

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего  
образования  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.  
Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)

Институт Фармации им. А.П. Нелюбина  
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева

**Методические рекомендации по дисциплине:**

**Специальная фармацевтическая химия**

основная профессиональная образовательная программа высшего  
образования - программа специалитета

33.05.01, Фармация

**ТЕТРАДЬ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ**

по дисциплине

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

**(Часть 2. Специальная фармацевтическая химия)**

33.05.01 ФАРМАЦИЯ

специальность

---

ФИО

курс \_\_\_\_\_ группа \_\_\_\_\_

Москва

## Тема 1

### АРОМАТИЧЕСКИЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ.

### ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ. ПРОИЗВОДНЫЕ АНТРАНИЛОВОЙ И ФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТ.

#### Ароматические карбоновые кислоты и их производные

Бензойная кислота

Кислота салициловая

Натрия бензоат

Натрия салицилат

#### Амиды салициловой кислоты

Салициламид

Оксафенамид (осалмид)

#### Сложные эфиры салициловой кислоты

Кислота ацетилсалициловая

Растворимость в воде

Растворимы \_\_\_\_\_


## Нерастворимы

### 1. Карбоксильная ароматическая группа – кислотные свойства

- образование солей с щелочами и карбонатом натрия



- выделение органической кислоты из солей



- с солями тяжелых металлов

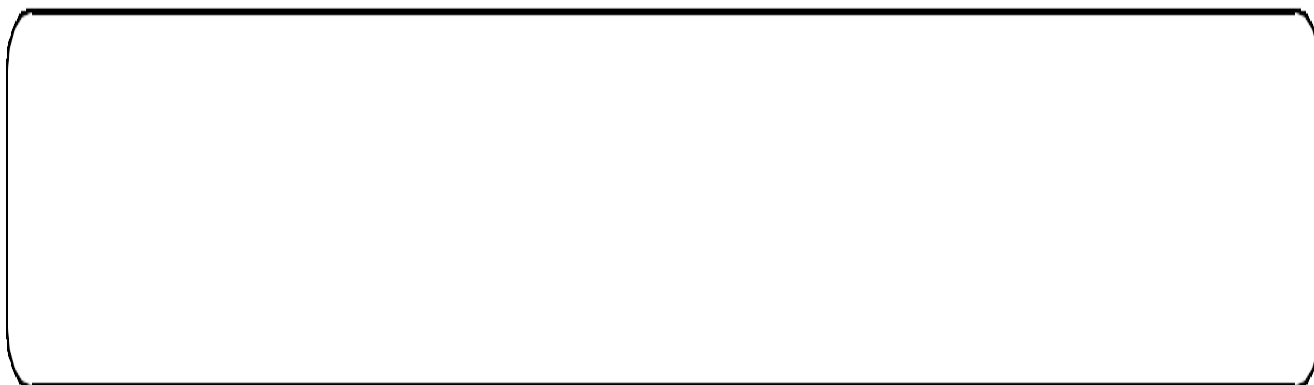


### 2. Фенольный гидроксил – электрофильное замещение

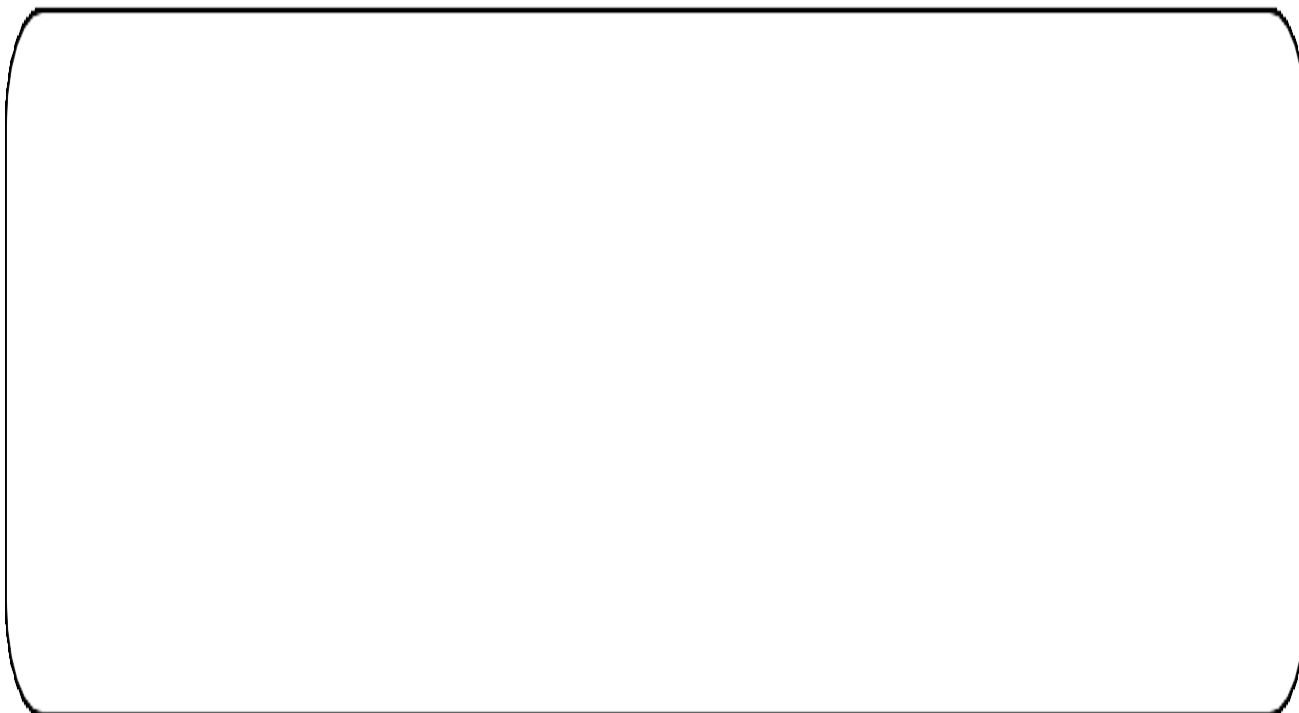
- бромирование



- образование азокрасителя



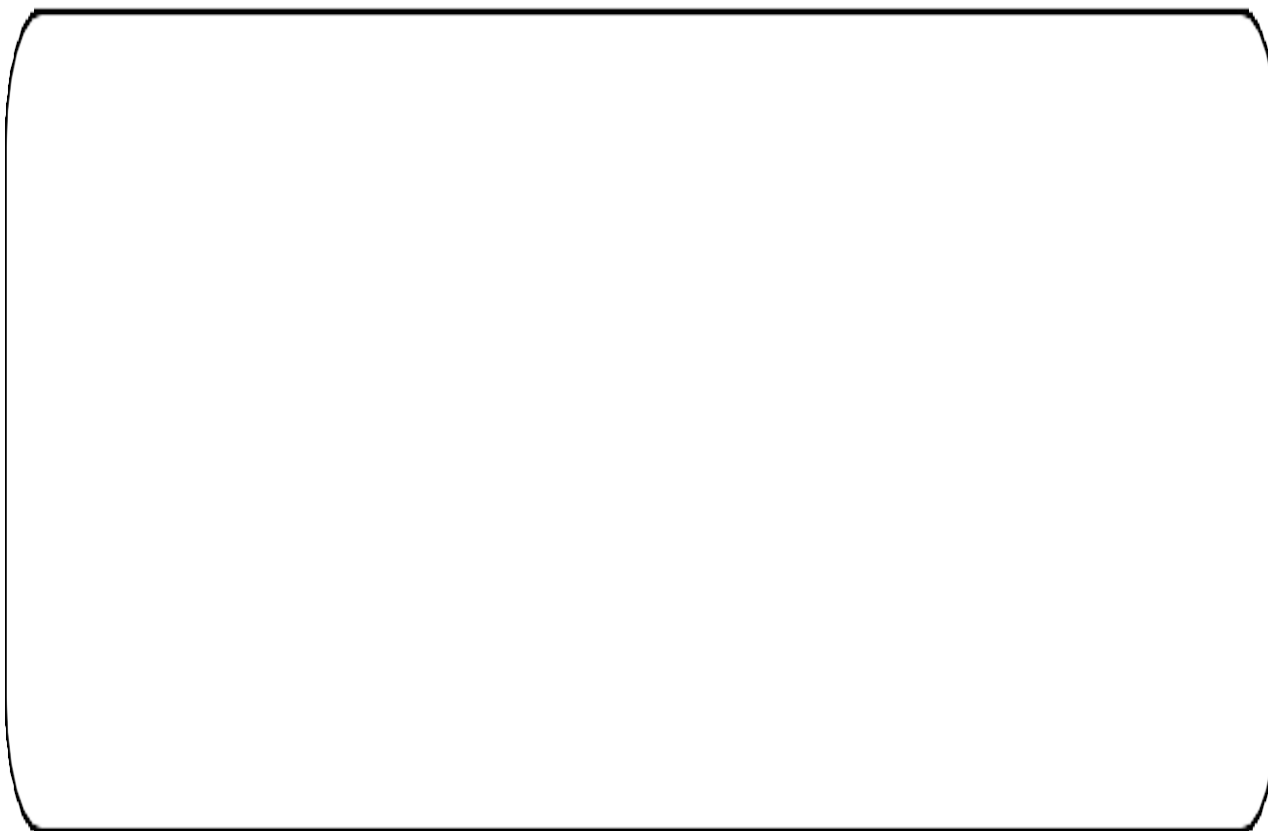
- реакции конденсации



3. Карбамидная группа – гидролиз  
гидролитическое расщепление



конденсация продукта расщепления салициламида и оксафенамида с резорцином  
(индофеноловый краситель)



4. Сложноэфирная группа – гидролиз

Подтверждение продуктов гидролиза ацетилсалициловой кислоты

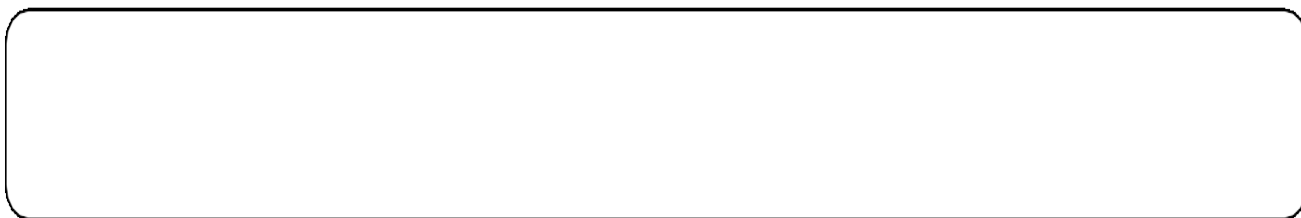


**Специфические примеси**

<b>Препарат</b>	<b>Примесь</b>	<b>Методика обнаружения</b>
Бензойная кислота	Фталевая кислота	
Салициловая кислота	Фенол	
Оксафенамид	п-аминофенол	
Кислота ацетилсалициловая	Кислота салициловая	

**Количественное определение**

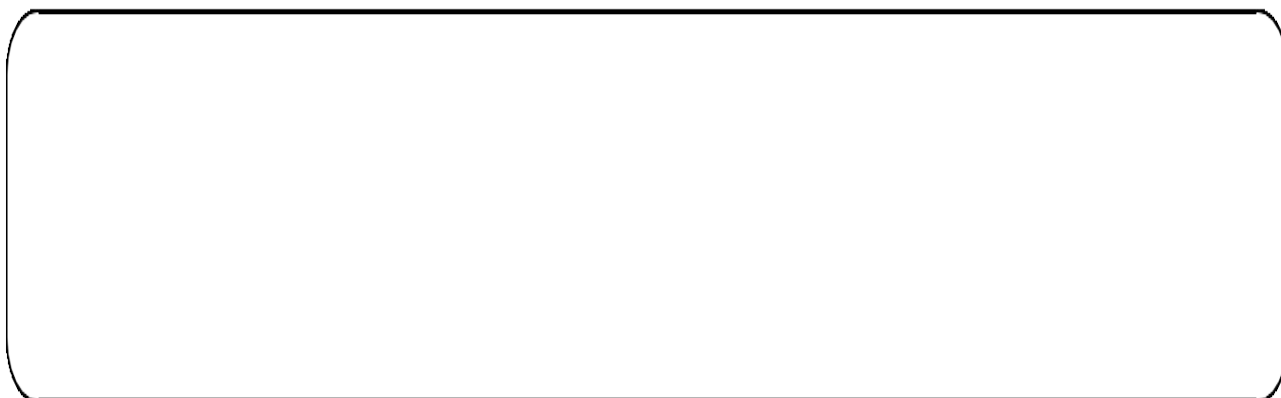
1. Ароматические кислоты – алкалиметрия



2. Амиды салициловой кислоты – неводное титрование в диметилформамиде



3. Эфиры салициловой кислоты – нейтрализация (обратное титрование)

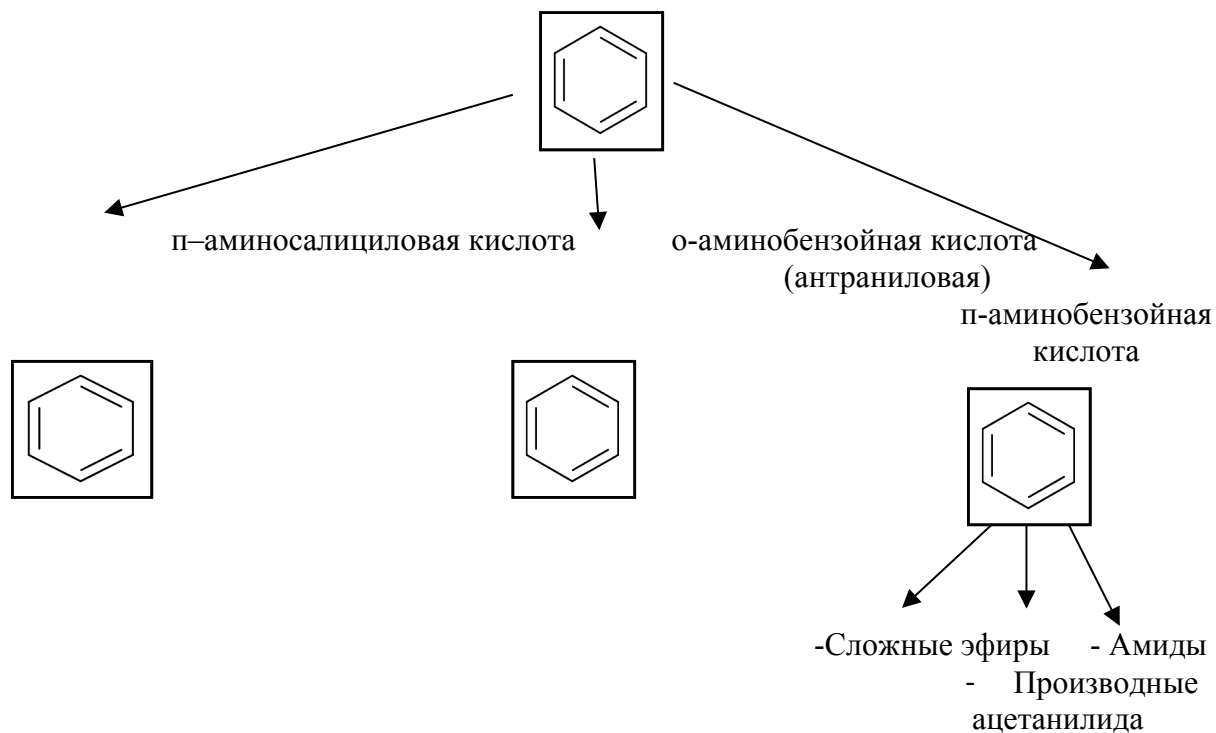


4. Алкалиметрия ацетилсалициловой кислоты (прямое титрование)



## ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

Бензойная кислота



Натрия п-аминосалицилат

Новокаинамид

## Сложные эфиры п-аминобензойной кислоты

Анестезин

Новокаин

Дикаин

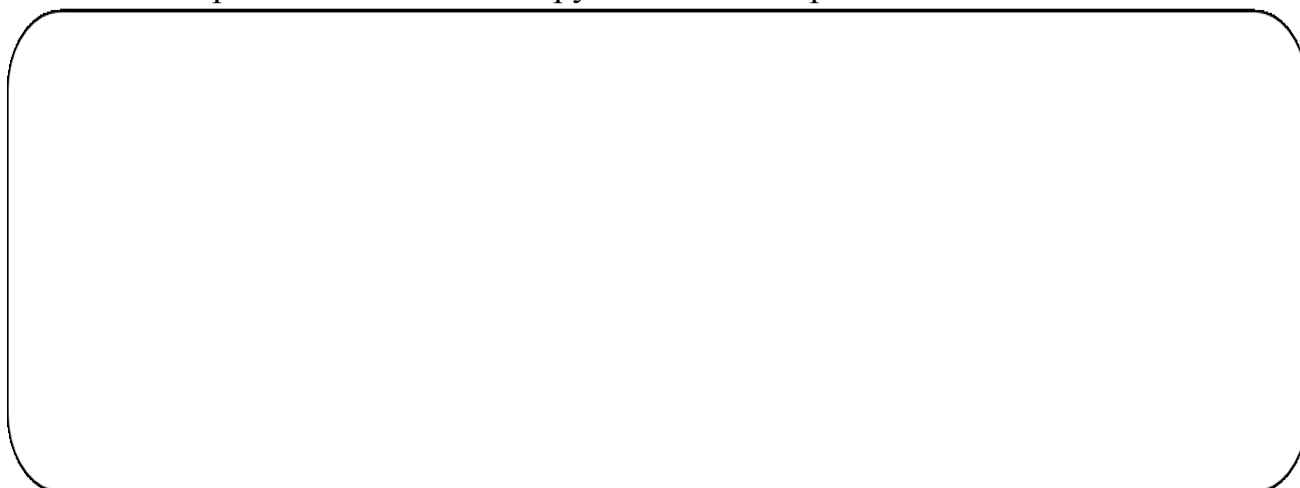
1. Третичный амин – основные свойства (выделение основания)

2. Сложные эфиры и амиды – гидролиз

– гидроксамовая реакция



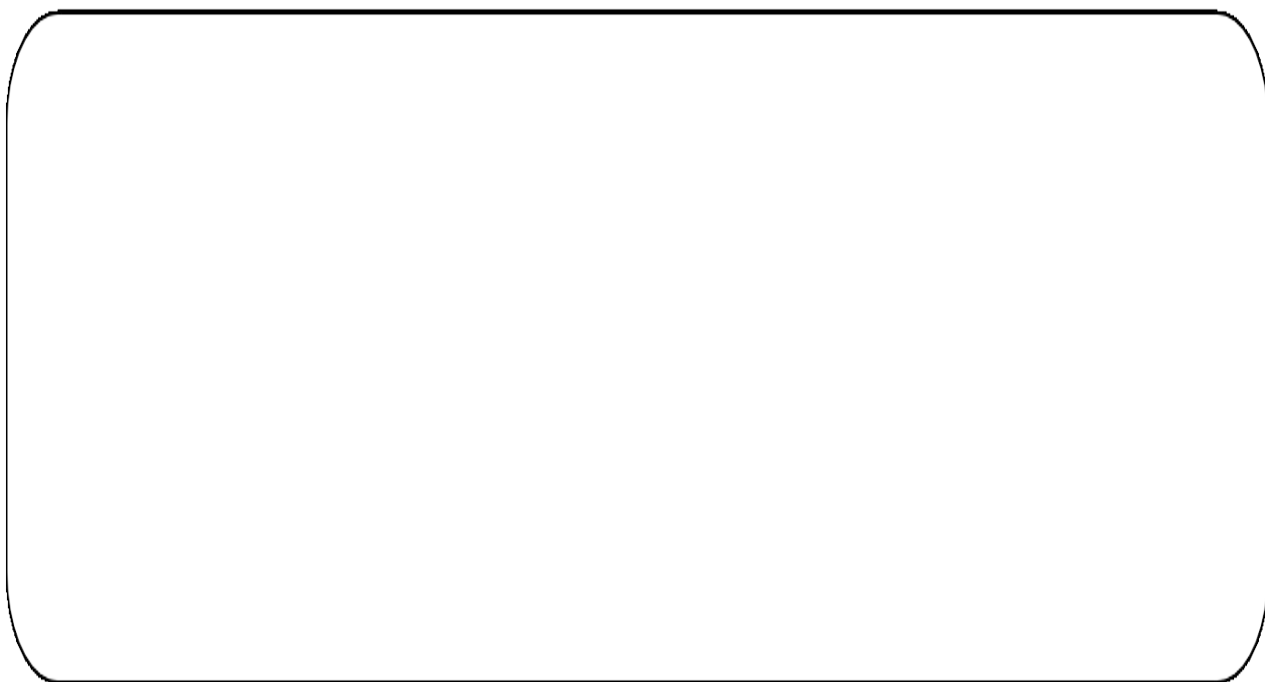
2. Ароматическая аминогруппа – диазотирование и азосочетание



4. Замещенная ароматическая система – способность к окислению:

**Количественное определение**

## НИТРИТОМЕТРИЯ



## ПРОИЗВОДНЫЕ АЦЕТАНИЛИДА

Тримекаин

Лидокаин

Азотистые основания

- Выделение оснований из их солей



- Образование осадков с пикриновой кислотой (общеалкалоидные реактивы) .  
Перечислите реактивы, данной группы, укажите их

состав \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

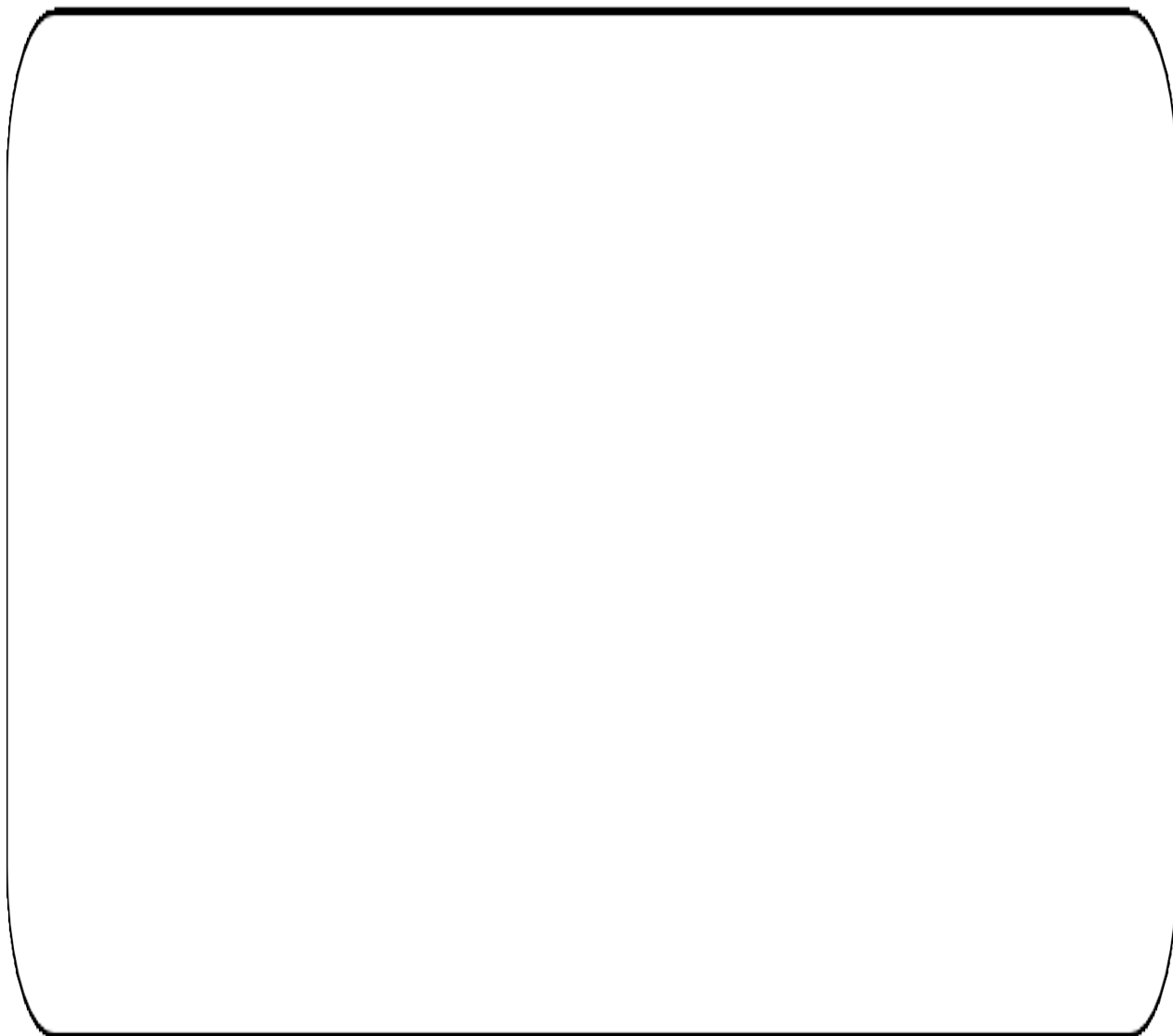
---

---

---

- Окрашенные хелатные комплексы с солями меди и кобальта

Количественное определение: кислотно-основное титрование в неводной среде



**Производные анраниловой и фенилуксусной кислот**

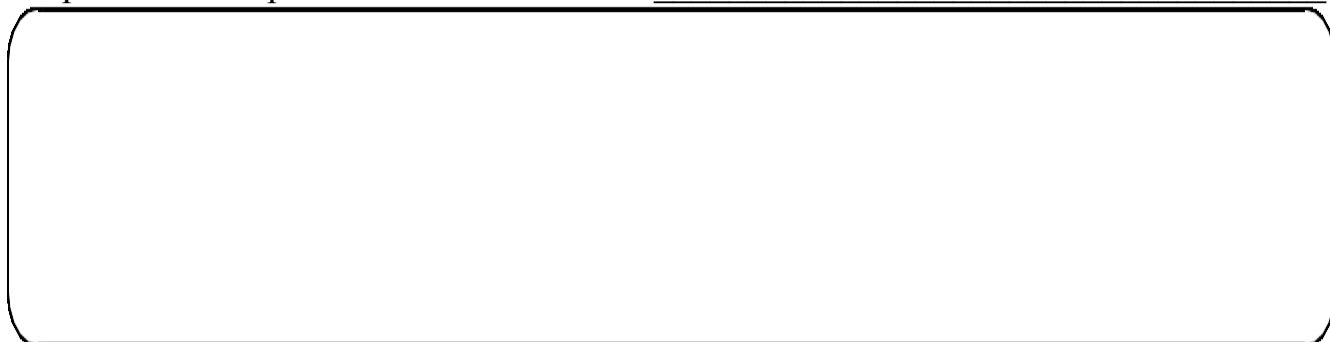
Кислота мефенамовая

Диклофенак натрия

1. Кислотные свойства  
Растворение в щелочах



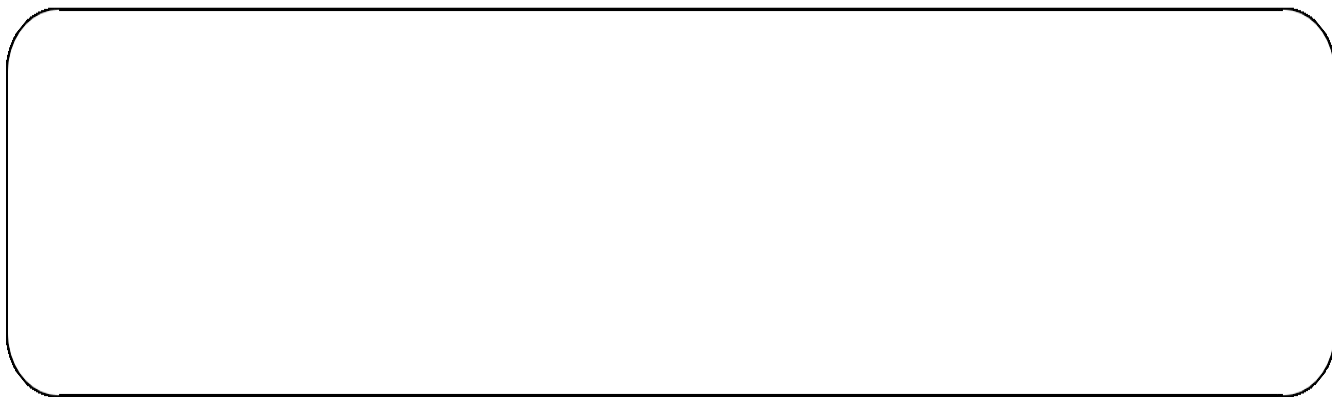
Образование окрашенных комплексов с \_\_\_\_\_



