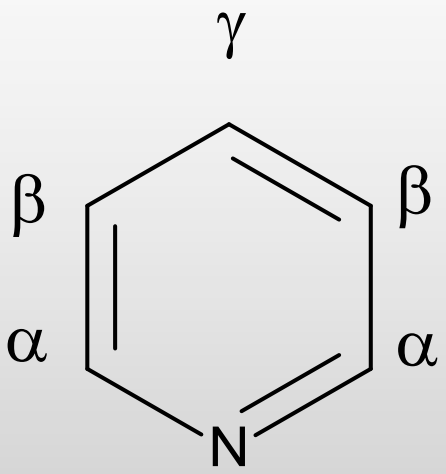
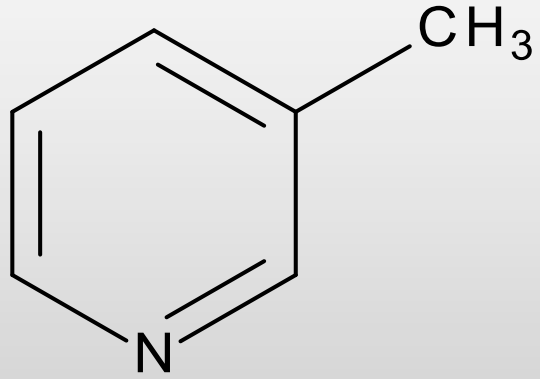
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ЛЕКЦИЯ № 10

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

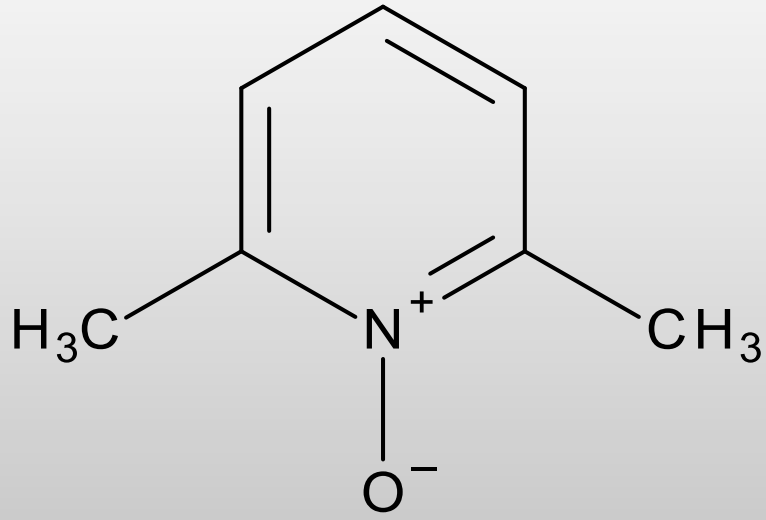
ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА



пиридин

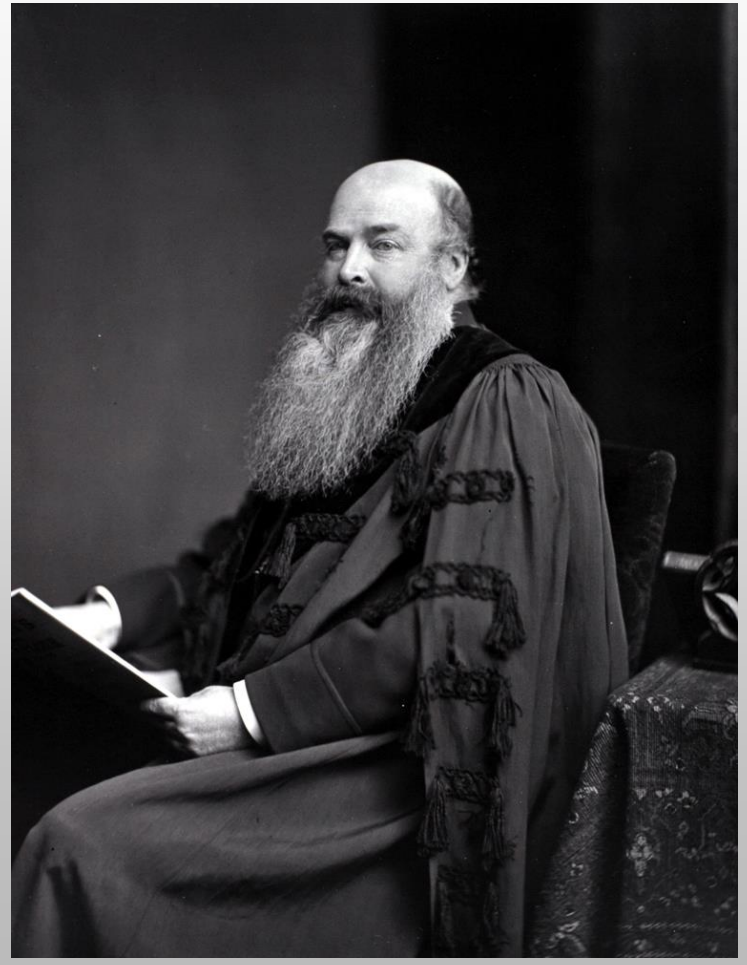


β -пиколин



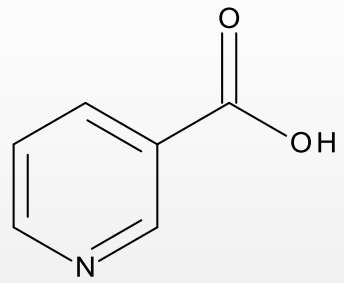
2,6-лутидина N-оксид

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 10. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА



