

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Волгоградский государственный медицинский университет
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии

СОЛОДУНОВА Г.Н.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ -
ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА**

учебно-методическое пособие
для студентов IV курса фармацевтического факультета

Волгоград 2016

УДК 615.014

Рецензенты: Ганичева Л.М. – док. фарм. наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения.

Симонян А.В. – док. фарм. наук, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии.

Составили: канд.фарм.наук., доцент Солодунова Г.Н.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ - ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

Предлагаемое учебно-методическое пособие включает в себя описание синтеза и фармацевтического анализа лекарственных препаратов производных пиридина. Учебно-методическое пособие составлено с учетом требований Федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по специальности 060301 «Фармация» квалификации «провизор» и соответствует современным требованиям высшей школы к подготовке фармацевтических кадров по данной специальности. Учебно-методическое пособие предназначено для студентов IV курса фармацевтического факультета обучающихся по специальности 060301 «Фармация» (VII семестр).

Печатается по решению ЦМС ВолгГМУ
Волгоградский государственный медицинский университет
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов,1.

СОДЕРЖАНИЕ

1	Введение	
2	Препараты – производные никотиновой кислоты	5
3	Препараты – производные изоникотиновой кислоты	14
4	Препараты – производные гидрированного пиридина	27
5	Лабораторная работа	32
6	Рекомендованная литература	35
7	Задачи для самоконтроля	36
8	Тестовые задания для самоконтроля	38
9	Ответы на задачи и тестовые задания	40
10	Приложение	41

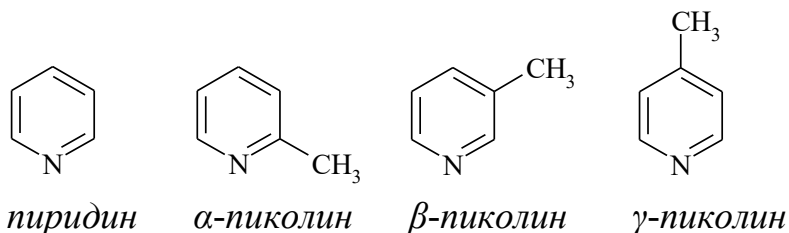
ВВЕДЕНИЕ

Пиридин – шестичленный гетероцикл с одним атомом азота. Он представляет собой ароматическое гетероциклическое соединение. Атом азота проявляет электроноакцепторный характер и поэтому ароматическая система пиридина является электронодефицитной по сравнению с бензолом. Неподделённая пара электронов атома азота не принимает участия в образовании π -электронного скелета, а ответственна за проявление основных свойств. Слабо выраженные основные свойства позволяют пиридину образовывать соли с кислотами. В химическом отношении пиридин довольно стоек к окислителям, что сближает его с бензолом. Повторяя ароматические свойства бензола, пиридин способен нитроваться, бромироваться, сульфироваться. Причем, нитро- и сульфо-группы становятся в β -положение по отношению к азоту. Эти реакции с пиридином идут значительно труднее, чем с бензолом.

Пиридин – бесцветная жидкость, хорошо смешивается с водой и органическими растворителями, имеет характерный неприятный запах (его иногда применяют для денатурации спирта). Вдыхание паров пиридина может привести к поражению нервной системы. Технический пиридин добывают из каменноугольной смолы, но его можно получить и синтетическим путем из ацетилен и синильной кислоты.

Пиридин оказывает сильное бактерицидное действие, но вследствие высокой токсичности, не может применяться в медицине. Однако многие его производные не только являются лекарственными препаратами, но и служат источником для получения ряда синтетических лекарственных средств (никотиновая кислота, ее амид). Ядро пиридина входит в состав молекул ряда природных соединений, например алкалоидов, витаминов.

Введение в пиридиновое кольцо карбоксильной группы резко снижает токсичность. Исходными продуктами для получения пиридинкарбоновых кислот являются содержащиеся в каменноугольной смоле жидкие вещества – *николины*.

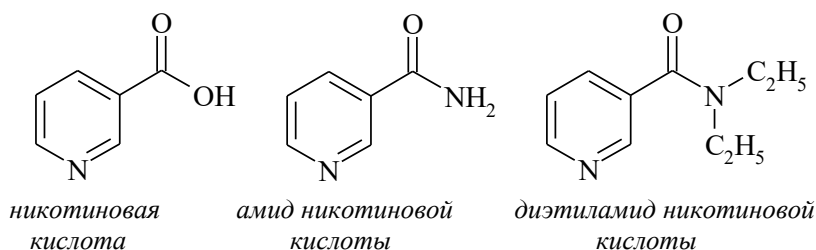


В медицинской практике широкое применение находят синтетические препараты, представляющие собой производные *никотиновой* (3-пиридин-карбоновой) и *изоникотиновой* (4-пиридин-карбоновой) кислот.

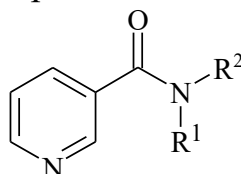
ПРЕПАРАТЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

β -Пиридинкарбоновая кислота, иначе называемая никотиновой кислотой, известна как *витамин РР*. Никотиновую кислоту с точки зрения ее биологического действия относят к витаминам. Впервые это вещество было получено еще в 1867 г., но специфическое витаминное действие установлено лишь в 1937 г. Она широко применяется в медицине как средство для лечения пеллагры. Мало токсичны и ее производные, поэтому они также находят применение в медицине и участвуют в жизненно важных процессах организма. Так, например, амид никотиновой кислоты является активной составной частью ферментных систем, так называемых дегидрогеназ, стимулирующих биологические окислительно-восстановительные процессы.

Весьма ценным является диэтиламид никотиновой кислоты, из которого готовят *кордиамин*, оказывающий стимулирующее действие на центральную нервную систему, главным образом на сосудодвигательный и дыхательный центры продолговатого мозга.

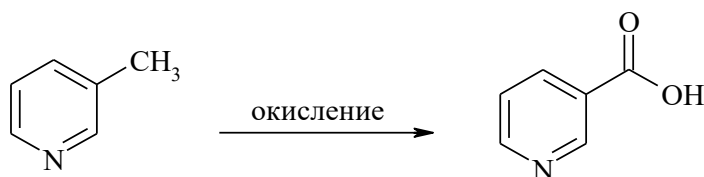


Общая формула препаратов производных никотиновой кислоты:

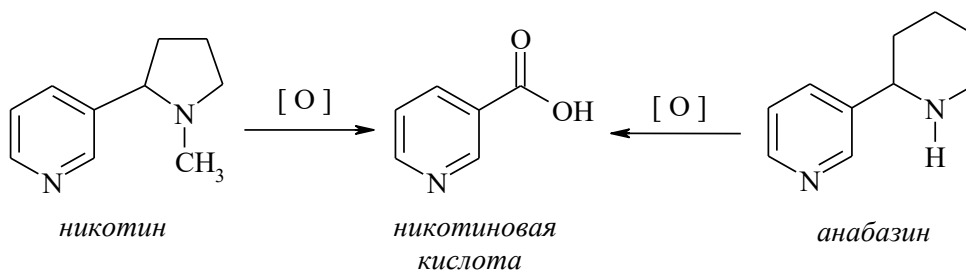


Получение

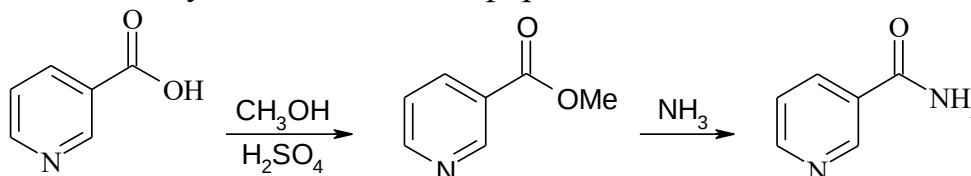
Известны различные пути синтеза никотиновой кислоты, но промышленное значение имеет способ получения из β -пиколина. Пиколиновую фракцию подвергают фракционному разделению на α - β - и γ -пиколлин. Далее путём окисления β - пиколина получают никотиновую кислоту:



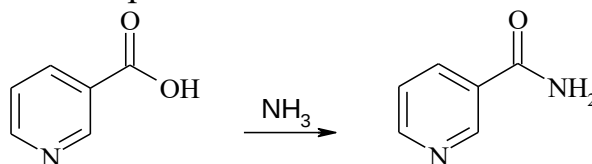
Никотиновую кислоту можно получить также из алкалоидов никотина (содержится в табаке) и анабазина (алкалоид из растения анабазис). Окисляют алкалоиды сильными окислителями (перманганатом калия, азотной кислотой или хромовой смесью):



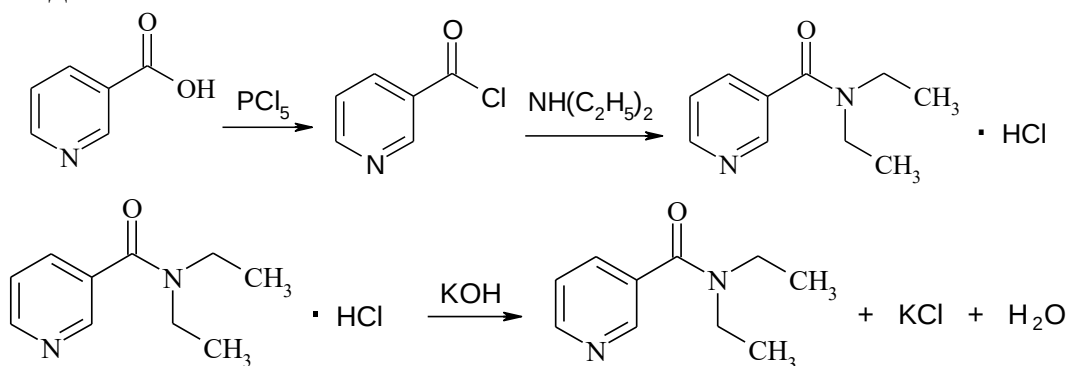
Никотинамид синтезируют из никотиновой кислоты. Промежуточным продуктом синтеза служит метиловый эфир никотиновой кислоты:



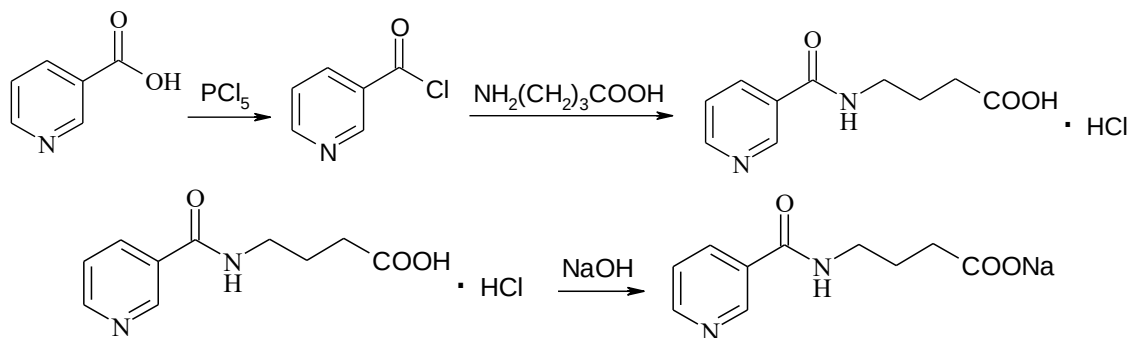
Более совершенным и экономичным способом синтеза никотиамида является пропускание газообразного аммиака в смесь никотиновой кислоты и водного раствора аммиака при 180—185 °С:



Диэтиламид никотитновой кислоты получают действуя на никотиновую кислоту диэтиламином диэтиламином в присутствии хлорокси фосфора (V) или пятихлористого фосфора. Промежуточными продуктами являются хлорангидрид никотиновой кислоты и гидрохлорид диэтиламида никотиновой кислоты:



Пикамилон можно получить действуя на хлорангидрид никотиновой кислоты γ-аминомасляной кислотой:



В таблице №1 представлены структурные формулы и физические свойства производных никотиновой кислоты.

Физические свойства производных никотиновой кислоты

Таблица 1

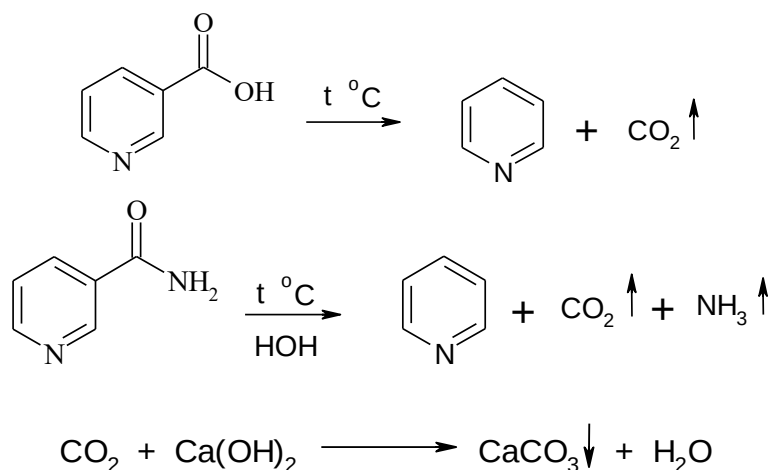
Acidum nicotinicum Никотиновая кислота	Белый кристаллический порошок без запаха, слабокислого вкуса. Температура плавления 234 – 238 °С	Трудно растворим в воде и спирте, растворим в горячей воде, очень мало растворим в эфире.
Nicotinamidum Никотинамид (амид никотиновой кислоты)	Белый мелкокристаллический порошок, с очень слабым запахом, горьковатого вкуса. Температура плавления 128 – 131 °С	Легко растворим в воде и в спирте, растворим в глицерине, очень мало растворим в эфире и хлороформе.
Diaethylamidum acidi nicotinic Диэтиламид никотиновой кислоты	Бесцветная или слабо жёлтая маслянистая жидкость со слабым своеобразным запахом. Температура застывания 20 – 25 °С. Плотность 1,058 – 1,066. Показатель преломления 1,524 – 1,526.	Смешивается с водой, спиртом, эфиром и хлороформом во всех соотношениях.
Picamilon – пикамилон	Белый кристаллический порошок без запаха, гигроскопичен.	Легко растворим в воде, умеренно в спирте, очень мало растворим в эфире и хлороформе.