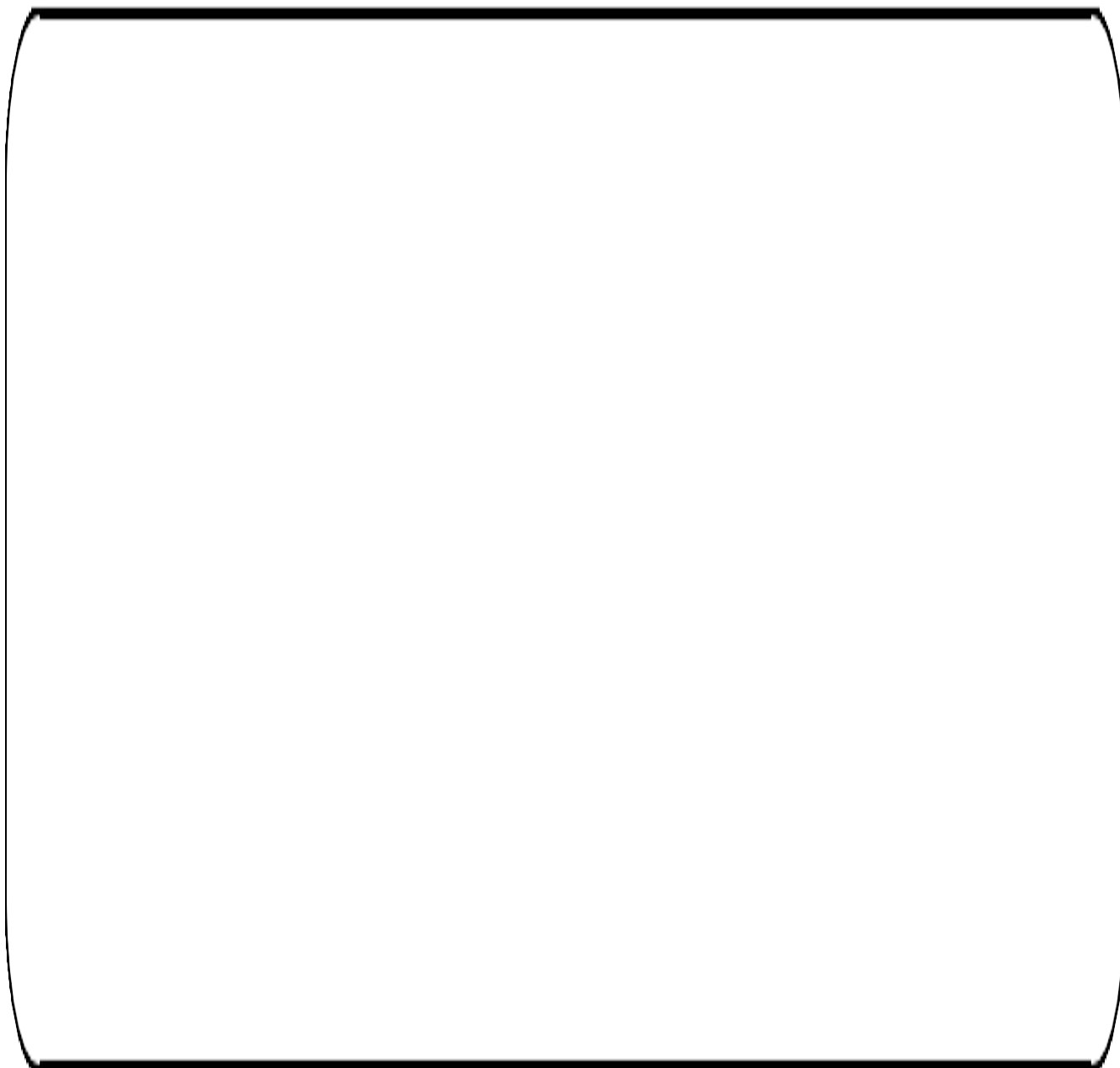
2. Как производные дифениламина \_\_\_\_\_



Внутримолекулярная конденсация (с конц. серной кислотой)



Количественное определение Диклофенака натрия



## ТЕМА 2

### АРИЛАЛКИЛАМИНЫ

**Классификация по химическому строению:  
(впишите наименования лекарственных средств)**

**1. Фенилалкиламины  
Оксифенилалкиламины**

**2. Арилоксипропанол-  
амины**

**3. Оксифенил-  
алифатические кислоты**

**4. Йодсодержащие  
арилалифатические  
аминокислоты**

**5. Нитрофенил-  
алкиламины**

**6. Аминодибром-  
производные**

## Производные оксифенилалкиламинов Функциональный анализ

Адреналин, норадреналин являются производным \_\_\_\_\_ и

Имеют хиральный центр при \_\_\_\_\_. Следовательно вращение  
плоскости поляризованного света используется

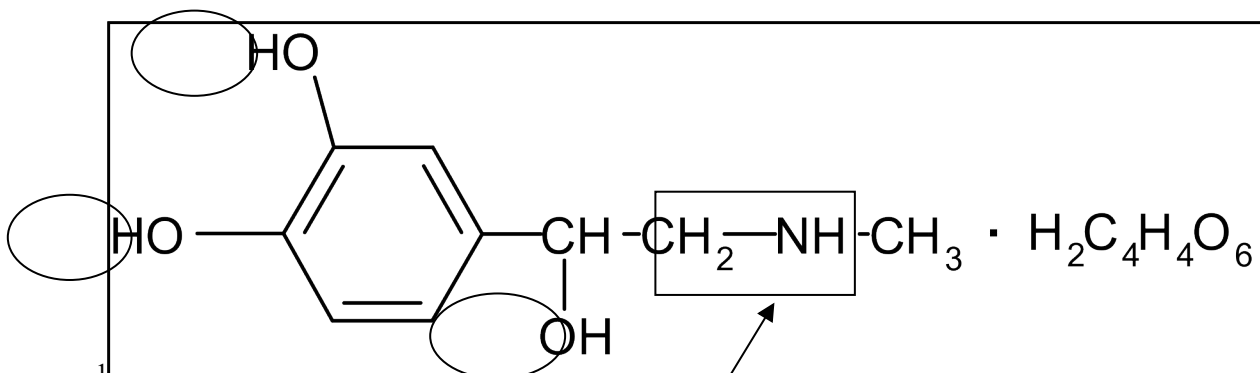
для \_\_\_\_\_ -  
\_\_\_\_\_.

Группа: \_\_\_\_\_

Свойства: \_\_\_\_\_

Группа: \_\_\_\_\_

Свойства: \_\_\_\_\_



Группа: \_\_\_\_\_

Свойства: \_\_\_\_\_

Напишите название препарата\_ и его рациональное  
название \_\_\_\_\_

Адреналин

(основание) в воде \_\_\_\_\_

из-за образования\_\_\_\_\_.

Приведите формулу Норадrenalина гидротартрата и Изадрина гидрохлорида,  
укажите названия функциональных групп



## Кисотно-основные свойства гидроксифенилалкиламинов

Адреналина гидротартрат (норадреналина гидротартрат, изадрин гидрохлорид) – являются \_\_\_\_\_ как и большинство арилалкиламинов с преобладанием \_\_\_\_\_

### Доказательство кислотных свойств:

1. Взаимодействие с \_\_\_\_\_ образованием неустойчивых солей с
2. Образование окрашенного комплекса с \_\_\_\_\_

Основные свойства выражены сильнее у \_\_\_\_\_, так как \_\_\_\_\_

### Доказательство основных свойств

1. Взаимодействие с \_\_\_\_\_ и образование соли. Практическое значение: \_\_\_\_\_  
Образование нерастворимых комплексных осадков с \_\_\_\_\_

Доказательство соли адреналина гидротартрат (норадреналина гидротартрат, изадрина гидрохлорид).

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

## Окислительно-восстановительные свойства

Препараты группы гидроксифенилалкиламинов (норадреналин, адреналина, изадрина) очень легко окисляются, потому что имеют \_\_\_\_\_.

Вторичный спиртовой гидроксил, также способен окисляться.

Факторы, которые могут способствовать окислению и разложению данных препаратов \_\_\_\_\_

Условия хранения препаратов: \_\_\_\_\_

Назовите основные реакции подлинности (функциональный анализ), которые дают вещества, содержащие фенольный гидроксил:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_

Какая из этих реакций принята ФС, как реакция подлинности на адреналин (норадреналин)?

Дополнить схему реакции по методике ФС: 5 мг препарата растворяют в 5 мл воды прибавляют 1 каплю \_\_\_\_\_ появляется изумрудно-зелёное окрашивание, которое от добавления 1 капли раствора \_\_\_\_\_ переходит в вишнёво-красное, а затем оранжево-красное.

При окислении вторичной спиртовой группы образуется \_\_\_\_\_, который является примесью.

У адреналина – примесь \_\_\_\_\_

У норадреналина – примесь \_\_\_\_\_

### Адреналин

**Адреналин окисляется легче норадреналина**, так как метильная группа адреналина создает большую электронную плотность. Вследствие этого адреналин **образует цвиттер-ион**

### Норадреналин

**Норадреналин** - окисляется труднее адреналина и **образует нейтральный хелат:**

Различную способность к окислению адреналина и норадреналина ГФ использует для доказательства подлинности и отличия препаратов друг от друга.

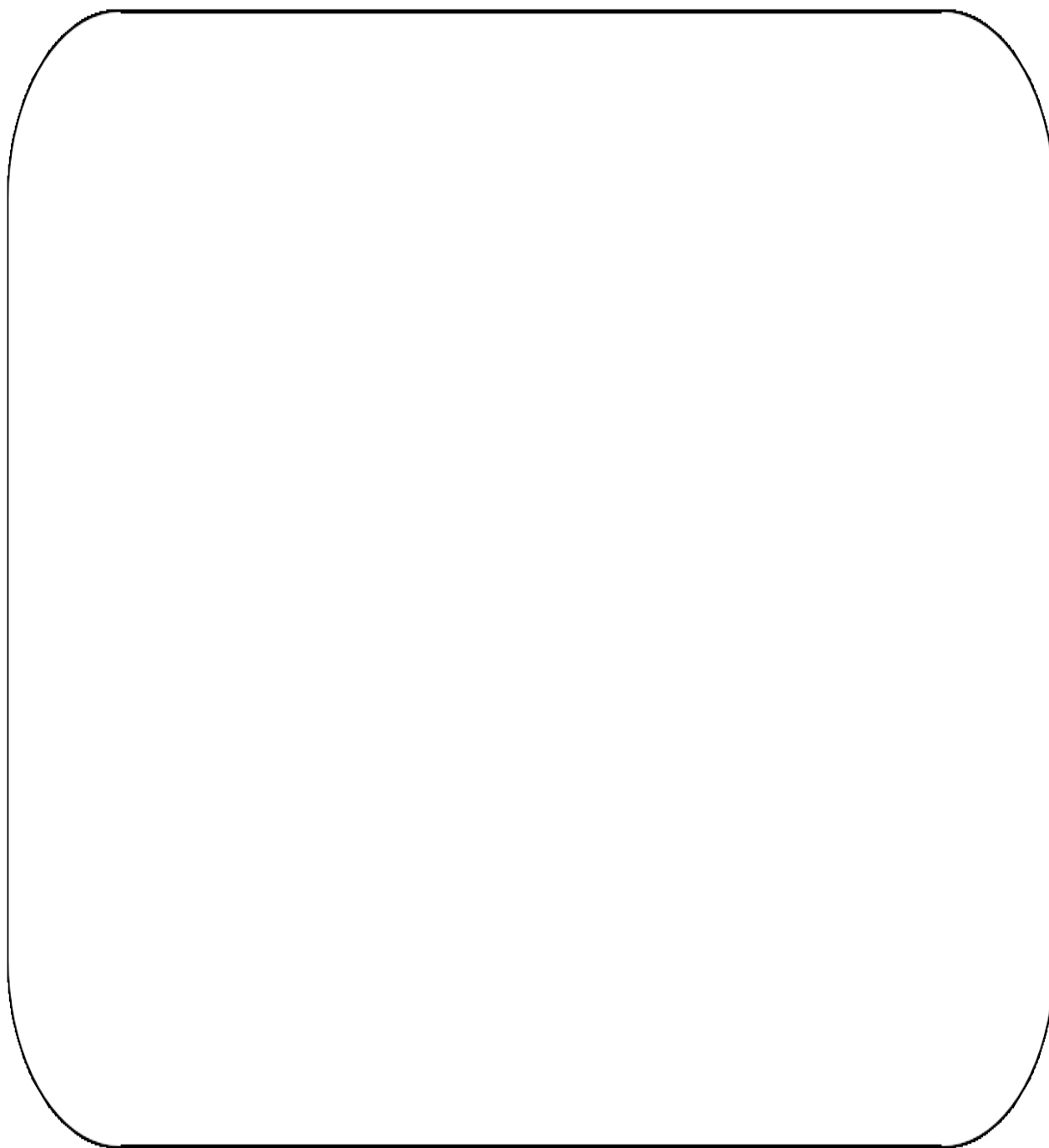
Напишите реакцию образование адренохрома (норадренохрома), вставьте пропущенное:

К 1 мл препарата прибавляют 5мл \_\_\_\_\_ буфера и 2 мл 0,1 М раствора \_\_\_\_\_, оставляют на 5 мин, прибавляют 3 мл 0,1 н  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Раствор сохраняет тёмно-красное окрашивание.

Адреналина гидротартрат окисляется до адренохрома при значениях рН: \_\_\_\_\_

Норадреналина гидротартрат окисляется 0,1 М р-ром йода до норадренохрома при рН: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



С какой целью добавляется натрия тиосульфат в ходе реакции?

---

**Определение удельного вращения адреналина гидротартрата:**

Точная навеска 0,5 г препарата растворяют в воде, содержащей 0,1 г бисульфита натрия (с какой целью добавляют данный реактив?)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

прибавляют раствор аммиака (обоснуйте выбор раствора аммиака?)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

...Выпавший осадок сушат, растворяют в 0,5 н растворе HCl и определяют удельное вращение, которое должно быть \_\_\_\_\_

Практическое значение данного показателя?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Реакция подлинности на тартраты:**

\_\_\_\_\_

**Другие показатели, определяемые для адреналина:**

**Температура плавления (с разложением?)**

Дать объяснение

**Удельное поглощение: Для каких целей используется данное свойство?**

**Прозрачность и цветность раствора:**

**Кислотность**

**Количественное определение**

Количественное определение субстанций адреналина гидротартрата, (норадреналина гидротартрата, изадрина гидрохлорида) по ФС проводят методом? \_\_\_\_\_

Растворитель: \_\_\_\_\_

Титрант: \_\_\_\_\_

Индикатор: \_\_\_\_\_

**Кислотно-основное титрование в неводной среде**  
**адреналина гидрохлорида**

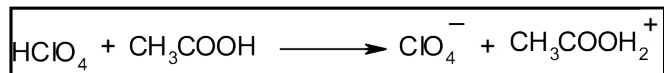
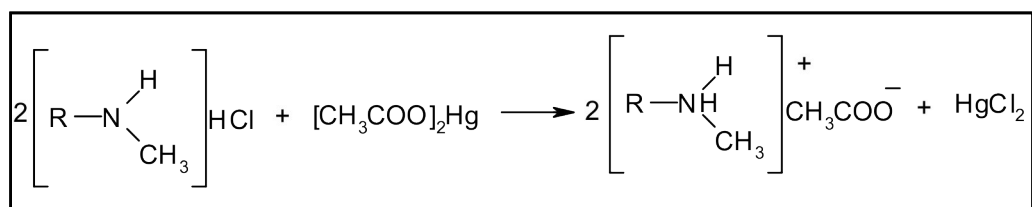
Точную навеску препарата растворяют для усиления основных свойств в

Затем титруют раствором 0,1 М  $\text{HClO}_4$ .

Индикатор – метиловый фиолетовый, титруют до голубовато-зелёного окрашивания.

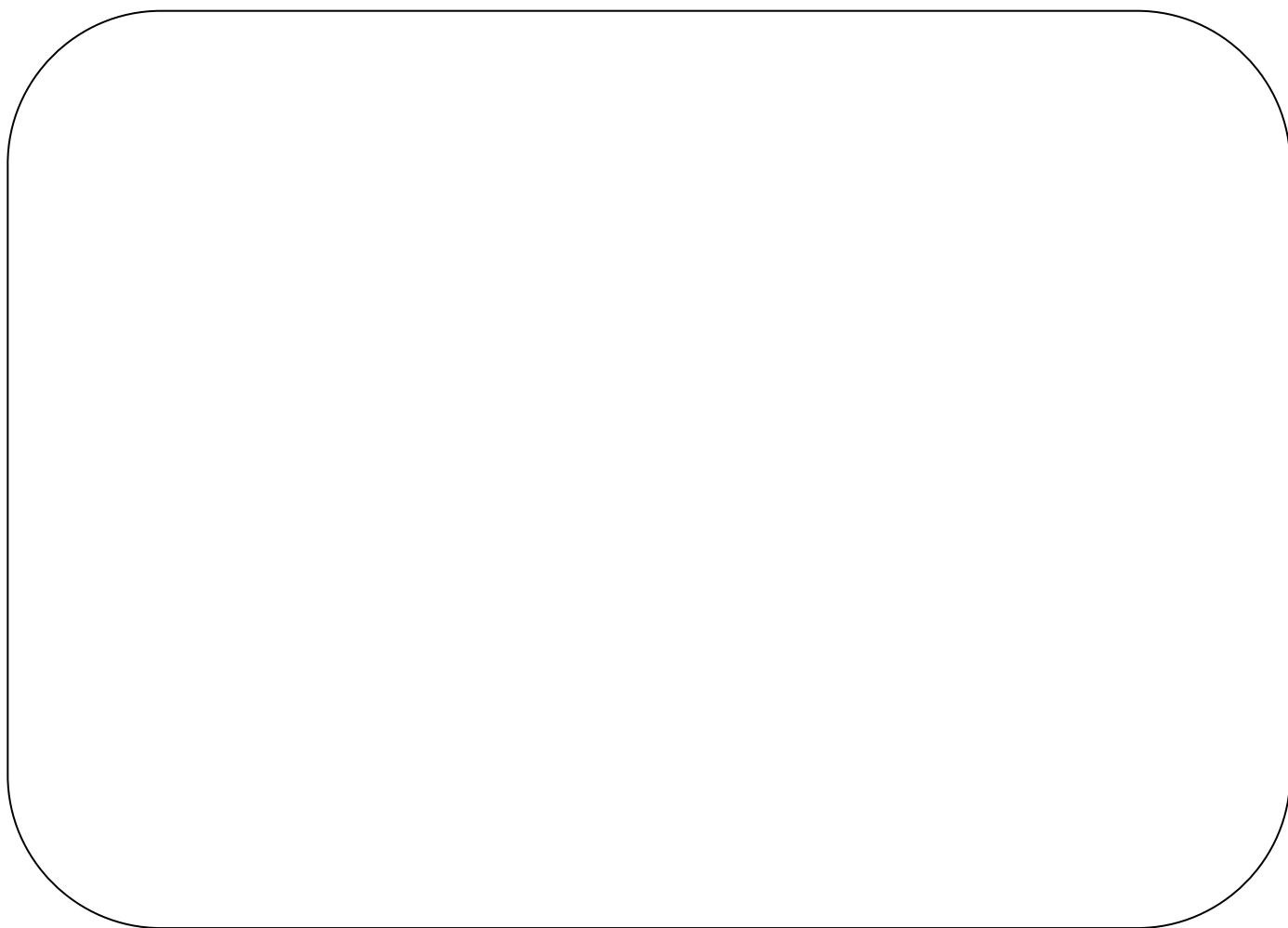
**PS: если препарат является солью галогенидов (хлористоводородной, бромоводородной, йодоводородной кислот), то вначале необходимо добавить**

так как \_\_\_\_\_



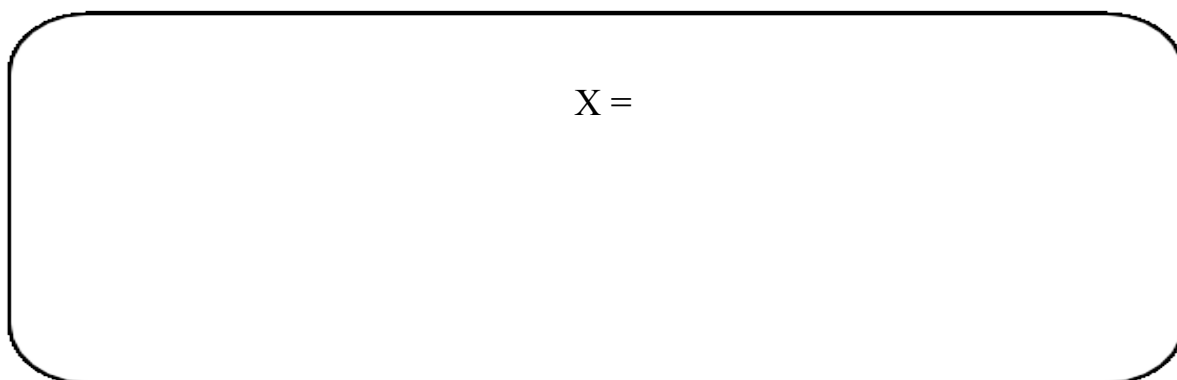
Продолжите реакцию титрования

Напишите количественное определение для изадрина гидрохлорида, используя уксусный ангидрид для связывания хлоридов:



Назовите методы количественного определения для инъекционных растворов адреналина гидротартрата (норадреналина гидротартрата).

Приведите расчётную формулу для СФМ:



$X =$

<b>Чистота</b>
----------------

<b>ПРЕПАРАТ</b>	<b>ПРИМЕСЬ</b>	<b>СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b>
<b>АДРЕНАЛИН</b>	АДРЕНАЛОН	
	НОРАДРЕНАЛИН	
<b>НОРАДРЕНАЛИН</b>	НОРАДРЕНАЛОН	

<b>Стабилизация лекарственных форм</b>	
<b>ПРЕПАРАТ</b>	<b>СТАБИЛИЗАЦИЯ</b>
<b>АДРЕНАЛИНА ГИДРОТАРТРАТ — раствор для инъекций</b>	
<b>НОРАДРЕНАЛИНА ГИДРОТАРТРАТ — РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ</b>	
<b>АДРЕНАЛИНА ГИДРОХЛОРИД— РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ</b>	<b><i>PS: НЕ СТЕРИЛИЗУЮТ ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ, готовят в асептических условиях</i></b>

Обоснуйте:

1) Необходимость стабилизации лекарственных форм

---

2) Почему нельзя стерилизовать АДРЕНАЛИНА ГИДРОХЛОРИД

---

---

## ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

**Ephedrini hydrochloridum.**

**Эфедрина гидрохлорид.**

Напишите структурную формулу:



Указать к какой форме стереоизомера  
относится препарат?

---

---

*\* В молекуле эфедрина имеется 2 смежных ассимитрических атома «С», поэтому он может существовать в виде диастереоизомеров: трео- и эритро-форм.*

**Dephedinum. Дэфедрин.**  
Написать структурную формулу:



Указать к какой форме стереоизомера относится дэфедрин? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

По каким показателям можно дифференцировать эфедрина гидрохлорид от дэфедрина?