Томас Андерсон (1819-1874), шотландский химик.
Обучался химии у Либиха и Берцелиуса.
В 1851 г. открыл пиридин и его гомологи в продуктах пиролиза угля и костей.
Подробно изучал строение и свойства кодеина и других алкалоидов опия, занимался химическим анализом почв, удобрений, кормов для животных, сельскохозяйственной продукции.
Автор знаменитого учебника «Агрохимия» (1860 г.).

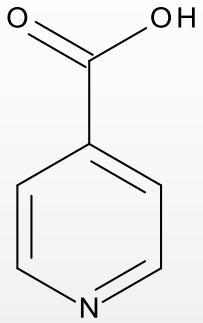
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 10. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА



никотиновая

(3-пиридинкарбоновая)

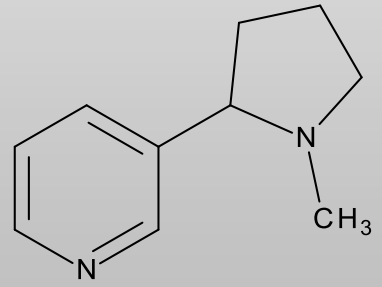
кислота



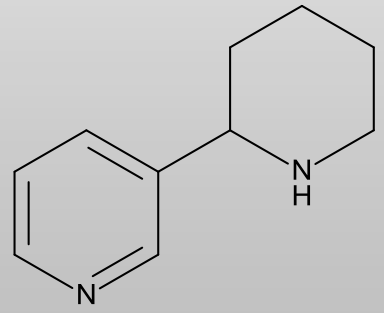
изоникотиновая

(4-пиридинкарбоновая)

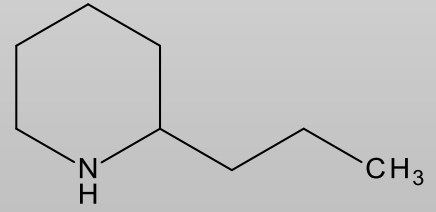
кислота



никотин (табак)



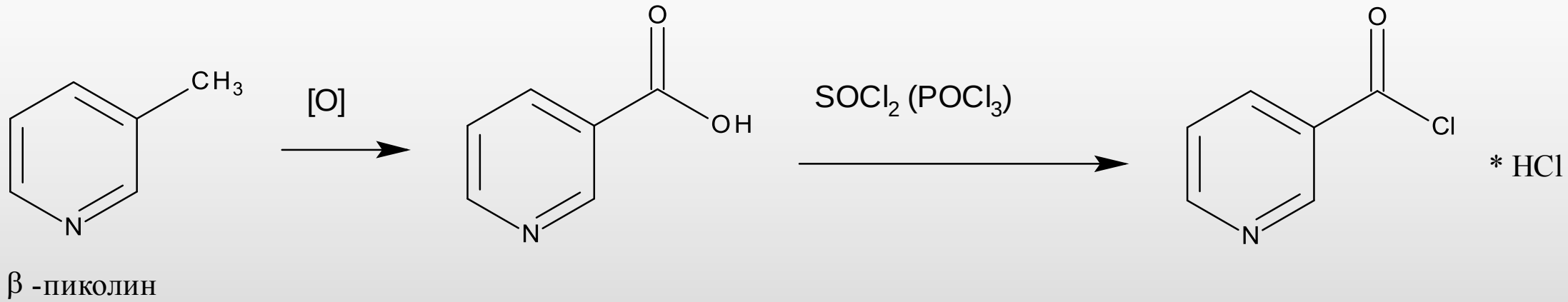
анабазин (ежовник)



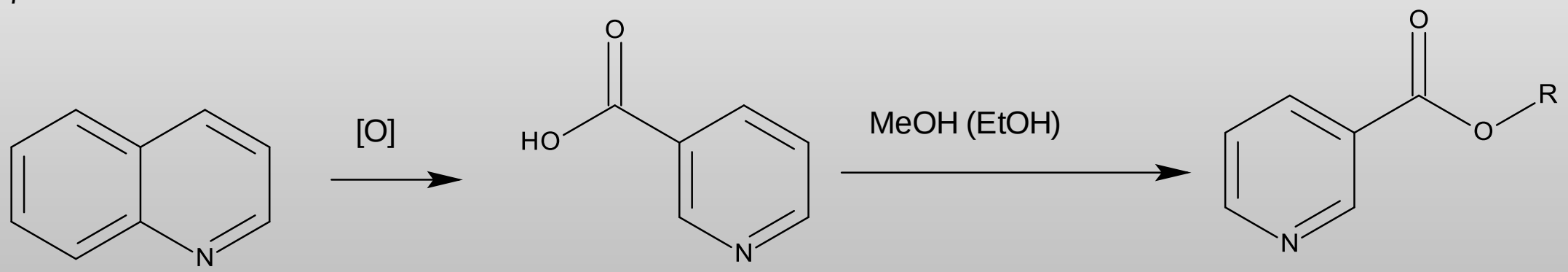
кониин (болиголов)

Казнь Сократа (399 г. до н.э.)

