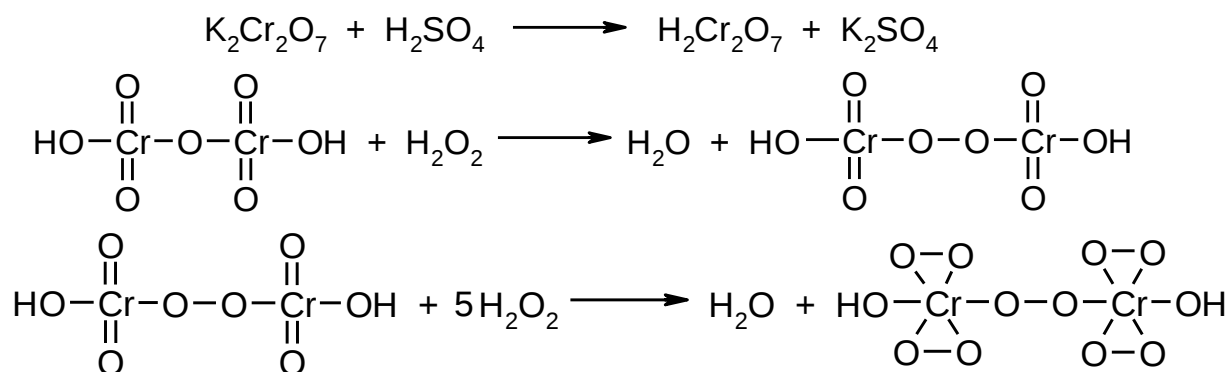
Он очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность

Подлинность пилокарпина гидрохлорида (ФС) устанавливают по наличию хлорид-иона.

1) Образование надхромовых кислот:

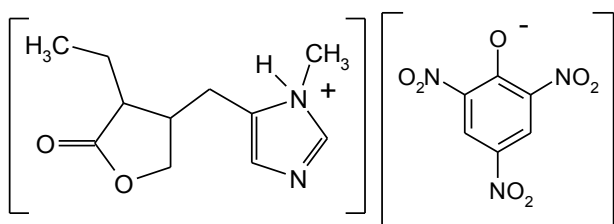
Первое испытание основано на выполнении реакции образования надхромовых кислот в присутствии пилокарпина. Это испытание проводят, так же, для установления подлинности перекисных соединений: к раствору бихромата калия прибавляют разведенную серную кислоту, эфир и перекись водорода:



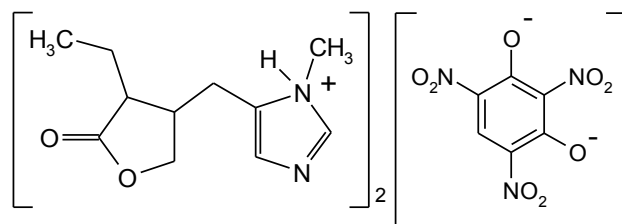
Бензольное или хлороформное извлечение приобретает сине-фиолетовую окраску (в отсутствие пилокарпина окрашенный продукт бензолом не извлекается).

2. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами

- Как и другие алкалоиды, пилокарпин образует пикрат (т. пл. 159-160 °C), стифнат (т. пл. 176-177 °C).