- 1) \_\_\_\_\_
- 2) \_\_\_\_\_

При добавлении к соли эфедрина гидрохлорида раствора \_\_\_\_\_ выделяется основание эфедрина

Растворимо ли основание эфедрина в воде? Является ли это отличием от других алкалоидов?

---

---

---

**Окислительно-восстановительные свойства**

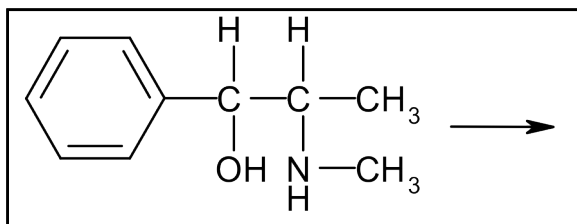
При окислении вторичного спиртового гидроксила образуется?

---

Какими испытаниями можно обнаружить данную группу, приведите схемы реакций:

**Чем объясняется лёгкая окисляемость эфедрина?**


Напишите реакцию окисления и гидраминного расщепления, рекомендуемую ГФ для подтверждения подлинности эфедрина.



### КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ЭФЕДРИНА

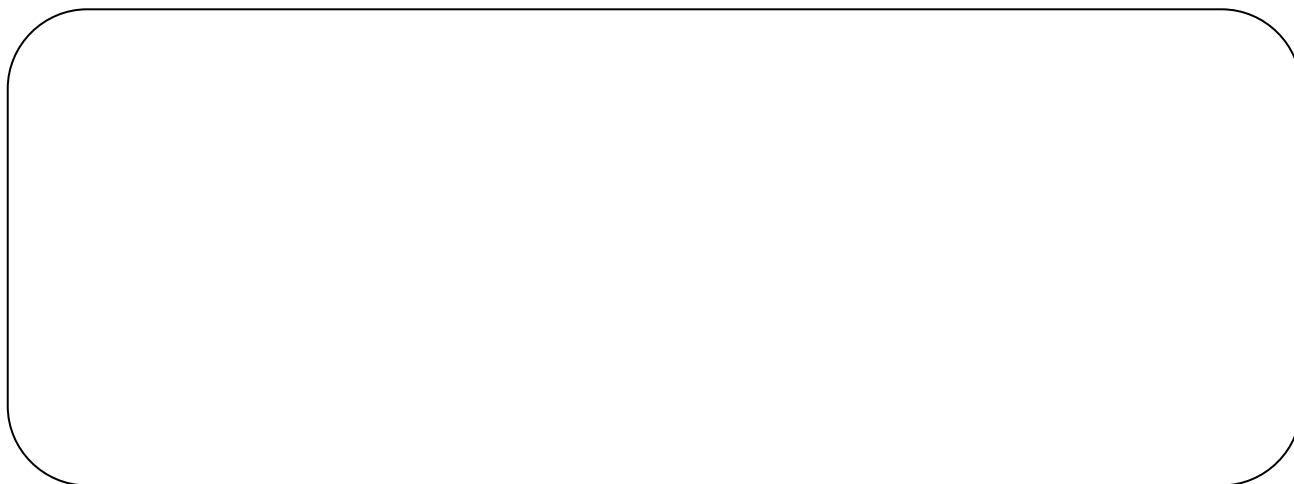


**Сравните кислотно-основные свойства эфедрина с производными**

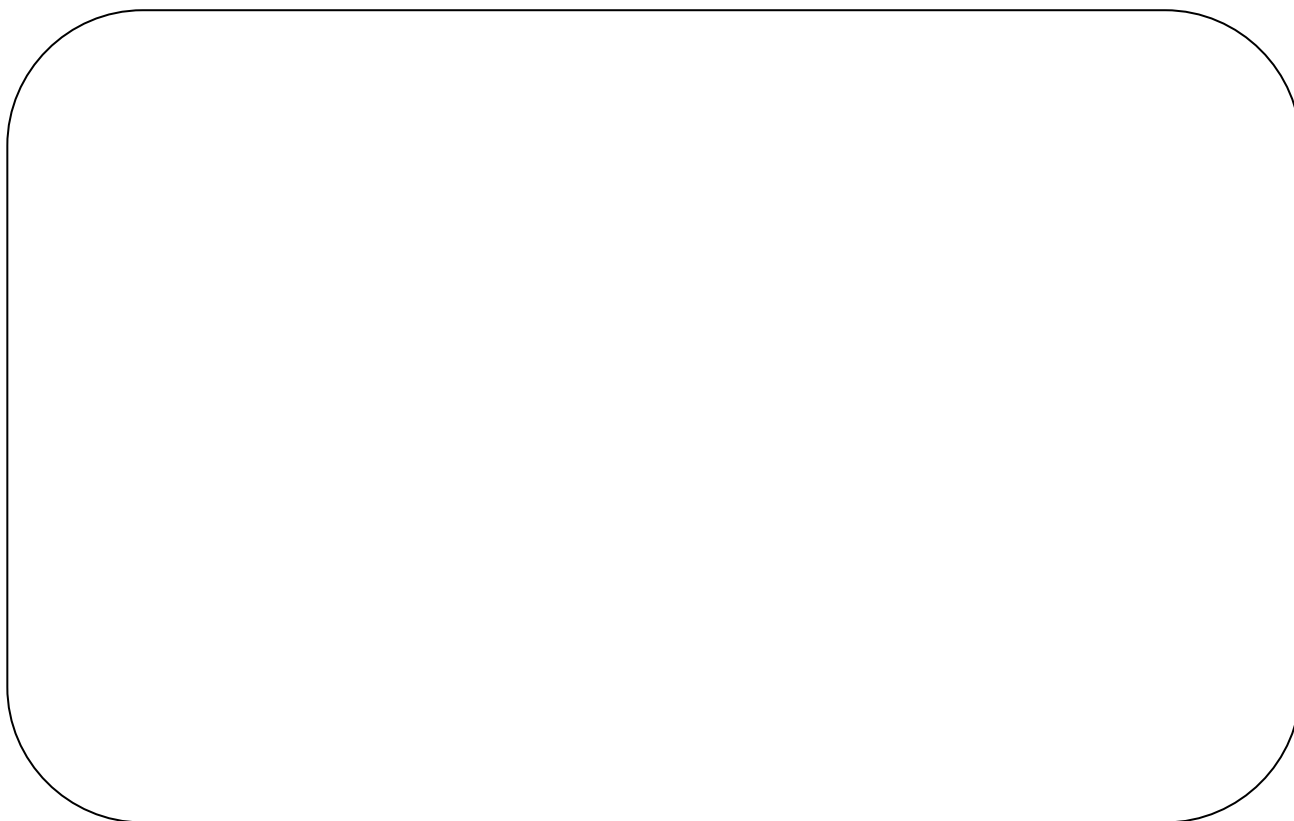
**оксифенилалкиламинов** (адреналином, норадреналином). Объясните чем обусловлено различие: \_\_\_\_\_

Эфедрин за счет \_\_\_\_\_ обладает слабо-кислотными свойствами и образует окрашенный комплекс с \_\_\_\_\_ в среде? \_\_\_\_\_

Напишите схему реакции и укажите окраску комплекса



Напишите уравнения реакций количественного определения эфедрина по ГФ.



Перечислить все возможные другие методы количественного определения.

1.

---

2.

---

3.

---

---

---

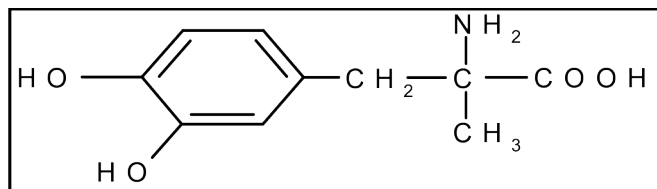
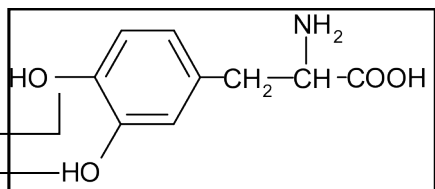
### ОКСИФЕНИЛАЛИФАТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ

**Methyldopum. Метилдофа.**

L-3-(3,4-дигидроксифенил)-2-метил-2-аминопропионовая кислота.

**Levodopum. Леводопа.**

L-3-(3',4'-диоксифенил)-2-аминопропионовая кислота.



Назвать группу и её свойства:

---

---

---

Назвать группу и её свойства:

---

---

---

Назвать группу и её свойства:

---

---

---

Таким образом, аминокислоты, учитывая кислотно-основные свойства являются?

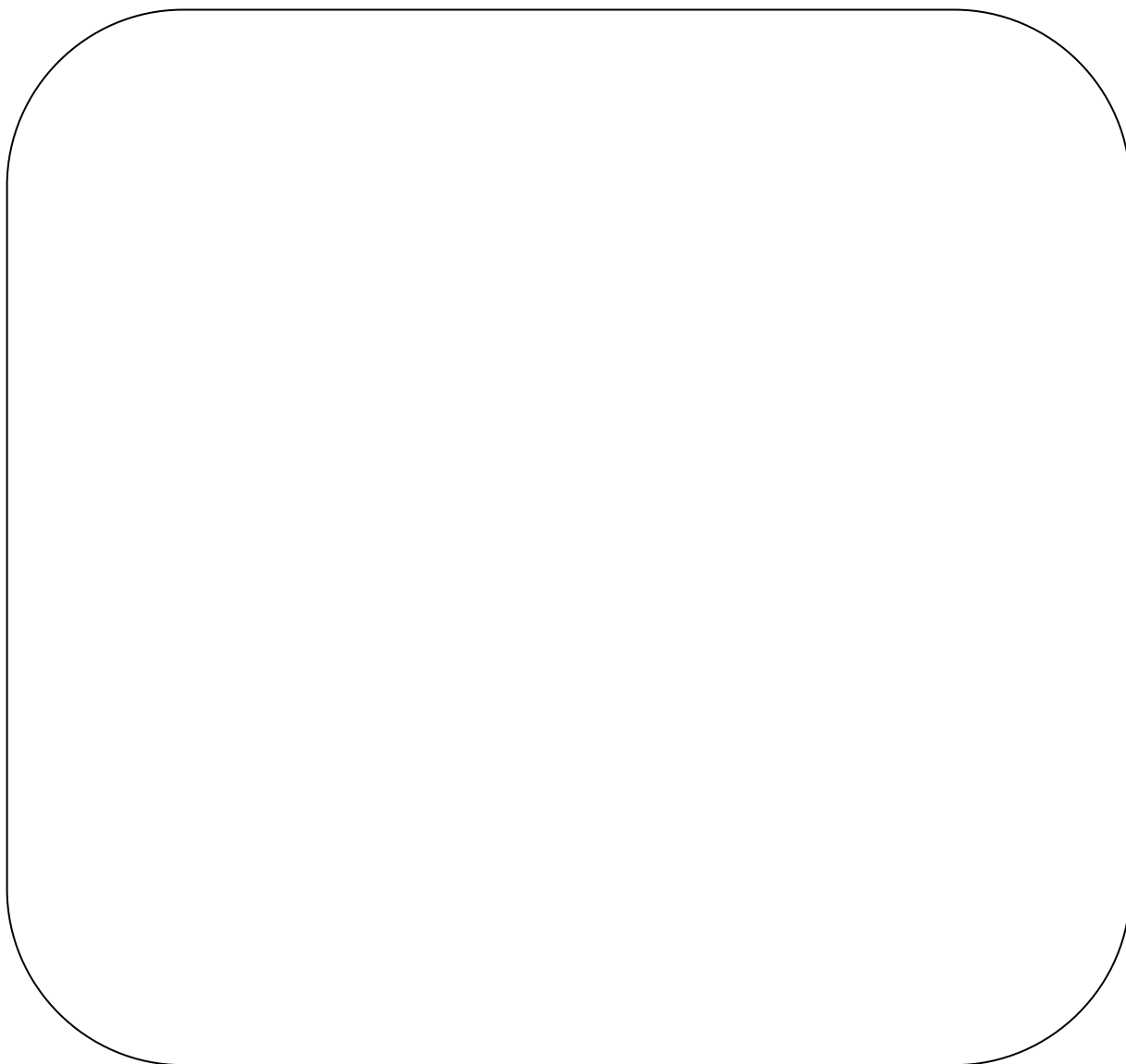
Растворимость их в воде?

Назовите общегрупповые реакции на аминокислоты

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

Напишите нингидриновую пробу на леводопу (метилдофу):

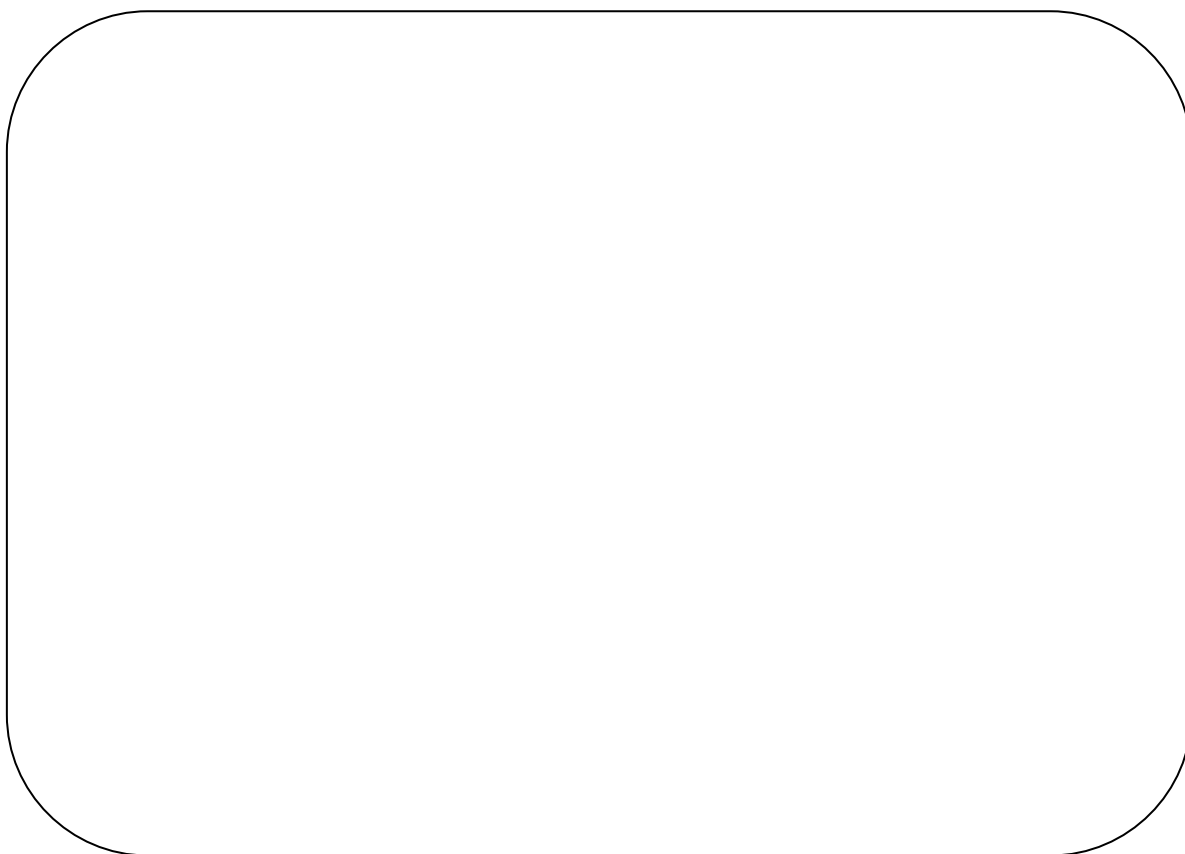


**Подлинность** препаратов по ФС проводят с применением ИК- и УФ-спектроскопии, а также по реакции замещения с 4-нитробензоилхлоридом, можно ли отличить продукты по окраске?

Реакция с 4-нитробензоилхлоридом, указать окраски для  
Леводопы \_\_\_\_\_  
Метилдофы \_\_\_\_\_

**Количественное определение** леводопы и метилдофы по ФС:

Метод \_\_\_\_\_  
Растворитель \_\_\_\_\_  
Титрант \_\_\_\_\_  
Индикатор \_\_\_\_\_



Перечислить дополнительные методы количественного определения:

---

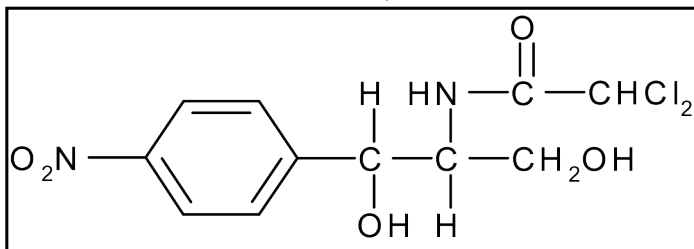
\_\_\_\_\_

Сравните физико-химические свойства левомицетина

Как лекарственное вещество применяется левовращающий D-трео-изомер. Синтомицин смесь D-(-)-трео- и L-(+)-трео-изомеров применяется как лекарство для наружного применения.

## ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

### Левомицетин



Описание \_\_\_\_\_

Растворимость \_\_\_\_\_

Применение \_\_\_\_\_

мицетина-субстанции и левомицетина  
в виде сложных эфиров (стеарата и сукцината)

Напишите структурные формулы:

Левомицетина стеарат:

Описание \_\_\_\_\_

Растворимость \_\_\_\_\_

Применение \_\_\_\_\_

Левомицетин сукцинат растворимый:

Описание \_\_\_\_\_

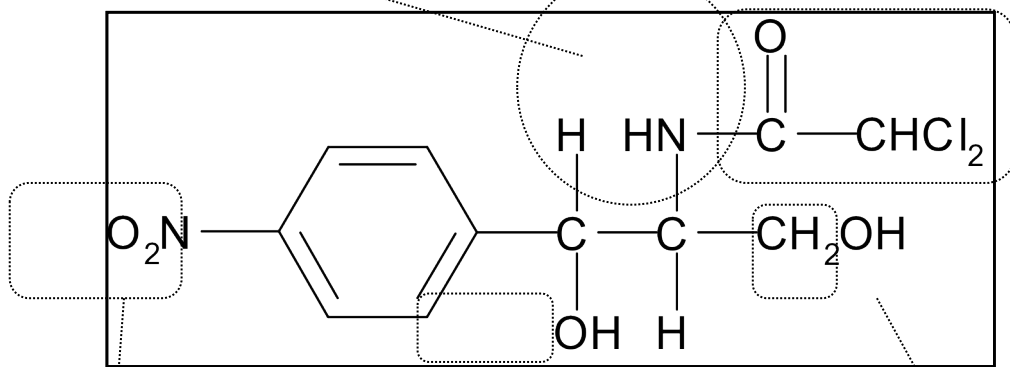
Растворимость \_\_\_\_\_

Применение \_\_\_\_\_

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕВОМИЦЕТИНА

Название группы \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Свойства \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

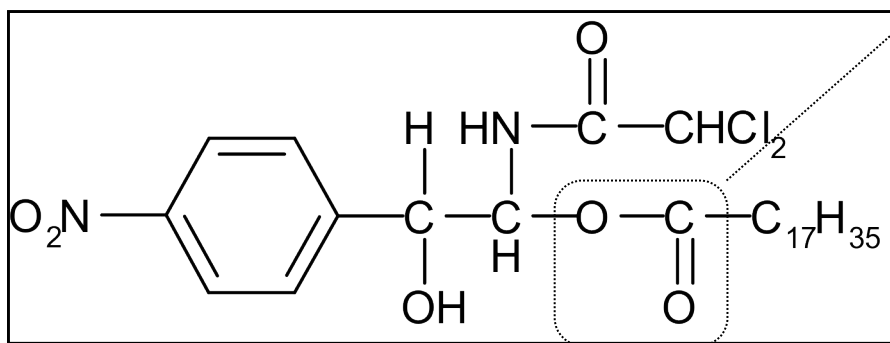
Название фрагмента \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Доказательство хлора \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



Название группы \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Свойства \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Название группы \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Свойства \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Название группы \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Свойства \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



Название группы \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Доказательство (назвать реакции) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Левомецетин обладает слабыми кислотными свойствами за счёт амидной группы и как α - аминоксирт, с солями меди образует окрашенный комплекс в среде? \_\_\_\_\_**

Образование комплекса с  $\text{CuSO}_4$

Окраска комплекса

Указать факторы, ускоряющие процессы окисления

Ароматическая нитрогруппа усиливает или уменьшает кислотные свойства левомецетина?

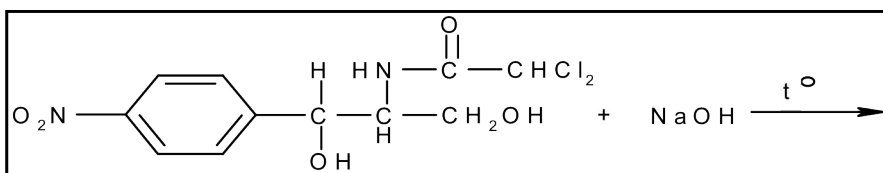
---

---

**Окислительно-восстановительные свойства левомецетина.**

Левомецетин легко окисляется одновременно происходит деструкция молекулы с диспропорционированием

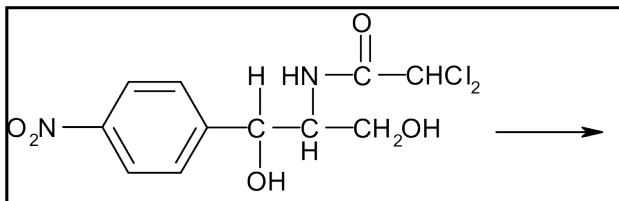
**Напишите реакцию - образование азобензойной кислоты:**



Окраска образовавшейся азобензойной кислоты \_\_\_\_\_

**Доказательство ароматической нитрогруппы – получение азокрасителя:**

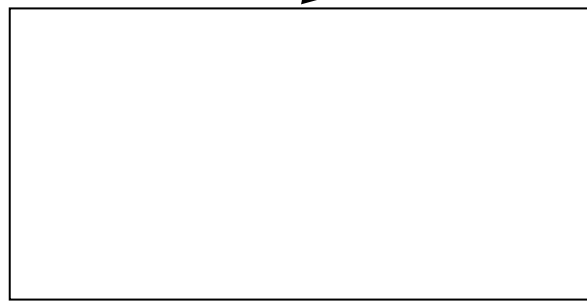
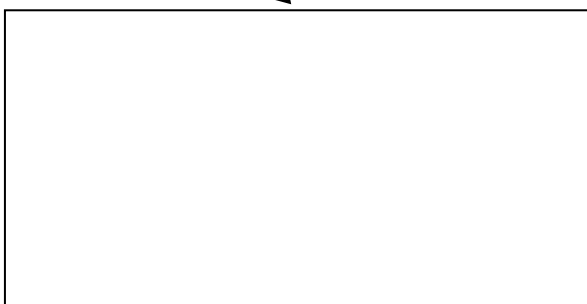
А) Восстановление нитрогруппы до первичной ароматической аминогруппы:



Б) Образование соли диазония:

В) Получение азокрасителя

**Практическое значение реакции получения азокрасителя по нитрогруппе левомицетина:**



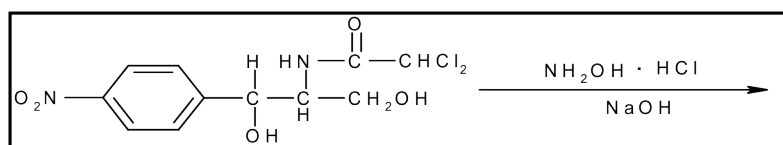
### Гидроксамовая проба на амидную группу:

2-ая стадия

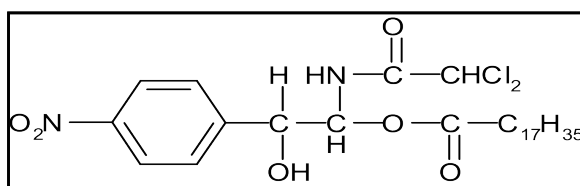
Среда?

1-ая стадия

Специфична ли гидроксамовая проба только для левомицетина?



### Гидроксамовая проба на сложноэфирную группу:



**Доказательство ковалентно-связанного хлора. Дегалогенирование  
можно проводить методами?**

---

---

**Напишите уравнение реакции на  $Cl^-$ , указать в какой кислоте  
корректно проводить реакцию и  
почему?** \_\_\_\_\_

---

**Напишите схему реакции подлинности на стеариновую кислоты  
в левомицетине стеарат**

**Как определяется остаток янтарной кислоты в левомицетине сукцинат?**

---

Назовите методы количественного определения левомицетина и его лекарственных форм, укажите среди них фармакопейные.

Тетрадь для самоподготовки СФХ

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Другие показатели:

Температура плавления: \_\_\_\_\_

Удельный показатель поглощения: \_\_\_\_\_

Удельное вращение: \_\_\_\_\_

### Количественное определение

Написать схему реакции нитритометрического титрования для левомицетина:

1-ая стадия:

Титрование 0,1 М  $\text{NaNO}_2$ .