СИНТЕЗ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ АКТИВИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ



β -пиколин

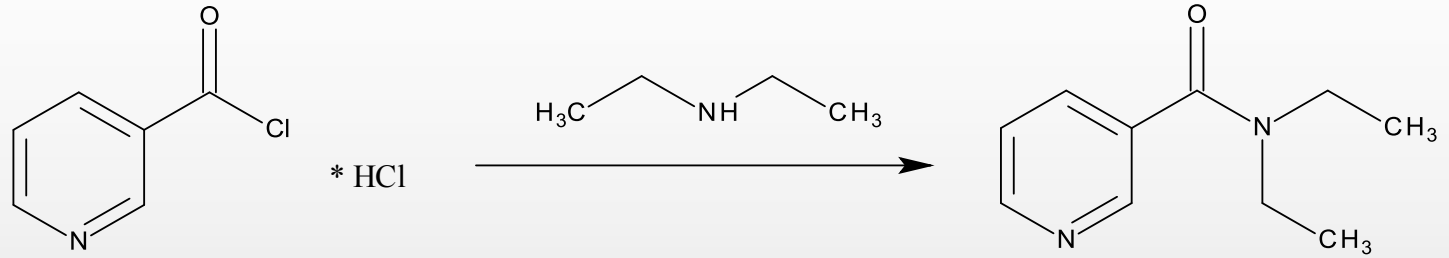


хинолин

(синтез Скраупа)

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 10. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

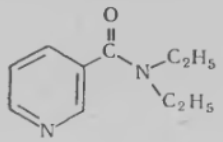
КОРДИАМИН (N,N-ДИЭТИЛАМИДА НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ 25% РАСТВОР)



205. Diaethylamidum acidi nicotinici

Диэтиламид никотиновой кислоты

Nicethamidum *



$C_{10}H_{14}N_2O$ М. в. 178.24

Описание. Бесцветная или слабо желтая маслянистая жидкость со слабым своеобразным запахом.

Растворимость. Смешивается с водой, 95% спиртом, эфиром и хлороформом во всех соотношениях.

Подлинность. При кипячении 2—3 капель препарата с 3 *мл* раствора едкого натра выделяется диэтиламин, который обнаруживают по характерному запаху.

К 5 *мл* 10% раствора препарата прибавляют 5 *мл* раствора сульфата меди; появляется синее окрашивание; после добавления 3 *мл* раствора роданида аммония образуется ярко-зеленый осадок.

2—3 капли препарата и 0,05 *г* 2,4-динитрохлорбензола растворяют в 3 *мл* 95% спирта и кипятят в течение 1 минуты; раствор окрашивается в желтый цвет. После охлаждения и прибавления одной капли раствора едкого натра появляется фиолетовое окрашивание, которое при дальнейшем прибавлении нескольких капель раствора едкого натра постепенно переходит в буровато-красное.

Температура застывания 20—25°.

Плотность 1,058—1,066.

Показатель преломления 1,524—1,526.

Прозрачность и цветность раствора. 5 *мл* препарата разбавляют водой до 20 *мл*; раствор должен быть прозрачным.

4 *мл* этого раствора разводят водой до 10 *мл*; окраска не должна быть интенсивнее эталона № 5а.

Щелочность или кислотность. К 2 *мл* того же раствора прибавляют 2 *мл* воды и 3 капли раствора фенолфталеина. Окраска раствора должна изменяться от прибавления не более 0,1 *мл* 0,1 н. раствора соляной кислоты или едкого натра.

Восстанавливающие вещества. К 5 *мл* того же раствора прибавляют 0.05 *мл* 0,1 н. раствора перманганата калия. Окраска раствора должна оставаться розовой не менее двух минут.

Органические примеси. К 1 *г* препарата прибавляют 6 *мл* воды и 3 *мл* разведенной соляной кислоты, раствор нагревают на кипящей водяной бане 1 час. После охлаждения прибавляют 5 *мл* раствора едкого натра и сравнивают окраску раствора с эталоном, состоящим из 3 *мл* 5% раствора хлорида окисного железа в 0,5 н. растворе соляной кислоты и 12 *мл* воды. Окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее эталона.