Подлинность

Кислота никотиновая проявляет амфотерные свойства из-за наличия в её структуре циклического придинового азота (основные) и карбоксильной группы (кислотные). У производных никотиновой кислоты преобладают основные свойства, так как водород в карбоксильной группе замещен азотсодержащими радикалами. Испытание на подлинность никотиновой кислоты и её производных основано на реакциях пиролиза, щелочном гидролизе, обнаружении ядра пиридина, третичного атома азота, на соле- и комплексообразовании.

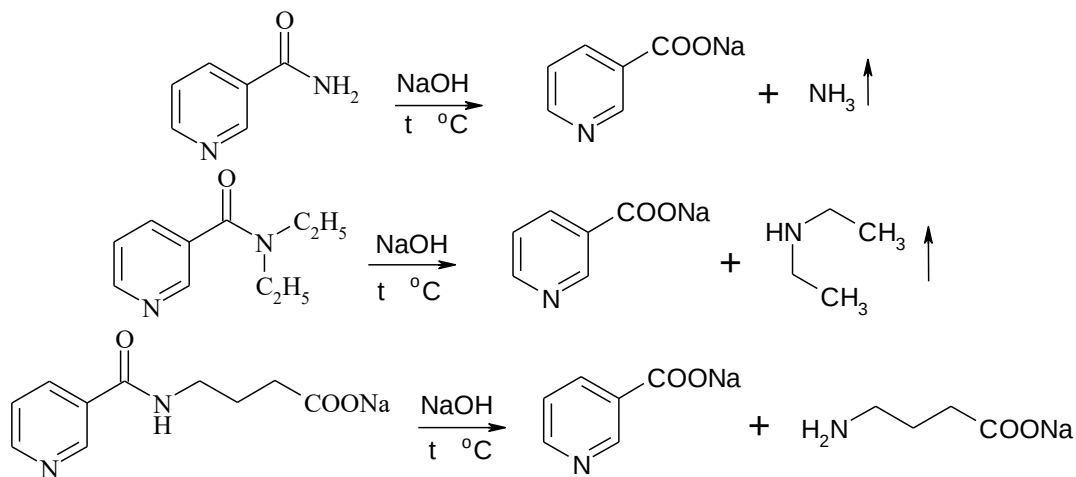
1. Реакции разложения

При нагревании никотиновой кислоты и никотиамида с кристаллическим карбонатом калия происходит их разложение с образованием пиридина (характерный запах), аммиака (посинение мокрой красной лакмусовой бумаги) и диоксида углерода, который образует опалесценцию при пропускании его через известковую или баритовую воду:



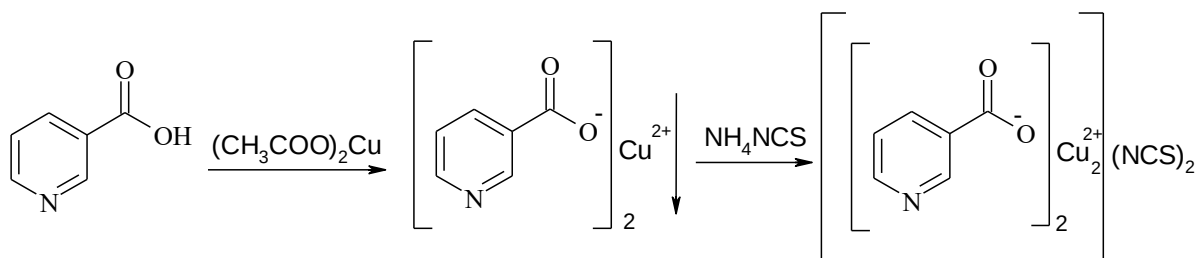
2. Щелочной гидролиз

При нагревании производных никотиновой кислоты в растворах гидроксидов щелочных металлов образуются продукты гидролиза: никотиновая кислота и аммиак (гидролиз никотиамида – резкий запах и посинение мокрой красной лакмусовой бумаги), диэтиламин (гидролиз диэтиламида никотиновой кислоты – запах тухлой рыбы) и натриевой соли γ -аминомасляной кислоты (пикамила – при подкислении образуются жирные капли масляной кислоты на поверхности раствора):

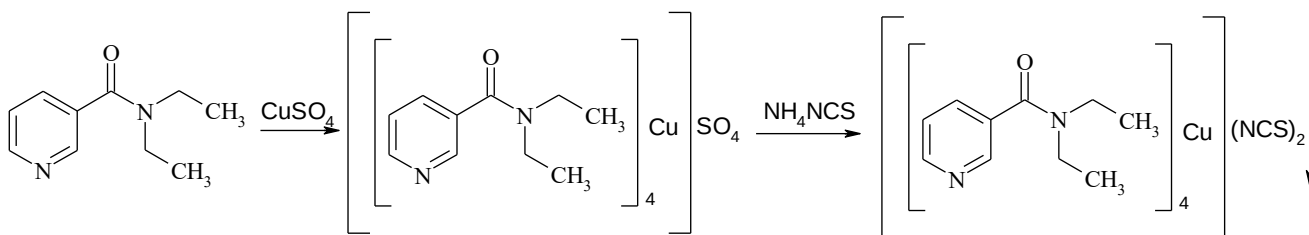


3. Образование нерастворимых солей с ионами тяжёлых металлов

При действии ацетата меди (II) на раствор никотиновой кислоты образуется никотинат меди – осадок синего цвета, если эту реакцию выполнять в присутствии тиоцианата аммония, то образуется тройное комплексное соединение зелёного цвета:



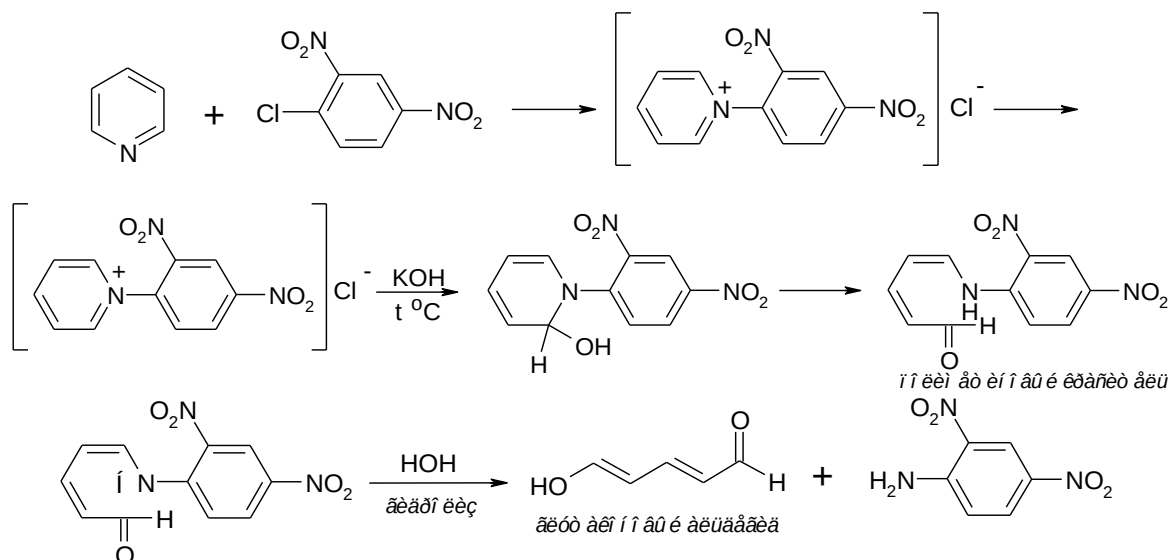
Аналогичную медную соль и тройное комплексное соединение дает никетамид и пикамилон:



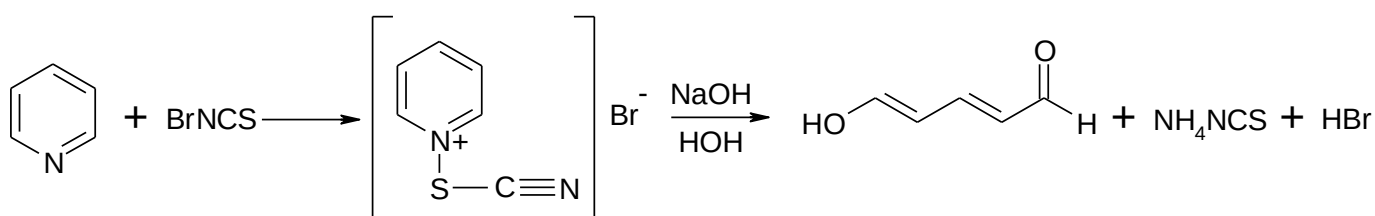
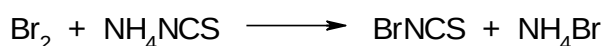
4. Образование полиметинового красителя (реакция Цинке)

Данная реакция характерна для производных пиридина, имеющих свободные 2- и 6- положения относительно гетероатома. Суть реакции заключается в расщеплении пиридинового цикла при действии 2,4-динитрохлорбензола в спиртовом растворе щёлочи. Сначала происходит образования бесцветной соли пиридиния, которая под действием щёлочи размыкает пиридиновый цикл с образованием производного глутаконового альдегида (полиметинового основания), окрашенного в бурый или красный цвет. Производные глутаконового альдегида – малоустойчивые

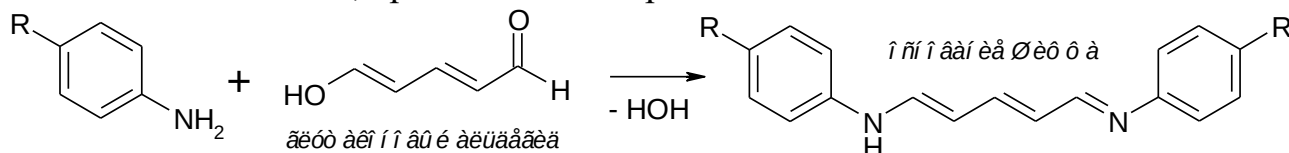
соединения, подверженные гидролизу в щелочной среде. Они расщепляются до глутаконового альдегида и 2,4-динитроанилина:



Глутаконовый альдегид в щелочной среде имеет жёлтую окраску. В качестве расщепляющего агента можно использовать тиоцианат брома (бромродан) или хлора (хлорродан), цианид брома, хлороформ, хлоралгидрат. Бромродан получают при добавлении к бромной воде тиоцианата аммония до обесцвечивания:



При последующем добавлении первичных ароматических аминов (анилин, новокаионамид, сульфацил-натрий) идёт реакция конденсации их с глутаконовым альдегидом с образованием оснований Шиффа, окрашенных в интенсивно-жёлтый, оранжевый или красный цвет:



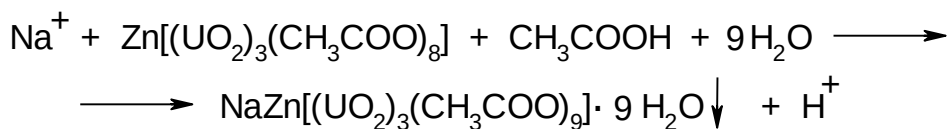
5. Реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом

Общей реакцией на производные пиридина является реакция с лимонной кислотой в среде уксусного ангидрида. Например, при нагревании пикамилаона с этими реактивами появляется фиолетовое окрашивание.

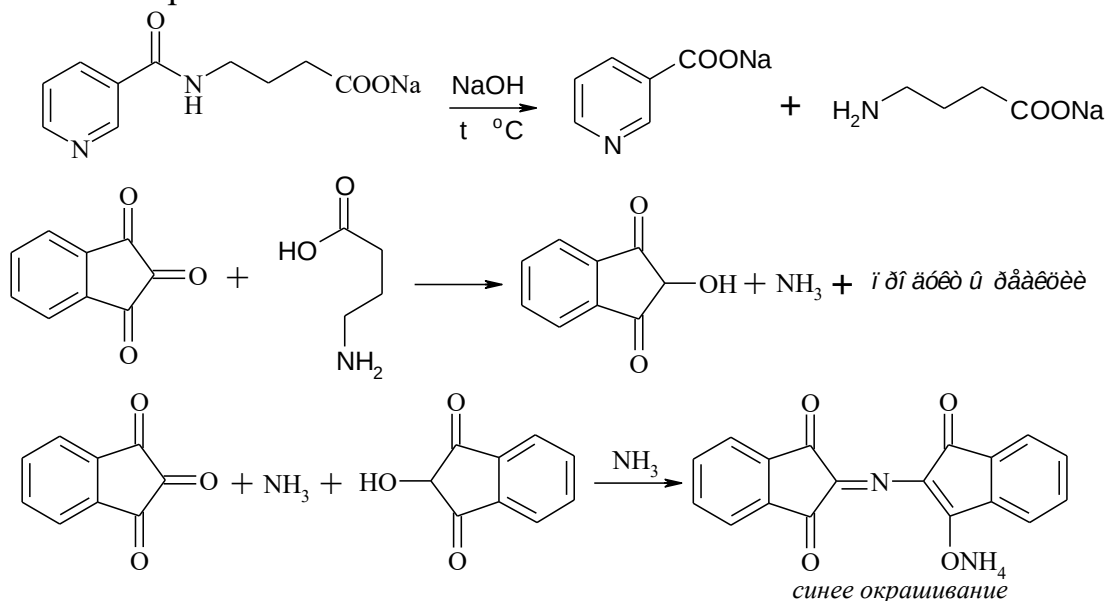
6. Обнаружение иона натрия и ГАМК после гидролиза в пикамилоне

Пикамилон даёт характерную реакцию на ион натрия:

- окрашивание пламени в жёлтый цвет;
- образование натрийцинкауранилацетата – мелкокристаллического осадка жёлтого цвета:



При кипячении пикамилон в течении 15 мин в растворе гидроксида натрия происходит гидролиз с образованием γ -аминомасляная кислота. Раствор нейтрализуют по фенолфталеину хлороводородной кислотой, прибавляют нингидрин и нагревают до кипения – появляется сине-фиолетовое окрашивание:



7. ИК- и УФ- спектрофотометрия

Подлинность производных кислоты никотиновой рекомендуется подтверждать методами УФ- и ИК- спектрофотометрии. ИК-спектры, снятые в таблетках, спрессованных с бромидом калия или в вазелиновом масле (пикамилон) должны иметь полное совпадение полос поглощения со стандартными образцами. УФ-спектры проводят в щелочных или кислых растворах с совпадением *max* и *min* поглощения с данными фармакопейной статьи.