Формула расчета титра:

Расчётная формула:

$$T =$$

$$X = \text{_____}$$

Способы определения точки эквивалентности в методе нитритометрии:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Напишите уравнение реакции с внешним индикатором:

\_\_\_\_\_

Условия проведения нитритометрического определения:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

**Йодированные производные арилаллифатических аминокислот**

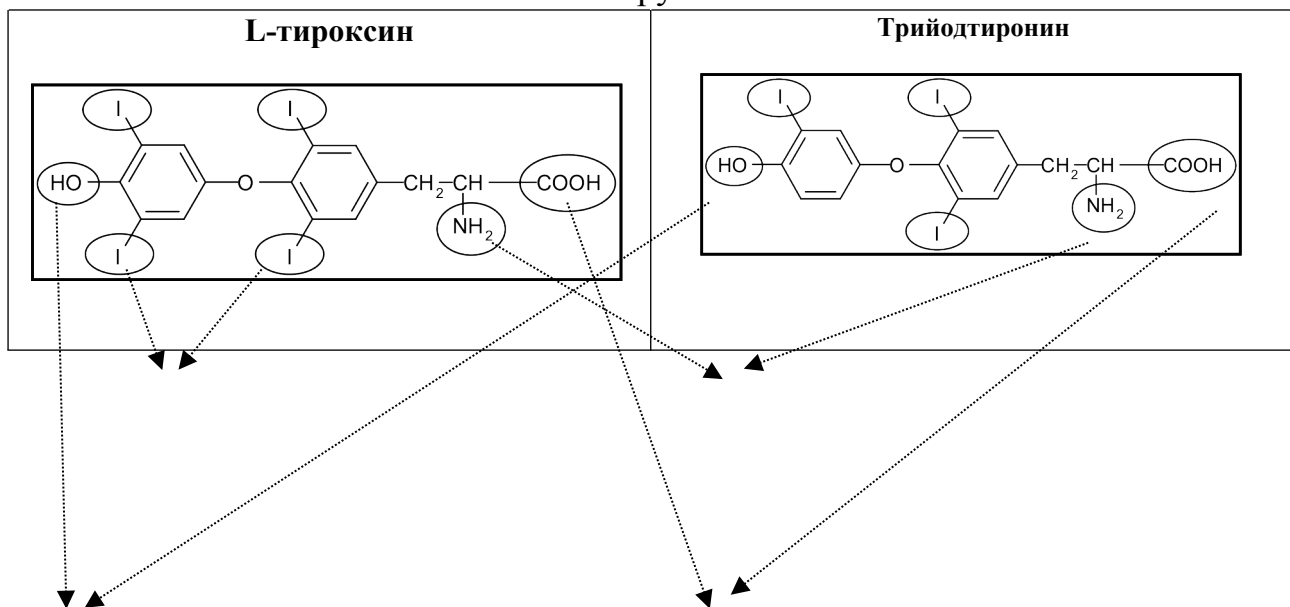
К этой группе относят препараты гормоны щитовидной железы, содержащих тироксин и трийодтиронин: тиреоидин (получаемый из высушенных обезжиренных щитовидных желез убойного скота), а также трийодтиронин, L-тироксин и другие.

**Тиреоидин**

Описание: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ Растворимость: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Содержание йода: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Назовите функциональные группы и химические свойства, обусловленные этими группами:



Тетрадь для самоподготовки СФХ

Связь галогена \_\_\_\_\_

Группа \_\_\_\_\_

Свойства: \_\_\_\_\_

Свойства: \_\_\_\_\_

Группа \_\_\_\_\_

Группа \_\_\_\_\_

Свойства: \_\_\_\_\_

Свойства: \_\_\_\_\_

Способы минерализации:

1

2.

3

Реакции подлинности на I- после минерализации:

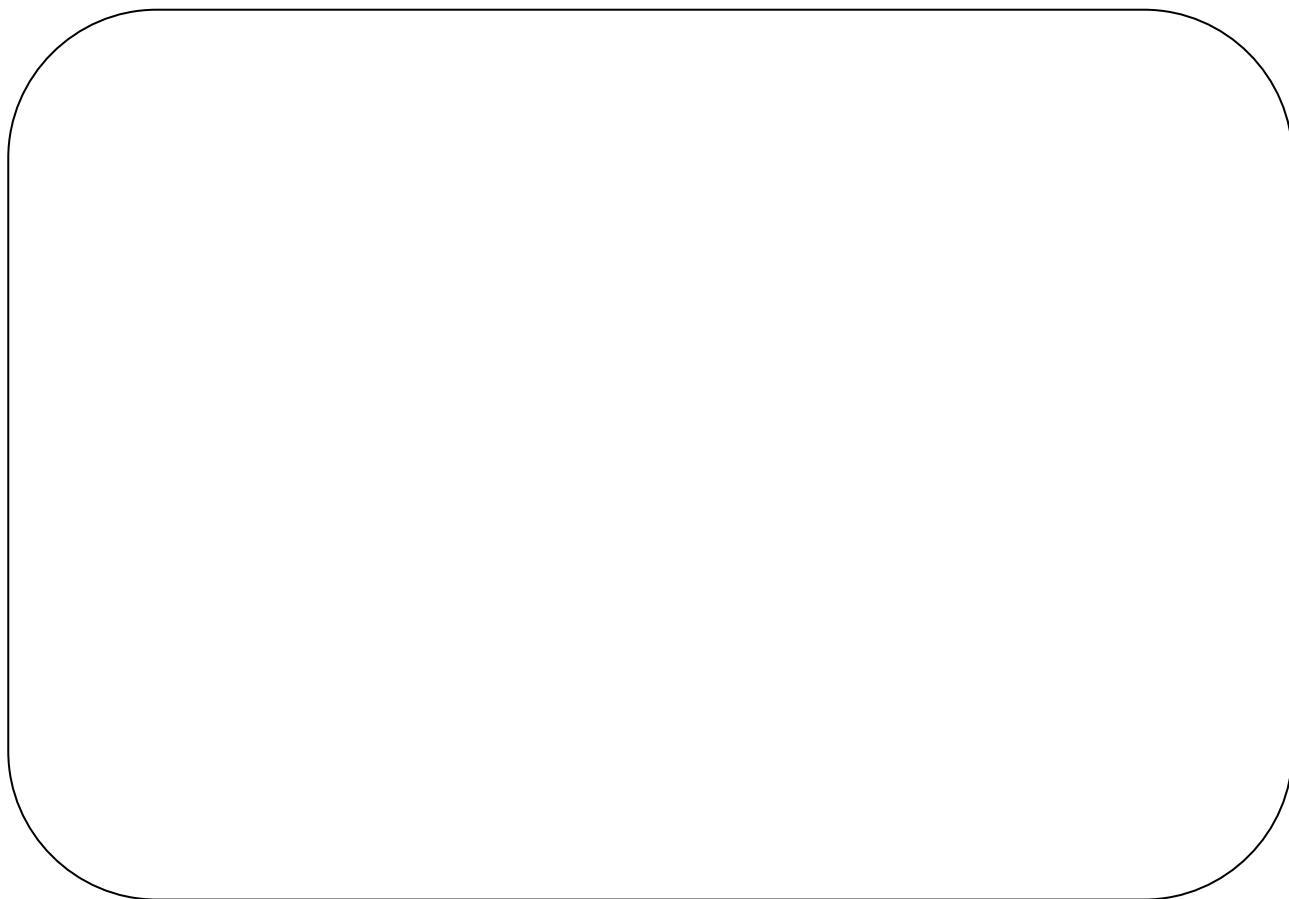
1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

Количественное определение тиреоидина после сжигания в колбе с кислородом:



Количественное определение при окислительной минерализации: Назовите титрованный раствор в обоих методах количественного определения?

\_\_\_\_\_



*Бензолсульфониламиды, производные бензолсульфохлорамида, производные сульфаниламида, производные амида хлорбензолсульфоновой, производные бензолсульфонилмочевины.*

**Классификация лекарственных веществ**  
**Напишите структурные формулы:**

**Производные бензолсульфохлорамида**

Хлорамин Б

Пантоцид

**Производные сульфаниламида**

Стрептоцид

Сульфацил-натрий

Сульфален

Фталазол

Сульфадиметоксин

Салазопиридазин

Ко-тримаксазол

Заполните таблицу:

Тетрадь для самоподготовки СФХ

<b>Название вещества</b>	<b>Лекарственные формы</b>	<b>Медицинское применение</b>
Хлорамин Б		
Пантоцид		
Стрептоцид		
Сульфацил-натрий		
Сульфален		
Фталазол		
Сульфадиметоксин		
Салазопиридазин		
Ко-тримоксазол		

2. В качестве антимикробных средств применяются соединения, имеющие следующее строение:

4-амино-N(3-метоксипирозин-4-ил) бензолсульфонамид

2[4(2-карбоксобензамид)-бензолсульфамидотиазол

4-амино-N(2,6-диметоксиимидин-4-ил) бензолсульфонамид

Приведите структурные формулы этих лекарственных веществ, их русские и латинские названия

3. Противодиабетическим действием обладают соединения:

2-[3-(4-толилсульфанилуридо)октагидроциклопента[с]пиррол

2-[[4-[2-[5-хлор-2-метоксибензил]амино]этил]фенил]сульфонил-3-циклогексимочевина

1-Циклогексил 3[[4-[[5-метилпирозин-2-ил]карбонил]амино]этил]фенилсульфонил мочевины

Приведите структурные формулы этих лекарственных веществ, их русские и латинские названия

**4. Кислотно-основные свойства лекарственных веществ и испытания для их подтверждения:**

4.1. Соотнесите растворимость ЛВ с их кислотно-основными свойствами, выделите в структуре ЛВ основные и кислотные центры. Результаты запишите в таблице:

Формула, название ЛВ	Растворимость
----------------------	---------------

Тетрадь для самоподготовки СФХ

	<b>вода, реакция среды</b>	<b>кислоты</b>	<b>щелочи</b>	<b>карбонаты</b>
Фталазол				
Сульфацил-натрий				
Букарбан				
Фуросемид				

4.2 Реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов. Результаты запишите в таблице:

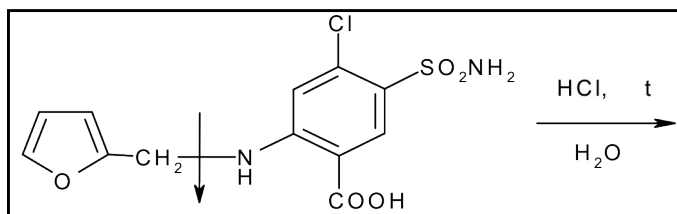
<b>Название ЛВ</b>	<b>Взаимодействие с CuSO<sub>4</sub></b>	<b>Взаимодействие с Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>
	<b>условия проведения реакции</b>	<b>условия проведения реакции</b>
Фталазол		
Норсульфазол		
Сульфален		

Тетрадь для самоподготовки СФХ

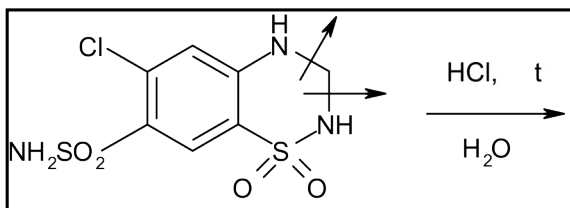
Сульфадиметоксин		
Сульфацил-натрий		

5. Напишите схемы реакций гидролитического расщепления, назовите продукты гидролиза и подтвердите их соответствующими реакциями:

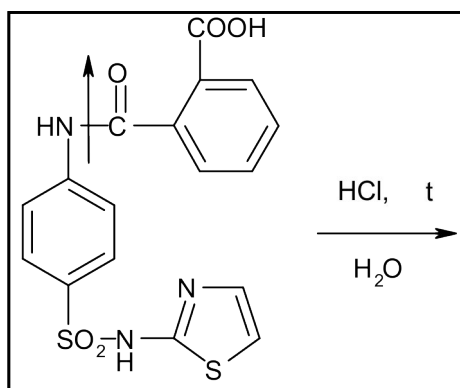
Фуросемид



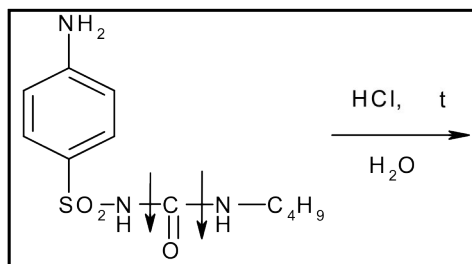
Дихлотиазид



Фгалазол



Букарбан



6. Доказательство сульфамидной серы

Стрептоцид

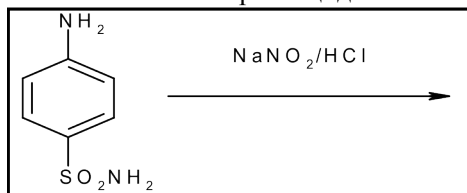
**Производные сульфаниламида**

Химические превращения, обусловленные первичной ароматической аминогруппой

1. Реакция диазотирования и азосочетания

Образование соли диазония происходит в \_\_\_\_\_ среде.  
Азосочетание с фенолами в \_\_\_\_\_ среде (рН \_\_\_\_\_),  
для образования азокрасителя в виде осадка необходимы условия:

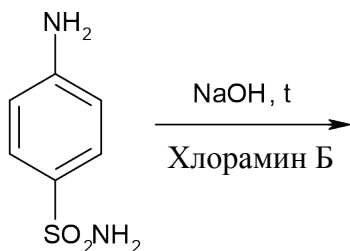
Стрептоцид



## 2. Окисление

- Реакция образования индофенола

### Стрептоцид



- Взаимодействие с пероксидом водорода и хлоридом железа(III)

### Стрептоцид

- Пирролиз

Способность сульфаниламидов к окислению применяется при пирролизе, в результате которого образуются окрашенные плавы и газообразные продукты, по которым можно идентифицировать лекарственное вещество.

Лекарственное вещество	Цвет плава и сопутствующие продукты при пирролизе
стрептоцид	
норсульфазол	
сульгин	

## Методы количественного определения

### 1. НИТРИТОМЕТРИЯ

Нитритометрия применяется для количественно определения лекарственных веществ, содержащих

#### Условия проведения анализа

. Способы установления точки эквивалентности \_\_\_\_\_

---

---

Стрептоцид

### 2. КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ ТИТРОВАНИЕ В НЕВОДНОЙ СРЕДЕ

Фталазол

Стрептоцид

### 3. БРОМАТОМЕТРИЯ

Стрептоцид

4. ФЭК (по реакции диазотирования и азосочетания с N-(1-нафтил)-этилен-диамина дигидрохлорид)

Стрептоцид

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРИМЕСИ

Название ЛВ	Примесь	Определение, нормы
Сульфацил-натрия		
Фталазол		
Фуросемид		

**ТЕМА 4**  
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ**  
**ГЕТЕРОЦИКЛОВ. ФУРАНЫ И БЕНЗОПИРАНЫ.**

**Классификация лекарственных веществ**

*ЛС на основе кислородсодержащих гетероциклов, производные фурана, производные бензопирана*

1. Напишите структурные формулы:

**Производные фурана**

Амиодарон

Гризеофульвин

Фурацилин

Фуразолидон

Фурадонин

Фурагин

**Производные бензопирана**

**Кумарины и их производные**

Неодикумарин

Фепромарон

Синкумар

**Хромановые соединения. Производные бензо-гамма-пирона**

Токоферола ацетат

Натрия кромогликат

**Фенилхромановые соединения** .....

Рутин

Кверцетин

**Производные индана**

Фенилин

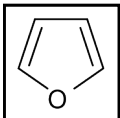
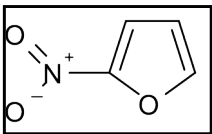
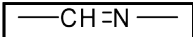
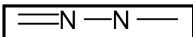
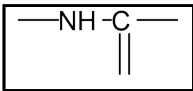
Заполните таблицу:

<b>Название вещества</b>	<b>Лекарственные формы</b>	<b>Медицинское применение</b>
Фурацилин		
Фурадонин		
Фуразолидон		
Этилбискумацетат		
Фепромарон		
Аценокумарол		
Токоферола ацетат		
Рутозид		
Фурагин		

**Функциональный анализ производных 5-нитрофуранов**

Заполните таблицу:

Фрагменты химической структуры, обуславливающие характерные свойства лекарственных веществ:

Названия препаратов		Пример: 1. Фурациллин 5-нитрофурурола- семикарбазон	2. Фурадонин	3. Фуразолидон
Характер гетероцикла	Фуран	 Реакции Se		
Функциональные группы и связи	Нитро-группа	 Сильный электроно-акцептор, усиливает кислотные свойства		
	Азотиновая связь	 Гидролитическое разложение		
	Гидразиновая группа	 восстанавливающая способность		
	Амидная группа	 кислотные свойства, гидролиз		

**Кислотно-основные свойства лекарственных веществ и испытания  
для их подтверждения:**

**1. Растворение в щелочи**

Напишите реакцию взаимодействия *фурацилина* с разбавленным раствором щелочи:

Напишите реакцию взаимодействия *фурацилина* с концентрированным раствором щелочи:

Значение реакции со щелочью:

1. \_\_\_\_\_

-

---

2. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**2. Комплексообразование с солями тяжелых металлов (меди, серебра,  
кобальта)**

Напишите реакцию взаимодействия *фурацилина* с раствором соли меди:

С какой целью в данной реакции используется раствор щелочи?

---

---

---

Имеет ли значение ее количество и концентрация?

---

---

---

### Гидролитическое расщепление:

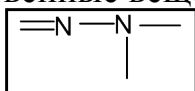
Данное свойство связано с присутствием в структуре 5-нитрофуранов

---

\_\_\_\_\_связей. Выделите перечисленные связи в молекуле фурацилина и напишите его гидролитическое разложение в кислой и щелочной среде при нагревании.

**Окислительно - восстановительные свойства:**

Лекарственные вещества рассматриваемой группы содержат в молекуле



гидразиновую

группу, обладающую восстановительными свойствами.

Напишите броматометрическое и йодометрическое определение фурацилина.  
(напишите реакции, расчетные формулы, укажите фактор эквивалентности, укажите фармакопейный метод)

Метод броматометрии

Метод йодометрии

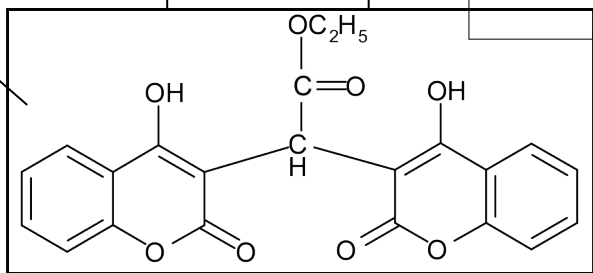
## Функциональный анализ производных бензопирана

Проведите функциональный анализ *неодикумарина*, *токоферола ацетата* и *рутина*.

### Неодикумарин

Название группы \_\_\_\_\_  
 Свойства (реакции) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

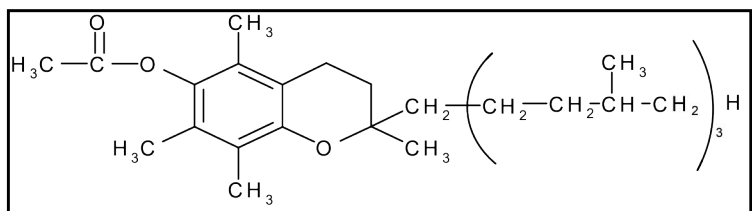
Название группы \_\_\_\_\_  
 Свойства (реакции) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



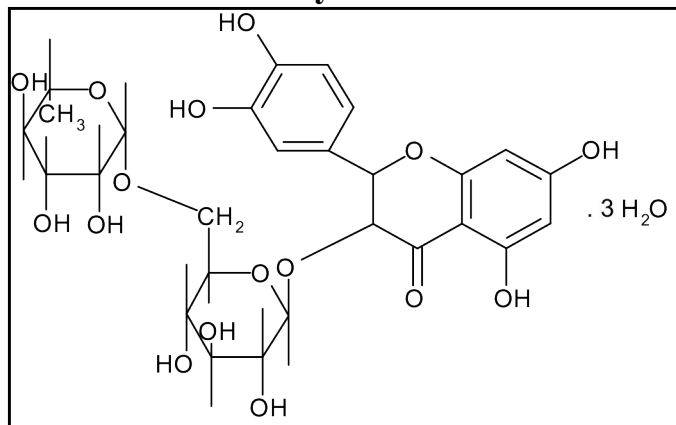
\_\_\_\_\_

Название группы \_\_\_\_\_  
 Свойства (реакции) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### Токоферола ацетат

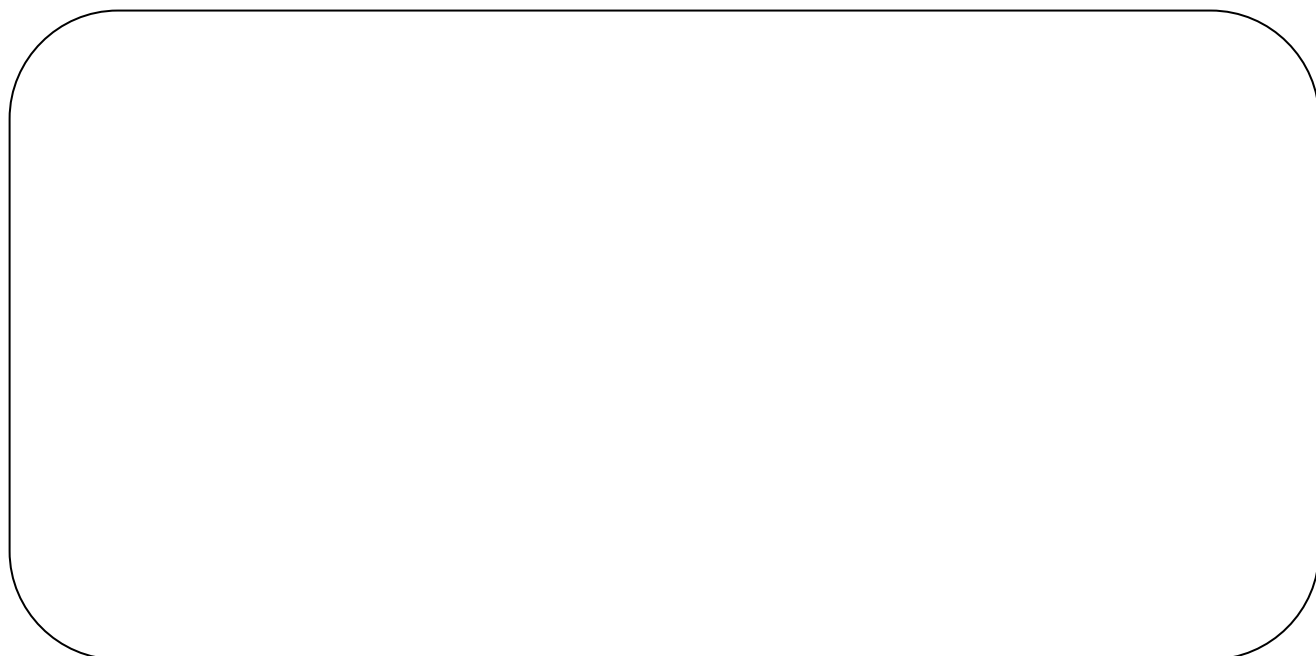


### Рутин



На основании химической структуры неодикумарина объясните возможность его взаимодействия со щелочью в разных типах реакций.

Приведите примеры применения этих реакций в анализе неодикумарина, написав их химизм.





На основании строения и химических свойств неодикумарина, рутина, токоферола ацетата объясните возможность их взаимодействия с раствором хлорида железа (III) в разных типах реакций. Напишите химизм.

Неодикумарин

Рутин

Токоферола ацетат

Какие из лекарственных средств группы бензопирана могут дать гидроксамовую реакцию?

Напишите уравнение химических реакций и укажите условия ее проведения.

Напишите реакции подтверждающие наличие углеводного фрагмента в молекуле рутина. Напишите реакцию являющуюся обязательным предварительным этапом при анализе углеводного фрагмента.



Количественное определение Неодикумарина. Напишите химизм, условия проведения реакций и необходимые расчетные формулы.

Алкалиметрия

Кислотно-основное титрование в неводной среде

Ацелирование

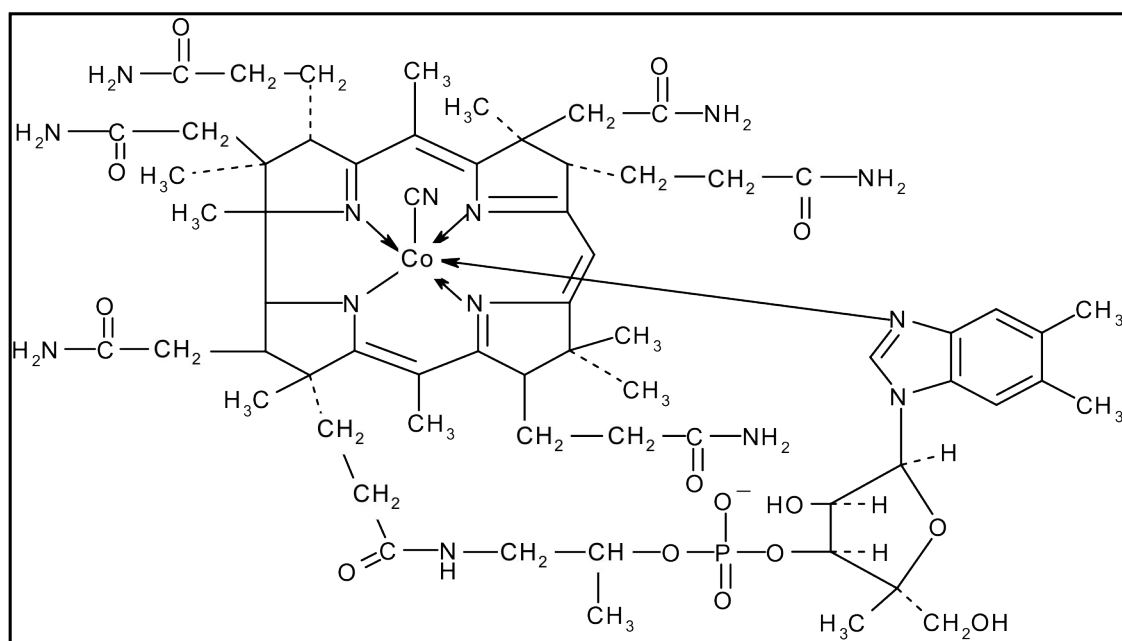
**ТЕМА 5**  
**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПЯТИЧЛЕННЫХ**  
**ГЕТЕРОЦИКЛОВ:**  
**ПИРРОЛА, ПИРАЗОЛА, ИМИДАЗОЛА, ИНДОЛА**

Пиррол	Пиразол	Имидазол	Индол
--------	---------	----------	-------

**Производные пиррола**

**Задание 1.** Выделите в структуре витамина В<sub>12</sub> нуклеиновое основание (5,6-диметилбензимидазол), углеводный фрагмент (рибоза), остаток фосфорной кислоты, а также пирролиновые и пирролидиновые циклы. Пронумеруйте циклы в системе.