Тринитрофенолят пилокарпина
Пикрат

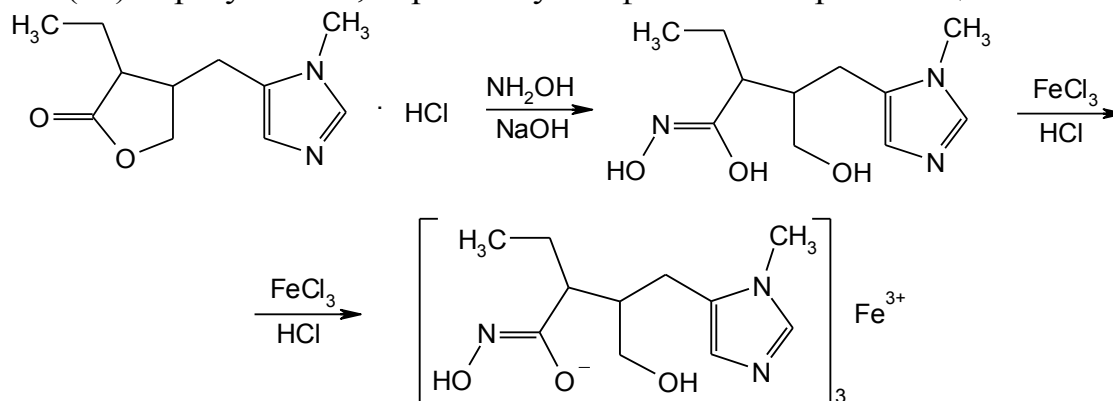


Тринитрорезорцинат пилокарпина
Стифнат

- Пилокарпина гидрохлорид дает общую реакцию обнаружения третичных аминов — при нагревании с 2%-ным раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде возникает красное окрашивание.
- Более специфична для пилокарпина цветная реакция с нитропруссидом натрия. В щелочной среде образуется вишневое окрашивание, не исчезающее при добавлении избытка хлороводородной кислоты. На основе этой реакции разработан способ фотоколориметрического определения пилокарпина в 1%-ных водных растворах, в том числе дифференциальным методом.

3. Гидроксамовая реакция

Наличие бутиролактона в молекуле пилокарпина можно подтвердить с помощью реакции образования гидроксамовой кислоты, которая с хлоридом железа (III) образует соль, окрашенную в фиолетово-красный цвет:



Количественное определение

1. УФ-спектрофотометрия

Количественно определить пилокарпина гидрохлорид можно методом УФ-спектрофотометрии. В качестве растворителя используют воду или 0,01 М раствор хлороводородной кислоты. Анализ выполняют при длине волны 215 нм (удельный показатель поглощения 223,7).

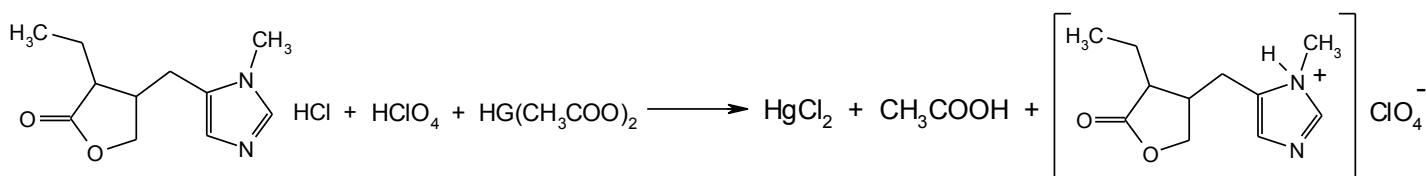
2. Фотоколориметрическое определение

В основе метода лежит цветная реакция пилокарпина с нитропруссидом натрия. В щелочной среде образуется вишневое окрашивание, не исчезающее при добавлении избытка хлороводородной кислоты.

3. Неводное титрование

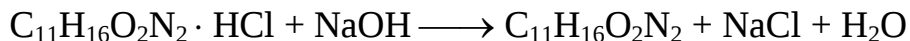
Количественное определение пилокарпина гидрохлорида выполняют, подобно другим гидрохлоридам алкалоидов, методом титрования в неводных растворителях.

Рабочим раствором является хлорная кислота. Титрование ведут в присутствии ацетата ртути. Растворитель – ледяная уксусная кислота. Индикатор кристаллический фиолетовый – переход окраски при неводном титровании от фиолетовой (щелочная) через сине-зеленую (нейтральная) к зеленовато-желтой (кислая).



