

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА
ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

VIII семестр

Занятие 7

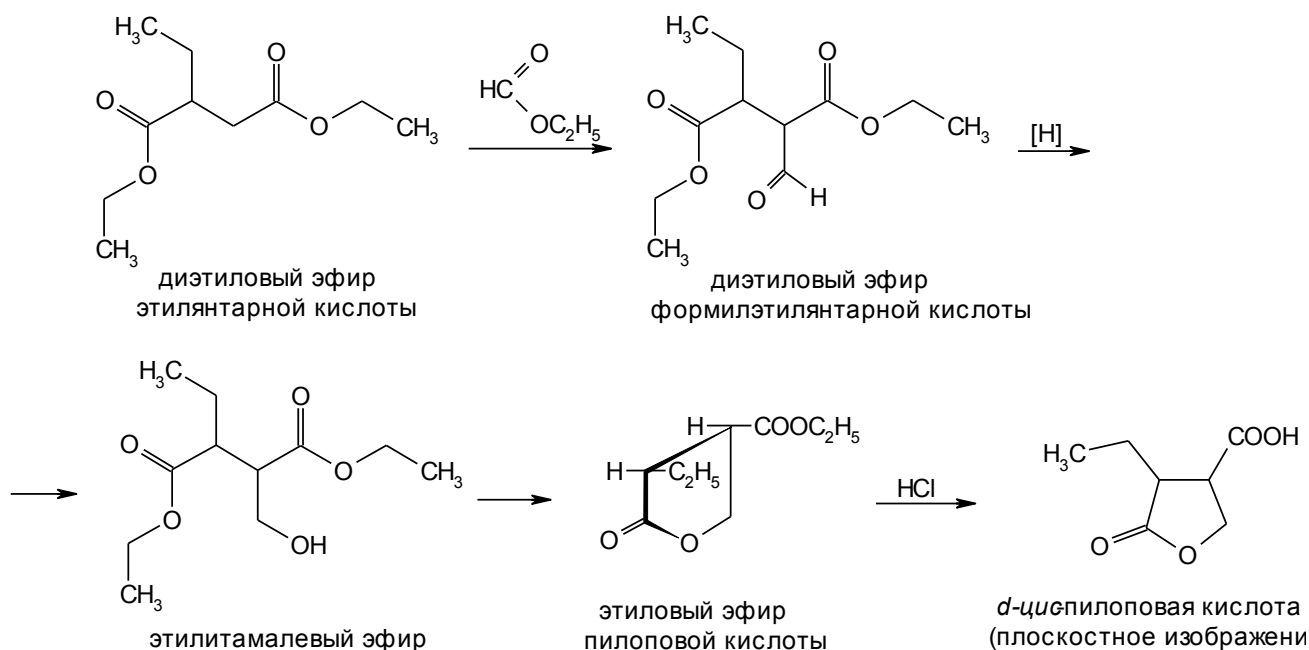
Волгоград, 2024

Разработанный Н.А. Преображенским в 1933 г. способ синтеза основан на постепенном наращивании молекулы, начиная с лактонной ее части.