Укажите название составных частей, в которые входят указанные фрагменты. Выделите их на рисунке.



**Вопросы**

1. Какими связями в этой системе связан атом кобальта с гетероатомами азота корриновой системы? Укажите их на рисунке.
2. Какая связь атома кобальта с остатком фосфорной кислоты?

Ответ: \_\_\_\_\_

**Задание 2.** Заполните таблицу:

Свойства вещества	Цианокобаламин (витамин В <sub>12</sub> )
Внешний вид	
Растворимость в воде	
Растворимость в органических растворителях	
Поглощение в УФ-спектре	<p>Укажите и обоснуйте полосы поглощения</p> <p style="text-align: center;">нм обусловлено</p> <p style="text-align: center;">нм</p> <p style="text-align: center;">нм</p> <p>Какое значение имеет способность поглощать в УФ-и видимой областях спектра для оценки качества лекарственного вещества?</p> <p style="text-align: center;">Ответ:</p>

**Задание 3.** Напишите методики и химические реакции, лежащие в основе определения кобальта и цианогруппы:

Методика определения кобальта:

Реакции на кобальт:

Методика определения цианогруппы:

### Производные пиразола

Напишите структурные формулы:

Анальгин

Антипирин

Амидопирин

Бутадион

**Задание 4.** Охарактеризуйте **физико-химические свойства** производных пиразола, заполнив таблицу:

<b>Название ЛВ</b>	<b>Внешний вид ЛВ</b>	<b>Растворимость в воде (обоснование растворимости)</b>	<b>Лекарственные формы</b>
Анальгин			
Антипирин			
Амидопирин			
Бугадион			

**Вопрос**

Характерно ли для производных пиразолона поглощение в ИК- и в УФ-областях спектра? Укажите значение этого свойства для оценки качества данных лекарственных веществ.

Ответ: \_\_\_\_\_

**Задание 5.** Охарактеризуйте **кислотно-основные свойства** производных пиразола, заполнив пропуски:

Производные пиразола являются слабыми/сильными \_\_\_\_\_ органическими  
основаниями/кислотами \_\_\_\_\_

Гетероатом азота в положении 1 практически не проявляет \_\_\_\_\_ основных/кислотных  
\_\_\_\_\_ свойств.

**АНТИПИРИН** благодаря способности образовывать цвиттер-ион способен давать комплексную соль с хлоридом железа (III). Напишите химическую реакцию:

**АМИДОПИРИН** имеет наиболее выраженные основные свойства за счет диметиламиногруппы при С-4. Водные растворы его имеют слабощелочную среду (рН 7-7,8). Как основание, амидопирин проявляет себя в реакциях с кислотами, что используется при его количественном определении методом нейтрализации в водной и неводной среде. Напишите химическую реакцию взаимодействия амидопирина с HCl

**АНАЛЬГИН** представляет собой натриевую соль замещенной кислоты нейтрального характера, способную вступать в реакции обмена. Так, при действии раствора серебра нитрата можно получить белый осадок серебряной соли анальгина, окраска осадка быстро темнеет.

Напишите химическую реакцию взаимодействия анальгина с  $\text{AgNO}_3$  по стадиям.

### БУТАДИОН.

Чем обусловлены кислотные свойства данного соединения?

Ответ: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Напишите химические реакции взаимодействия бутадиона с NaOH и CuSO<sub>4</sub>:**

Как азотсодержащие соединения основного характера, производные пиразола способны вступать реакции комплексообразования с общеалкалоидными осадительными реактивами. При проведении данных реакций необходимо учитывать возможность окисления препаратов, обладающих сильными восстановительным свойствами.

Укажите особенности при проведении реакций с реактивом Люголя для антипирин и анальгина:

Антипирин

Анальгин

**Задание 6.** Охарактеризуйте окислительно-восстановительные свойства производных пиразола, ответив на вопросы:

1. Чем обусловлены восстановительные свойства АНАЛЬГИНА?

Ответ: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Укажите значение этих свойств при анализе и хранении.

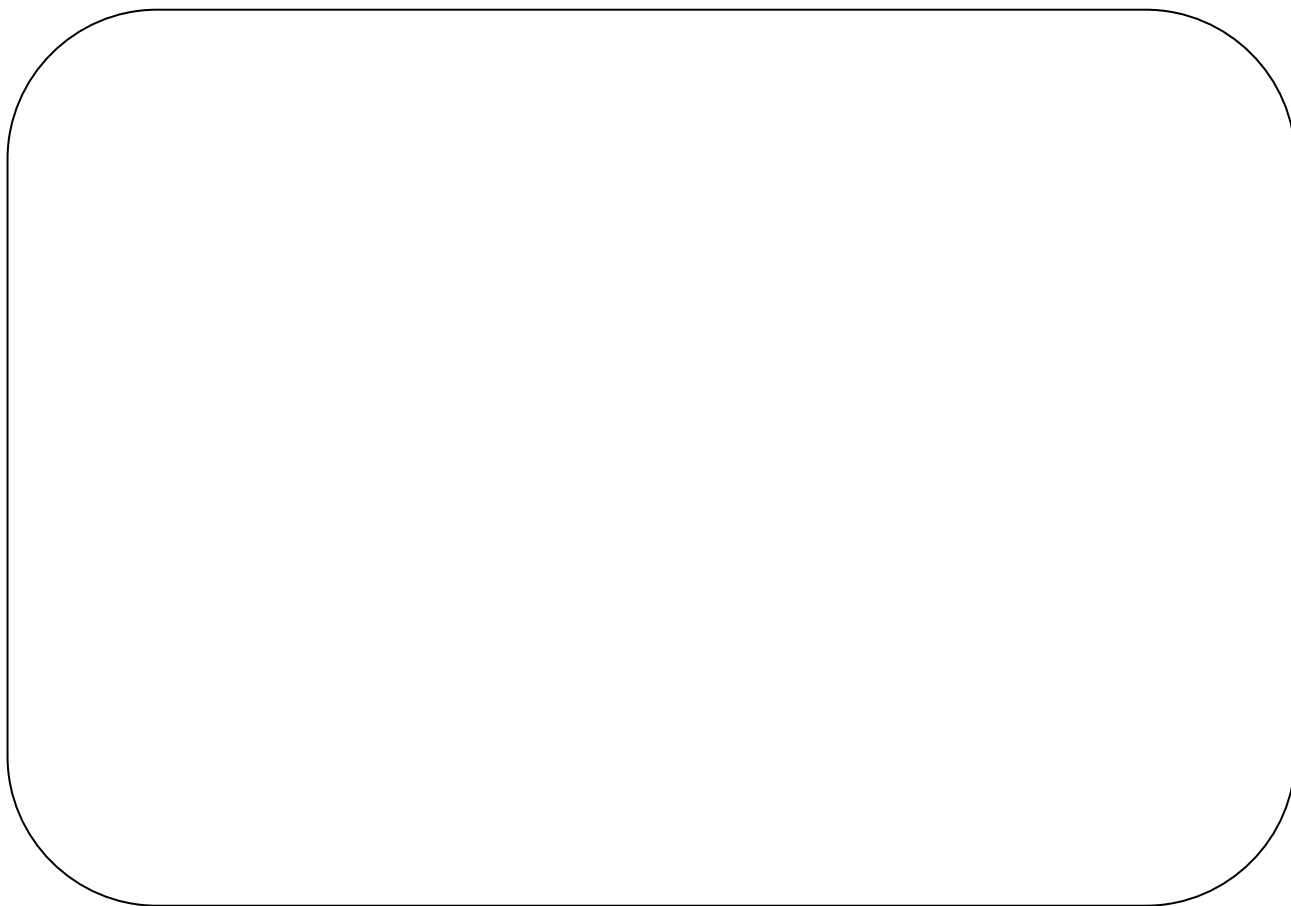
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

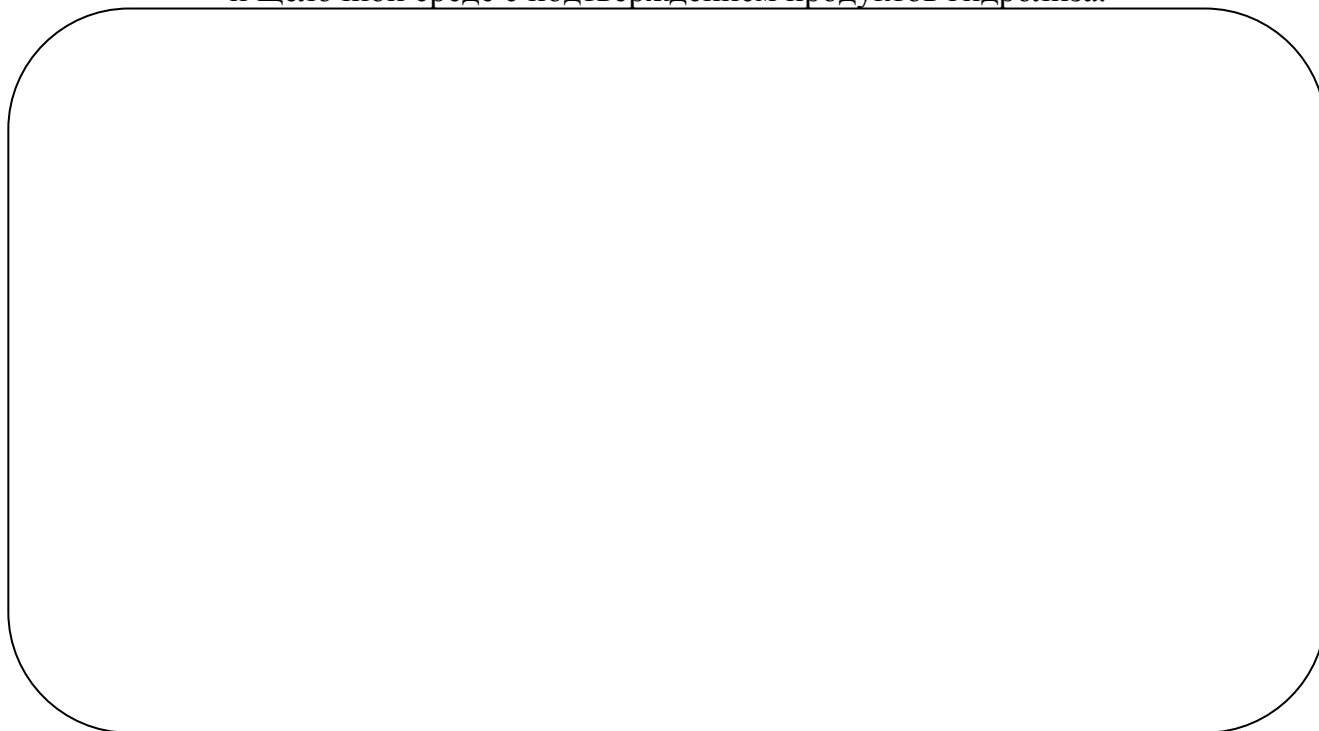
**АНТИПИРИН** практически не обладает восстановительными свойствами вследствие образования бетаиновой структуры. **БУТАДИОН**, как производное полностью гидрированной системы, также устойчив к окислению. Напишите реакцию окисления бутадиона в жестких условиях: крист.  $\text{NaNO}_2$  в  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .



**Задание 7.** Обоснуйте способность **АНТИПИРИНА** к реакциям электрофильного замещения. Приведите примеры реакций с иодом и натрия нитритом в кислой среде



**Задание 8.** Приведите реакции гидролитического расщепления **АНАЛЬГИНА** в кислой и щелочной среде с подтверждением продуктов гидролиза.



**Задание 9**

Напишите химические реакции, лежащие в основе количественного определения йодометрическим методом **АНТИПИРИНА** и **АНАЛЬГИНА**

Йодометрическое определение антипирина:

Йодометрическое определение анальгина:

**Задание 10.** Напишите химические реакции, лежащие в основе количественного определения методом алкалиметрии **БУТАДИОНА:**

### Производные имидазола

Заполните таблицу:

Название, структурная формула ЛВ	Внешний вид ЛВ	Растворимость в воде	Лекарственные формы	Медицинское применение
Пилокарпина гидрохлорид				
Дибазол				
Клофелин				
Метронидазол				

**Задание 11.** Охарактеризуйте кислотно-основные свойства производных имидазола, заполнив пропуски:

Производные имидазола

являются кислотами/основаниями \_\_\_\_\_.

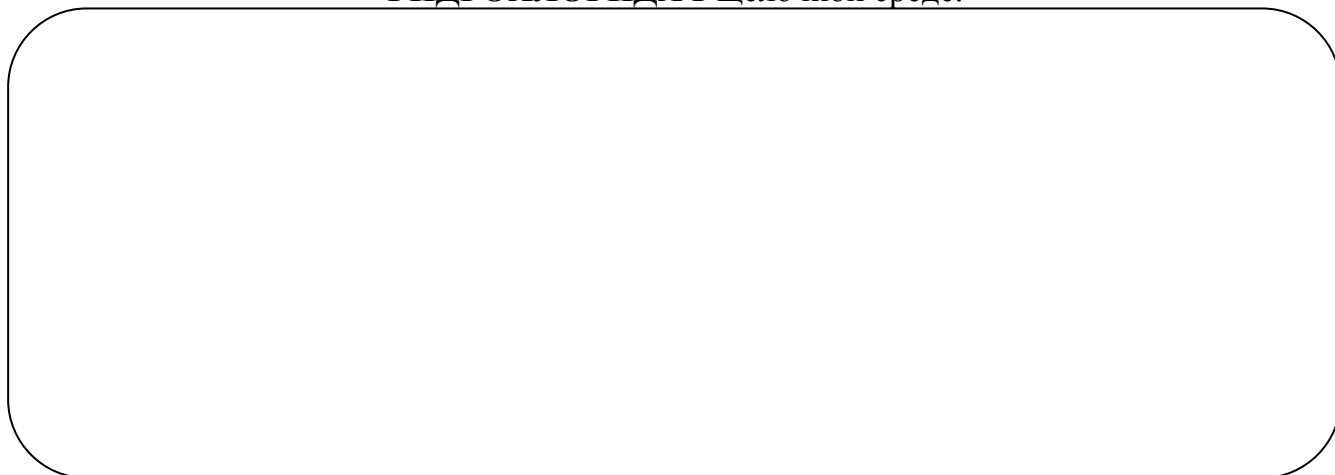
За счет \_\_\_\_\_ свойств ЛВ данной группы образуют с общеалкалоидными реактивами нерастворимые комплексные соли. Основные общеалкалоидные реактивы:

\_\_\_\_\_

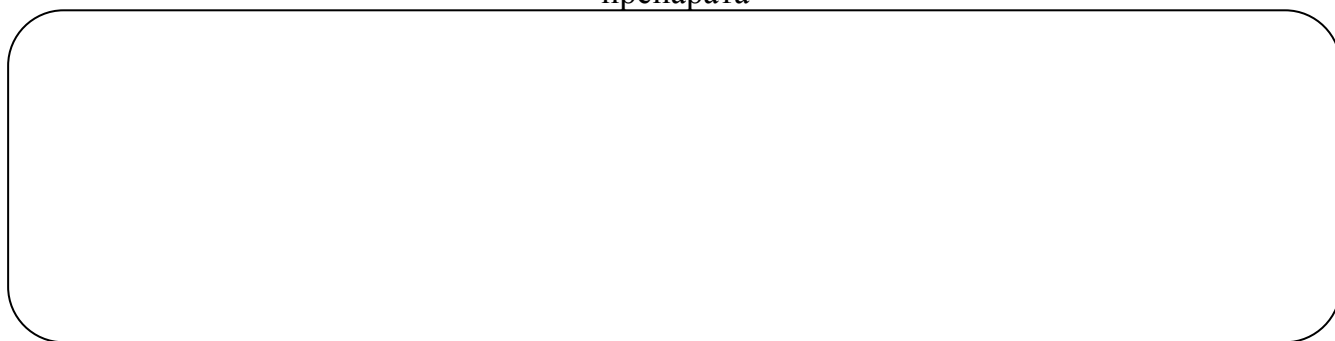
\_\_\_\_\_ Укажите для какого препарата реакция с реактивом Люголя является специфической \_\_\_\_\_

ДИБАЗОЛ и КЛОФЕЛИН имеют \_\_\_\_\_ центр, за счет чего могут образовывать соли с \_\_\_\_\_.

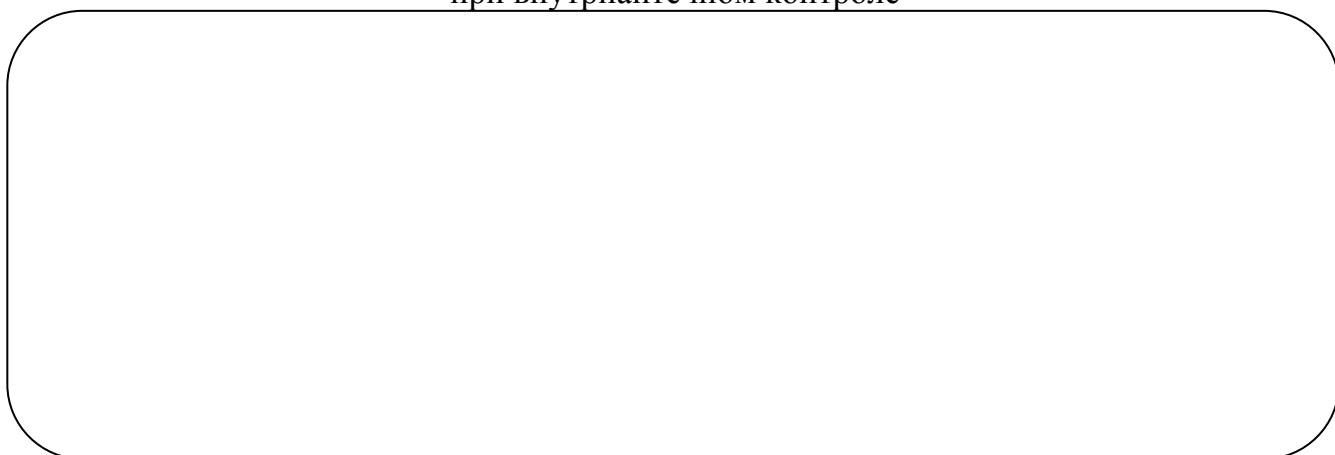
**Задание 12.** Приведите реакции гидролитического расщепления **ПИЛОКАРПИНА ГИДРОХЛОРИДА** в щелочной среде.



**Задание 13.** Охарактеризуйте устойчивость пилокарпина гидрохлорида при хранении препарата



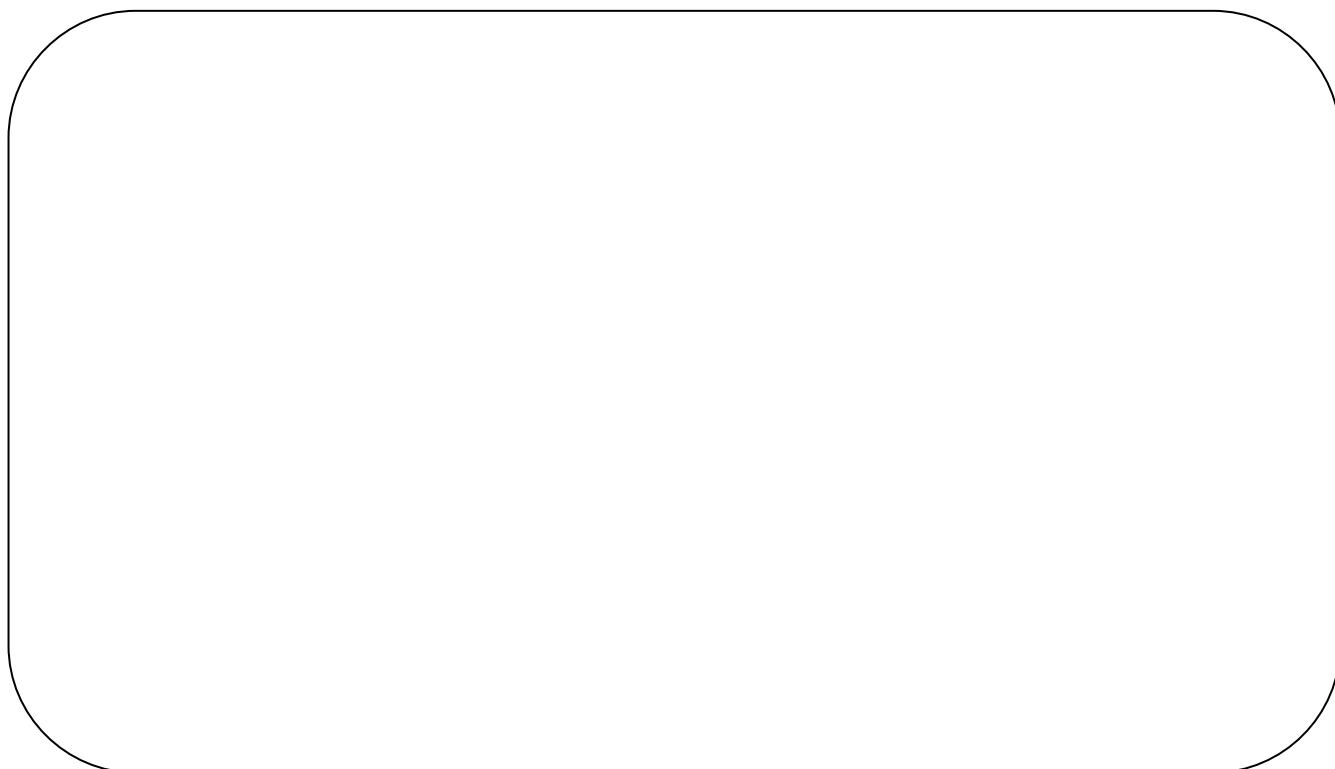
**Задание 14.** Напишите химические реакции, лежащие в основе количественного определения **ПИЛОКАРПИНА ГИДРОХЛОРИДА** :  
при внутриаптечном контроле



для субстанции



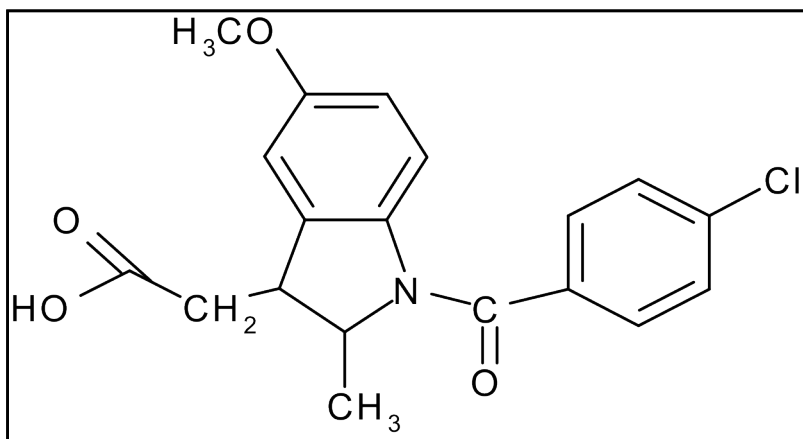
**Задание 15.** Напишите реакции взаимодействия дибазола с раствором серебра нитратом



**Задание 16.** Предложите возможные методы количественного определения дибазола

**Функциональный анализ производных индола**

Проведите функциональный анализ индометацина и резерпина.  
Выделите функциональные группы и напишите характерные на них реакции:





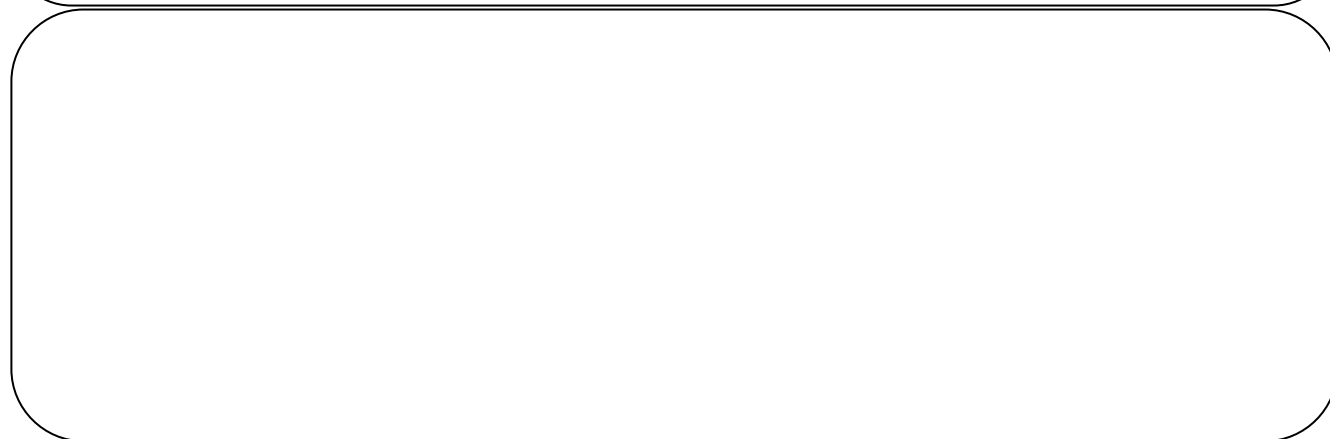
Реакции на метокси- группу:

**Задание 17**

Напишите химические реакции, лежащие в основе групповой реакции на производные индола:

**Задание 18**

Напишите химические реакции, лежащие в основе количественного определения  
**ИНДОМЕТАЦИНА и РЕЗЕРПИНА:**



## ТЕМА 6

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА И ТРОПАНА

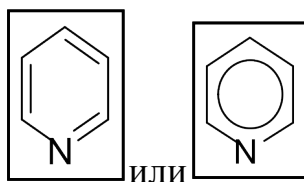
## 1. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

### 1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ

По химическому строению препараты производные пиридина делятся на четыре подгруппы:

- производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты;
- производные пиридин-3-карбоновой (никотиновой) кислоты;
- производные пиридинметанола и оксипиридина;
- производные дигидропиридина

*К данной группе относятся лекарственные вещества, в химической структуре которых цикл пиридина является главным фрагментом фармакофорной группы.*



### Производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты

**Задание 1.** Напишите структурные формулы препаратов

Изониазид  
Изоникотиноилгидразид  
(Противотуберкулезное)

Фтивазид  
3-Метокси-  
4-оксибензилиденгидразид  
изоникотиновой кислоты  
(Противотуберкулезное)

Этионамид  
2-Этилпиридин-4-карботиоамид  
(Противотуберкулезное)

Ниаламид  
2-(2'-Бензилкарбамоил)-  
этилгидразид изоникотиновой  
кислоты (Антидепрессант)

### Производные пиридин-3-карбоновой (никотиновой) кислоты

Кислота никотиновая  
(Витамин РР)

Никотинамид  
(Витамин РР)

Никетамид Диэтиламид  
никотиновой кислоты  
(Аналептик)

### Производные пиридинметанола и оксипиридина

Пиридоксина гидрохлорид  
2-Метил-3-окси-4,5-  
диоксиметилпиридина  
гидрохлорид (Витамин В6)

Пиридоксальфосфат 5-  
(2-Метил-3-окси-4-  
формилпиридил)-  
метилфосфорная  
кислота (Витамин В6)

Эмоксипин  
3-Окси-6-метил-  
2-этилпиридина  
гидрохлорид  
(Антиоксидант,  
антикоагулянт)

Пирикарбат  
Бис-N-Метилкарбаминовый эфир 2,6-  
бис-оксиметилпиридина.  
(Ангиопротектор)

Пирикарбат по химическому строению относится к уретанам (сложным эфирам карбаминовой кислоты).  
Задание: Обведите в структурной формуле уретановые группы.