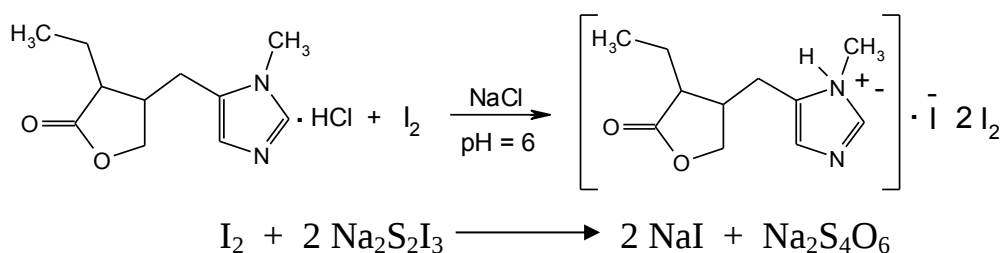
4. Алкалиметрия

Количественное определение пилокарпина гидрохлорида выполняют используя метод нейтрализации (в спиртовом растворе) по связанной хлороводородной кислоте:



5. Обратное йодометрическое титрование

Известен способ определения, основанный на образовании полийодида пилокарпина. Анализ выполняют в присутствии насыщенного раствора хлорида натрия и ацетатного буферного раствора (pH около 6,0) методом обратного йодометрического титрования после отделения осадка полийодида.



Индикатор крахмал. В точке эквивалентности синий раствор обесцвечивается.

Хранение, применение

Пилокарпина гидрохлорид хранят по списку А, в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги. Такие условия хранения необходимо соблюдать ввиду его гигроскопичности, а также возможности гидролиза и окисления. Даже в отсутствии света пилокарпина гидрохлорид разрушается во влажной атмосфере. При повышении температуры разрушение ускоряется.

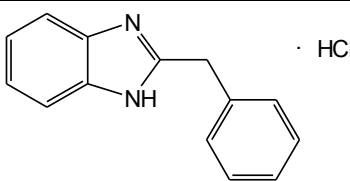
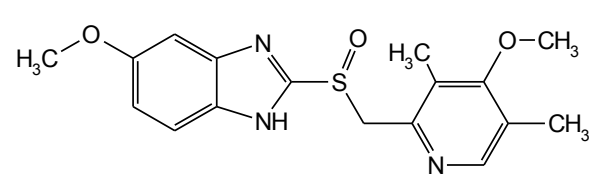
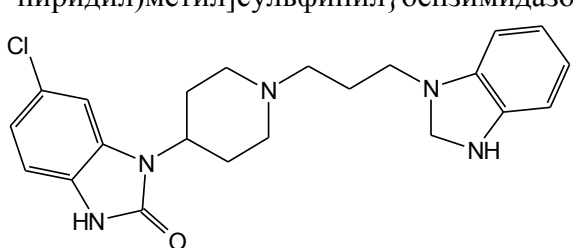
Пилокарпина гидрохлорид применяют в качестве холиномиметического (миотического) средства (антагонист атропина). Назначают обычно в виде глазных капель при лечении глаукомы, в т.ч. при остром приступе, нарушении трофики глаза при тромбозе центральной вены сетчатки или острой непроходимости ее артерий, атрофии зрительного нерва, кровоизлиянии в стекловидное тело; устранение мидриатического действия атропина, гоматропина, скополамина.

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

К числу синтетических производных бензимидазола относятся **бендазола гидрохлорид (дибазол), омепразол, домперидон (мотилиум).** Бендазола гидрохлорид был создан в результате поисков синтетических аналогов папаверина среди конденсированных систем имидазола, проведенных отечественными химиками и фармакологами (Б.А. Порай-Кошиц, С.В. Аничков и др.).

Омепразол и домперидон применяют в виде оснований:

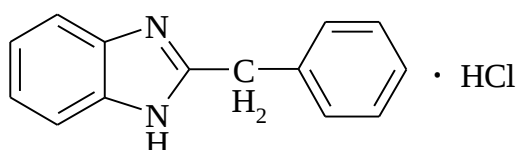
Свойства производных бензимидазола

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Bendazol Hydrochloride — бендазола гидрохлорид (Дибазол)	 2-бензилбензимидазола гидрохлорид	Белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок. Гигроскопичен. Т. пл. 182–186 °С
Omeprazole — омепразол	 5-метокси-2-[[(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридил)метил]сульфинил} бензимидазол	Белый или почти белый порошок. Т. пл. 150–160 °С (с разложением)
Domperidone — домперидон (Мотилиум)		Белый или почти белый порошок. Т. пл. 244–248 °С

хлор-1-{1-[3-(2-оксо-1-бензимидазолинил)- пропил]-4-пиперидил}-2-бензимидазолинон
--

