

**Е.А. КРАСНОВ, Р.А. ОМАРОВА, А.К. БОШКАЕВА**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ**  
**ХИМИЯ**

**В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ**

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
в качестве учебного пособия для студентов образовательных учреждений  
высшего профессионального образования,  
обучающихся по направлению подготовки «Фармация»  
по дисциплине «Фармацевтическая химия»

Регистрационный номер лицензии 441 от 02 сентября 2015 года  
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»  
Министерства образования и науки РФ



Москва

Издательство «Литтерра»

2016

# ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗИНА И ПИПЕРАЗИНА

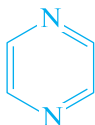
## ВОПРОСЫ

1. К каким диазинам относится пиаэин? Особенности его структуры.
2. Структурные формулы и названия пиаэинамида (тизамид), амилорида и глипизида.
3. Отличия этих препаратов по внешнему виду и растворимости.
4. Общие методы идентификации пиаэинамида, амилорида и глипизида.
5. Различия этих препаратов при УФ-спектроскопии.
6. Объяснение батохромного сдвига амилорида в сравнении с пиаэинамидом, особенно в области 310–361 нм, его связь с внешним видом амилорида.
7. Является ли реакция с 2,4-динитрофторбензолом, предложенная для идентификации глипизида, специфической для него или общей для всех соединений этой группы препаратов.
8. Реакции идентификации пиаэинамида, амилорида и глипизида.
9. Почему в глипизиде проверяют отсутствие примесей циклогексилamina (методом ГЖХ) и 4-[2-(5-метилпипераэин-2-карбоксиламино)этил] бензолсульфамида (ТСХ)?
10. Методы количественного определения пиаэинамида, амилорида и глипизида.
11. Области применения и условия хранения этих препаратов.
12. Отличие пипераэина от пиаэина, его химическая характеристика.
13. Структурные формулы и названия диэтилкарбамина, моринамида, циннариэина, флунариэина, пиаэиквантела, цитеризина гидрохлорида и пиаэозина.
14. Отличия по внешнему виду производных пипераэина.
15. Отличия по растворимости в воде и органических растворителях производных пипераэина.

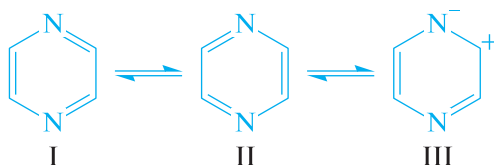
16. Реакции идентификации производных пиперазина.
17. Каким фрагментам молекулы циннаризина соответствуют в его масс-спектре ионы с  $m/z$  251, 201, 167 и 111?
18. Методы количественного определения производных пиперазина.
19. Условия хранения и области применения производных пиперазина.

## ОТВЕТЫ

1. Пиразин — моноциклический 1,4-диазин, слабое основание, значительно слабее пиридина. В водных растворах кислот образует соли лишь по одному атому азота, а в безводных растворах может образовывать соли по двум атомам азота. Соли пиразина — неустойчивые продукты, легко гидролизуются.



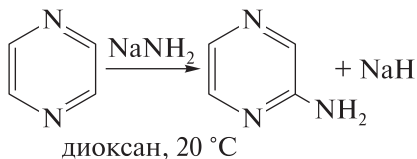
Пиразин — ароматическое соединение, что можно представить резонансными структурами.



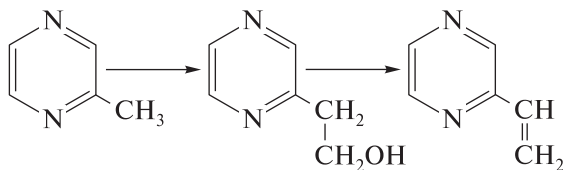
Первые две структуры соответствуют бензольным структурам Кекуле с тенденцией выравнивания  $\pi$ -электронной плотности по всему кольцу. Третья структура склонна к разделению зарядов в кольце пиразина. Неравномерное распределение электронной плотности в пиразиновом цикле обусловлено сильным индуктивным эффектом двух симметрично расположенных атомов азота. Следовательно, в обычных условиях не происходит электрофильного замещения по атомам углерода пиразина, нуклеофильная атака по этим же атомам углерода возможна.

Реакции галогенирования и нитрования пиразина существуют при наличии в нем электронодонорного заместителя или по механизму радикального замещения.

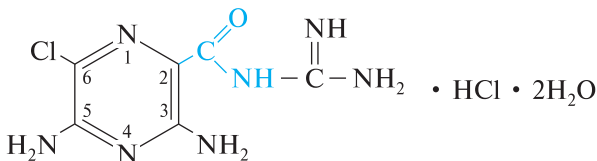
Реакции нуклеофильного замещения по атомам углерода пиразина проходят прямым введением в кольцо или замещением функциональных групп в цикле на нуклеофил.