Доброкачественность

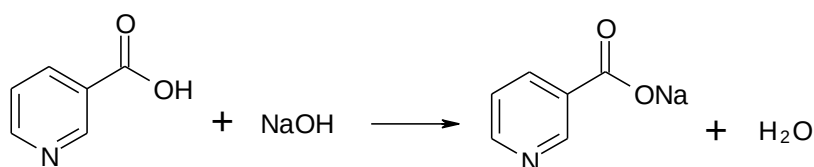
При испытании на чистоту устанавливают допустимое содержание примесей исходных продуктов синтеза или разложения. В

кислоте никотиновой с помощью эталона устанавливают допустимое содержание 2,6- и 2,5-пиридиндикарбоновых кислот. В пикамилоне обнаруживают содержание примеси ГАМК- *гамма*-аминомасляной кислоты (не более 0,1%) и другие посторонние примеси методом тонкослойной хроматографии.

Количественное определение

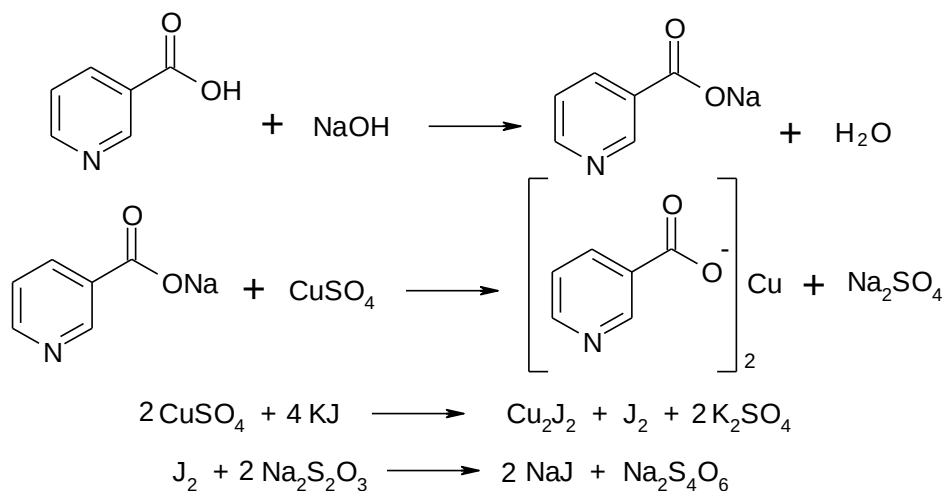
1. Метод нейтрализации – алкалиметрия

Водные растворы кислоты никотиновой обладают кислыми свойствами. Навеску кислоты никотиновой растворяют в горячей воде и титруют 0,1 N раствором гидроксида натрия до образования натриевой соли (индикатор фенолфталеин – переход окраски от бесцветному к розовому):



2. Йодометрическое титрование (после осаждения никотината меди)

Кислоту никотиновую обрабатывают избытком титрованного раствора сульфата меди (II) в щелочной среде, затем избыток рабочего раствора оттитровывают иодометрически в присутствии индикатора – крахмала:

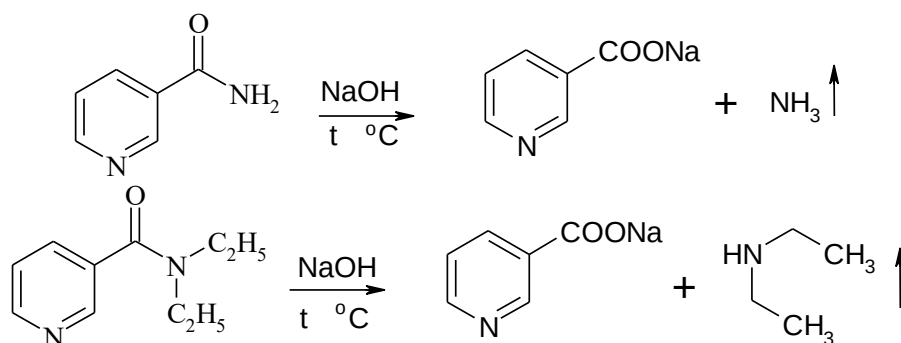


3. Метод Кьельдаля

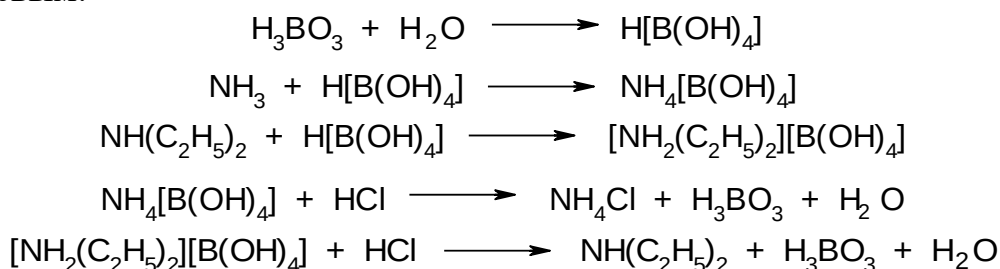
Для количественной оценки никетамида и никотинамида используют метод Кьельдаля двумя способами:

- а) после щелочного гидролиза;
- б) после кипячения в 50% растворе серной кислоты.

а) После щелочного гидролиза никотинамида и никетамида образуются аммиак или диэтиламин, которые количественно отгоняют в приёмник, содержащий раствор борной кислоты:



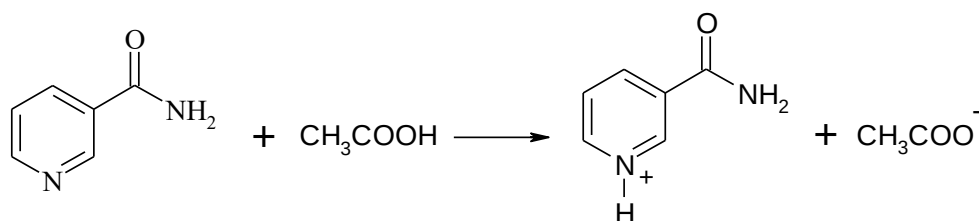
Борная кислота в воде образует тетрагидроксидную кислоту, которая взаимодействует с аммиаком или диэтиламином. Образующие соли аммония оттитровывают 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты в присутствии индикатором метиловым красным или метиловым-оранжевым:

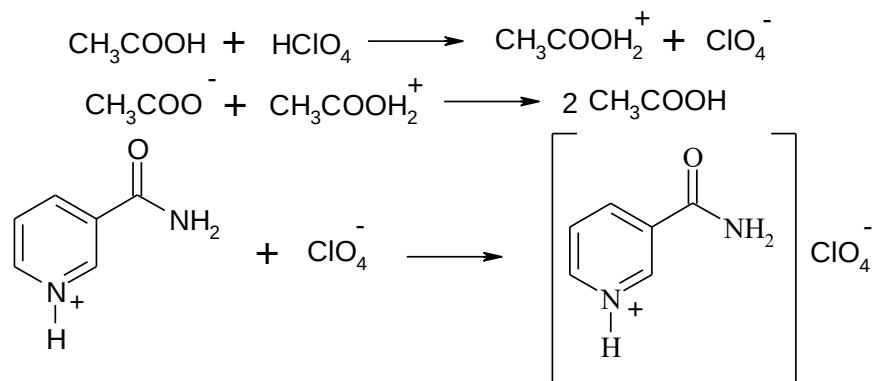


б) После кипячения никотинамида в 50% растворе серной кислоты весь органически связанный азот переходит в аммиак отгоняют в приёмник, содержащий раствор борной кислоты. Образующийся тетрагидроксоболат аммония оттитровывается 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты в присутствии индикатором метиловым красным или метиловым-оранжевым (химизм выше).

4. Неводное титрование

Никотинамид и пикамилон количественно определяют методом неводного титрования. Их основные свойства усиливаются в присутствии ледяной уксусной кислоты или уксусного ангидрида. Образующийся пиридиний-катион оттитровывают 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический - фиолетовый):





Хранение

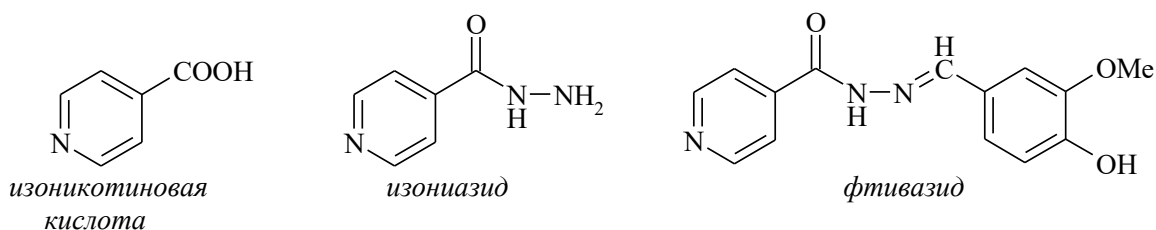
Кислоту никотиновую и её производные - пикамилон и никотинамид хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, защищённом от света месте. Никетамид хранят в защищённом от света месте в бутылках оранжевого стекла. Кислота никотиновая, никетамид и пикамилон относят к списку Б.

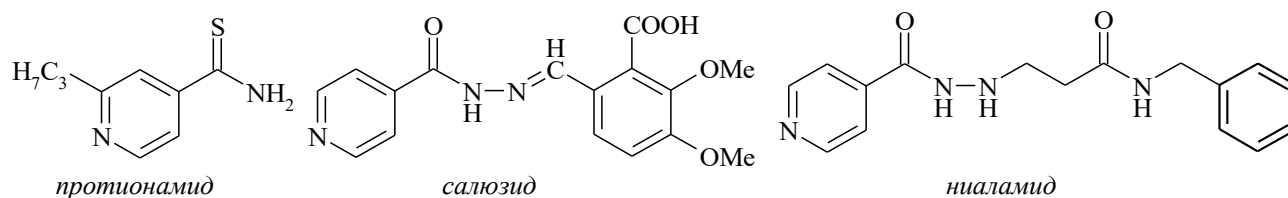
Применение

Кислота никотиновая и никотинамид применяют как витаминные препараты (витамин РР). Они являются специфическими противопелларгическими средствами, а также обладают сосудорасширяющим действием. Никетамид в виде 25% водно-спиртового раствора применяют в медицинской практике под названием «*Cordiaminum*» – кордиамин в качестве стимулятора центральной нервной системы и analeptического средства. Пикамилон – вазоактивное и ноотропное средство. Назначают его при острых нарушениях или хронической недостаточности мозгового кровообращения, вегетососудистой дистонии, а также для повышения устойчивости к физическим нагрузкам.

ПРЕПАРАТЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

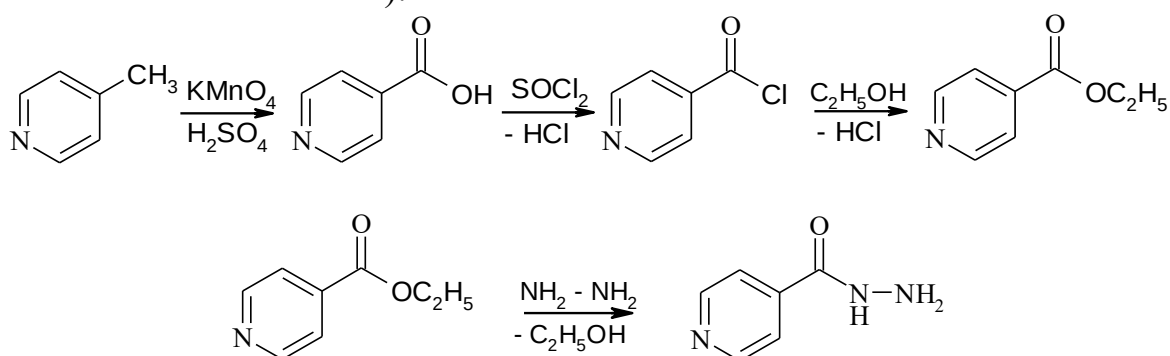
Изоникотиновая послужила основой для создания ценнейших лекарственных препаратов противотуберкулезного действия, например *изониазид*, *фтивазид*, *салюзид*, *протионамид*, и антидепрессанты – *ниаламид*:



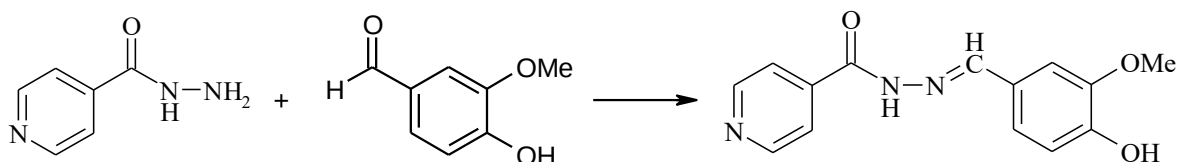


Получение

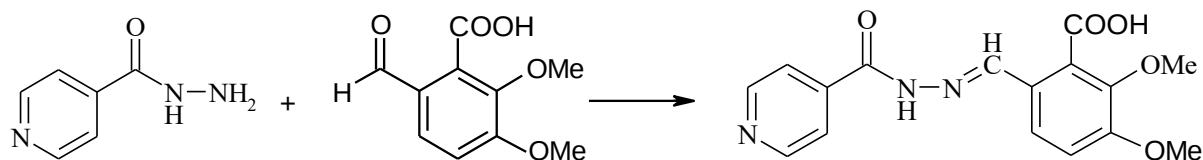
Исходным сырьем для получения этих соединений является γ -пиколиновая фракция (140 – 145 °С) оснований каменноугольного дёгтя. Из этой фракции выделяют γ -пиколлин, который окисляют до изоникотиновой кислоты. Изоникотиновую кислоту через хлорангидрид (действуя тионилхлоридом) превращают в этиловый эфир изоникотиновой кислоты, который конденсируют с гидразином с образованием **изониазида** (гидразид изоникотиновой кислоты):

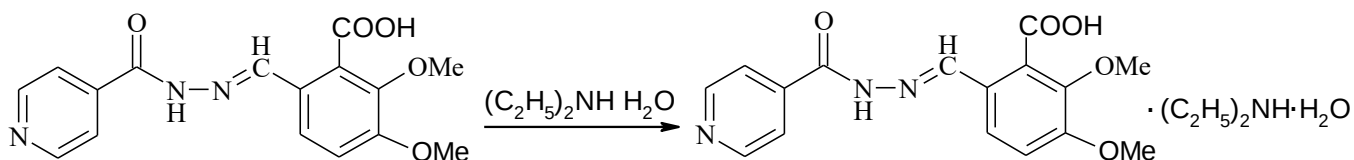


Чтобы получить **фтивазид** и **сализид**, которые являются гидрозонами изоникотиновой кислоты, необходимо конденсировать изониазид с соответствующим альдегидом, например, для получения фтивазида изониазид конденсируют с ванилином (3-метокси-4-оксибензальдегид):