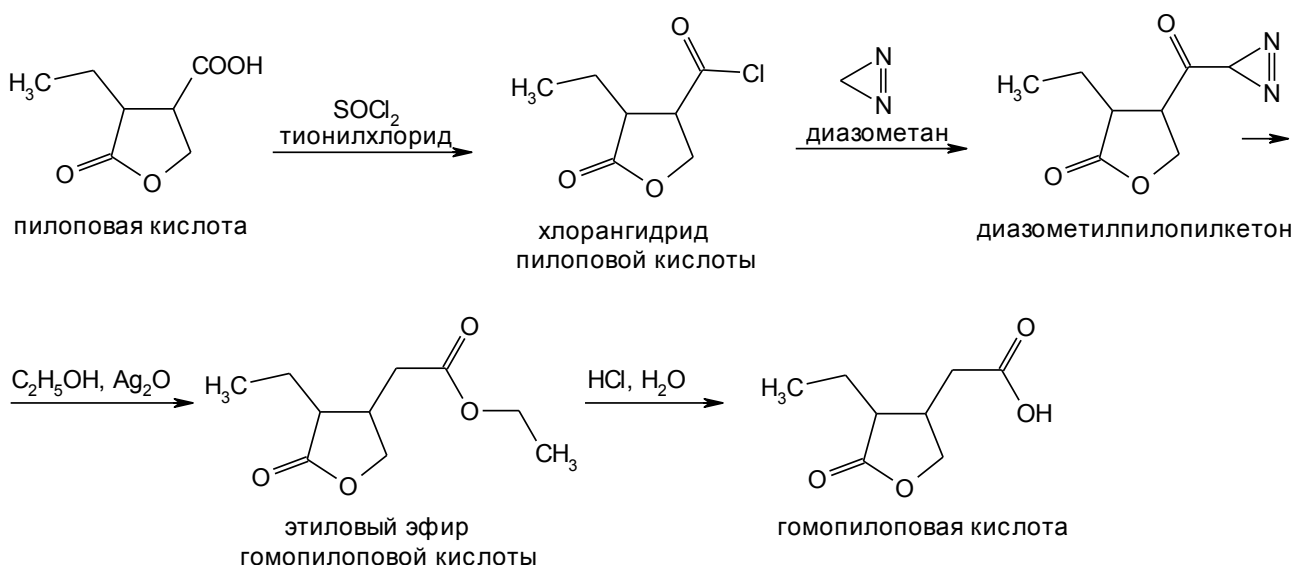
Такой путь дал возможность выделить необходимый для последующего синтеза изомер исходного продукта (пилоповой кислоты) уже на первых этапах синтеза. Последующие стадии ведутся только с *d*-*цис*-изомерами, что значительно облегчает ход синтеза.

Получение

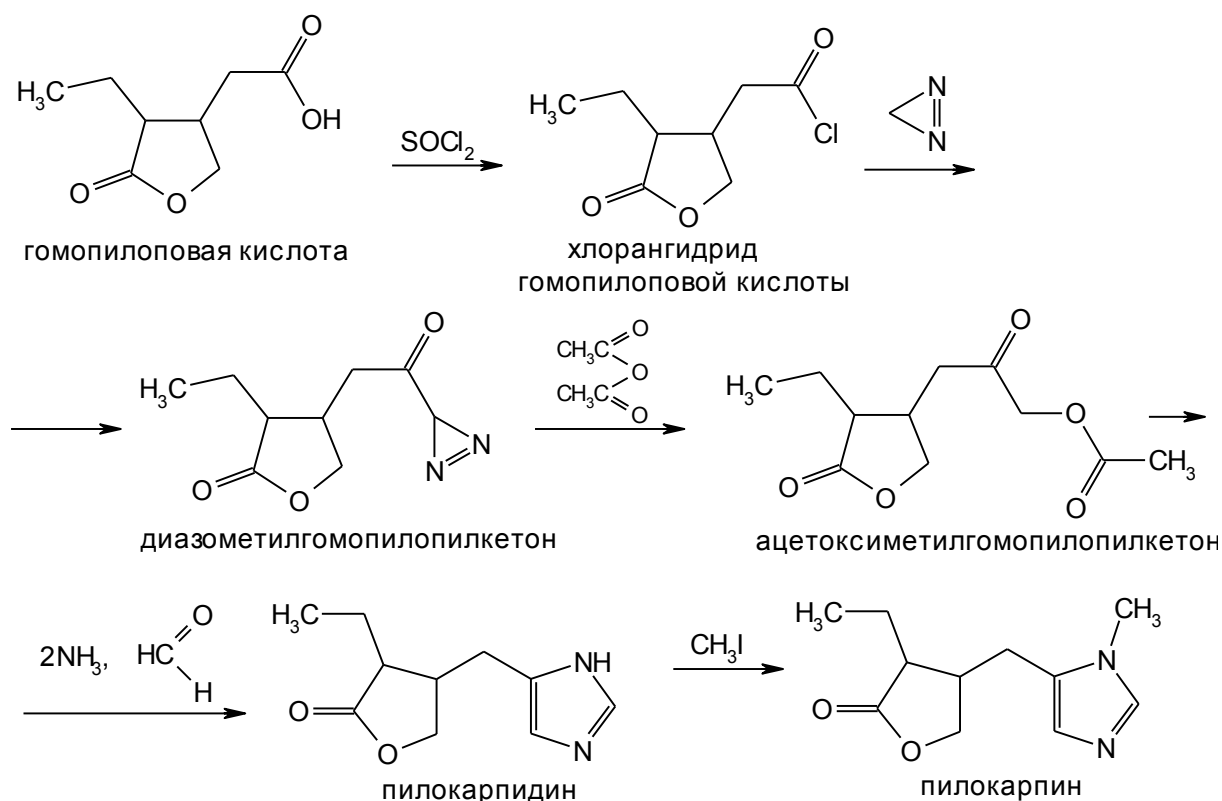
- Схему синтеза пилокарпина можно условно разделить на три стадии. Первая состоит в получении пилоповой кислоты и выделении необходимого *d*-*цис*-изомера:



- 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

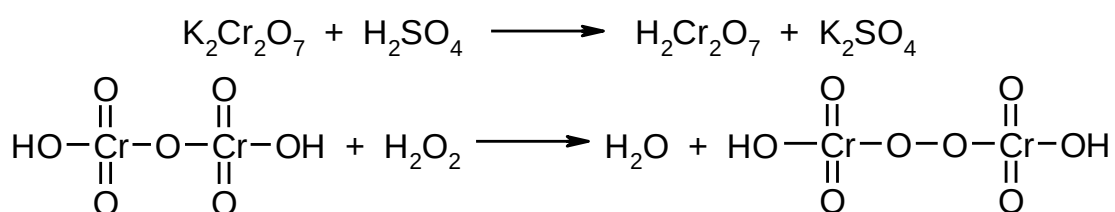
Pilocarpine Hydrochloride – пилокарпина гидрохлорид – бесцветные кристаллы или кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. Т. пл. 200–203°C. Удельное вращение от +88,5 до +91° (2%-ный водный раствор)

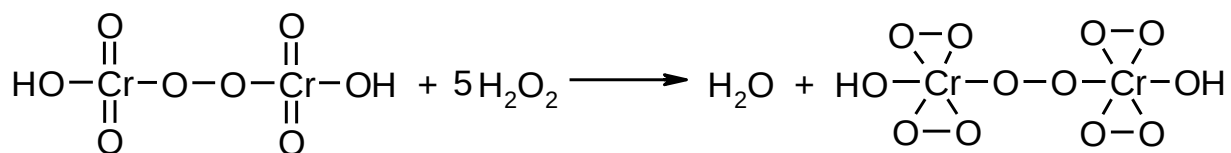
Он очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность

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:

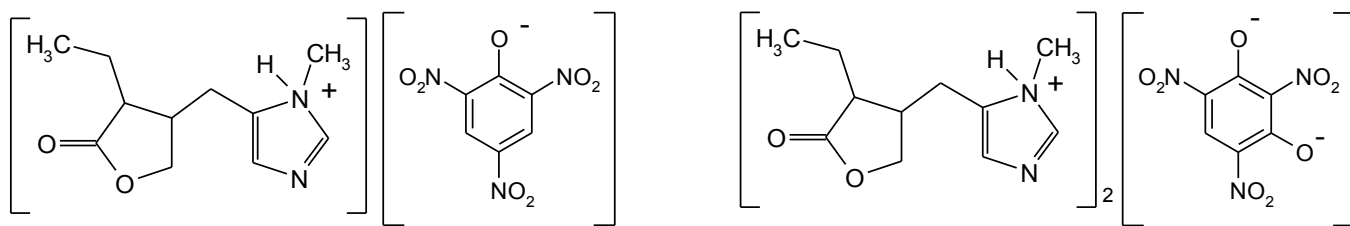




Бензольное или хлороформное извлечение приобретает сине-фиолетовую окраску (в отсутствие пилокарпина окрашенный продукт бензолом не извлекается).

2. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами

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



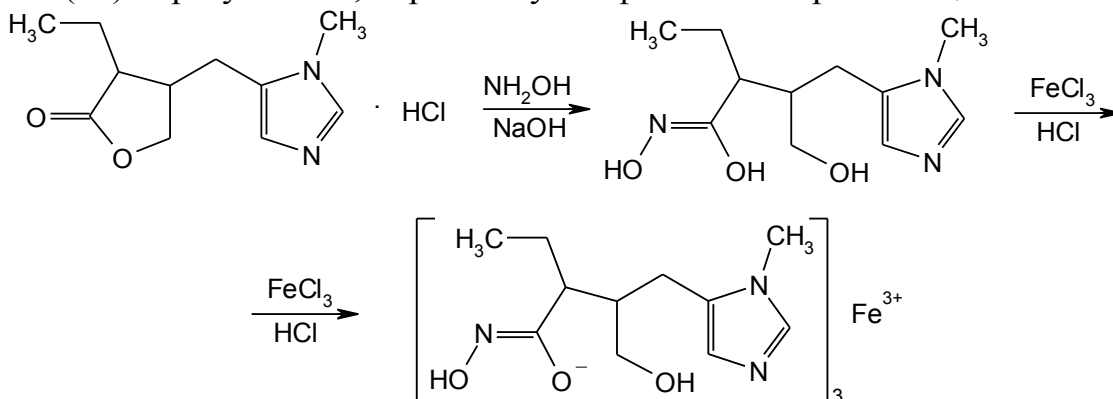
Тринитрофенолят пилокарпина
Пикрат

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).

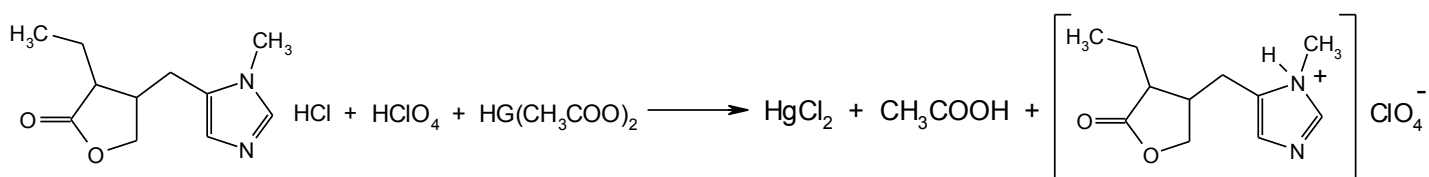
2. Фотоколориметрическое определение

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

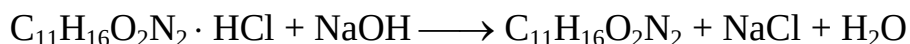
Количественное определение пилокарпина гидрохлорида выполняют, подобно другим гидрохлоридам алкалоидов, методом титрования в неводных растворителях.

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 полииодида пилокарпина. Анализ выполняют в присутствии насыщенного раствора хлорида натрия и ацетатного буферного раствора (рН около 6,0) методом обратного йодометрического титрования после отделения осадка полииодида.

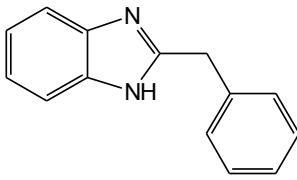
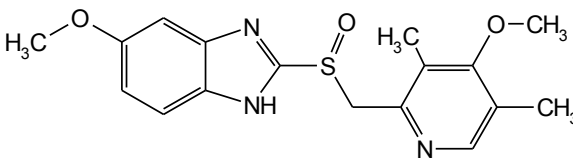
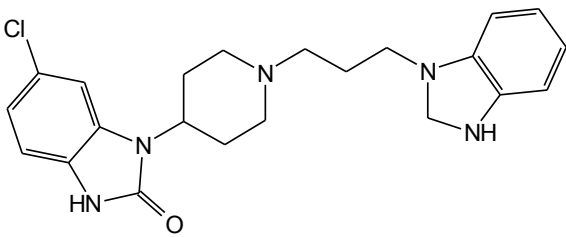
$$\begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl} + \text{I}_2 \xrightarrow[\text{pH} = 6]{\text{NaCl}} \left[\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2 \right] \cdot \bar{\text{I}} + 2\text{I}_2 \\
 \text{I}_2 + 2\text{Na}_2\text{S}_2\text{I}_3 \longrightarrow 2\text{NaI} + \text{Na}_2\text{S}_4\text{O}_6
 \end{array}$$

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.).