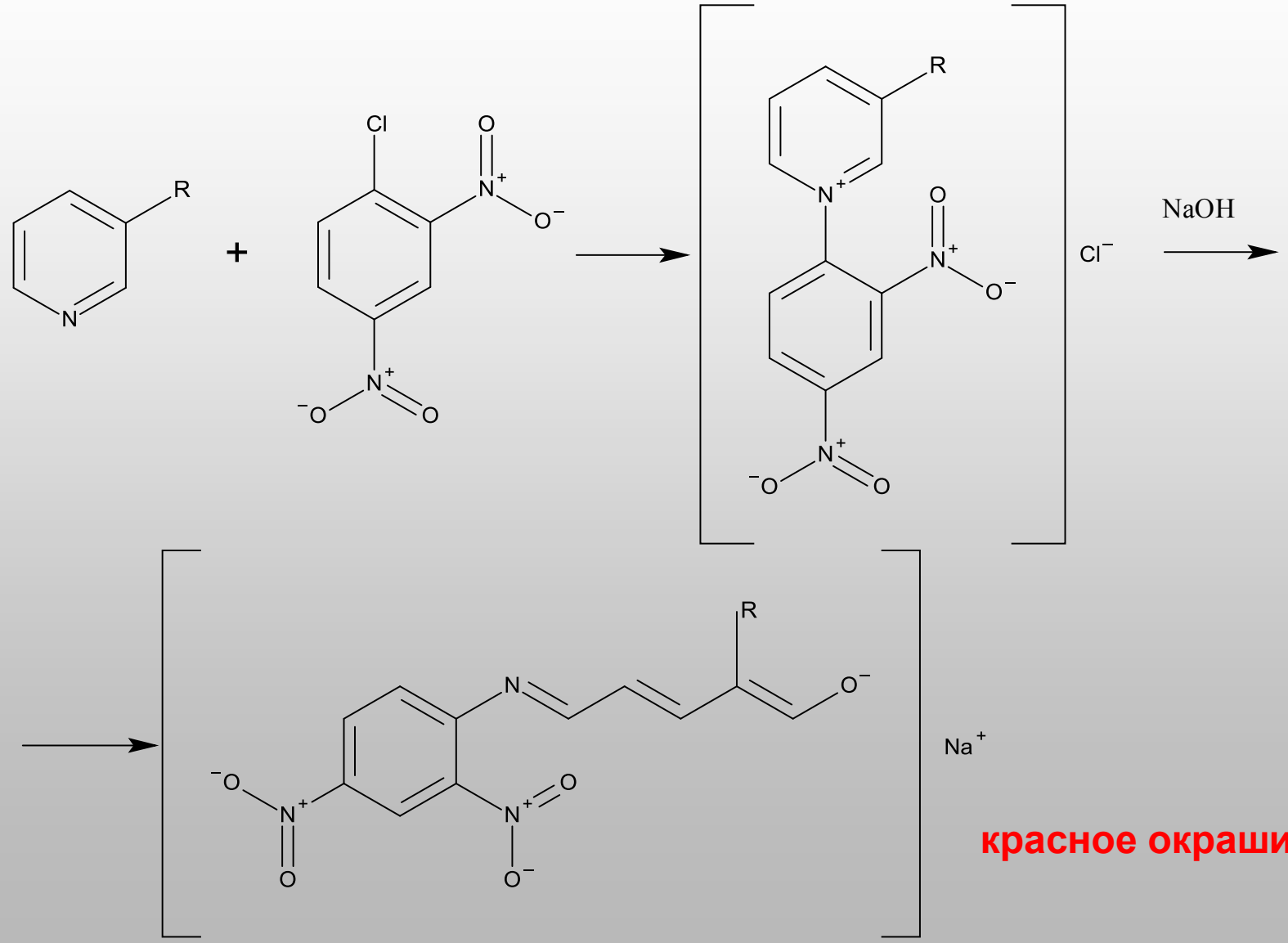
Сульфатная зола из 0,5 *г* препарата не должна превышать 0,1%.

Количественное определение. Около 0,3 *г* препарата (точная навеска) помещают в длинногорлую колбу из термостойкого стекла, прибавляют 10 *мл* смеси равных объемов концентрированной серной кислоты и воды и кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем содержимое колбы охлаждают, разводят водой и колбу присоединяют к прибору для отгонки аммиака. Прибавляют 50 *мл* 20% раствора едкого натра и далее поступают, как указано в статье «Определение азота в органических соединениях» (стр. 762), собирая 200 *мл* отгона.

1 *мл* 0,1 н. раствора соляной кислоты соответствует 0,01782 *г* $C_{10}H_{14}N_2O$, которого в препарате должно быть не менее 98,0%.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 10. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