Сализид является продуктом конденсации изониазида и опиановой кислоты (2-карбонил-4,5-диметоксибензойная кислота). В медицинской практике применяют **сализид растворимый** – соль сализида с диэтиламинамоногогидратом:

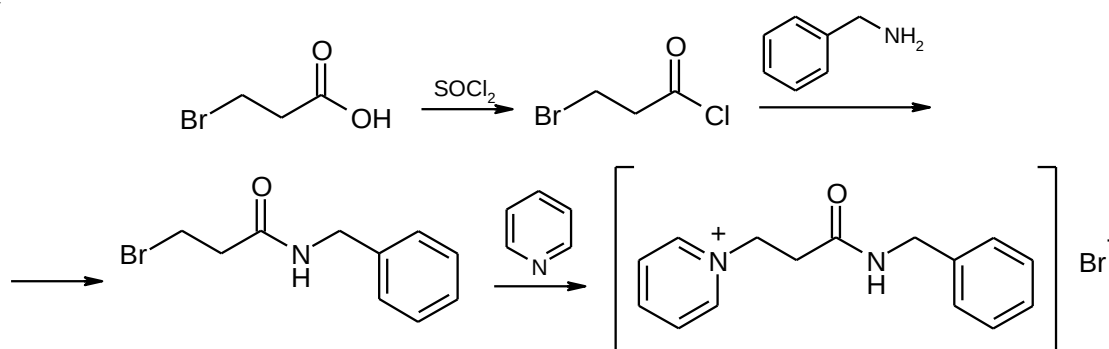




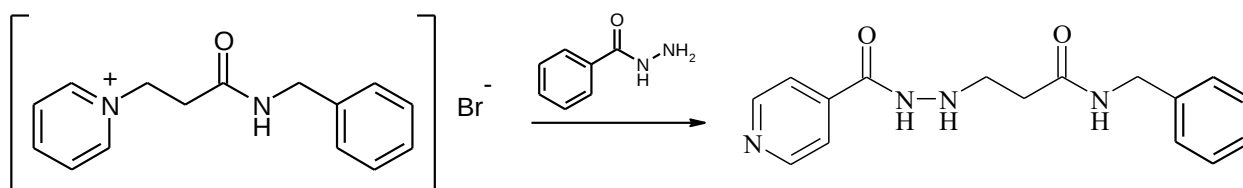
Для получения **ниаламида** применяют схему синтеза в две стадии:

- ✓ Синтез бромида 2-(бензилкарбомаил-этил)пиридиния.
- ✓ Конденсация карбомаилпроизводного с изониазидом.

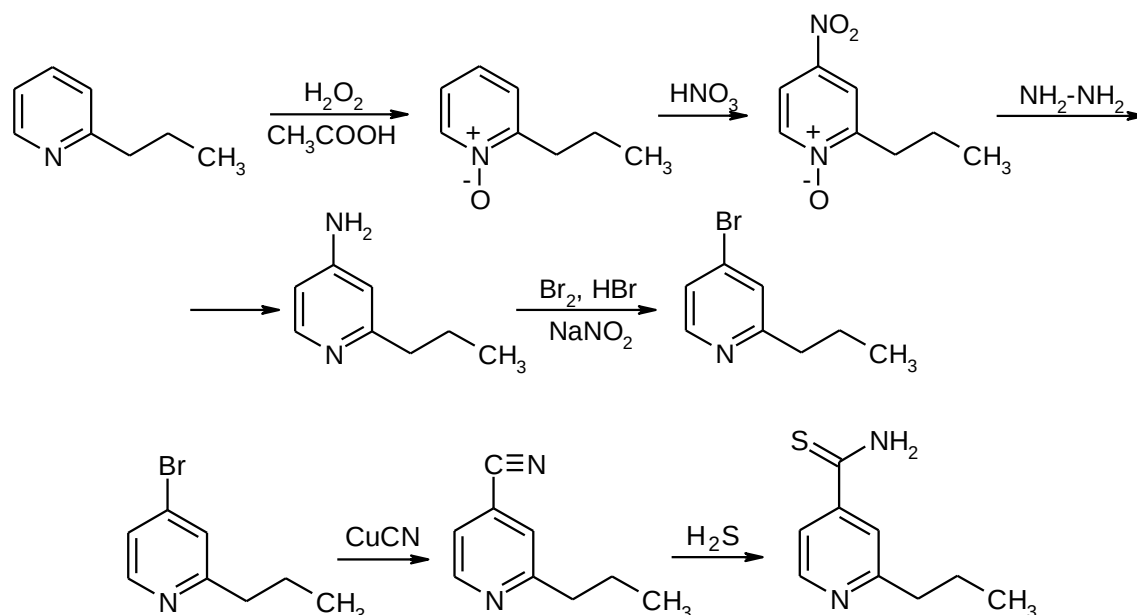
На первой стадии β -бромпропионовая кислота взаимодействует с тионилхлоридом с образованием хлорангидрида β -бромпропионовой кислоты. Затем, полученный хлорангидрид обрабатывается бензиламином в присутствии пиридина. В результате реакции образуется четвертичная пиридиниевая соль:



На второй стадии полученная соль конденсируется с изониазидом с образованием 2-(бензилкарбомаил-этил)гидразида изоникотиновой кислоты (ниаламидом):



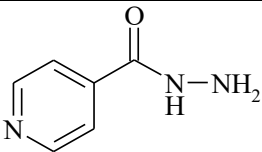
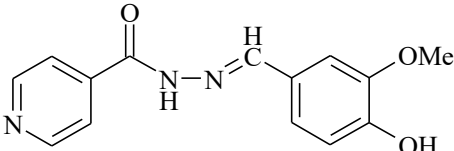
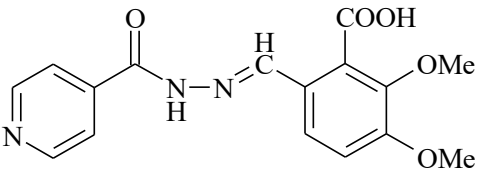
Исходным для синтеза **протионамида** является 2-пропилпиридин. Его обрабатывают перекисью водорода в уксуснокислой среде с образованием 2-пропилпиридин-N-оксида, который нитруется азотной кислотой в γ -положение с последующим восстановлением гидразином. Полученный 2-пропил-4-аминопиридин вступает в реакцию замещения с раствором брома в бромистоводородной кислоте в присутствии натрия нитрита. Далее бром замещается на *циано*-группу действием цианида меди (I). Образующийся 4-нитрил-2-пропилизоникотиновой кислоты взаимодействует с сероводородом с образованием протионамида:

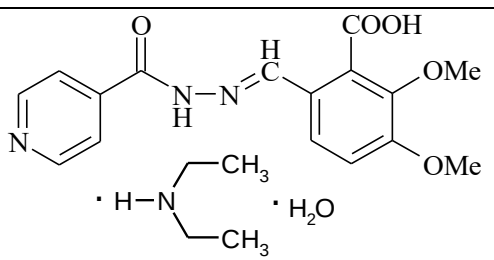
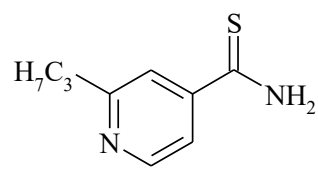
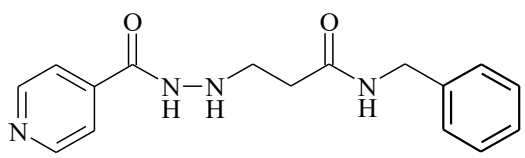


В таблице №2 представлены структурные формулы и физические свойства производных изоникотиновой кислоты.

Физические свойства производных изоникотиновой кислоты

Таблица 2

 Isoniazid Изониазид	Белый кристаллический порошок, без запаха. Температура плавления 170 – 174 °С	Легко растворим в воде, умеренно в спирте, очень мало растворим в хлороформе.
 Phthivazidum Фтивазид	Светло-жёлтый или жёлтый мелкокристаллический порошок, со слабым запахом ванилина. Температура плавления 128 – 131 °С	Практически нерастворим в воде, легко растворим в минеральных кислотах, растворим в растворах едких щелочей.
 Saluzidum	Зеленовато-жёлтый мелкокристаллический порошок.	Легко растворяется в щелочах и минеральных кислотах. Мало растворим в воде, спирте и нерастворим в

Салюзид		эфире и хлороформе.
 Saluzidum solubile Салюзид растворимый	Жёлтый мелкокристаллический порошок.	Легко растворяется в щелочах и минеральных кислотах.
 Protionamide Протионамид	Мелкие жёлтые кристаллы или жёлтый кристаллический порошок с лёгким запахом сульфидов. Температура плавления 158 – 164 °C	Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и метаноле, мало растворим в эфире и хлороформе.
 Nialamide Ниаламид	Белый мелкокристаллический порошок, без запаха. Температура плавления 151 – 153 °C	Мало растворим в воде и хлороформе, умеренно растворим в спирте, Легко растворим в минеральных кислотах.

Подлинность

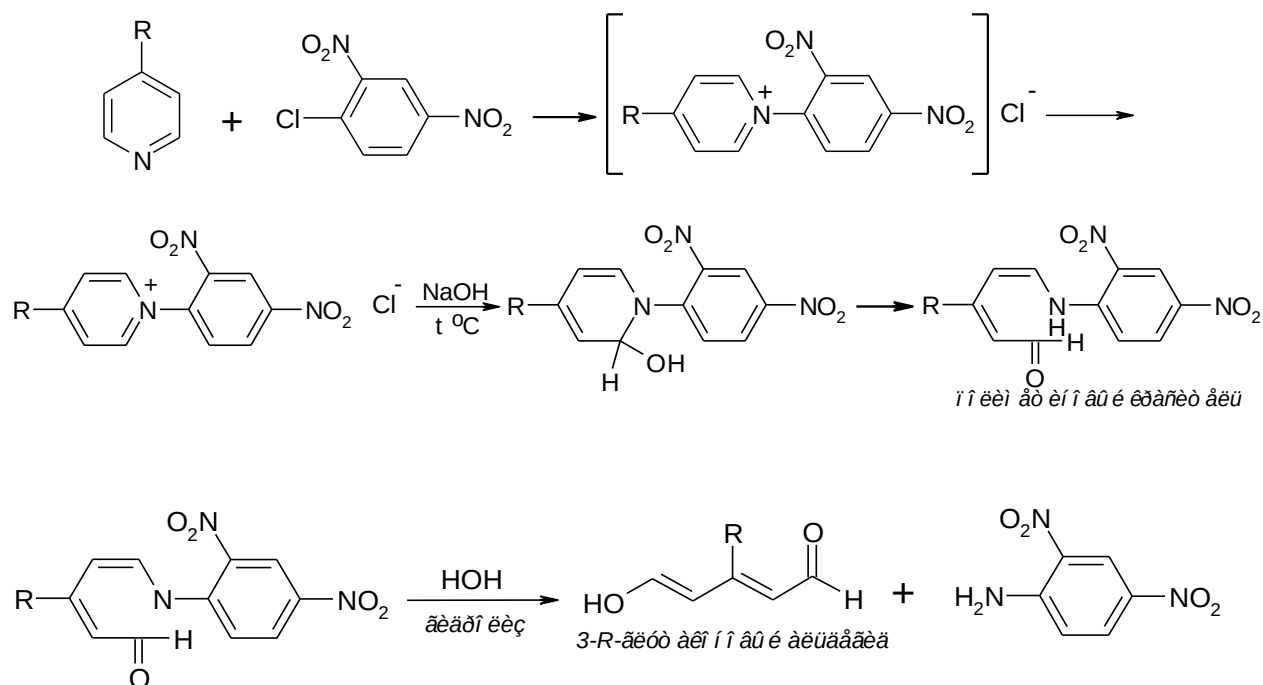
1. Инструментальные методы.

Подлинность производных изоникотиновой кислоты (изониазида и фтивазида) рекомендуется подтверждать методами УФ- и ИК-спектрофотометрии. ИК-спектры, снятые в вазелиновом масле в области 3700-400 см⁻¹ должны иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения стандартных образцов по интенсивности и положению полос. УФ-спектры проводят в щелочных или кислых растворах с совпадением *max* и *min* поглощения с данными фармакопейной статьи.

Испытания на подлинность и количественное определение основано на наличие пиридинового цикла и гидразина, кислотно-основных и окислительно-восстановительных свойствах, а также на реакциях гидролиза

1. Взаимодействие с 2,4-динитрохлорбензолом.

Данная реакция характерна для производных пиридина, имеющих свободные 2- и 6- положения относительно гетероатома. После кипячения лекарственного вещества и 2,4 динитрохлорбензола в этаноле, охлаждении и добавлении раствора гидроксида натрия, появляется буро-красное окрашивание (*изониазид*) или жёлто-бурое (*фтивазид*), изменяющееся при стоянии:

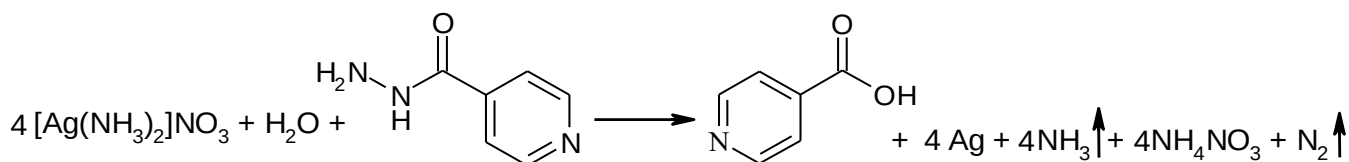


2. Обнаружение пиридинового цикла в ниаламиде.

Пиридиновый цикл в *ниаламиде* обнаруживают нагревая на кипящей водяной бане с уксусным ангидридом в присутствии лимонной кислоты; реакционная смесь приобретает вишнёвое окрашивание.

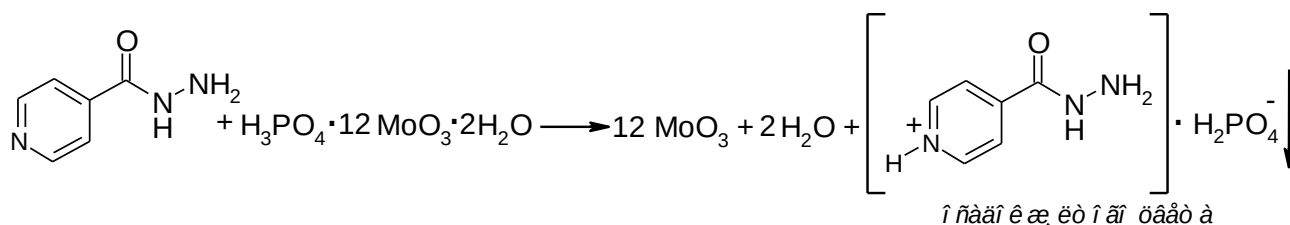
3. Реакция серебряного зеркала.