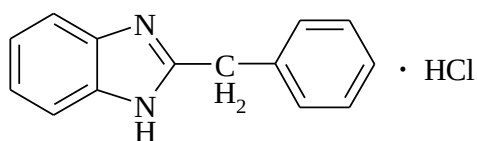
Омепразол и домперидон применяют в виде оснований:

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)	 5-хлор-1-{1-[3-(2-оксо-1-бензимидазолинил)-пропил]-4-пиперидил}-2-бензимидазолинон	Белый или почти белый порошок. Т. пл. 244–248 °С

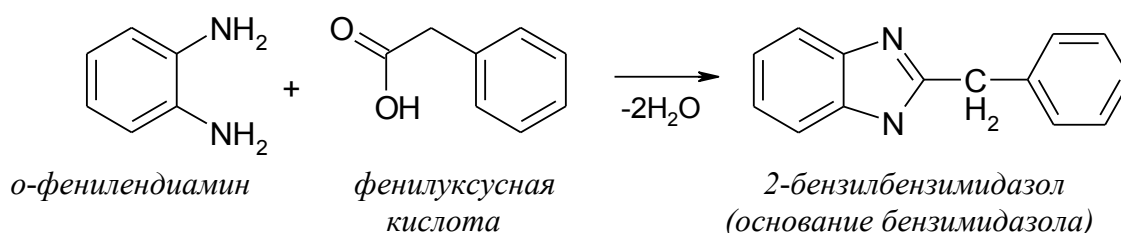
По физическим свойствам производные бензимидазола представляют собой белые порошки, которые могут иметь сероватые или желтоватые оттенки. Бендазола гидрохлорид умеренно растворим, омепразол очень мало растворим, домперидон практически нерастворим в воде. В этаноле бендазола гидрохлорид легко растворим, 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.

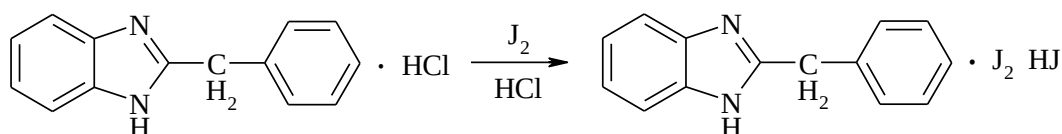
Подлинность

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.

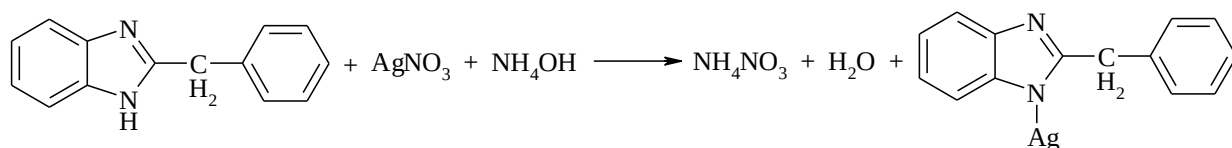
2. Образование полийодида

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:



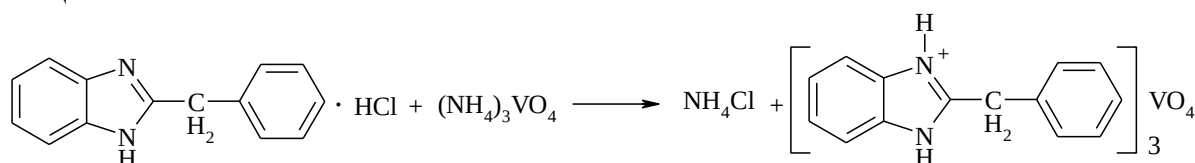
3. Образование серебряной соли.

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:

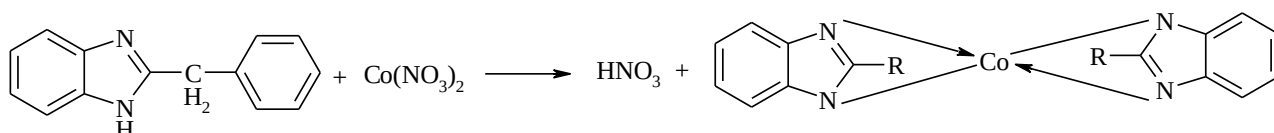


4. Реакция окисления ванадатом аммония.

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.