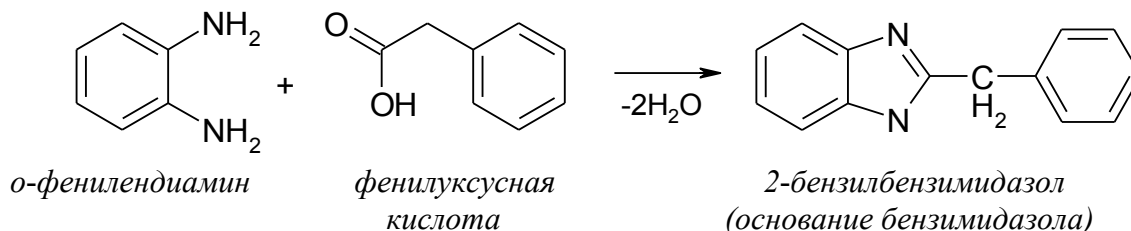
По физическим свойствам производные бензимидазола представляют собой белые порошки, которые могут иметь сероватые или желтоватые оттенки. Бендазола гидрохлорид умеренно растворим, омепразол очень мало растворим, домперидон практически нерастворим в воде. В этаноле бендазола гидрохлорид легко растворим, а омепразол и домперидон — трудно растворимы. Омепразол растворим в метиленхлориде и разведенных растворах щелочей. Бендазола гидрохлорид практически нерастворим в эфире, домперидон растворим в диметилформамиде.

ДИБАЗОЛ



Получение

Синтез основания бендазола осуществляют из *o*-фенилендиамин и фенилуксусной кислоты (или ее производных) по схеме:



Наличие в молекуле двух атомов азота обуславливает основные свойства 2-бензилбензимидазола. Из него получают бендазола гидрохлорид.

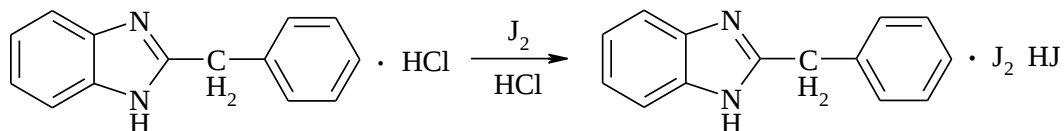
Подлинность

1. Спектральные методы

- Подлинность бендазола гидрохлорида с помощью ИК-спектров, снятых после их прессования в виде таблеток с бромидом калия, в области 4000-400 см⁻¹. Они должны полностью совпадать с рисунком прилагаемого к ФС спектра или со спектром стандартного образца.
- Для установления подлинности бендазола гидрохлорида используют характерные особенности УФ-спектра поглощения 0,002%-ного раствора в этаноле (с добавлением 0,1 М раствора гидроксида натрия). Он имеет максимумы поглощения при 244, 275, 281 нм и минимумы поглощения при 230, 259 и 279 нм.

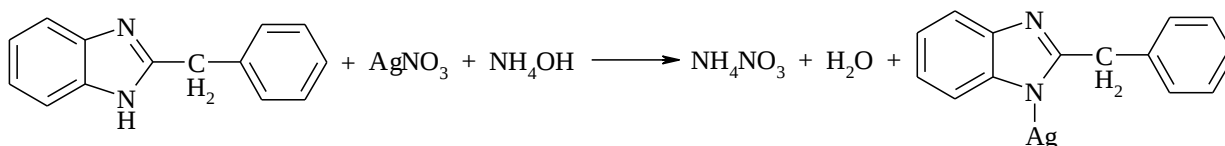
2. Образование полийодида

В 3-5 мл воды растворяют 0,01-0,02 г препарата, прибавляют 3 капли разведённой соляной кислоты, 2-3 капли 0,1 н. раствора йода и взбалтывают. Образуется красно-серебристый осадок полийодида состава:



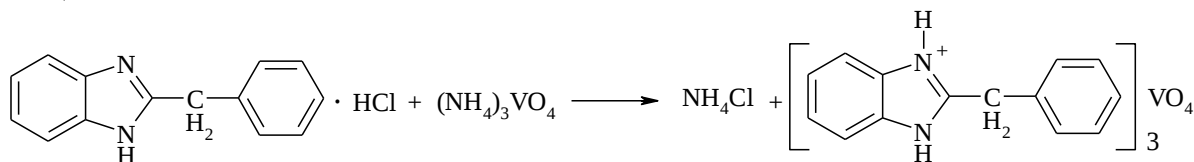
3. Образование серебряной соли.