Для испытания подлинности *изониазида* и *ниаламида* используют восстановительные свойства, обусловленные наличием гидразина в их молекулах. При взаимодействии препаратов с аммиачным раствором серебра, восстанавливается серебро в виде осадка серого цвета, а при нагревании серебро осаждается на стенках сосуда в виде зеркального налёта. Реакция с изониазидом выглядит следующим образом:



4. Взаимодействие с осадительными реактивами.

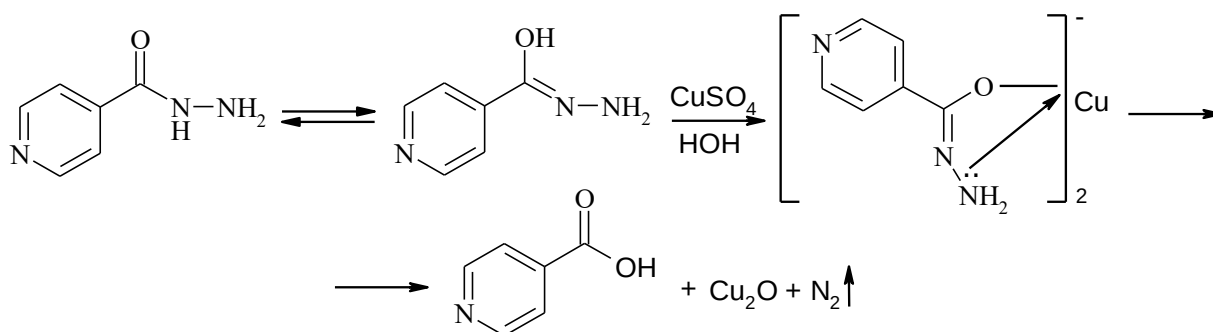
Фосфорно-молибденовая кислота это реактив Зонненштейна. Реактив является одним из наиболее чувствительных из общеалкалоидных реактивов; он дает с производными изоникотиновой кислоты аморфные осадки желтоватого цвета, которые вследствие восстановления молибденовой кислоты через некоторое время приобретают синее и зеленое окрашивание.



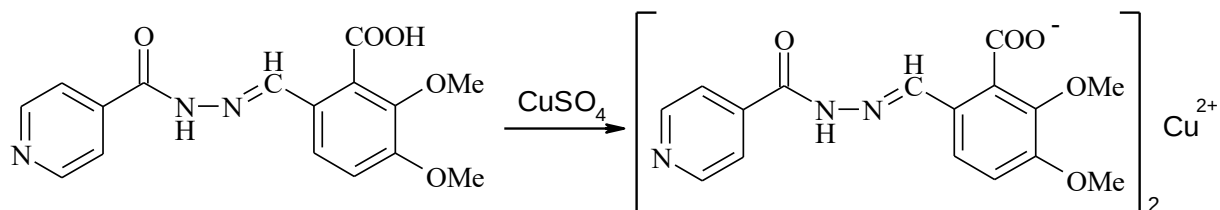
Салюзид растворимый с фосфорно-вольфрамовой кислотой (Реактив Шейблера: $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) образует комплексное соединение в виде осадка жёлтого цвета.

5. Образование солей тяжёлых металлов.

При нагревании изониазида с раствором сульфата меди вначале образуется медная комплексная соль изониазида (голубого цвета), а затем происходит окислительно-восстановительная реакция в результате которой происходит окисление гидразида до молекулярного азота, а ион меди (II) восстанавливается до оксида меди (I). Это сопровождается изменением окраски раствора от голубой до изумрудно-зеленой и грязно-желтой.



Для обнаружения салюзида данным реактивом, необходимо раствор препарата предварительно нейтрализовать по индикатору. После добавления раствора CuSO_4 выпадает творожистый осадок зелёного цвета:



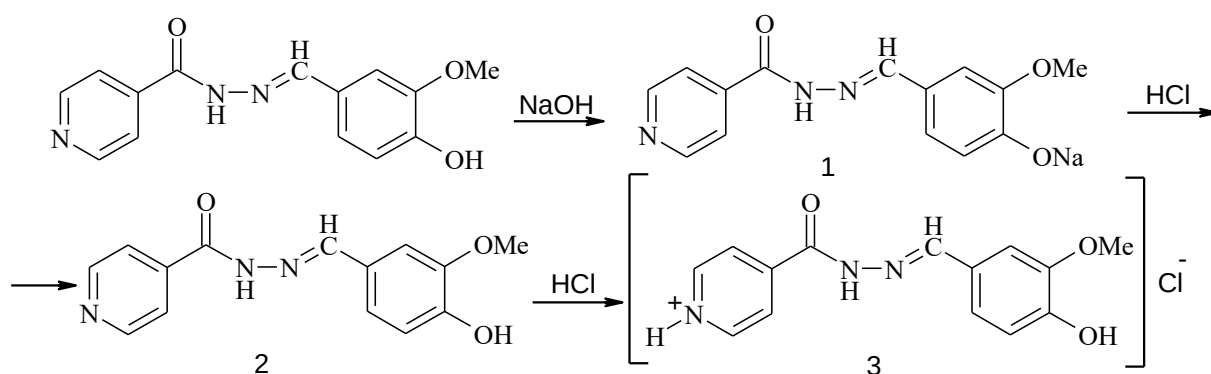
Вместо раствора сульфата меди можно применить раствор нитрата кобальта $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$. В этом случае образуется желто-розовый, переходящий в розовый осадок, более устойчивый, чем с CuSO_4 .

6. Образование основания Шиффа.

Изониазид идентифицируют по образованию фтивазида при добавлении горячего раствора ванилина (см. схему синтеза фтивазида). Образующийся при стоянии желтый осадок после перекристаллизации из этанола и высушивания должен иметь температуру плавления около 227°C .

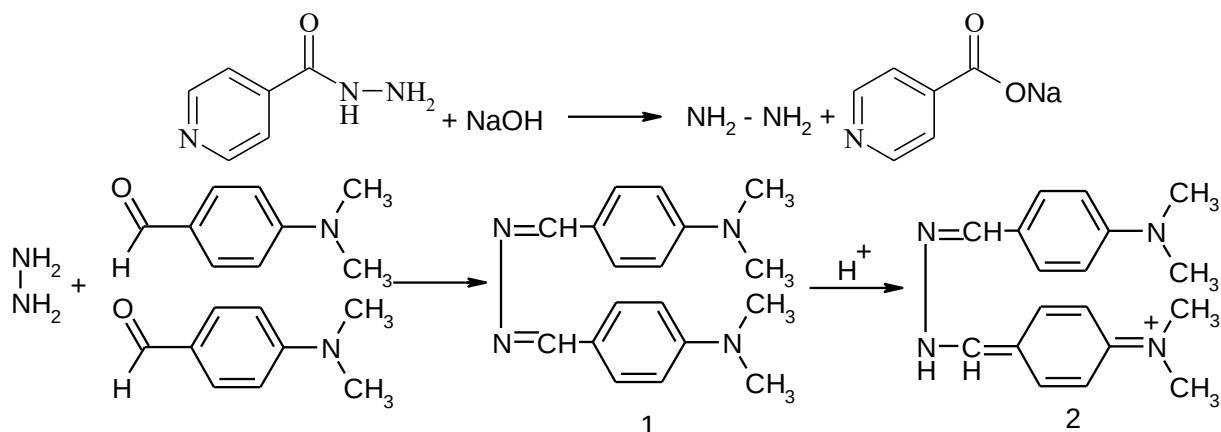
7. Реакция спиртового раствора фтивазида на среду.

Фтивазид, обладая амфотерными свойствами, растворяется как в растворах гидроксидов (за счет наличия в молекуле фенольного гидроксила), так и в кислотах (за счет третичного азота). Образующиеся соли, имеют различную окраску. Это свойство используют для испытания его подлинности. Так, спиртовой раствор фтивазида от добавления раствора щелочи приобретает оранжево-желтое окрашивание (1). Последующее постепенное прибавление раствора хлороводородной кислоты приводит вначале к ослаблению (2), а затем к усилению окраски до оранжево-желтой (за счет образования четвертичной соли с атомом азота (3) в пиридиновом цикле):

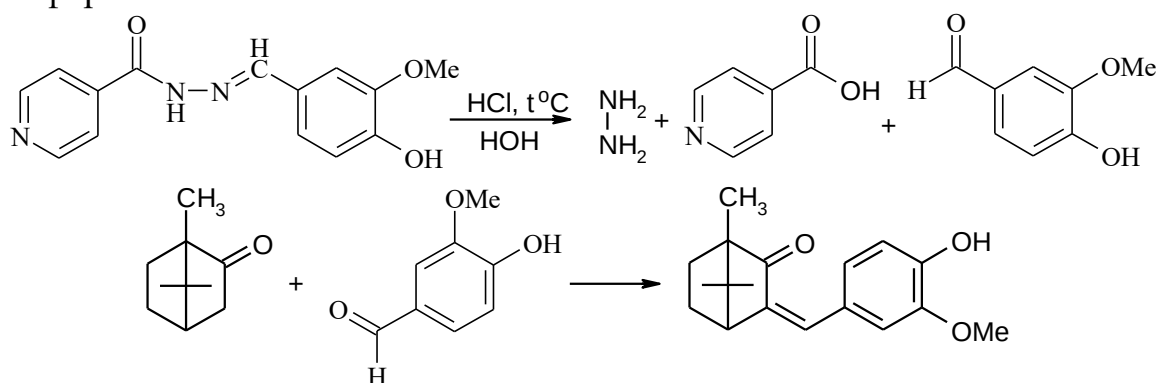


8. Обнаружение продуктов гидролиза.

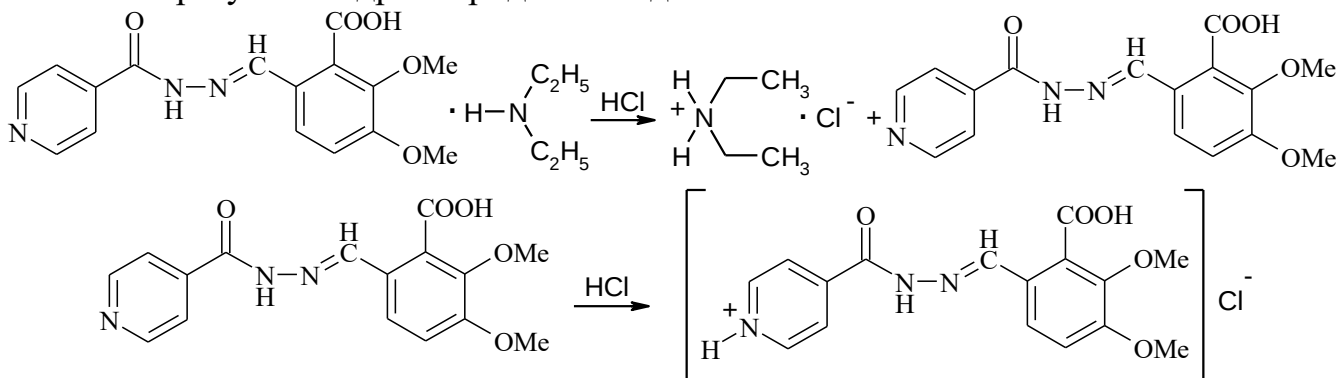
- ✓ Гидразин, образующийся при щелочном гидролизе *изониазида*, обнаруживают цветной реакцией с *n*-диметиламинобензальдегидом в кислой среде. Возникает желто-оранжевая окраска, обусловленная конденсацией альдегида и гидразина с образованием альдазина (1), который в кислой среде переходит в хиноидный катион (2):



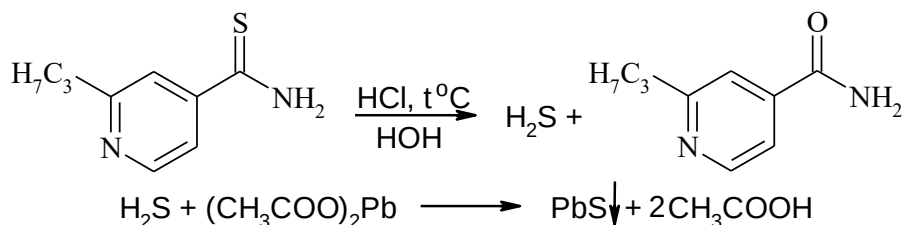
- ✓ *Фтивазид* в кислой среде гидролизуется до изоникотиновой кислоты и ванилина, который обнаруживается по специфическому запаху и по образованию фиолетового окрашивания при взаимодействии с камфорой:



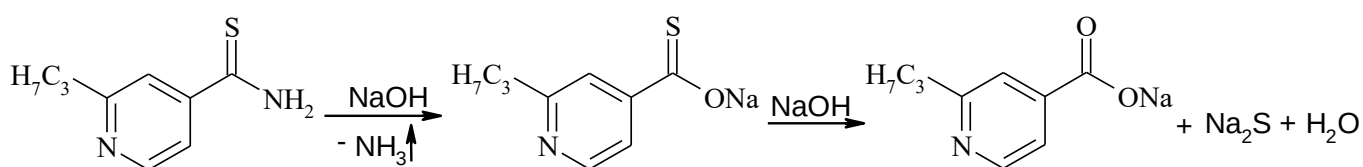
- ✓ При действии на *салюзид* растворимый соляной кислоты выпадает осадок салюзид; при избытке соляной кислоты осадок растворяется, так как образуется гидрохлорид салюзид:



- ✓ При нагревании *протионамида* с хлороводородной кислотой выделяющиеся пары сероводорода окрашивают в чёрный цвет бумагу, пропитанную раствором ацетата свинца:



- ✓ При нагревании *протионамида* с раствором гидроксида натрия выделяется аммиак, имеющий резкий запах, который окрашивает мокрую, красную лакмусовую бумагу в синий цвет; а выделившийся сульфид-ион обнаруживают с помощью раствора нитропрусида натрия (красно-фиолетовое окрашивание):



9. Цветная реакция с нитропрусидом натрия.

Изониазид дает цветную реакцию со щелочным раствором нитропрусида натрия $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]$. Появляется оранжевое окрашивание, которое после добавления хлороводородной кислоты переходит в вишневое.