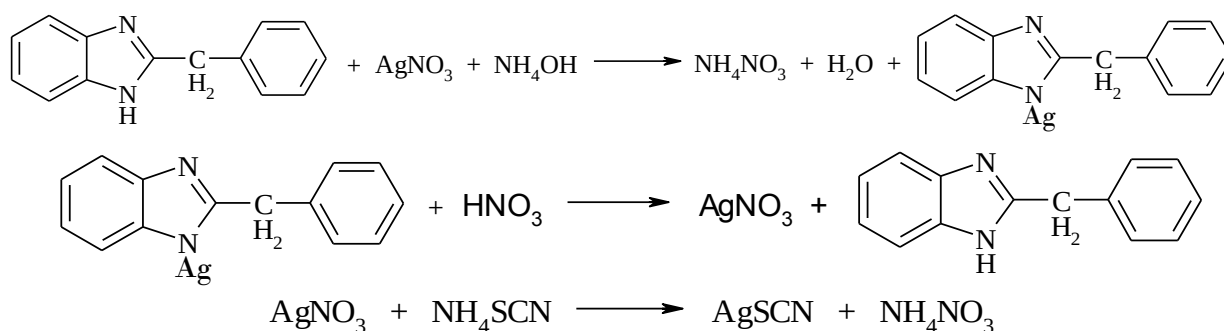
6. Реакция с сульфатом меди и роданидом аммония

Крупинку препарата растворяют в капле воды и прибавляют по 1 капле 0,1н. 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 – железоммониевые квасцы):



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

2. Ацидиметрическое определение дибазола после выделения основания

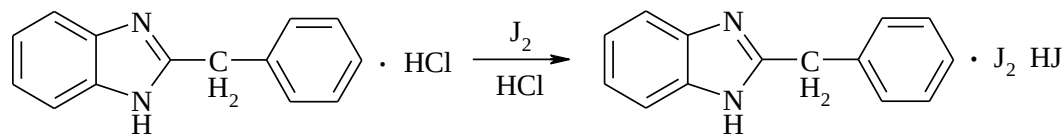
К точной навеске одного порошка прибавляют раствор перманганата калия в растворе серной кислоты до стойкого розового окрашивания. Избыток перманганата калия разлагают путём прибавления раствора щавелевой кислоты. Раствор количественно переносят в делительную воронку, добавляют небольшими порциями гидрокарбонат 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

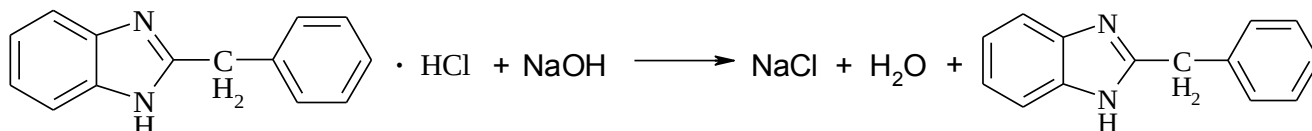
Препарат растворяют в 10 мл спирта, добавляют избыток рабочего раствора йода. Полиидодид отделяют, а избыток йода оттитровывают тиосульфатом натрия в присутствии индикатора – крахмала.



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.

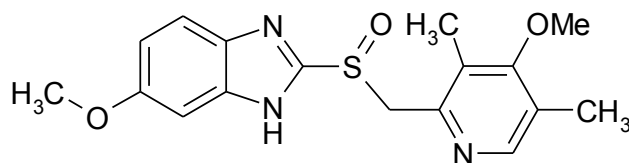


Бендазола гидрохлорид, хранят по списку Б, учитывая его гигроскопичность, хранят в хорошо укупоренной таре, в сухом месте, при комнатной температуре.

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.

ОМЕПРАЗОЛ

Omeprazole



5-Метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридирил)метил]сульфинил] –
-1Н-бензимидазол

Фармакологическое действие - *противоязвенное*.

Характеристика:

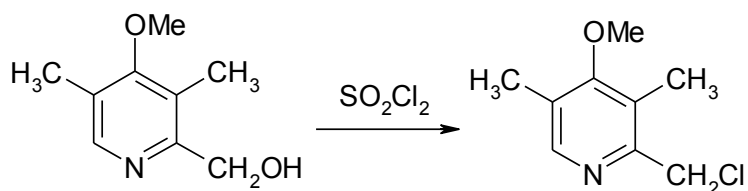
Кристаллический порошок от белого до не совсем белого цвета с температурой плавления около 155 °С (с разложением). Является слабым основанием, легко растворим в этаноле и метаноле, слабо растворим в ацетоне и изопропаноле и очень слабо растворим в воде. Стабильность омепразола зависит от pH, он быстро разлагается в кислой среде, но имеет приемлемую стабильность в щелочных условиях. Молекулярная масса 345,42.