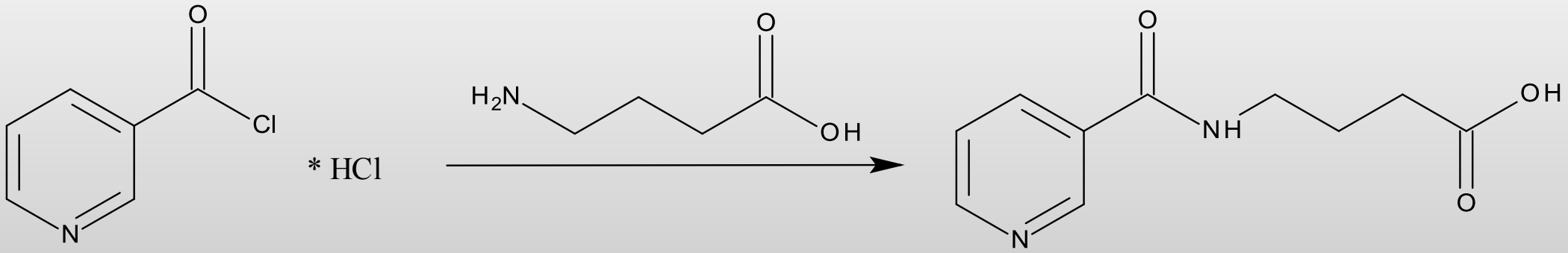
РЕАКЦИЯ ФУДЖИВАРА, РЕАКЦИЯ ЦИНКЕ



красное окрашивание

ПИКАМИЛОН

Разработан в 1970 г. профессором Копелевичем Вячеславом Михайловичем в НПО «Витамины», г. Москва. Применяется в виде натриевой соли.

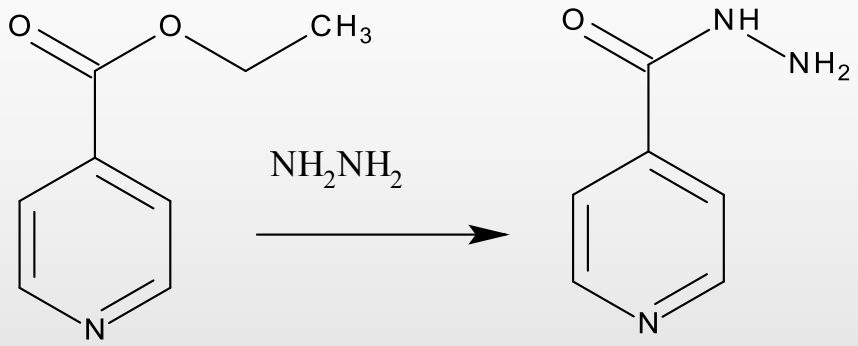


N-никотиноил-ГАМК

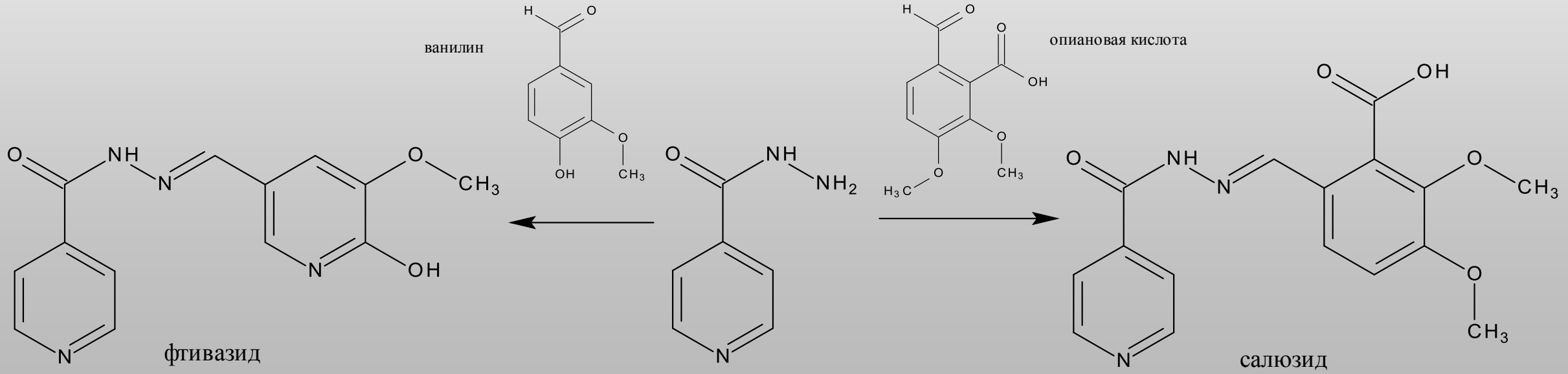
Подлинность: открытие катиона натрия; щелочной гидролиз до ГАМК, нингидриновая реакция в нейтральной среде при нагревании.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 10. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

ИЗОНИАЗИД И ЕГО ПРОЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ



Гидразид изоникотиновой кислоты
изониазид



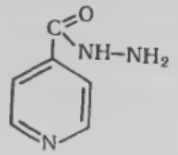
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 10. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

357. Isoniazidum

Изониазид

Tubazidum
Тубазид

Гидразид изоникотиновой кислоты



$C_6H_7N_3O$ М. в. 137,14

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость. Легко растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте, очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность. 0,1 *г* препарата растворяют в 5 *мл* воды и прибавляют 4—5 капель раствора сульфата меди; выделяется голубой осадок; при встряхивании раствор окрашивается также в голубой цвет. При нагревании раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета и выделяются пузырьки газа.