Метильные группы в пиразине обладают высокой реакционной способностью: они легко вступают в реакции конденсации с альдегидами, особенно с формальдегидом.

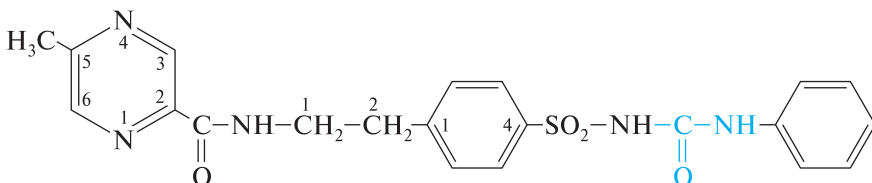


## 2. Амилорида гидрохлорид (Диурсан<sup>®</sup>)



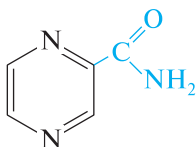
N-Амидино-3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбоксоамида  
моногидрохлорид дигидрат

## Глипизид (Минидиаб<sup>®</sup>)



N[2-[4-[[[[Циклогексиламино]карбонил]амино]сульфонил]фенил]  
этил]-5-метилпиразин-2-карбоксамид

### Пиразинамид (Тизамид<sup>а</sup>)



Пиразинкарбоксамид  
Амид пиразинкарбоновой кислоты

3. Их можно отличить по растворимости: **пиразинамид** умеренно растворяется в воде и хлороформе; **амилорид** мало растворяется в воде и практически не растворяется в хлороформе; **глипизид** практически не растворяется в воде, растворяется в хлороформе и в разбавленных растворах едких щелочей.

По внешнему виду можно отличить лишь **амилорид**, имеющий бледно-желтый до зеленовато-желтого цвета; **пиразинамид** и **глипизид** — белые или почти белые кристаллические порошки.

4. Общие методы идентификации:

- ИК-спектры препаратов должны соответствовать спектрам стандартных образцов;
- УФ-спектроскопия;
- реакции на пиразиновый цикл:
  - образование осадков с общеосадительными реактивами, например с раствором пикриновой кислоты выпадает желтый осадок пикрата сопутствующего препарата;
  - при нагревании испытуемого средства с 1% раствором нитропруссид натрия и ацетальдегидом появляется синий цвет.

5. Эти лекарственные средства в УФ-спектрах имеют по два максимума поглощения, но при разной длине волны: **пиразинамид** — при  $\lambda$  268 и 310 нм, **амилорид** — при 285 и 361 нм, **глипизид** — при 226 и 274 нм.

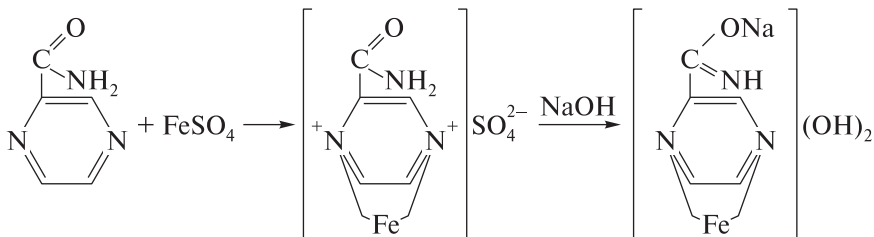
6. Батохромный сдвиг на 50 нм ( $\lambda$  361 нм) у **амилорида** обусловлен замещением водорода амидной группы пиразинамида на гуанидиновый остаток, что ведет к появлению дополнительной сопряженной связи. Это привело к изменению цвета препарата от бесцветного до желтоватого и зеленовато-желтого.

7. Реакция с 2,4-динитрофторбензолом — общая реакция на третичный азот гетероцикла (уравнение реакции следует написать самостоятельно; при затруднении — вернуться к производным пиридина, реакции электрофильного замещения по азоту).

8. Реакции идентификации:

• пиразинамид:

- при нагревании препарата со щелочью выделяет аммиак, обнаруживаемый по запаху и посинению красной лакмусовой бумаги;
- к раствору препарата прибавляют раствор железа(II) сульфата; появляется оранжево-красный цвет, переходящий в синий при прибавлении раствора натрия гидроксида;



• амилорид:

- реакции на гуанидиновый остаток и аминогруппы кольца: с реактивом Вебера (окисленный раствор натрия нитропруссид) образуется окрашенное соединение, с раствором *n*-ДМАБА в присутствии концентрированной серной или хлороводородной кислоты — оранжево-красный или красно-фиолетовый цвет;