Омепразол в виде магниевой соли (2:1) представляет собой порошок от белого до не совсем белого цвета с температурой плавления 200 °С, слабо растворим (0,25 мг/мл) в воде при 25 °С, растворим в метаноле. Молекулярная масса 713,12

Получение

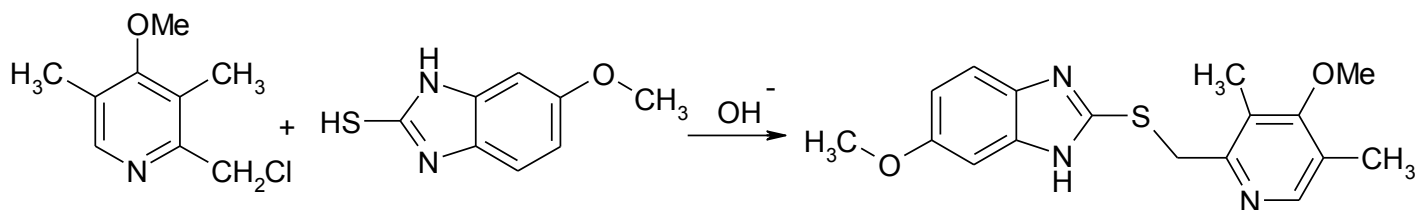
Способ получения Омепразола включает три стадии, которые проводят без выделения или очистки в одной системе растворителей:

- хлорирование (4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метилового спирта хлористым тионом или другим подходящим хлорирующим агентом:

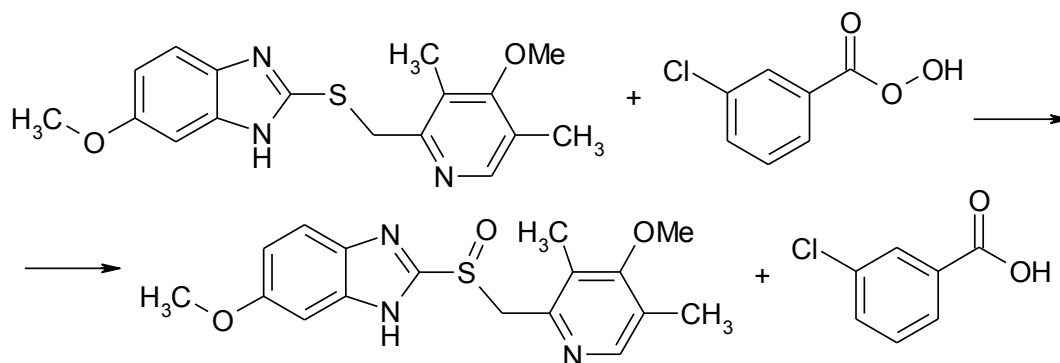


(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)-метилхлорида

- взаимодействие полученного (4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)-метилхлорида с 2-меркапто-5-метоксибензимидазолом в присутствии основания



взаимодействие полученного 5-метокси-2-(((4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)метил)тио)-1H-бензимидазола с мето-хлорпероксибензойной кислотой:



Система растворителей содержит главный растворитель, предпочтительно не смешивающийся с водой (CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 или толуол), и сорастворитель (предпочтительно, C_1 - C_4 спирты) для увеличения производительности способа.

Подлинность

1. *ИК-спектрометрия*

Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см^{-1} по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца омепразола. (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).

2. *ВЭЖХ*

Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика омепразола на хроматограмме раствора фармакопейного стандартного образца («Количественное определение»).

3. *УФ-спектроскопия*

Для установления подлинности омепразола 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.