Доброкачественность

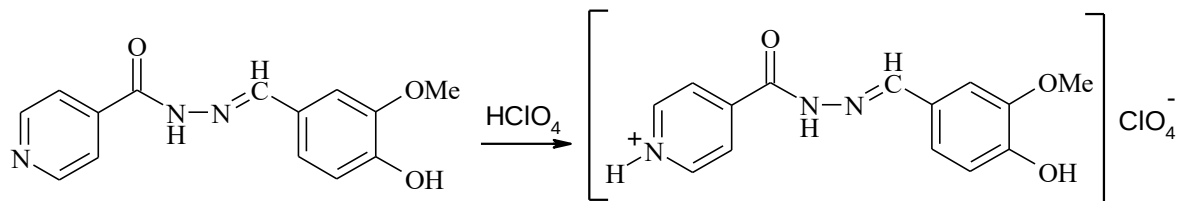
При испытании на чистоту устанавливают допустимые пределы примесей исходных продуктов синтеза и гидролиза. В *изониазиде* методом ТСХ на пластинках Силуфол или Сорбфил УФ-254 обнаруживают примесь свободного гидразина (не более 0,02%). Тем же методом определяют посторонние примеси (не более 1%) в *ниаламиде*. Во *фтивазиде* обнаруживают присутствие примесей гидразид изоникотиновой кислоты (нитритометрическим методом) и ванилина (нейтрализацией 0,05 М раствором гидроксида натрия водного извлечения по фенолфталеину). Посторонние примеси (не более 0,5%) в *протионамиде* определяют методом ТСХ, используя в качестве сорбента силикагель, подвижной фазы — смесь хлороформа и метанола (90:10).

Количественное определение

1. Неводное титрование.

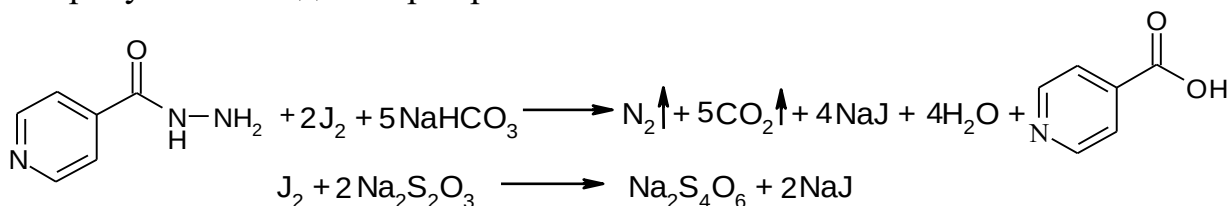
Количественное определение *изониазида* и *фтивазида* выполняют методом неводного титрования 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). *Изониазид* предварительно растворяют в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида, а

фтивазид — в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (2:30). Для *протионамида* в качестве растворителя используют ледяную уксусную кислоту. В случае *фтивазида* процесс идет по схеме:



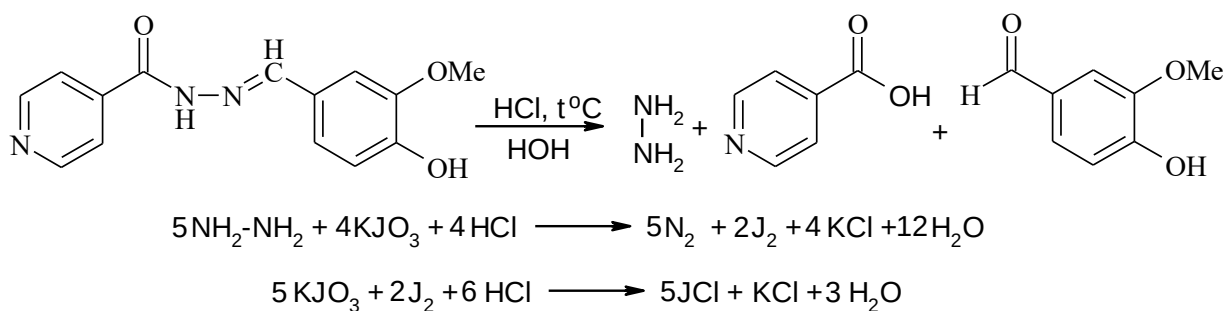
2. Метод йодометрии.

- ✓ Ряд методик количественного определения *изониазида* и *фтивазида* основан на окислении продуктов гидролиза, например, при использовании йодометрии. Окисление ведут йодом в слабощелочной среде, избыток йода оттитровывается тиосульфатом натрия в присутствии индикатора крахмала:



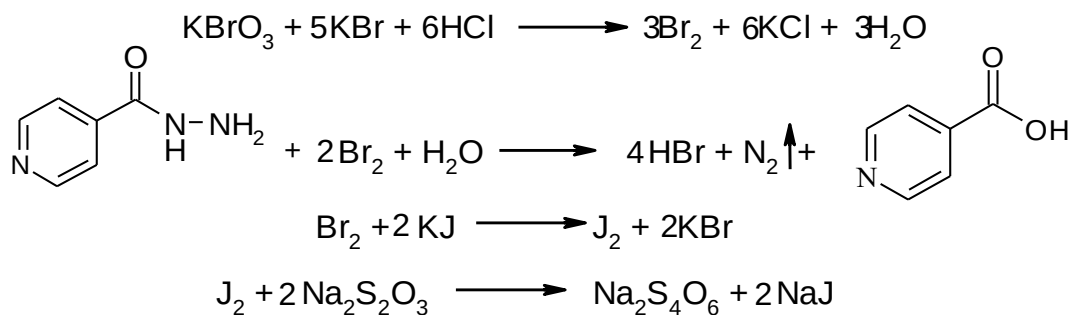
3. Метод йодатометрии.

Фтивазид количественно определяют йодатометрическим методом после предварительного гидролиза в солянокислой среде. Выделяющийся при гидролизе гидразин окисляют йодатом калия в присутствии хлороформа. Образующийся йод извлекают хлороформом. Титрование раствором йодата калия ведут до исчезновения розового окрашивания хлороформного слоя (хлороформ добавляют в конце титрования):



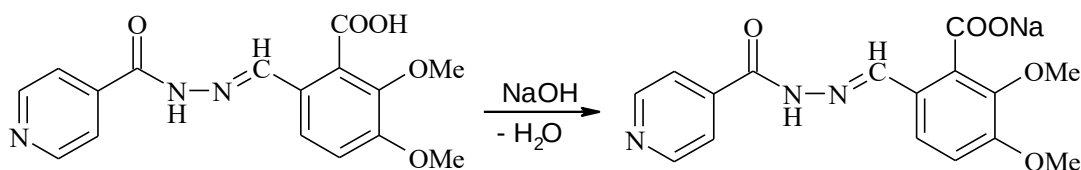
4. Броматометрический метод.

Этот метод, также, относится к окислительно-восстановительным методам, которым можно определить *изониазид*. Обратное титрование ведётся в среде хлористоводородной кислоты. Избыток брома оттитровывается йодометрически:

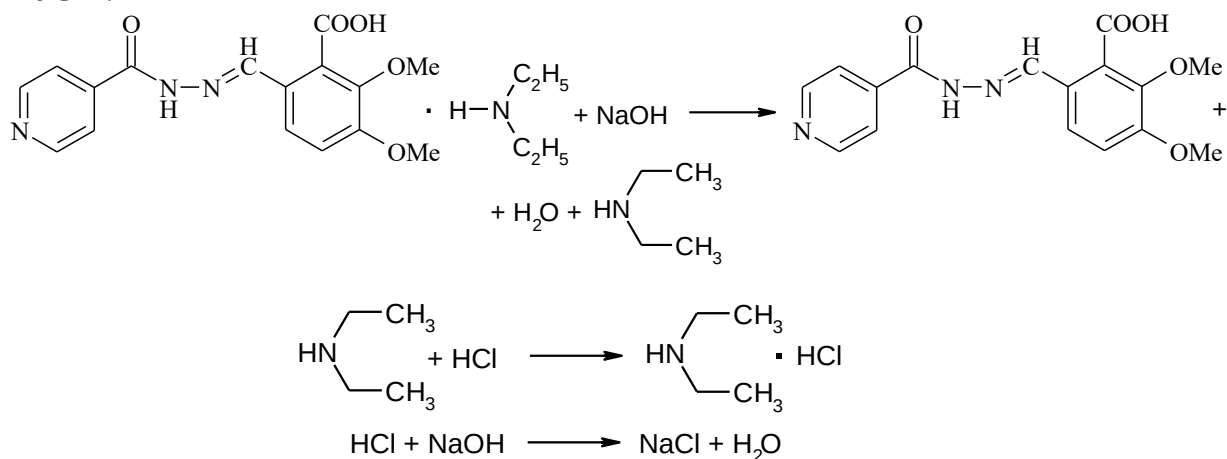


5. Метод нейтрализации.

- ✓ Салюзид в препарате определяется методом нейтрализации. Рабочий раствор – 0,1 N раствор NaOH. Индикатор метиловый красный; в точке эквивалентности раствор меняет окраску от красного к жёлтому. Титрование протекает по схеме:



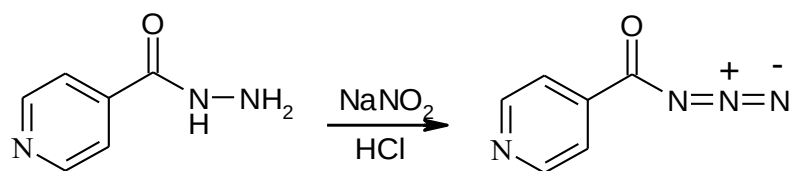
- ✓ Салюзид растворимый по количеству связанного диэтиламина. Для этого препарат гидролизуют кипячением со щёлочью. Образующийся диэтиламин летучий – его улавливают титрованным раствором кислоты HCl. Избыток этой кислоты оттитровывают вторым рабочим раствором NaOH:



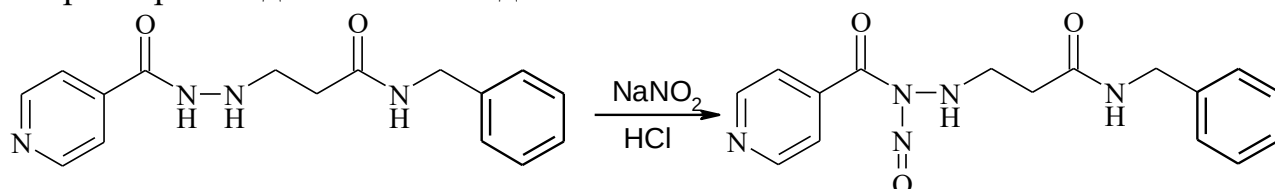
6. Нитритометрическое титрование.

- ✓ Из других химических методов для количественного определения изониазида используют нитритометрию. Разработан унифицированный способ количественного определения *изониазида, фтивазида и других производных изоникотиновой кислоты*, основанный на применении нитритометрии с внутренними индикаторами. Можно предположить,

что при воздействии на изониазид нитритом натрия происходит образование азида изоникотиновой кислоты:



- ✓ Количественное определение ниаламида выполняют нитритометрическим методом, используя внутренний индикатор - смесь тропеолина 00 и метиленового-синего. Определение основано на образовании нитрозопроизводного ниаламида:



7.

Фотометрическое определение.

Фотометрические методы определения производных изоникотиновой кислоты основаны на образовании окрашенных продуктов с ванадатом аммония, 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном, 1,2-нафтохинон-4-сульфонатом натрия. В качестве реактивов для фотометрического определения изониазида используют также реакции с *n*-диметиламинобензальдегидом, пирокатехином в щелочной среде, 9-хлоракридином, фторборатом *n*-нитрофенилдиазония, глутаконовым альдегидом, хлоридом трифенилтетразолия и другими реактивами. Спек-трофотометрическое определение можно выполнить и по собственному поглощению в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты при 267 нм (изониазид, ниаламид), 274.

Хранение

Производные изоникотиновой кислоты хранят по списку Б, в хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света сухом месте.

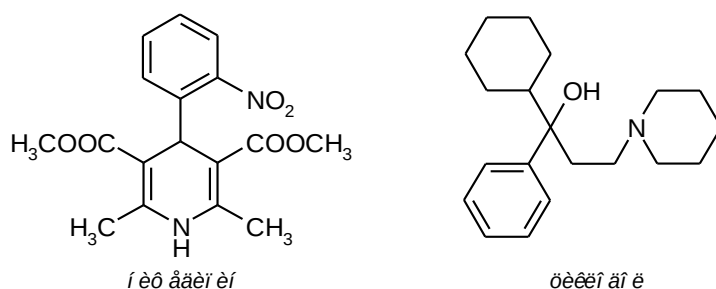
Применение

Применяют в качестве противотуберкулезных средств внутрь: изониазид по 0,3 г, а фтивазид по 0,5 г 2-3 раза в день. Ниаламид применяют в психиатрической практике при депрессивных состояниях различных форм в виде таблеток (драже) по 0,025 г.

Этионамид и протионамид — противотуберкулезные средства. Они менее активны, чем изониазид и стрептомицин, но действуют на устойчивые к ним микобактерии. Назначают для лечения различных форм туберкулеза внутрь в виде таблеток и драже по 0,25 г.

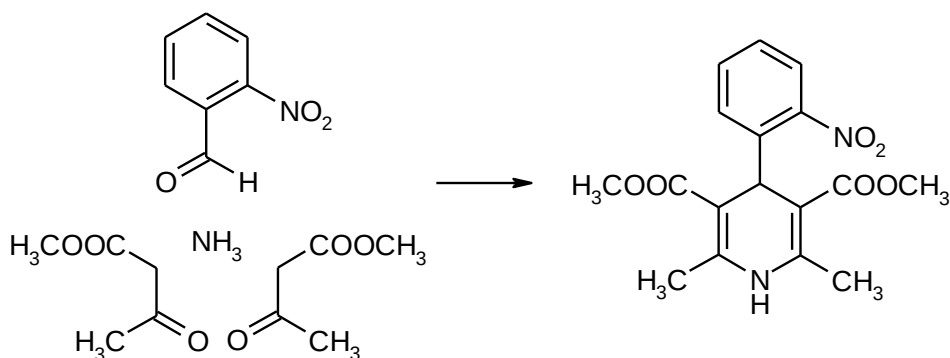
ПРЕПАРАТЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРИРОВАННОГО ПИРИДИНА

В ряду препаратов, производных пиридина применяются препараты, содержащие полностью или частично насыщенный пиридиновый цикл. К таким препаратам относится производное 1,4-дигидропирида – *нифедипин*, относящийся к группе антагонистов ионов кальция и производное полностью гидрированного пиридина (пиперидина) – *циклодол*, являющийся одним из основных холинолитических препаратов, применяемых для лечения паркинсонизма:



Получение

Исходным для синтеза *нифедипина* (фенигдин) являются: *о*-нитробензальдегид и метиловый эфир ацетоуксусной кислоты. Синтез ведут в присутствии солей аммония. В результате реакции конденсации образуется нифедипин:

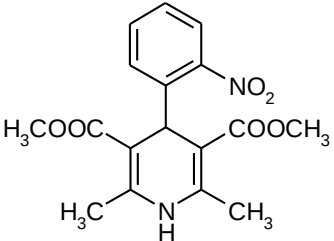
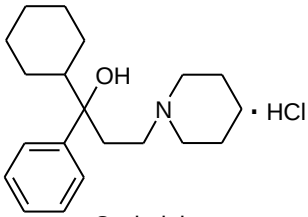


Исходным для получения *циклодола* (тригексифенидил гидрохлорид) служит пиперидин, который конденсируют с ацетофеноном и формальдегидом. В результате реакции конденсации получается β -пиперидилпропиофенон. Далее на полученный кетон действуют литийциклогексаном. Реакцию ведут в присутствии хлористоводородной кислоты. Результатом взаимодействия является искоемое соединение - тригексифенидила гидрохлорид.