В 1 мл спирта растворяют 0,01-0,02 г препарата, прибавляют 1 мл концентрированного раствора аммиака и 2-3 капли раствора нитрата серебра; образуется белый осадок серебряной соли дибазола:

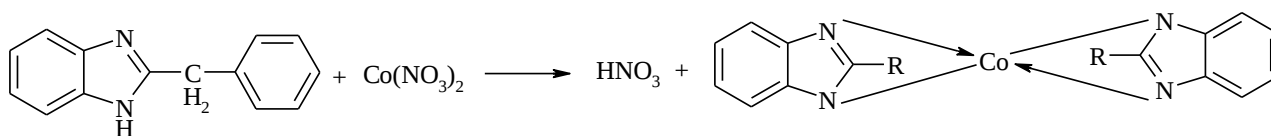


4. Реакция окисления ванадатом аммония.

В 1 мл хлороформа растворяют 0,01-0,02 г препарата, прибавляют 3-5 капель 1% раствора ванадата аммония в концентрированной серной кислоте и встряхивают. Слой хлороформа постепенно окрашивается в вишнёвый цвет.



3.3 Реакция с нитратом кобальта. К 0,01 г препарата прибавляют 3 капли 3% спиртового раствора нитрата кобальта. Образуется голубое окрашивание.



5. Реакция с концентрированными кислотами

- *Реакция с концентрированной серной кислотой.* К нескольким крупинкам препарата прибавляют 5-6 капель концентрированной серной кислоты. При этом образуется ярко-жёлтое окрашивание, постепенно переходящего в кирпично-красное. От прибавления нескольких капель воды окраска исчезает.
- *Реакция с серной и азотной кислотами.* Несколько крупинок препарата помещают в пробирку и прибавляют 2 мл смеси, состоящей из 1 мл концентрированной азотной кислоты и 9 мл концентрированной серной кислоты. Появляется красное окрашивание. Прибавляют по каплям при

постоянном помешивании и охлаждении 5 мл воды. Окраска переходит в коричневую, жёлтую, а затем в оранжевую. При взбалтывании полученного раствора с 3 мл хлороформа хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

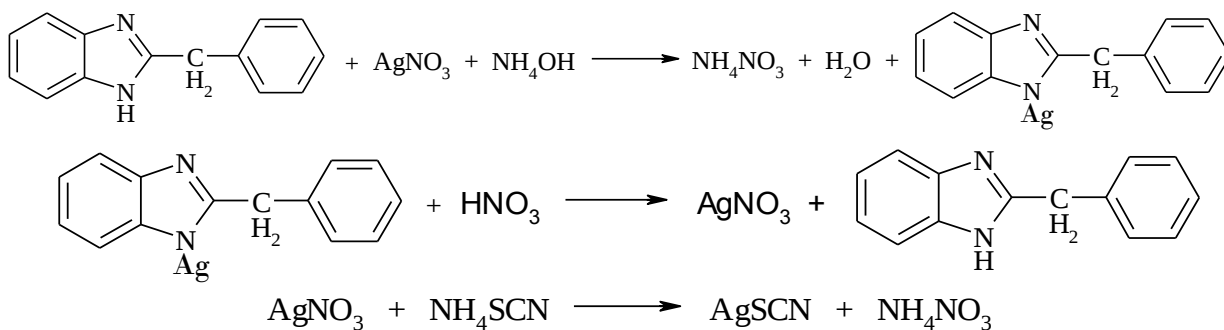
6. Реакция с сульфатом меди и роданидом аммония

Крупинку препарата растворяют в капле воды и прибавляют по 1 капле 0,1 н. раствора соляной кислоты, 3% раствора сульфата меди и 2% раствора роданида аммония. Появляется коричневый осадок.