4. *Тонкослойная хроматография*

Для подтверждения подлинности омепразола контролируют величины R_f , которые должны совпадать у испытуемого и стандартного растворов при хроматографировании в системе растворителей дихлорметан (насыщенный аммиаком)-дихлорметан-изопропиловый спирт (2:2:1). Испытание выполняют на пластинке Силуфол,

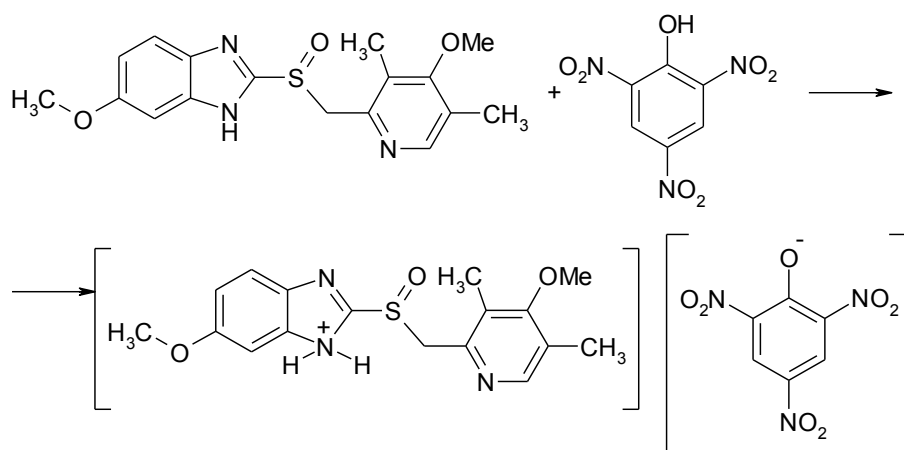
5. *Обнаружение серы*

- Спекание со щелочью: При спекании со щёлочью омепразол в зольном остатке даёт сульфит натрия;
- Окисление раствором азотной кислоты при кипячении: в растворе образуются сульфат ионы;

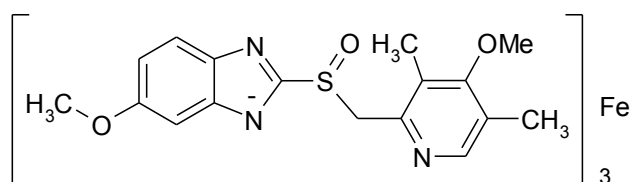
Качественная реакция на сульфат- и сульфит-ионы – реакция с растворимой солью бария. Возьмем растворы сульфата- и сульфита натрия, и добавим в пробирки раствор хлорида бария. В двух пробирках появляются белые кристаллические осадки сульфата бария и сульфита бария (реакции писать). Как различить эти осадки? При добавлении раствора азотной кислоты осадок сульфита бария растворяется, а осадок сульфата бария остается без изменений.

6. *Действие общеалкалоидных реактивов*

В кислой среде омепразол образует окрашенные осадки с общеалкалоидными реактивами, например с пикриновой кислотой:



7. Образование цветных осадков с солями тяжелых металлов:



Доброкачественность

В омепразоле методом ГЖХ устанавливают наличие примеси омепразола сульфона (не более 0,1%).

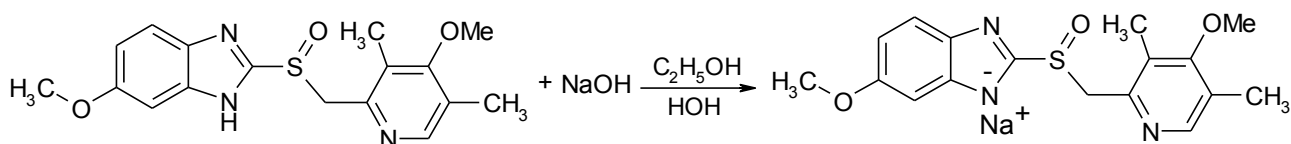
Количественное определение

1. Высокоэффективная жидкостная хроматография

Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси».

2. Кисотно-основное титрование (алкалиметрия):

Количественное определение омепразола в таблетках выполняют методом кислотно-основного титрования в водно-спиртовой смеси (10:40). Титрантом служит 0,5 М раствор гидроксида натрия, конечную точку титрования устанавливают потенциометрически



Хранение, применение

Омепразол хранят по списку Б – при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света сухом месте. Бендазола гидрохлорид, учитывая гигроскопичность, хранят в хорошо укупоренной таре, в сухом месте, при комнатной температуре.

Омепразол – сильный ингибитор желудочной секреции, обладает высокоэффективным противоязвенным действием на разных стадиях

заболевания, в т.ч. при пептических язвах. Назначают внутрь в капсулах, содержащих по 0,01 или 0,02 г омепразола в виде гранул.