В таблице №3 представлены структурные формулы и физические свойства производных гидрированного пиридина.

Физические свойства производных гидрированного пиридина

Таблица 3

 Nifedipine (Нифедипин)	Жёлтый кристаллический порошок, разлагающийся на свету, без запаха. Температура плавления 170–174 °С	Практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле, растворим в хлороформе, легко в ацетоне, очень легко в эфире.
 Cycloclolom (Циклодол)	Белый, мелкокристаллический порошок, без запаха. Температура плавления 249,5 °С (с разложением)	Мало растворим в воде, легко растворим в метаноле, этаноле, хлороформе, практически нерастворим в эфире

Подлинность

1. Спектральные методы.

Для испытания на подлинность *нифедипина* ИК-спектры, которые должны соответствовать спектрам стандартных образцов. ИК-спектры производных пиперидина и циклогексана (*циклодол*) снимают после прессования в таблетках с бромидом калия в области 4000-400 см⁻¹ и сравнивают со спектрами, приложенными к ФС или со спектром стандартного образца, снятым в тех же условиях.

УФ-спектр 0,002%-ного раствора нифедипина в этаноле в области 215-390 нм имеет максимумы поглощения при 237 и 340 нм и минимумы поглощения при 218 и 282 нм.

Раствор *тригексифенидила гидрохлорида* в этаноле характеризуется наличием максимума поглощения при 257 нм, а в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в области 240-280 нм имеет максимумы поглощения при 251, 257, 263 нм и минимумы поглощения при 253 и 261 нм.

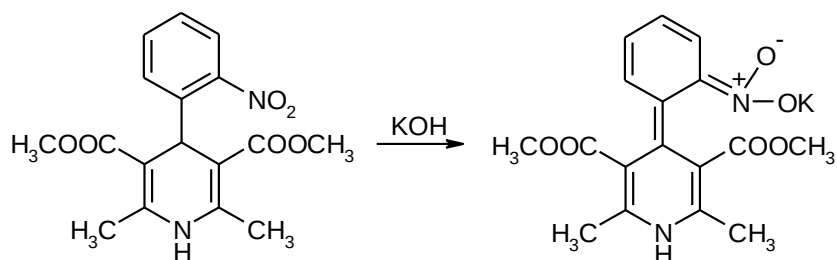
2. Хроматография.

- ✓ Подлинность *нифедипина* подтверждают также методом ТСХ на пластинках Кизельгель 60 в системе тетрахлорметан-хлороформ-пропанол-1 (70:20:10). Допускается наличие одного пятна, соответствующего положению на хроматограмме пятна свидетеля.

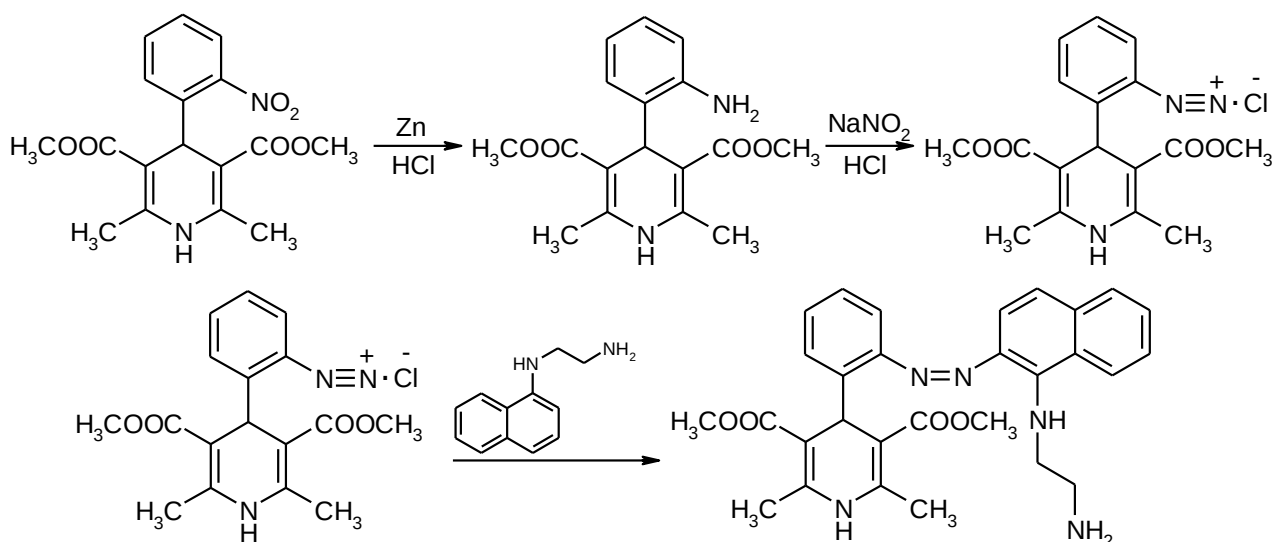
- ✓ Методом ВЭЖХ устанавливают подлинность и выполняют количественное определение *нифедипина*, сравнивая пики растворов испытуемого и стандартного образцов. Подвижной фазой служит система растворителей вода-ацетонитрил-метанол (50:25:25), детектируют при длине волны 237 нм, расчеты выполняют по стандартному образцу нифедипина.

3. Обнаружение нитрогруппы.

- ✓ Раствор *нифедипина* в диметилформамиде после добавления спиртового раствора гидроксида калия приобретает красное окрашивание:



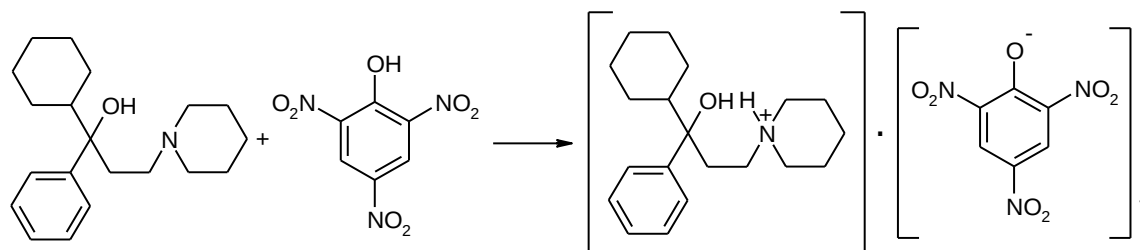
- ✓ Для испытания подлинности *нифедипина* используют реакцию гидрирования нитрогруппы до аминогруппы (цинком в присутствии хлороводородной кислоты) с последующим диазотированием и азосочетанием с N-(нафтил)-этилендиамином.



4. Реакция с общеалкалоидными реактивами.

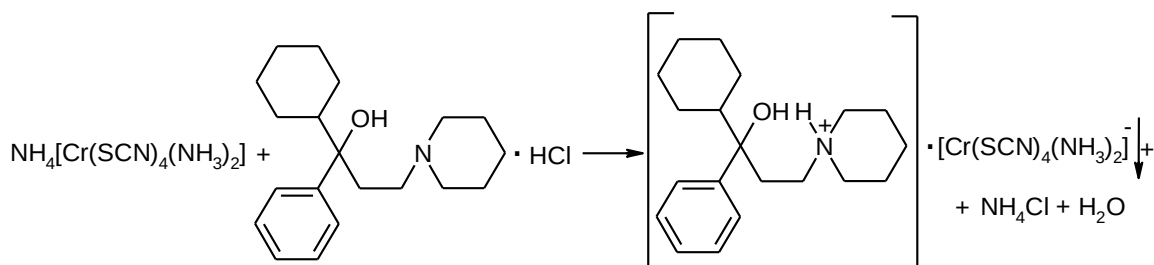
Для испытания подлинности *нифедипина* и *циклодола* используются осадительные реакции, основанные на наличии в молекулах третичного атома азота. В водных растворах под действием насыщенного раствора пикриновой кислоты образуются желтые осадки пикратов, с реактивом Майера ($K_2[HgJ_4]$) - белые осадки, а с реактивом Фреде (раствор 0,1 г. молибдата аммония в 10 мл. концентрированной кислоты серной) - розово-

красные (при нагревании). Например, реакция с пикриновой кислотой протекает по схеме:



5. Цветная реакция на циклодол.

Из водного раствора тригексифенидила гидрохлорида после прибавления 2%-ного раствора рейнеката аммония выпадает светло-розовый осадок рейнеката тригексифенидила.



6. Осаждение органического основания.

Препарат *циклодол* имеет солевую форму с гидрохлоридом. Из его раствора действием гидроксида натрия выделяют основание (осаждают), извлекают эфиром, который потом отгоняют. Затем устанавливают температуру плавления основания циклодола (114-116 °С).

Гидрохлориды органических оснований дают положительную реакцию на *хлорид-ионы*.

Доброкачественность

Наличие посторонних примесей устанавливают методом ТСХ на пластинках Силуфол 20 и методом ВЭЖХ, а содержание остаточных растворителей определяют методом ГЖХ. Примесь Р-пиперидина пропиофенона (промежуточный продукт синтеза) в тригексифенидила гидрохлориде определяют спектрофотометрическим методом при длине волны 247 нм (растворитель — смесь воды и хлороводородной кислоты); оптическая плотность 0,1%-ного раствора не должна превышать 0,5.

Количественное определение

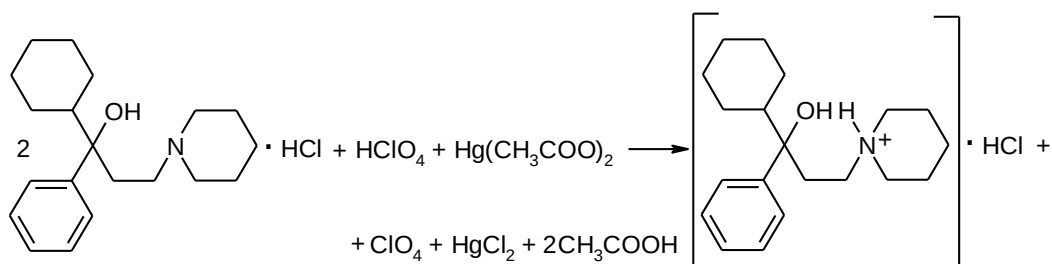
1. Спектрофотометрическое определение.

Количественное содержание *нифедипина* определяют также спектрофотометрическим методом при длине волны 340 нм, растворяя

навеску в этаноле. Расчеты выполняют после измерения в тех же условиях оптической плотности стандартного образца. Растворы нифедипина следует готовить перед выполнением анализа, хранить и работать с ними в темноте или при освещении светом с длиной волны более 420 нм

2. Неводное титрование.

Количественное определение производных пиперидина и циклогексана выполняют методом неводного титрования. Тригексифенидила гидрохлорид определяют в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:2). Индикатором является кристаллический фиолетовый, титрантом — хлорная кислота (0,1 моль/л).



3. Фотометрическое определение

Тригексифенидила гидрохлорид количественно определяют методом фотометрического титрования, используя в качестве титранта вольфрамат натрия в кислой среде.

Хранение

Хранят тригексифенидила гидрохлорид по правилам, установленным для наркотических анальгетиков.

Лекарственные вещества, и нифедипин и тригексифенидила гидрохлорид, сохраняют в хорошо закупоренных банках, в сухом, темном защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Применение

Производные 1,4-дигидропиридина — это одна из групп лекарственных веществ, относящихся к числу «антагонистов ионов кальция». Они регулируют многие физиологические процессы, расширяют коронарные и артериальные сосуды, уменьшают потребность миокарда в кислороде, оказывают гипотензивное действие.

Применяют внутрь *нифедипин* (по 0,01 г) в виде таблеток как антиангинальные средства при ишемической болезни сердца и приступах стенокардии. Нифедипин является короткодействующим (период полувыведения 3-4 часа), лекарственным средством.

Тригексифенидила гидрохлорид (циклодол) - холинолитическое средство. Его применяют для лечения паркинсонизма, болезни Паркинсона, спастических параличах в виде таблеток по 0,001 и 0,002 г.

Лабораторная работа

ПОДЛИННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА

ЦЕЛЬ РАБОТЫ:

Определить подлинность лекарственных препаратов – производных пиридина. Освоить методики химического контроля качества, установленного ГФ Х.

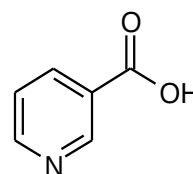
ИССЛЕДУЕМЫЕ ОБЪЕКТЫ:

Кислота никотиновая, диэтилаид никотиновой кислоты, фтивазид, нифедипин.

Кислота никотиновая

(Acidum nicotinicum)

(Пиридинкарбоновая-3 кислота)



- ✓ Являясь β – пиридинкарбоновой кислотой, никотиновая кислота легко декарбоксилируется при нагревании с безводным карбонатом натрия, при этом ощущается запах пиридина.

Методика:

0,1 г препарата нагревают с 0,1 г безводного карбоната натрия; развивается запах пиридина.

- ✓ С сульфатом меди CuSO_4 никотиновая кислота вступает в реакцию комплексообразования образует нерастворимую медную соль синего цвета:

Методика:

К 3 мл теплого раствора препарата (1:100) приливают 1 мл раствора сульфата меди; выпадает осадок синего цвета.

- ✓ С раствором CuSO_4 в присутствии роданида аммония никотиновая кислота образует растворимый комплекс зеленого цвета.