Количественное определение

1. Тиоцианатометрическое титрование

Реакция образования серебряной соли. Около 0,015-0,03 г препарата растворяют в 1 мл воды добавляют 5 мл 95% спирта, 1 мл 25% раствора аммиака, взбалтывают и оставляют стоять в течении 10-15 минут. Фильтруют через небольшой фильтр, колбу и осадок промывают водой до отрицательной реакции фильтрата на ион серебра. Затем осадок с фильтром переносят в ту же колбу, прибавляют 1-2 мл азотной кислоты (плотность 1,2), слегка подогревают до растворения осадка, охлаждают, прибавляют 30 мл воды и титруют из полумикропипетки 0,1 н. раствором роданида аммония (индикатор – железоаммониевые квасцы):



1 мл 0,1 н. раствора роданида аммония соответствует 0,02445 г дибазола.

2. Ацидиметрическое определение дибазола после выделения основания

К точной навеске одного порошка прибавляют раствор перманганата калия в растворе серной кислоты до стойкого розового окрашивания. Избыток перманганата калия разлагают путём прибавления раствора щавелевой кислоты. Раствор количественно переносят в делительную воронку, добавляют небольшими порциями гидрокарбонат натрия до щелочной реакции на лакмус и основание дибазола извлекают хлороформом. Хлороформные извлечения фильтруют, хлороформ удаляют, остаток растворяют в спирте, добавляют 20 мл воды и раствором

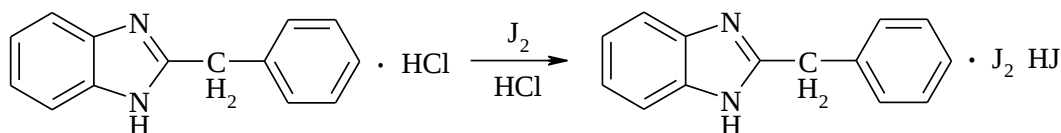
соляной кислоты до розового окрашивания, индикатор – метиловый оранжевый. (Реакцию записать).

3. Прямая аргентометрия

К массе лекарственной формы, содержащей 0,001 г дибазола, прибавляют ацетон и 1 ацетата натрия, приготовленного на 1% растворе крахмала, 2 капли раствора хромата калия и титруют 0,01 н. раствором нитрата серебра (в конце медленно, взбалтывая после прибавления каждой капли титранта) до устойчивого буроватого окрашивания (Реакцию записать).

4. Обратное йодометрическое титрование

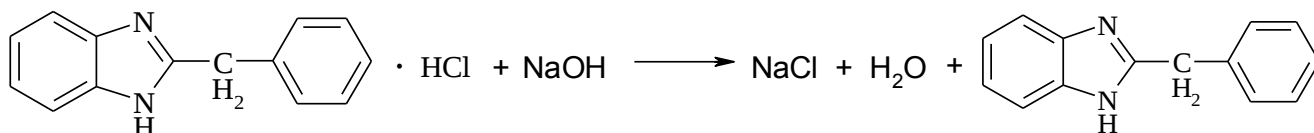
Препарат растворяют в 10 мл спирта, добавляют избыток рабочего раствора йода. Полиидодид отделяют, а избыток йода оттитровывают тиосульфатом натрия в присутствии индикатора – крахмала.



5. Прямое алкалиметрическое определение дибазола

Препарат растворяют в 10 мл предварительно нейтрализованного по фенолфталеину спирта и титруют с тем же индикатором 0,1 н. раствором едкого натра до слабо-розового окрашивания.

1 мл 0,1 н. раствора едкого натра соответствует 0,2447 г дибазола, которого в препарате должно быть не менее 99,0% в пересчёте на сухое вещество.



Бендазола гидрохлорид, хранят по списку Б, учитывая его гигроскопичность, хранят в хорошо закупоренной таре, в сухом месте, при комнатной температуре.

Бендазола гидрохлорид — синтетический аналог алкалоида папаверина. Применяют его внутрь в качестве спазмолитического средства при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры внутренних органов по 0,02 г или подкожно по 1–2 мл 1–2%-ного раствора. В тех же дозах принимают внутрь как профилактическое средство при гриппе.