К нескольким кристаллам препарата прибавляют 0,05 *г* 2,4-динитрохлорбензола, 3 *мл* 95% спирта и кипятят 1—1½ минуты. После охлаждения прибавляют 2 капли раствора едкого натра; появляется буро-красное окрашивание, быстро переходящее в красновато-коричневое.

0,01 *г* препарата растворяют в 2 *мл* воды и прибавляют 1 *мл* аммиачного раствора нитрата серебра; появляется желтоватый осадок, который при нагревании на водяной бане темнеет и на стенках пробирки образуется серебряное зеркало.

Температура плавления 170—174°.

Прозрачность и цветность раствора. Раствор 0,5 *г* препарата в 10 *мл* свежепрокипяченной и охлажденной воды должен быть прозрачным и бесцветным.

Щелочность или кислотность. Тот же раствор после прибавления 5 капель раствора фенолфталеина должен быть бесцветным. Розовое окрашивание должно появиться от прибавления не более 0,1 *мл* 0,1 н. раствора едкого натра.

Хлориды. 0,5 *г* препарата растворяют в 25 *мл* воды. 10 *мл* этого раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Сульфаты. 10 *мл* того же раствора должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 *г* препарата (точная навеска) сушат при 100—105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 *г* препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,1 *г* препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 500 *мл* с притертой пробкой, растворяют в 100 *мл* воды, прибавляют 2 *г* гидрокарбоната натрия, 50 *мл* 0,1 н. раствора йода и оставляют на 30 минут при 38—40° в темном месте. После этого ставят на 10 минут в баню со льдом и затем прибавляют небольшими порциями 20 *мл* смеси 1 объема концентрированной соляной кислоты с 2 объемами воды (при охлаждении раствора). Избыток йода оттитровывают 0,1 н. раствором тиосульфата натрия (индикатор — крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 *мл* 0,1 н. раствора йода соответствует 0,003428 *г* $C_6H_7N_3O$, которого в препарате должно быть не менее 98,0%.

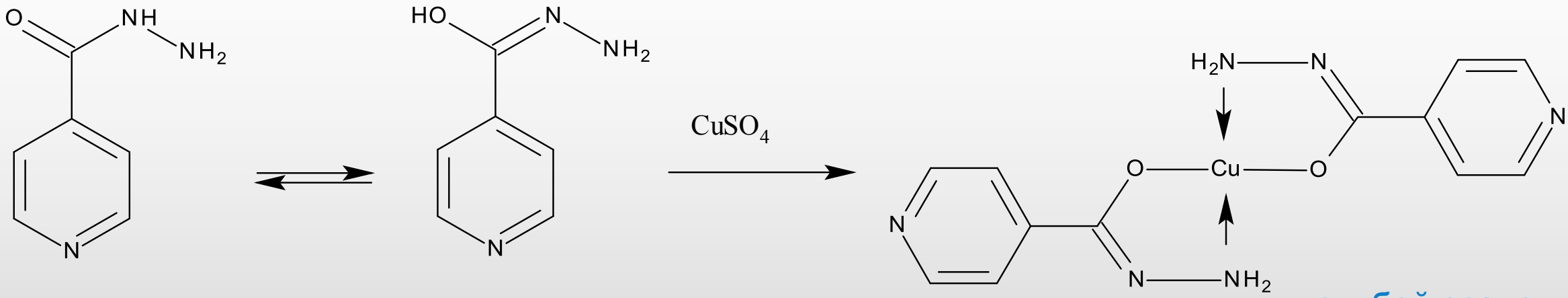
Хранение. *Список Б.* В хорошо укупоренных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Высшая разовая доза внутрь 0,6 *г*.

Высшая суточная доза внутрь 0,9 *г*.

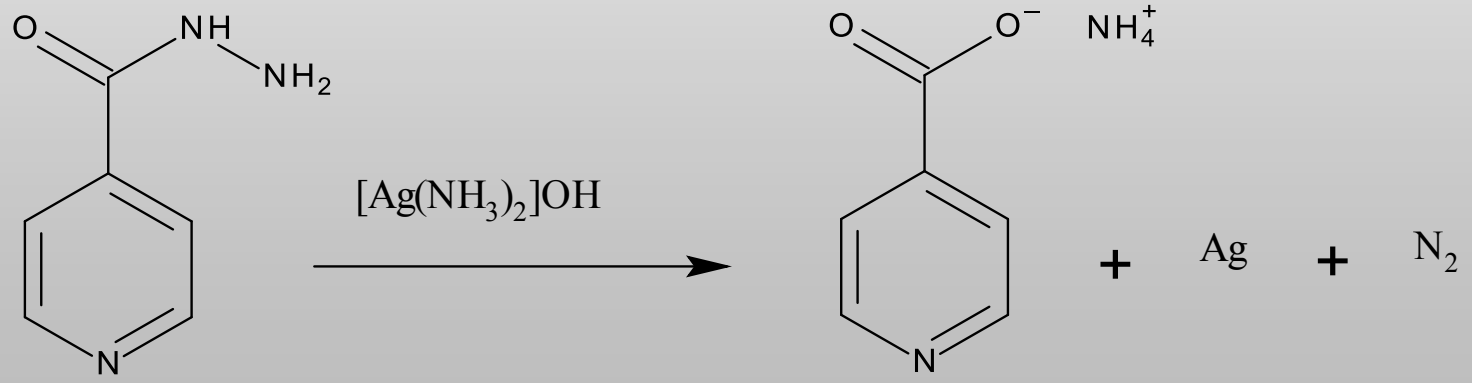
Противотуберкулезное средство.