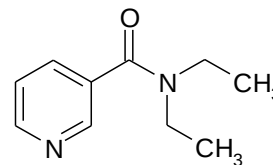
Методика:

К 10 мл такого же раствора прибавляют 0,5 мл раствора сульфата меди и 2 мл раствора роданида аммония; появляется зеленое окрашивание.

Диэтиламид никотиновой кислоты

(Diaethylamidum acidī nicotinici)

(Диэтиламид никотиновой кислоты)



- ✓ Реакция образования полиметинового красителя характерна для производных пиридина, имеющих свободные 2- и 6- положения относительно гетероатома. При нагревании препарата с 2,4-динитрохлорбензолом в спиртовом растворе происходит образование бесцветной соли пиридиния, которая под действием щёлочи размыкает пиридиновый цикл с образованием производного глутаконового альдегида (полиметинового основания), окрашенного в жёлто-бурый переходящий в красный цвет.

Методика:

2-3 капли препарата и 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола растворяют в 3 мл 95% спирта и кипятят в течении 1 мин; раствор окрашивается в жёлтый цвет. После охлаждения и прибавления 1 капли раствора едкого натра появляется фиолетовое окрашивание, которое при дальнейшем прибавлении нескольких капель раствора едкого натра постепенно переходит в буро-красный цвет.

- ✓ При действии сульфата меди (II) на раствор диэтиламида никотиновой кислоты появляется осадок синего цвета, если эту реакцию выполнять в присутствии тиоцианата аммония, то образуется тройное комплексное соединение зелёного цвета.

Методика:

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

- ✓ При нагревании диэтиламида никотиновой кислоты в растворах гидроксидов щелочных металлов образуются продукты гидролиза: диэтиламин, имеющего неприятный запах.

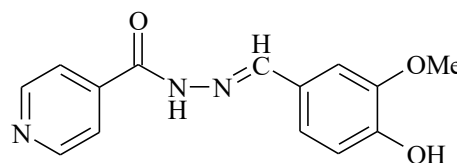
Методика:

При кипячении 2-3 капель с 3 мл раствора едкого натра выделяется диэтиламин, который обнаруживают по характерному запаху.

Фтивазид

(Phthivazidum)

(Фтивазид)



- ✓ После кипячения *фтивзида* с 2,4-динитрохлорбензолом в этаноле, охлаждении и добавлении раствора гидроксида натрия, появляется жёлтовато-бурое окрашивание, усиливающееся при стоянии:

Методика:

К 0,05 г препарата прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл 95% спирта и кипятят в течении 2-3 мин. После охлаждения добавляют две капли раствора едкого натра появляется желтовато-бурое окрашивание, усиливающееся при стоянии.

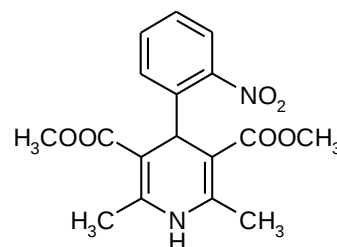
- ✓ Спиртовой раствор *фтивзида* от добавления раствора щелочи приобретает оранжево-желтое окрашивание (1). Последующее постепенное прибавление раствора хлороводородной кислоты приводит вначале к ослаблению (2), а затем к усилению окраски до оранжево-желтой (за счет образования четвертичной соли с атомом азота (3) в пиридиновом цикле).

Методика:

0,05 г препарата растворяют при слабом нагревании в 10 мл 95% спирта и охлаждают. от прибавления 1 капли раствора едкого натра светло-желтая окраска раствора переходит в оранжево-жёлтую. При последующем прибавлении капли разведенной соляной кислоты раствор становится жёлтым, а при дальнейшем подкислении раствор окрашивается в оранжево-жёлтый цвет.

Нифедипин
(Фенигидин)

(Nifedipine)
(Нифедипин)



- ✓ Для испытания подлинности *нифедипина* препарат растворяют в диметилформамиде; после добавления спиртового раствора гидроксида калия раствор приобретает красное окрашивание.

Методика:

К 0,05 г препарата прибавляют 3 мл диметилформамида, растворяют и добавляют 0,5 мл капли раствора едкого кали: появляется красное окрашивание.

При оформлении лабораторной работы необходимо записать схемы всех реакций подлинности и сделать вывод о подлинности всех анализируемых лекарственных препаратов.

РЕКОМЕНДОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. III издание. Учебник. Пятигорск 2003 г.
2. Фармацевтическая химия, под редакцией Арзамасцева А.П. М. Учебник. «ГЭОТАР-Медиа» 2006.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII издание. «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», М. 2008 г.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

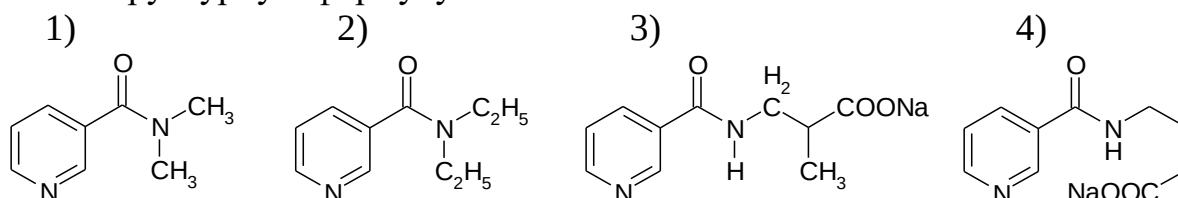
1. Государственная фармакопея СССР. XI издание. 1, 2 том. М. «Медицина», 1987 г.
2. Государственная фармакопея СССР. X издание. М. «Медицина», 1968 г.
4. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. Под редакцией Арзамасцева А.П., Лабораторный практикум. М. «Медицина», 1995 г.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. XIII издание. Пособие для врачей. Харьков. Торсинг. 1997 г.
6. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 18 выпуск. М.: «РЛС-Медиа», 2009.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

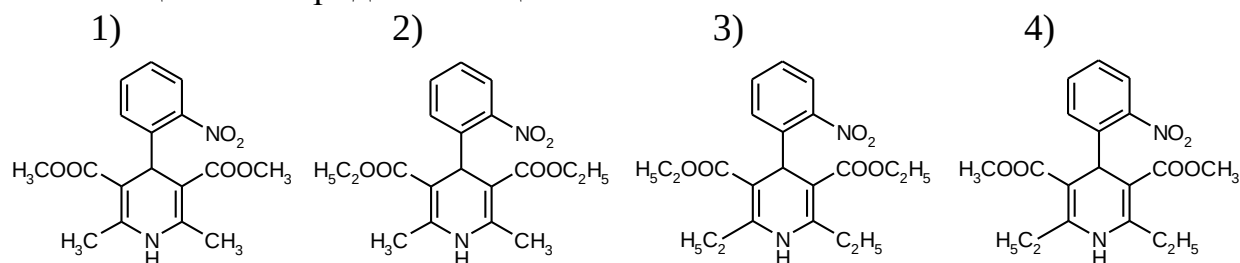
1. Сделайте заключение о качестве таблеток «Изониазида 0,3» (ГФ Х, с. 378) по показателям:
 - количественное определение, если на титрование массы порошка растертых таблеток 0,4303 г было израсходовано 7,8 мл 0,1 Н раствора йода. Масса средней таблетки 0,5 г.
1 мл 0,1 Н рабочего раствора йода соответствует 0,03428 г изониазида..
2. Определите качество «Никотинамида» (ГФ Х, ст. 452) по показателям:
 - потеря в массе при высушивании, если 1,0560 г препарата высушили при 100 - 105 °С в течение 2 - 2,5 часов, затем взвесили. Масса препарата после высушивания 1,0012 г.
3. Оцените качество «Tabulettae Phthivazidi 0,3» (ГФ Х, ст. 529) по показателям:
 - количественное определение, если при определении методом неводного титрования на навеску препарата массой 0,1407 г было израсходовано 3,47 мл 0,1 Н раствора хлорной кислоты. На контрольное титрование пошло 0,35 мл 0,1 Н раствора хлорной кислоты. Масса средней таблетки 0,5 г.
4. Сделайте заключение о качестве таблеток «Cyclodoli 0,002» (ГФ Х, ст. 195) по показателям:
 - количественное определение, если на анализ было взято массы порошка растертых таблеток 0,4786 г. После фракционной экстракции абсолютным этиловым спиртом и его полной отгонки, подсушенный на водяной бане остаток растворяют при нагревании в 20 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 5 мл раствора ацетата окисной ртути и титруют 0,01 Н раствором хлорной кислоты из полумикробюретки. На титрование испытуемого раствора до точки эквивалентности идёт 2,75 мл рабочего раствора.
1 мл 0,02 Н рабочего раствора хлорной кислоты соответствует 0,006758 г $C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$.
5. Сделайте заключение о содержании диэтиламида никотиновой кислоты в препарате «Cordiaminum», если показатель преломления испытуемого раствора $n_D^{20} = 1,3824$. Соответствует ли данный препарат требованию Государственной Фармакопеи?
6. Сделайте заключение о качестве «Фтивазида» (ГФ Х, с. 535) по показателю:

- сульфатная зола, если на анализ «Фтивазида» было взято массы порошка 0,48652 г. Порошок поместили в прокаленный фарфоровый тигель и добавили 1 мл концентрированной серной кислоты и осторожно нагрели до удаления паров серной кислоты. Затем прокалили при температуре красного каления до постоянного веса. После охлаждения взвесили. Масса тигля с остатком после охлаждения 15,31368 г, масса прокаленного тигля 15,31292 г.

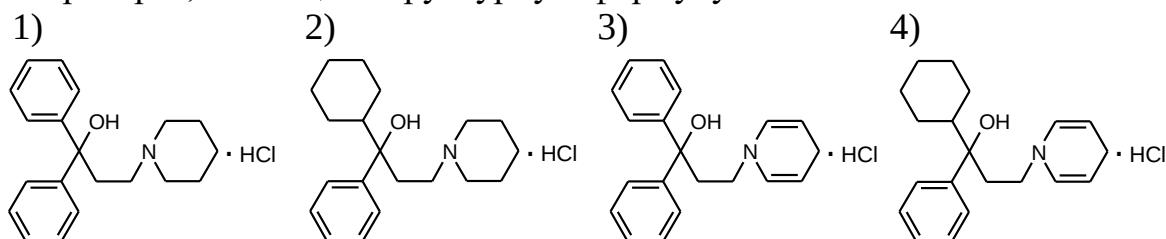
7. Пикамилон – лекарственное вещество, имеющее следующую структурную формулу



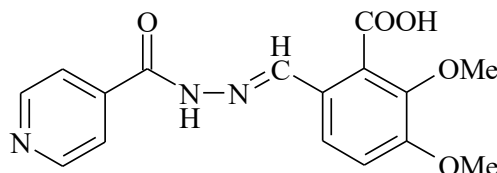
8. Нифедипин это препарат, имеющий в своей структуре частично насыщенный пиридиновый цикл:



9. Циклодол или тригексифенидил гидрохлорид – холинолитический препарат, имеющий структурную формулу:



10. Производным изоникотиновой кислоты, имеющим структурную формулу



является

- 1) салюзид
- 2) изониазид
- 3) фтивазид
- 4) ниаламид.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выберите один правильный ответ из ниже приведенных вариантов:

1) НИКОТИНОВУЮ КИСЛОТУ НЕЛЬЗЯ ПОЛУЧИТЬ ИЗ

- 1) пиридина
- 2) никотина
- 3) пиколина
- 4) анабазина

2) В СИНТЕЗЕ ПРОТИОНАМИДА НА СТАДИИ ЗАМЕЩЕНИЯ БРОМА В АРОМАТИЧЕСКОМ КОЛЬЦЕ РЕАГЕНТОМ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) $\text{Cu}(\text{CN})_2$
- 2) CuCN
- 3) KCN
- 4) HCN

3) ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ С 2,4-ДИНИТРОХЛОРБЕНЗОЛОМ ПОЯВЛЯЕТСЯ ЖЁЛТО-БУРОЕ ОКРАШИВАНИЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ОБРАЗОВАНИЕМ

- 1) глутаконового альдегида
- 2) 2,4-динитроанилина
- 3) хиноидного катиона альдезина
- 4) ауринового красителя

4) ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ПРОДУКТОВ ЩЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА С *n*-ДИМЕТИЛАМИНОБЕНЗАЛЬДЕГИДОМ В КИСЛОЙ СРЕДЕ ОБРАЗУЕТСЯ СОЕДИНЕНИЕ ЖЁЛТО-ОРАНЖЕВОГО ЦВЕТА

- 1) глутаконового альдегида
- 2) 2,4-динитроанилина
- 3) хиноидного катиона альдазина
- 4) ауринового красителя

5) ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ МЕТОДОМ НИТРИТОМЕТРИИ ТОЧКУ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОПРЕДЕЛЯЮТ

- 1) потенциометрически
- 2) образованием азокрасителя

- 3) β -нафтолом
- 4) внутренним индикатором

6) РЕАКЦИЯ ЦИНКЕ – ЭТО РЕАКЦИЯ, ОСНОВАННАЯ НА ОБРАЗОВАНИИ

- 1) тройного комплексного соединения
- 2) полиметинового основания
- 3) основания Шиффа
- 4) продукта конденсации с лимонной кислотой

7) ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИСПОЛЬЗУЮТ МЕТОД КЪЕЛЬДАЛЯ, В КОТОРОМ РАБОЧИМ РАСТВОРОМ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) борная кислота
- 2) соляная кислота
- 3) хлорная кислота
- 4) ледяная уксусная кислота

8) САЛЮЗИД РАСТВОРИМЫЙ ЭТО СОЛЬ САЛЮЗИДА С

- 1) хлористоводородной кислотой
- 2) гидразином
- 3) диэтиламином
- 4) водой

9) ИЗОНИАЗИД – ЭТО МЕЛКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ПОРОШОК

- 1) белого цвета
- 2) светло-жёлтого цвета
- 3) жёлтого цвета
- 4) зеленовато-жёлтого цвета.

10) ПОСЛЕ ГИДРОЛИЗА ФТИВАЗИДА ОБРАЗУЕТСЯ

- 1) гидразин
- 2) опиановая кислота
- 3) ванилин
- 4) диэтиламин.

**ОТВЕТЫ
НА ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ**

вопрос	ответ	вопрос	ответ
1	0,311	6	0,156
2	5,2	7	4
3	0,305	8	1
4	0,00194	9	2
5	0,247	10	1

**ОТВЕТЫ
НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ**

вопрос	ответ	вопрос	ответ
1	1	6	2
2	2	7	2
3	1	8	3
4	3	9	1
5	4	10	3