### Производные дигидропиридина (Антиангинальные и гипотензивные средства)

Нифедипин  
2,6-Диметил-4(2'-нитрофенил)-1,4-  
дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты  
диметиловый эфир

Амлодипин  
2-[(2-Аминоэтокси)метил]-4-(2-  
хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5-  
пиридиндикарбоновой кислоты 3-  
этил-5-метиловый эфир.

## 1.2. Общие реакции на незамещенный цикл пиридина

**Задание 2.** Напишите пропущенные слова

1) Пиролиз. При нагревании кристаллических веществ, содержащих в своей структуре цикл пиридина, в тигле с карбонатом натрия образуется ....., обнаруживаемый по неприятному запаху

Напишите схему реакции:

2) Цветная реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом. При нагревании препарата с кристаллической лимонной кислотой и уксусным ангидридом возникает.....окрашивание.

3) Реакция Цинке

**Задание 3.** Напишите схему реакции пиридина с 2,4- динитрохлорбензолом в щелочной среде с образованием окрашенного продукта:

4) Образование полиметинового красителя (дианилглутаконового альдегида)

**Задание 4.** Напишите схему реакции пиридина с хлорроданом и анилином с образованием дианилглутаконового альдегида:

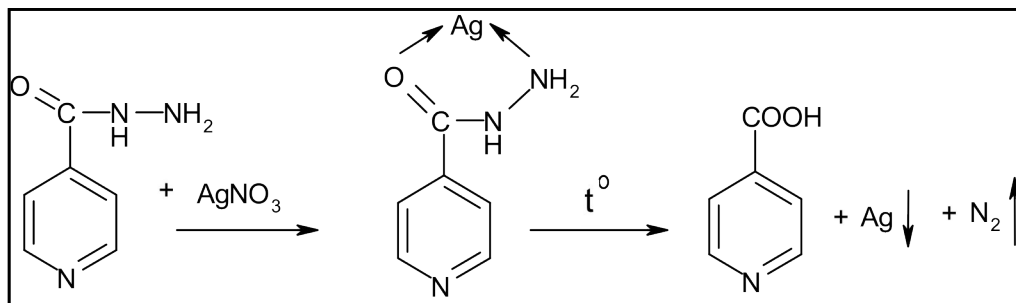
**Задание 5.** Реакция комплексообразования с последующим окислением для **изониазида**.

1. На примере реакции с раствором меди сульфата, где в начале выделяется \_\_\_\_\_, а при встряхивании раствор \_\_\_\_\_.  
При нагревании раствор и осадок становится \_\_\_\_\_ и выделяются \_\_\_\_\_.

*Схема реакции:*

2. *Образование серебряного зеркала (окисление остатка гидразина). Схема реакции:*

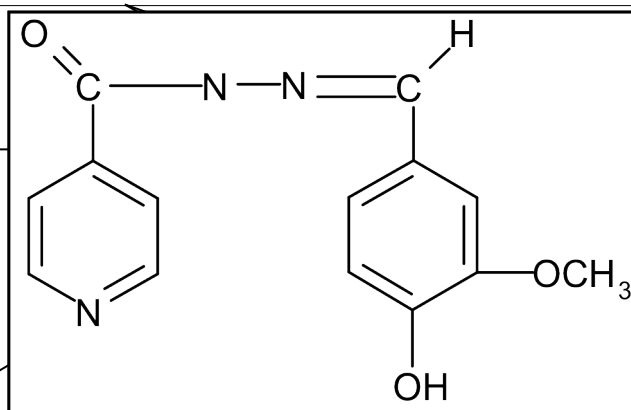
Если реакцию проводить в нейтральной среде, то сначала происходит образование комплексной соли белого цвета, а затем (при нагревании) процесс переходит в окислительно-восстановительный с выделением металлического серебра и пузырьков газа (азот):



### Фтивазид

Химическое строение фтивазид позволяет провести реакции, позволяющие идентифицировать главные фрагменты молекулы: а) цикл пиридина; б) остаток гидразина; в) остаток ванилина:

Остаток гидразина: после гидролиза возможно проведение окислительно-восстановительных реакций (образование серебряного зеркала; реакция Фелинга)



Остаток ванилина:  
После гидролиза при нагревании развивается характерный запах ванилина

Цикл пиридина:

- 1) реакция Цинке;
- 2) сплавление с карбонатом натрия (запах пиридина);
- 3) нагревание с лимонной кислотой и уксусным ангидридом (вишневое окрашивание)

Фенольный гидроксил:

- 1) образование окрашенного фенолята железа(III);
- 2) образование азокрасителя с солью диазония;
- 3) образование ауринового красителя с альдегидами в концентрированной

**Задание 1.** Реакция, характеризующая амфотерные свойства препарата.  
Схема реакции: (укажите эффект реакции)

**Задание 2.** Реакция на остаток ванилина (гидролитическое расщепление).  
Схема реакции:

**Кислота никотиновая**

**Задание 1.** Комплексообразование с солями тяжелых металлов за счет кислотных свойств.

Схема реакции:

**Задание 2.** Образование тройного комплексного соединения.  
Схема реакции:

**Никотинамид**

Гидролитическое расщепление амидной группы.

Схема реакции:

**Диэтиламид никотиновой кислоты (Никетамид).**

Гидролитическое расщепление.

Схема реакции:

Образование двойного и тройного комплексных соединений.

Схема реакции:

### **Пиридоксина гидрохлорид**

**Задание 1.** Образование индофенольного красителя с раствором 2,6-дихлорхинонхлоримидом.

Схема реакции:

**Задание 2.** Образование окрашенного фенолята. С железа (III) хлоридом появляется \_\_\_\_\_, исчезающее при добавлении \_\_\_\_\_.

### **Пирикарбат**

**Задание 1.** Реакция на пиридиновый цикл. Какую реакцию может дать данный препарат \_\_\_\_\_

**Задание 2.** Гидролитическое расщепление уретанового фрагмента. Укажите условия и как обнаруживают продукты гидролиза.

Схема реакции:

**Нифедипин**

*Реакция на ароматическую нитрогруппу. Ответьте на вопросы:  
Зачем проводят вначале реакцию с гранулированным цинком в кислой среде?*

---

*Какая реакция происходит после охлаждения с раствором натрия нитрита в кислой среде?*

---

*Что образуется с раствором нафтилэтилендиамина дигидрохлорида?*

---

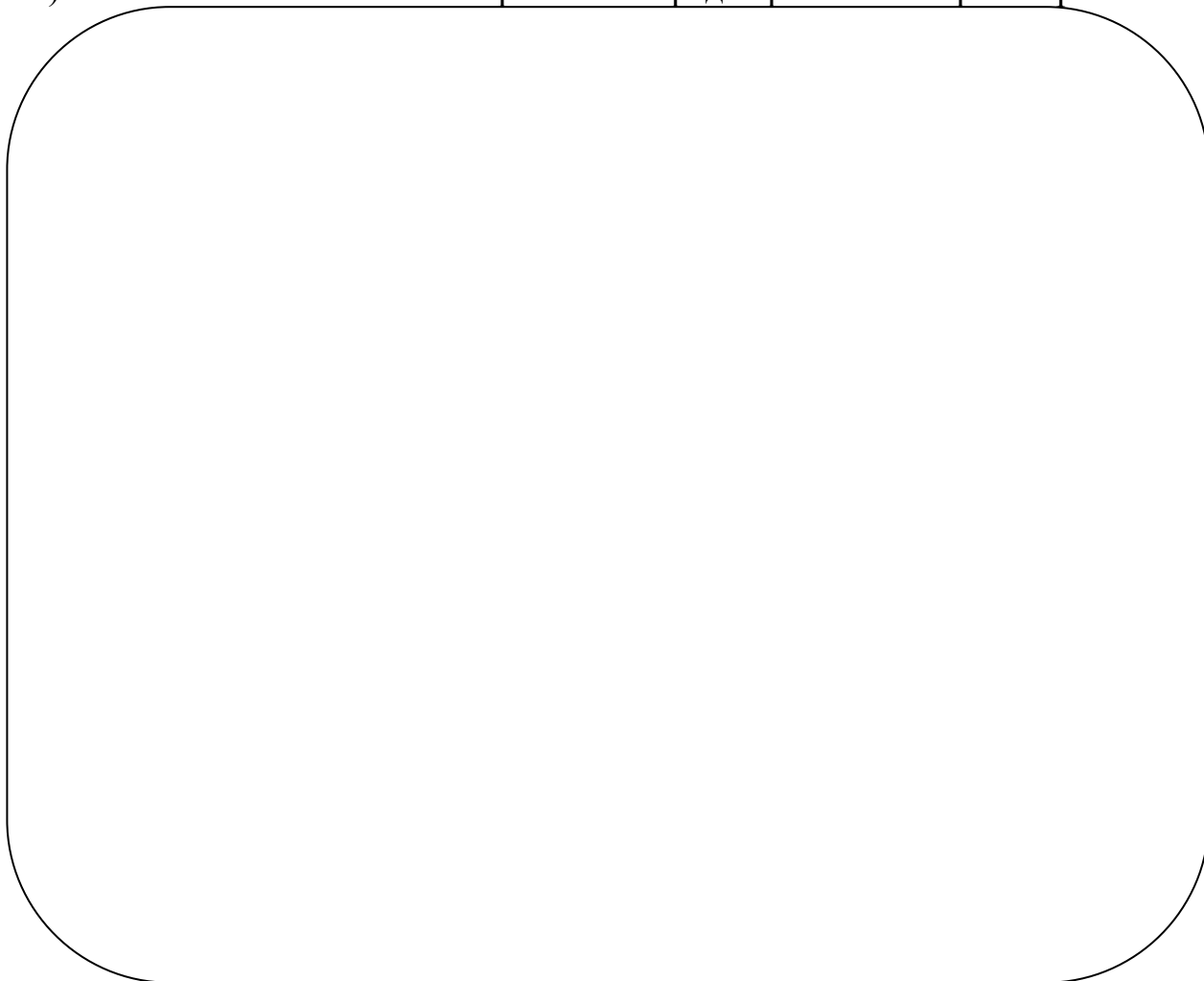
*Схема реакции:*

#### 1.4. Методы количественного определения

Изониазид и фтивазид (в силу своих физико-химических свойств) количественно могут быть определены методами кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования.

##### Изониазид

- 1) Кислотно-основное титрование в среде протогенных растворителей.



Обоснуйте необходимость добавления уксусного ангидрида. \_\_\_\_\_

Приведите формулы расчета молярной массы эквивалента, титриметрического фактора пересчета и содержания препарата.



- 2) Окислительно-восстановительное титрование:  
а) йодометрия

Приведите уравнения химических реакций, формулы расчета молярной массы эквивалента, титриметрического фактора пересчета и содержания препарата:



- б) броматометрия (прямое титрование):

Приведите уравнения химических реакций, формулы расчета молярной массы эквивалента, титриметрического фактора пересчета и содержания препарата:

**Никотинамид, диэтиламид никотиновой кислоты (никетамид), пирикарбат**

Количественное определение данных препаратов можно проводить методами кислотно-основного титрования в среде протогенного растворителя и Кьельдаля (полному или упрощенному).

Для **никотинамида** напишите уравнения соответствующих реакций, формулы расчета молярной массы эквивалента, титриметрического фактора пересчета и расчета содержания препарата.

- 1) Кислотно-основное титрование в среде протогенного растворителя:

- 2) Метод Кьельдаля упрощенный (по атому азота амидной группы):

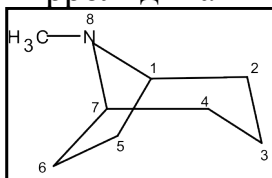
**Пиридоксина гидрохлорид**

Как соль азотистого основания (гидрохлорид) препарат количественно можно определять методами кислотно-основного титрования в водной и неводной средах, а также – аргентометрически.

Напишите уравнения реакций, соответствующие количественному определению пиридоксина гидрохлорида методом неводного титрования в среде протонных растворителей. Укажите особенности количественного определения гидрохлоридов данным методом.

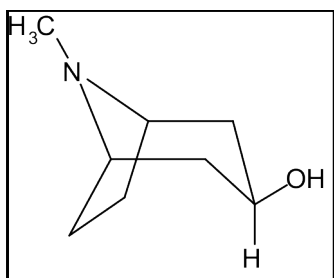
## 2. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПАНА

К данной группе лекарственных веществ относятся алкалоиды и их синтетические аналоги в основе которых лежит структура тропана – 8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]октана. Тропан – бициклическая конденсированная система, образованная гетероциклами пирролидина и пиперидина:

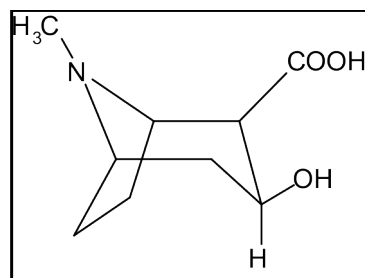


### Тропан

Алкалоиды группы тропана разделяют на две подгруппы: 1) производные аминоспирта тропина (атропин, гиосциамин, скополамин) и 2) производные оксиаминокислоты эгонины (кокаин):



тропин



ЭГГОНИН

### 2.1. ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПИНА

Лекарственные вещества группы тропана природного происхождения  
Напишите структурные формулы препаратов.

Атропина сульфат

Скополамина гидробромид

### Синтетические и полусинтетические

Гоматропина гидробромид

Тропацин

Тривентол

Атровент  
(Ипратропия бромид)

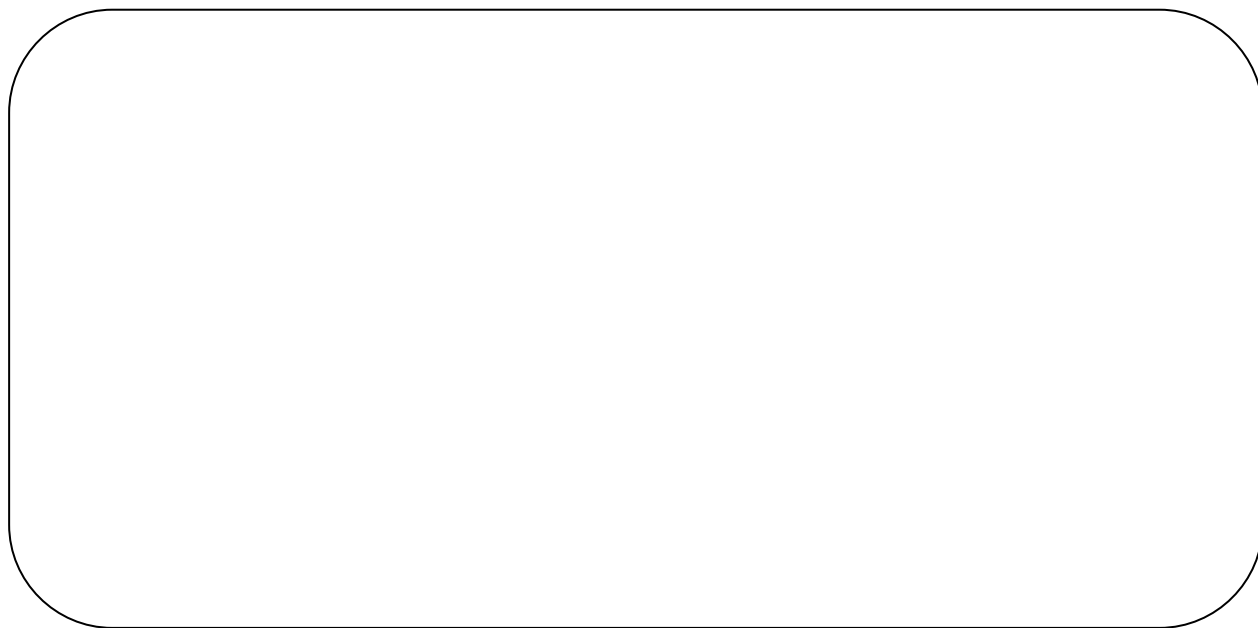
### Реакция Витали-Морена

(Групповая реакция производных тропина)

Впишите пропущенное слово.

К нескольким кристаллам вещества в выпарительной чашке добавляют 3–4 капли концентрированной азотной кислоты и упаривают досуха. Остаток смачивают несколькими каплями спиртового раствора гидроксида калия и ацетона; возникает .....окрашивание.

Напишите схему реакции на примере атропина:



Объясните почему для выделения основания атропина используют аммиак?

---

---

### **Количественное определение атропина сульфата**

Напишите уравнения реакций, соответствующие количественному определению препарата в среде ледяной уксусной кислоты. Укажите особенность количественного определения атропина сульфата и других сульфатов в среде протогенного растворителя.

Приведите формулы расчета молярной массы эквивалента, титриметрического фактора пересчета и содержания лекарственного вещества:



## 2.2. ПРОИЗВОДНЫЕ ЭКГОНИНА

### Кокаина гидрохлорид

Кокаина гидрохлорид

**Задание 1.** Укажите испытание, позволяющее отличить кокаина гидрохлорид от синтетических анестетиков

---

---

**Задание 2.** Впишите пропущенное слово:

0,1 г препарата нагревают с 1 мл концентрированной серной кислоты в пробирке на кипящей водяной бане в продолжение 5 минут, после чего осторожно прибавляют 2 мл воды; \_\_\_\_\_ (эффект реакции)

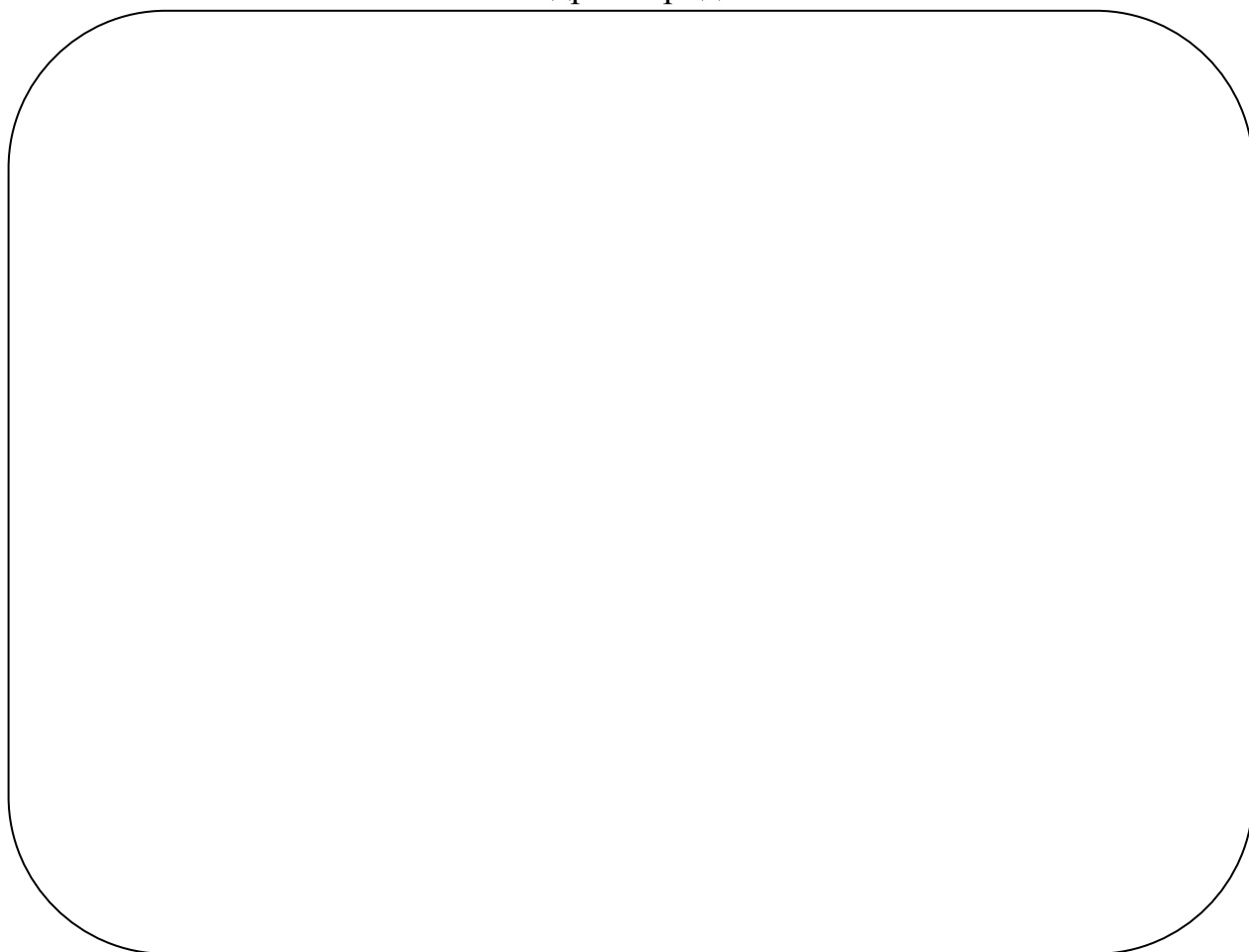
Напишите схему реакции, как называется данная реакция?:



**Задание 3.** Какую общегрупповую реакцию дает препарат за счет сложноэфирных групп?



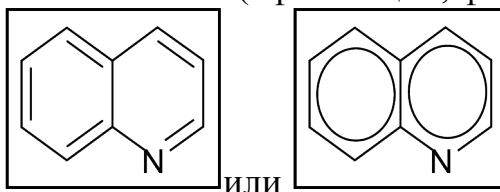
**Задание 4.** Приведите возможные методы количественного определения кокаина гидрохлорида.



## ТЕМА 7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА И ИЗОХИНОЛИНА

### 1. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Производные цинхонана (хинин и его соли)
2. Производные 8-оксихинолина (хинозол, нитроксолин)
3. Производные 4-аминохинолина (хлорохина фосфат) и 8-аминохинолина (примахин)
4. Производные 4-хинолона (офлоксацин, фторфлоксацин)

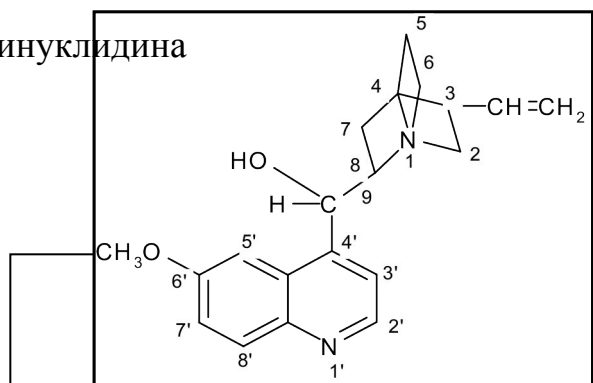


### ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИНХОНАНА

Хинолин - бесцветная жидкость с запахом пиридина. Основные свойства выражены сильнее, чем у анилина, но слабее, чем у пиридина.

Хинин является двухкислотным основанием и, поэтому, может образовывать одно и двузамещенные соли. Ядро хинуклидина проявляет более выраженные основные свойства, так как неподеленная пара электронов локализована на атоме азота. В ядре хинолина пара электронов находится в сопряжении с ароматической системой.

Фрагмент хинуклидина



Напишите русские и латинские названия препаратов:

Однозамещенные соли хинина

Двузамещенная соль хинина:

**Общие реакции подлинности хинина и его солей**

**Задание 1.** С общеалкалоидными осадительными реактивами доказываются \_\_\_\_\_ свойства препарата.

Данные оформить в виде таблицы.