РЕАКЦИЯ С СУЛЬФАТОМ МЕДИ



голубой осадок

РЕАКЦИЯ ОКИСЛЕНИЯ



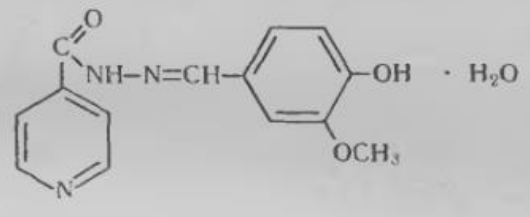
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ - ИОДОМЕТРИЯ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ЛЕКЦИЯ 10. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

528. Phthivazidum

Фтивазид

3-Метокси-4-оксибензилиденгидразид изоникотиновой кислоты



$C_{14}H_{13}N_3O_3 \cdot H_2O$

М. в. 289,29 (водный)
М. в. 271,28 (безводный)

Описание. Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина, без вкуса.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 95% спирте, легко растворим в ледяной уксусной кислоте, неорганических кислотах и щелочах.

Подлинность. К 0,05 *г* препарата прибавляют 0,05 *г* 2,4-динитрохлорбензола, 3 *мл* 95% спирта и кипятят 2—3 минуты. После охлаждения прибавляют две капли раствора едкого натра; появляется желтовато-бурое окрашивание, усиливающееся при стоянии.

0,05 *г* препарата растворяют при слабом нагревании в 10 *мл* 95% спирта и охлаждают. От прибавления одной капли раствора едкого натра светло-желтая окраска раствора переходит в оранжево-желтую. При последующем прибавлении капли разведенной соляной кислоты раствор становится желтым, а затем при дальнейшем подкислении раствор окрашивается в оранжево-желтый цвет.

0,05 *г* препарата нагревают с 10 *мл* разведенной соляной кислоты; появляется сильный запах ванилина.

Гидразид изоникотиновой кислоты. 0,5 *г* препарата взбалтывают с 30 *мл* ледяной воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 *мл* 0,1 н. раствора соляной кислоты и 1 каплю 0,1 *мол* раствора нитрита натрия. Проба, взятая через 3 минуты, должна давать синее пятно на йодкрахмальной бумаге.

Ванилин. 0,8 *г* препарата взбалтывают с 40 *мл* воды в течение двух минут и отфильтровывают нерастворившийся осадок. 12,5 *мл* фильтрата, разведенные водой до 25 *мл*, от прибавления 2 капель 0,05 н. раствора щелочи в присутствии фенолфталеина должны окраситься в красный цвет.

Хлориды. 10 *мл* того же фильтрата должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01% в препарате).

Сульфаты. 10 *мл* того же фильтрата должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 *г* препарата (точная навеска) сушат при 120° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 7%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 *г* препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,15 *г* препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 100 *мл*, растворяют в 5 *мл* ледяной уксусной кислоты, добавляют 40 *мл* безводного хлороформа, 8 капель раствора кристаллического фиолетового и титруют из полумикробюретки 0,1 н. раствором хлорной кислоты до перехода окраски от красно-коричневой к серо-зеленой.

Параллельно проводят контрольный опыт (переход окраски от фиолетовой к синей).

1 *мл* 0,1 н. раствора хлорной кислоты соответствует 0,02713 *г* $C_{14}H_{13}N_3O_3$, которого в препарате в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,0%.

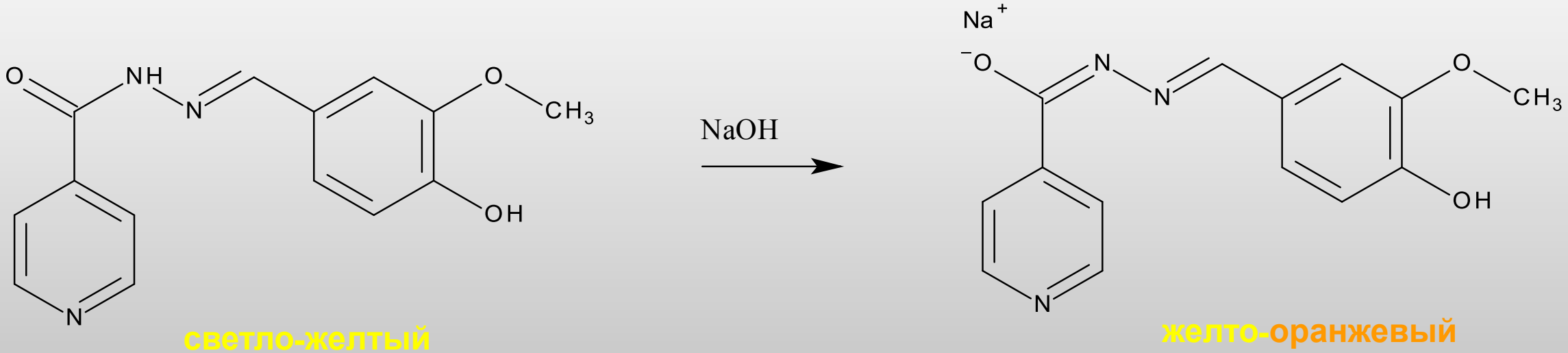
Хранение. *Список Б.* В хорошо укупоренной таре.

Высшая разовая доза внутрь 1,0 *г*.

Высшая суточная доза внутрь 2,0 *г*.

Противотуберкулезное средство.

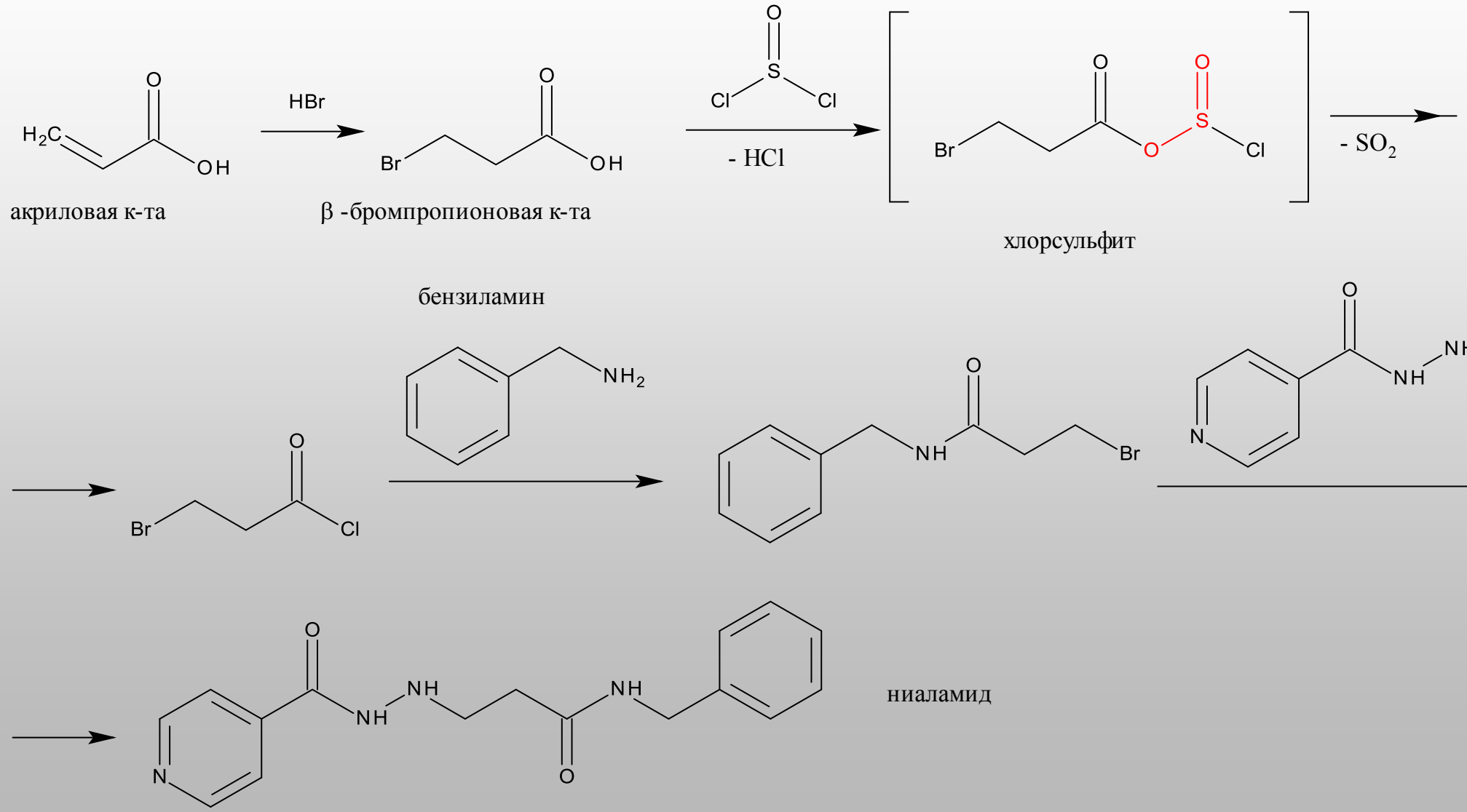
ИЗМЕНЕНИЕ ОКСРАСКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ pH СРЕДЫ



светло-желтый

желто-оранжевый

НИАЛАМИД



акриловая к-та

β -бромпропионовая к-та

хлорсульфит

Возникшие вопросы по материалам лекции просьба направлять на почту:

prof_ozerov@yahoo.com

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!