Название препарата	Реактивы и результаты				
	реактив Вагнера	реактив Драгендорфа	кислота пикриновая я	танин	кислота кремне-вольфрамовая

**Задание 2.** Таллейохинная проба. При добавлении бромной воды и аммиака появляется \_\_\_\_\_

*Напишите схему реакции:*

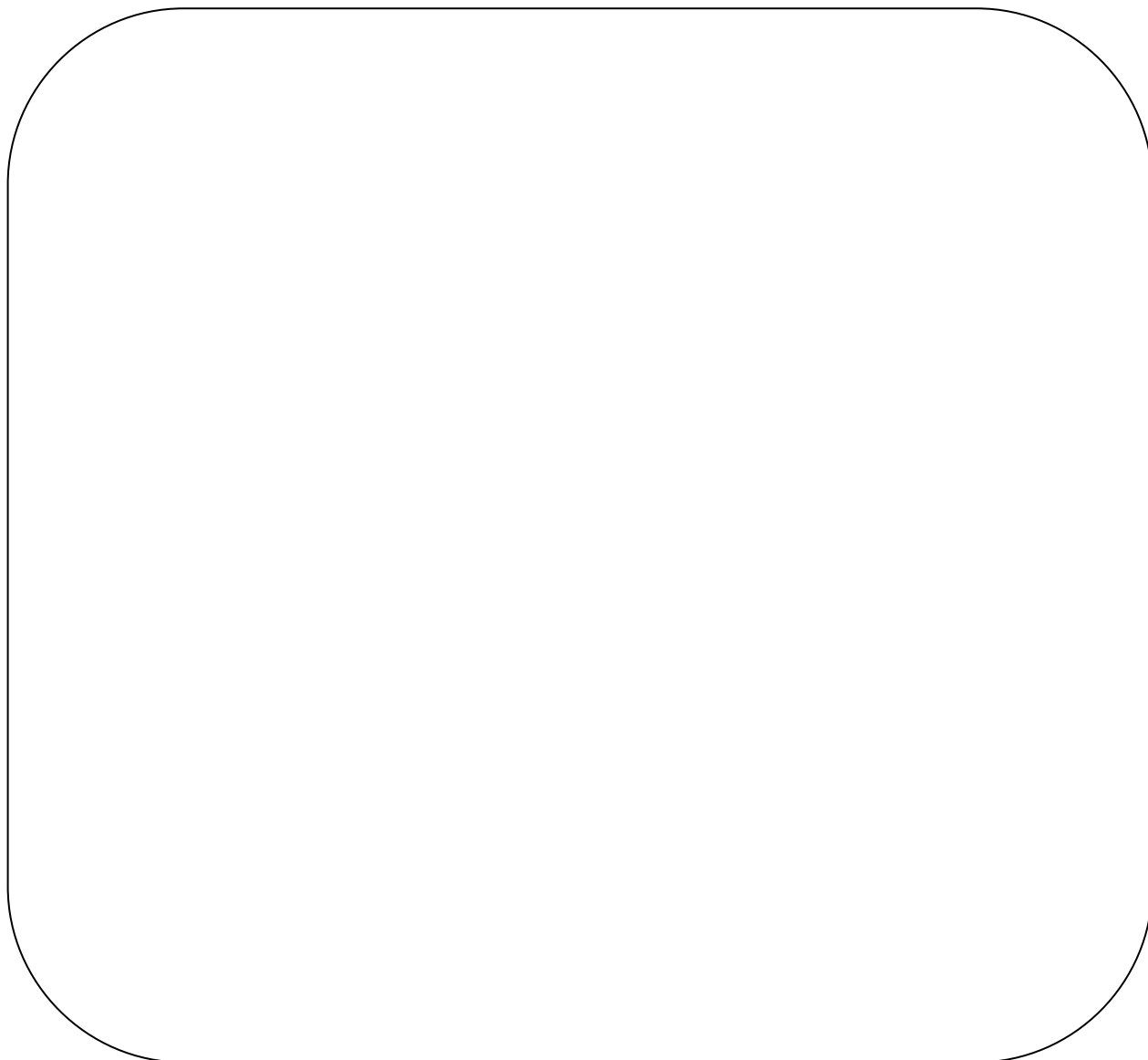
**Задание 3.** Препараты хинина в растворах кислородсодержащих кислот дают \_\_\_\_\_

**Количественное определение**

### Хинина сульфат

**Задание 4.** Напишите уравнения реакций, соответствующие количественному определению хинина сульфата в среде протогенного растворителя. Укажите особенность количественного определения препарата, как сульфата, методом неводного титрования.

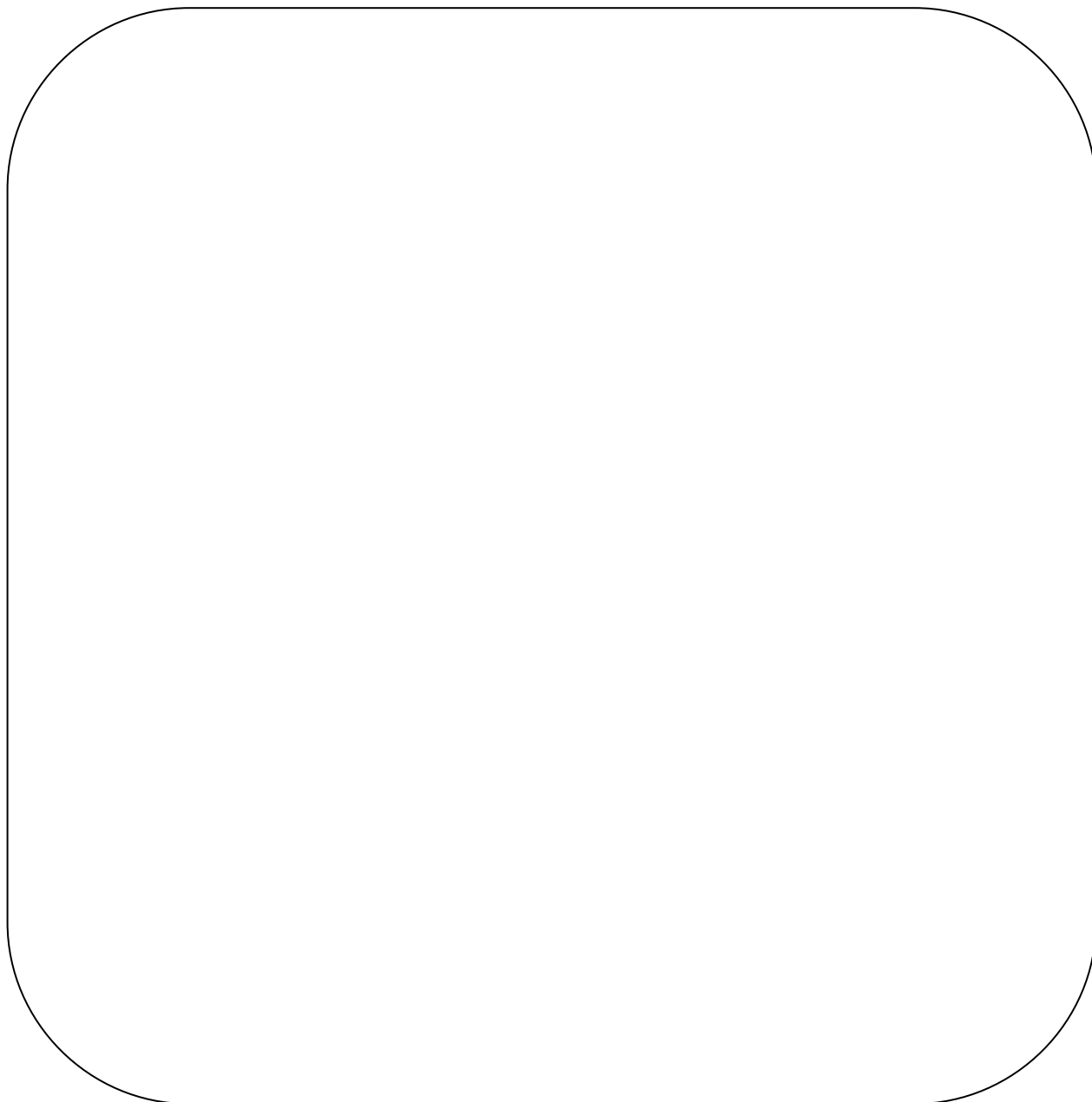
Напишите формулы расчета молярной массы эквивалента, титриметрического фактора пересчета и количественного содержания препарата.



**Хинина гидрохлорид (или дигидрохлорид)**

**Задание 5.** Напишите уравнения реакций, соответствующие количественному определению хинина гидрохлорида (или дигидрохлорида) в среде протогенного растворителя. Укажите особенность количественного определения хлоридов методом неводного титрования.

Напишите формулы расчета молярной массы эквивалента, титриметрического фактора пересчета и количественного содержания препарата.



## ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

Напишите структурные формулы препаратов

Хинозол  
8-оксихинолина сульфат

Нитроксолин  
5-нитро-8-оксихинолина сульфат

### Общие реакции подлинности

**Задание 6.** Препараты обладают кислотными/основными  
\_\_\_\_\_ свойствами

1) Реакции характеризующие кислотные свойства

#### Хинозол

1) Растворение в карбонатах.

*Напишите схему реакции:*

Укажите, почему хинозол, в отличие от других фенолов, растворяется в карбонатах?

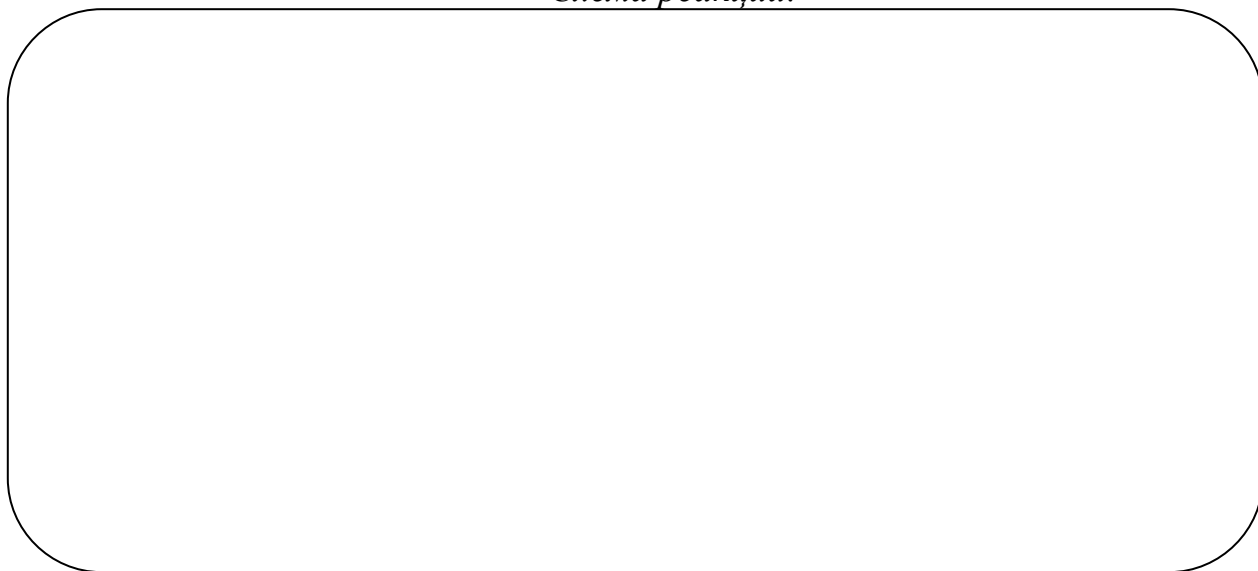
2) Реакция комплексообразования за

счет \_\_\_\_\_

При добавлении \_\_\_\_\_ появляется \_\_\_\_\_

окрашивание

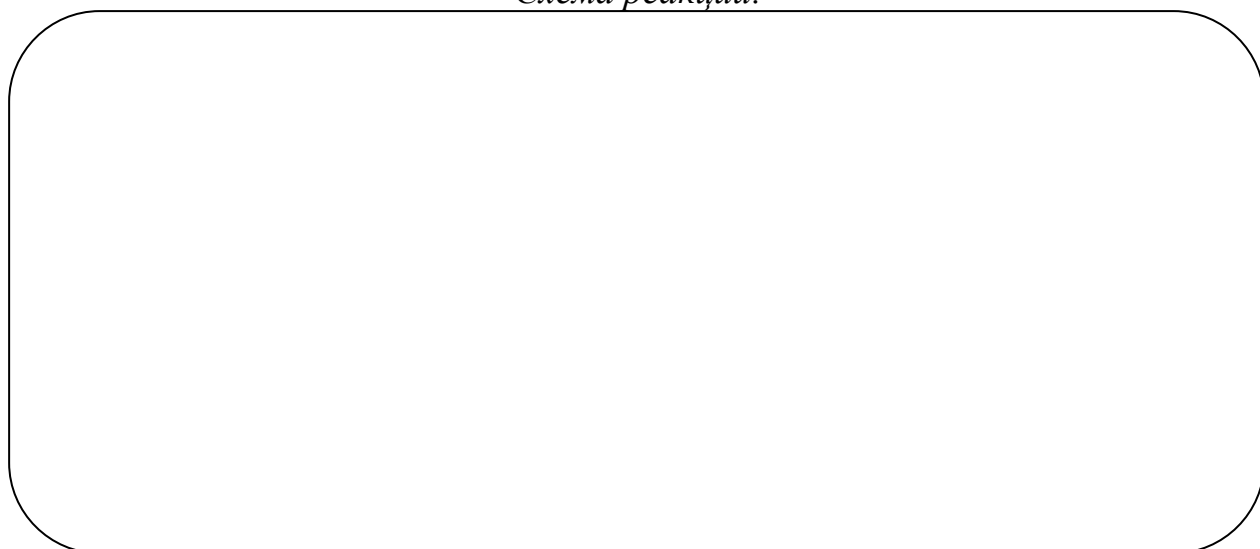
*Схема реакции:*



**Нитроксолин**

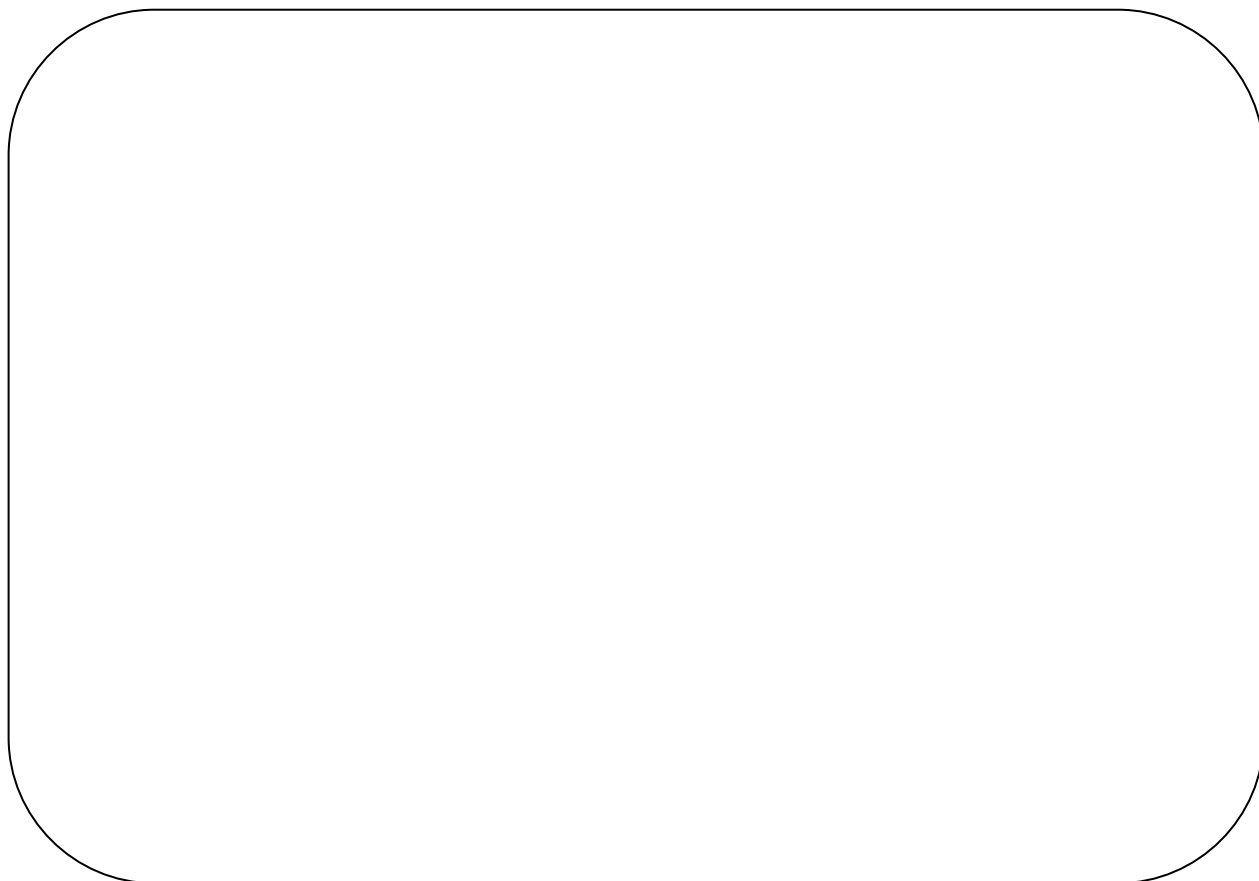
**Задание 7.** Реакция на ароматическую нитрогруппу.

*Схема реакции:*



Азокраситель с нитроксолином можно получить также, используя препарат в качестве азосоставляющей.

Напишите *схему реакции:*



2) Реакция комплексообразования.

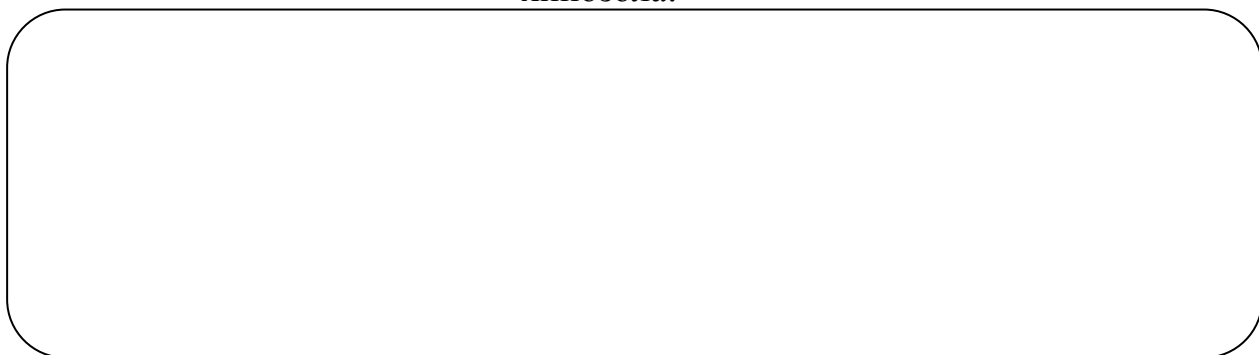
При добавлении \_\_\_\_\_ появляется \_\_\_\_\_  
окрашивание

Укажите роль хлористоводородной кислоты, как вспомогательного реактива

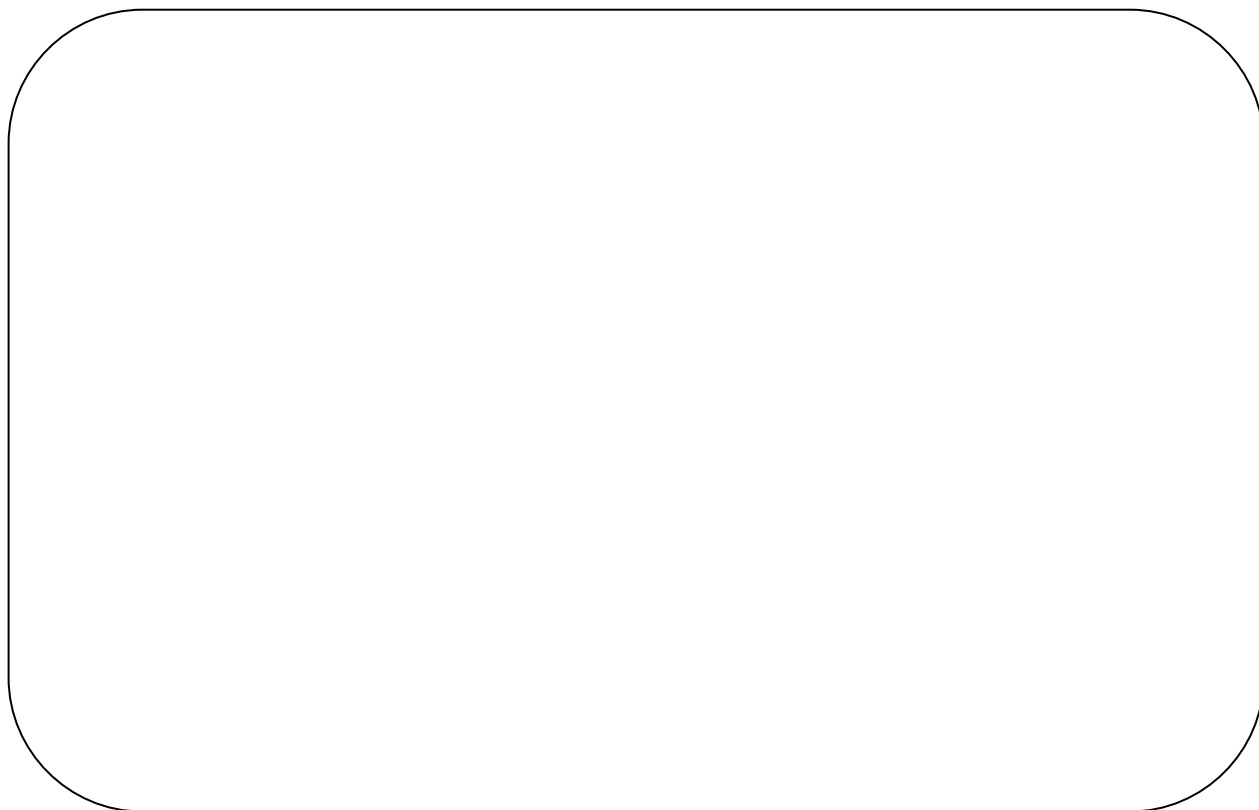
---

**Количественное определение**

**Задание 8.** Перечислите возможные методы количественного определения хинозола:



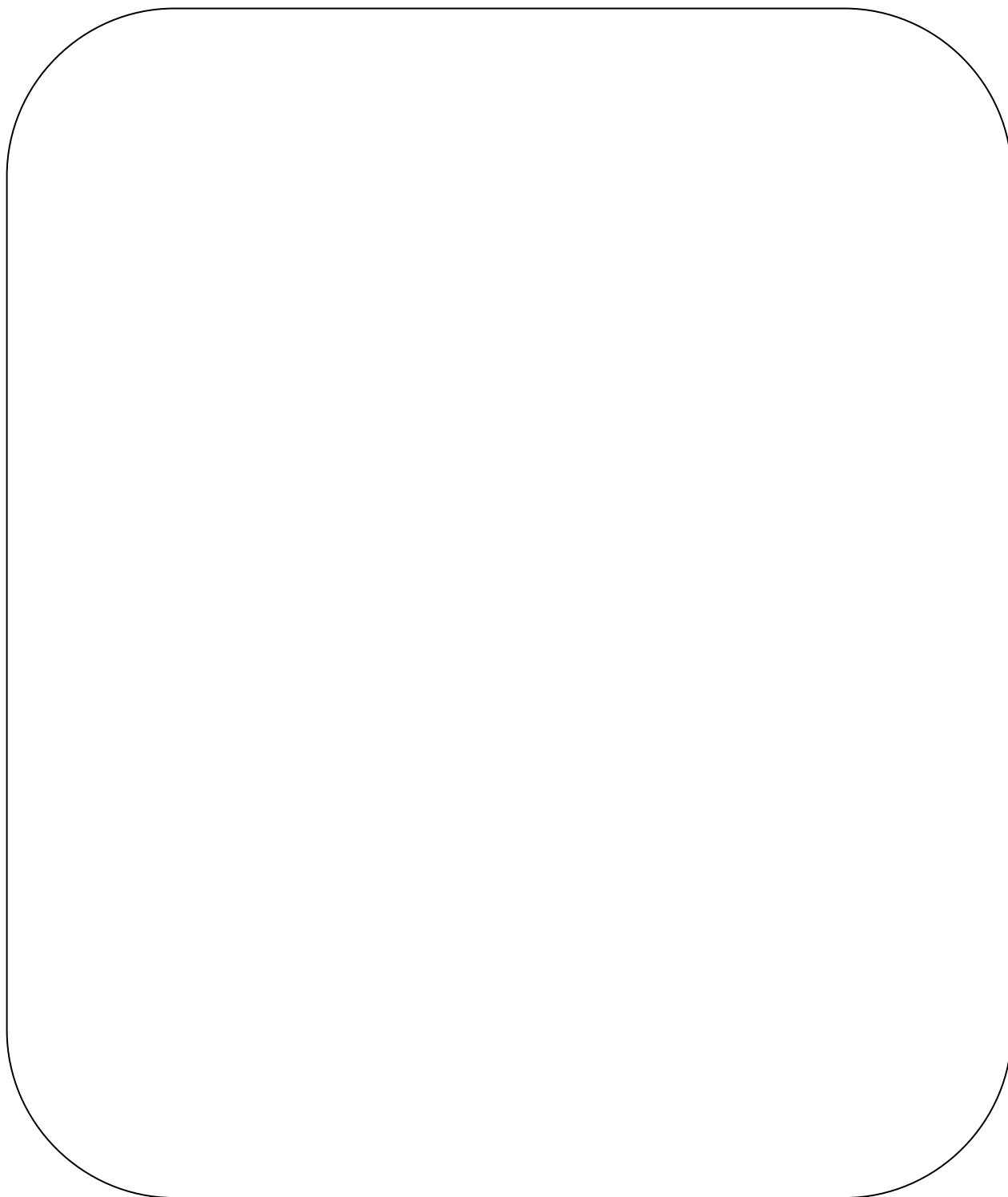
Напишите фармакопейный метод количественного определения



**Задание 9.** Напишите реакции количественного определения нитроксилина в среде диметилформамида с использованием метоксида лития в качестве титранта. Напишите формулы расчета молярной массы эквивалента, титриметрического фактора пересчета и расчета содержания препарата:



**Задание 10.** Перечислите другие возможные методы количественного определения нитроксолина:



## ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ХИНОЛОНА

Напишите структурные формулы препаратов:

### Препараты I поколения

Кислота налидиксовая

Кислота оксолиниевая

### Препараты III и IV поколений

Ципрофлоксацин

Офлоксацин

Ломефлоксацин

Эноксацин

### Общие реакции подлинности

**Задание 11.** Напишите схему образования хелатного комплекса препарата группы 4-хинолона с хлоридом железа (III):

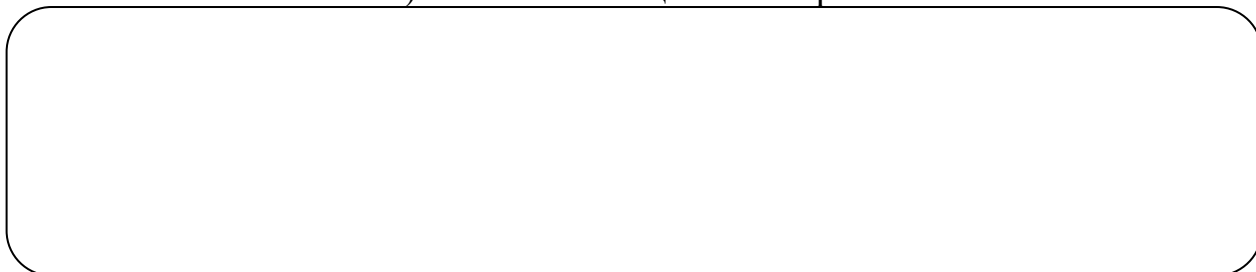


**Задание 12.** Укажите способ минерализации для фтора

\_\_\_\_\_, с чем связан ваш выбор \_\_\_\_\_.

Напишите схемы реакций идентификации атома фтора после минерализации:

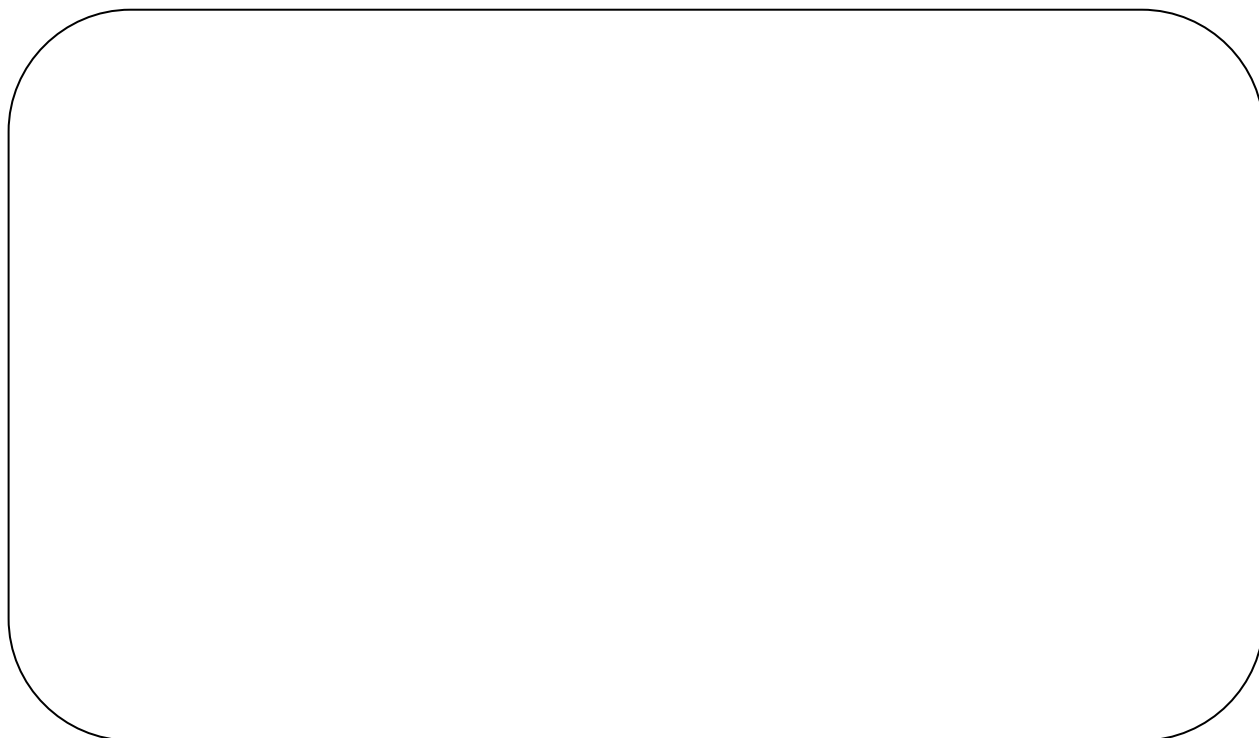
а) с солями кальция или бария:



б) после кипячения в растворе хромата калия в концентрированной серной кислоте:



в) с цирконий-ализариновым реактивом



## **ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА**

### **Производные бензилизохинолина**

Напишите структурные формулы препаратов

Папаверина гидрохлорид

Дротаверина гидрохлорид

**Общие реакции подлинности**

**Задание 13.** Препараты обладают основными свойствами за счет

- 1) *Подтверждение основных свойств*  
Данные оформить в виде таблицы:

Название препарата	Реактивы и результаты				
	реактив Вагнера	реактив Драгендорфа	кислота пикриновая	танин	кислота кремне-вольфрамовая
Папаверина гидрохлорид					
Дротаверина гидрохлорид					

Напишите реакцию с пикриновой кислотой на примере папаверина гидрохлорида

- 2) Основание папаверина из раствора его соли можно выделить \_\_\_\_\_ . С чем это связано?

**Папаверина гидрохлорид**

- 1) Реакция окисления. При нагревании с концентрированной серной кислотой появляется \_\_\_\_\_ окрашивание.
- 2) Реакция нитрования и окисления. С концентрированной азотной кислотой появляется \_\_\_\_\_ окрашивание, которое при нагревании на водяной бане переходит в \_\_\_\_\_ .

- 3) Нагревание с уксусным ангидридом в присутствии концентрированной серной кислоты (образование кораллина).

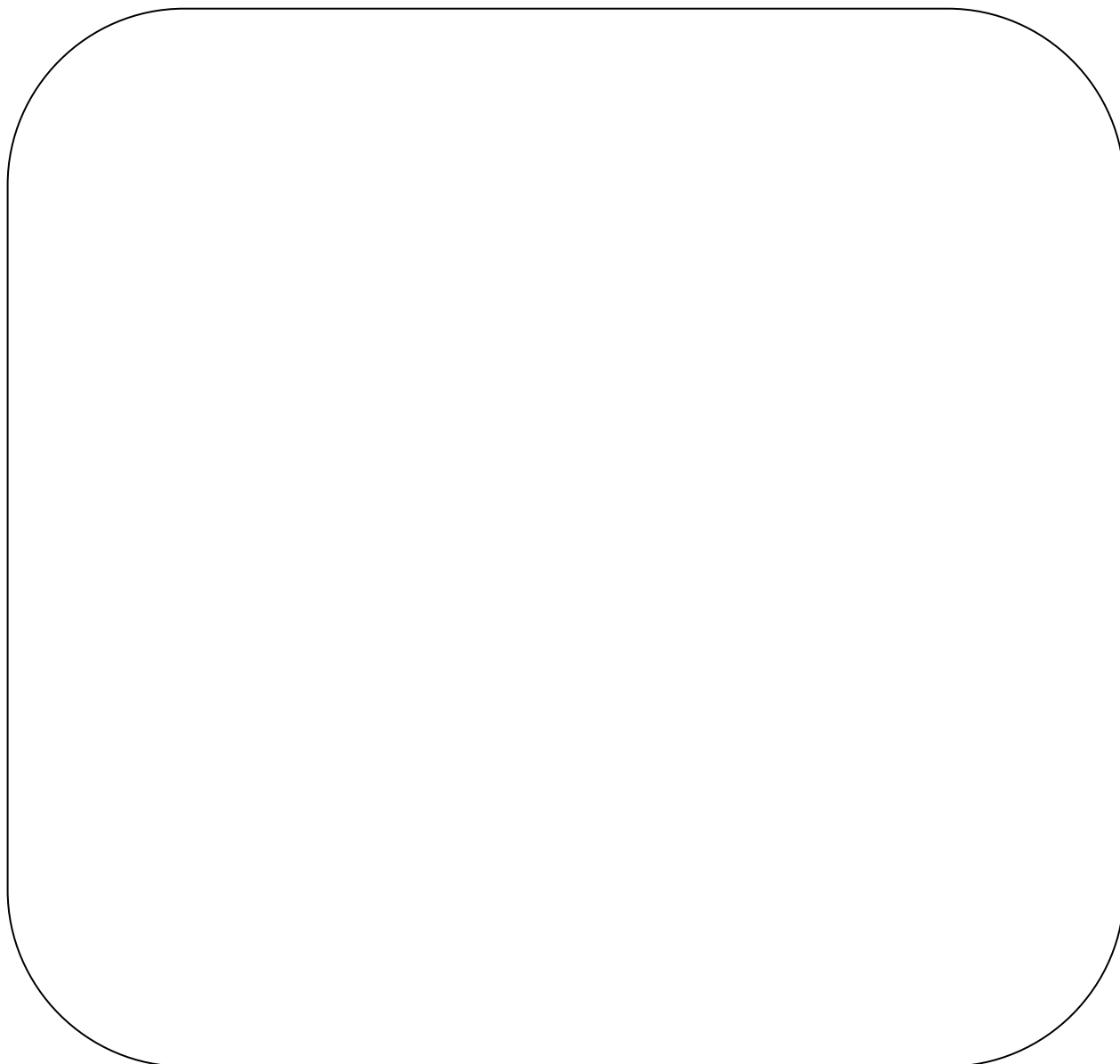


#### **Дротаверина гидрохлорид**

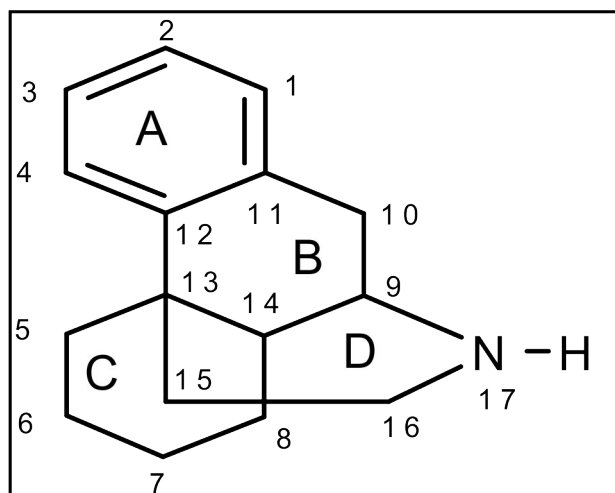
1) Окисление и нитрование. При растворении препарата в серной кислоты концентрированной, и прибавлении раствора железа(III) хлорида; при нагревании смеси появляется \_\_\_\_\_ окрашивание. После охлаждения прибавляют азотной кислоты разведенной; появляется \_\_\_\_\_ окрашивание.

#### **Количественное определение**

**Задание 14.** Перечислите возможные методы количественного определения папаверина гидрохлорида и дротаверина гидрохлорида:



### ПРОИЗВОДНЫЕ МОРФИНАНА



Циклы А,В,С – частично гидрированный фенантрен;

циклы С,D – гидрированный изохинолин;  
цикл D - пиперидин

Напишите структурные формулы препаратов

Морфина гидрохлорид

Кодеин

Кодеина фосфат

Этилморфина гидрохлорид

### Реакции подлинности

Для препаратов группы морфинана характерны выраженные восстановительные свойства, обусловленные, в первую очередь, их принадлежностью к частично гидрированным производным фенантрена.

На примере морфина гидрохлорида и кодеина видно, что с одинаковыми окислителями указанные препараты дают различно окрашенные продукты.

**Задание 15.** Впишите пропущенные слова

**Морфина гидрохлорид**

- 1) К нескольким кристаллам препарата в фарфоровой чашке прибавляют несколько капель раствора формальдегида в концентрированной серной кислоте; возникает ..... окрашивание, быстро переходящее в .....
- 2) При смачивании нескольких кристаллов препарата раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте появляется ..... окраска, переходящая в .....; при стоянии окраска переходит в .....

**Кодеин**

- 1) К 3 мл раствора формальдегида в серной кислоте прибавляют несколько кристаллов препарата; появляется ..... Окрашивание, усиливающееся при стоянии.
- 2) При смачивании нескольких кристаллов препарата раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте появляется ..... окрашивание.

**Количественное определение**

**Задание 16** Перечислите возможные методы количественного определения: морфина гидрохлорида

---

---

---

---

---

---

---

---

Приведите фармакопейный метод количественного определения морфина гидрохлорида

A large, empty rounded rectangular box with a thin black border, intended for handwritten notes or drawings.

Кодеина и кодеина фосфата

A large, empty rounded rectangular box with a thin black border, intended for handwritten notes or drawings.

## ТЕМА 8

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

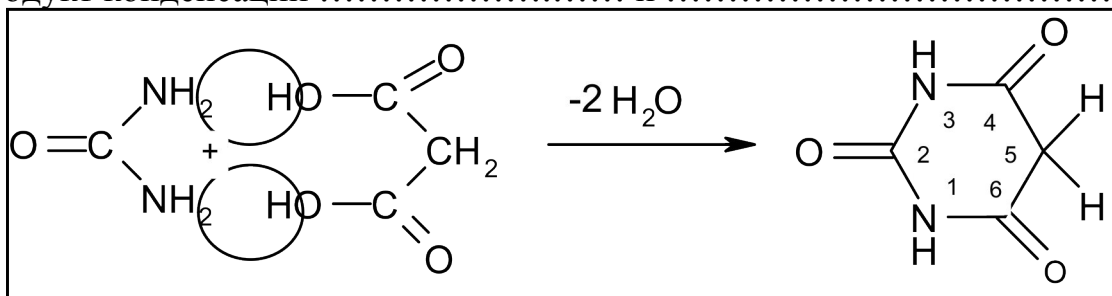
#### КЛАССИФИКАЦИЯ

Большинство синтетических лекарственных средств – производных пириимидина – можно разделить на следующие подгруппы:

1. Производные (1Н,3Н,5Н)-пириимидин-2,4,6-триона, или барбитуровой кислоты (барбитал, барбитал-натрий, бензонал, фенобарбитал, тиопентал-натрий, гексенал);
2. Производные пириимидин-4,6-диона (гексамидин);
3. Производные пириимидин-2,4-диона, или урацила (метилурацил, фторурацил, фторафур, азидотимидин);
4. Производные пириимидин-2-она, или цитозина (цитарабин).

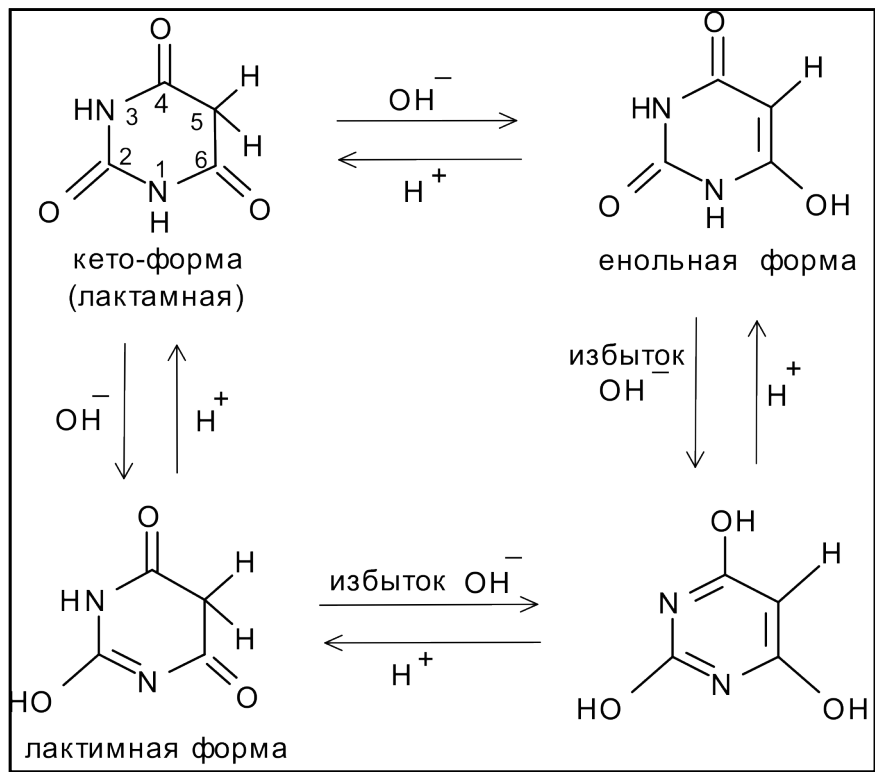
#### Производные пириимидин-2,4,6-триона

В основе структуры данных лекарственных средств лежит барбитуровая кислота – продукт конденсации ..... и .....



барбитуровая кислота;  
(1Н,3Н,5Н)пириимидин- 2,4,6-трион

Барбитуровая кислота – \_\_\_\_\_, для которого возможно 2 типа таутомерии: \_\_\_\_\_ и \_\_\_\_\_:



Обсудите возможность существования лекарственных средств в кислотной и солевой форме (примеры и схема получения барбитала-натрия из барбитала).

Напишите формулы следующих лекарственных средств:

### Кислотные формы

Барбитал

Бензонал  
(бензобарбитал)

Фенобарбитал

### Солевые формы

Барбитал-натрий

Гексенал  
(гексобарбитал)

Тиопентал-натрий

Препараты кислотной (форма таутомерии \_\_\_\_\_) формы очень мало или практически нерастворимы в воде; растворимы в спирте, эфире, хлороформе; легко растворимы в разбавленных растворах щелочей и карбонатов.

Препараты солевой (форма таутомерии \_\_\_\_\_) формы легко растворимы в воде.

1. Дайте обоснование различной растворимости в воде, растворах щелочей, натрия карбонате, органических растворителях барбитала, барбитала-натрия, гексамидина (примидона). Приведите примеры использования данного свойства в оценке их качества.

---

---

---

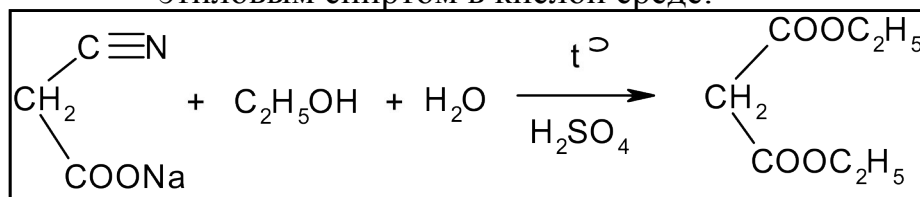
2. Обоснуйте щелочную реакцию среды водных растворов натриевых солей барбитуратов и укажите использование данного свойства в оценке качества препаратов (на примере барбитала-натрия, тиопентала-натрия) \_\_\_\_\_

3. Объясните лучшую растворимость кислотных форм барбитуратов, производных урацила и гексамидина в ДМФА и щелочах по сравнению с водой. Каково значение данного свойства в контроле их качества? \_\_\_\_\_

### Синтез барбитуратов включает несколько стадий.

#### Получение диэтилового эфира малоновой кислоты.

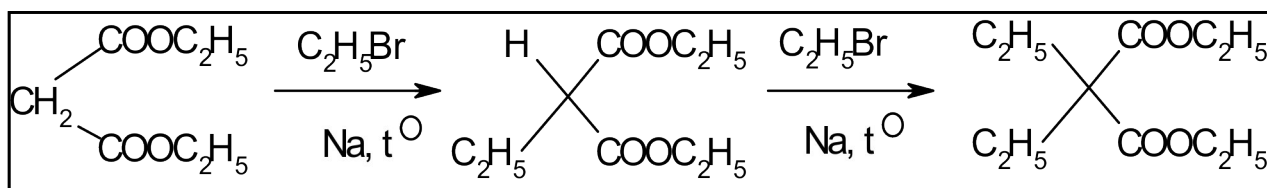
Так как малоновая кислота легко декарбоксилируется, на первой стадии получают ее диэтиловый эфир из натриевой соли циануксусной кислоты при действии на нее этиловым спиртом в кислой среде:



Образующаяся на этой стадии часть моноэтилзамещенной малоновой кислоты может далее конденсироваться с мочевиной с образованием ..... кислоты, наличие которой контролируют в барбитале в соответствии с требованиями НД.

#### Введение соответствующих заместителей в метиленовую группу

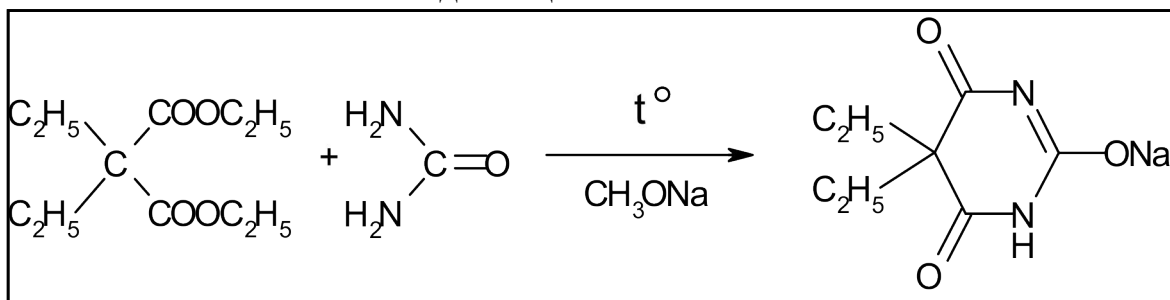
Существует несколько способов получения замещенных малоновой кислоты. По одному из них соответствующие алкил- (или арил-) бромиды нагревают с полученным на первой стадии диэтиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии натрия. Так, для получения барбитала действуют этилбромидом:



Образующаяся на этой стадии часть моноэтилзамещенной малоновой кислоты может далее конденсироваться с мочевиной с образованием .....

кислоты, наличие которой контролируют в барбитале в соответствии с требованиями НД.

**Конденсация с мочевиной**



Реакцию проводят в присутствии натрия метилата, поэтому препарат может содержать в качестве примеси ..... спирт.

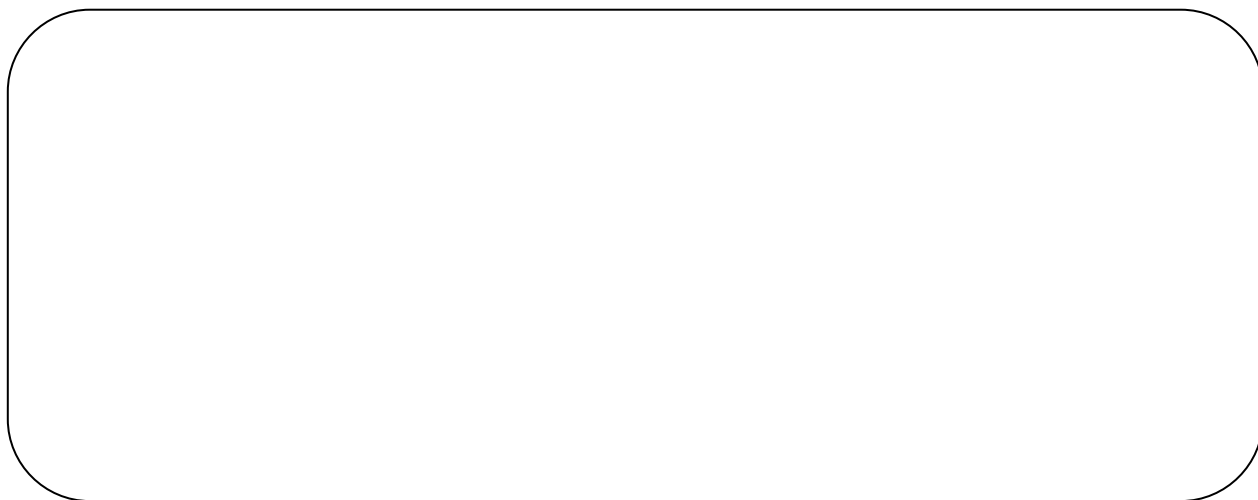
Далее на натриевую соль барбитала действуют серной кислотой разведенной, переводя его в кислотную форму.

При получении солевой формы препарата на барбитал действуют разбавленным раствором....., поэтому в барбитале натрия и других препаратах лактимной формы определяют в качестве примеси .....

Содержание каких примесей, обусловленных синтезом, регламентируется в кислотных и солевых формах барбитуратов? Приведите методики их обнаружения, где возможно, подтвердите уравнениями химических реакций.

В кислотных формах

В солевых формах



### Кислотные свойства

Барбитураты, обладая свойствами NH-....., вступают в реакции ..... с солями тяжелых металлов ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^{2+}$ ). Реакцию с солями кобальта ГФ использует для установления подлинности всех барбитуратов, кроме тиопентала натрия. Испытание проводят в ..... среде (для предотвращения гидролиза комплексной соли) с добавлением ....., способствующего образованию более устойчивого комплекса. Препараты лактамной (кислотной) формы предварительно переводят в лактимную (солевую) форму добавлением эквивалентного количества 0,1М раствора ..... (избыток ..... может привести к образованию нерастворимых.....металлов, которые маскируют эффект реакции .....). Реакция является общегрупповой, так как все барбитураты образуют одинаково окрашенные в сине-фиолетовый цвет комплексные соли.

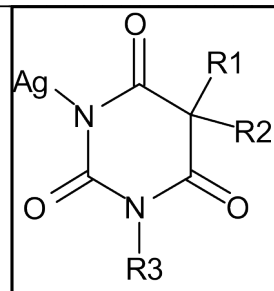
Взаимодействие барбитуратов с солями **меди** в среде ..... буфера приводит к образованию окрашенных в различный цвет комплексных соединений, что делает испытание более специфичным. Следовательно, меди сульфат является ..... реактивом для производных пиримидин-2,4,6-триона.

С **солями серебра** барбитураты образуют нерастворимые соли белого цвета. Приведите примеры препаратов, которые реагируют с серебра нитратом в 2 стадии:.....

- образование монозамещенной серебряной соли, растворимой в избытке натрия карбоната;
- получение нерастворимой дизамещенной соли при добавлении избытка реактива:

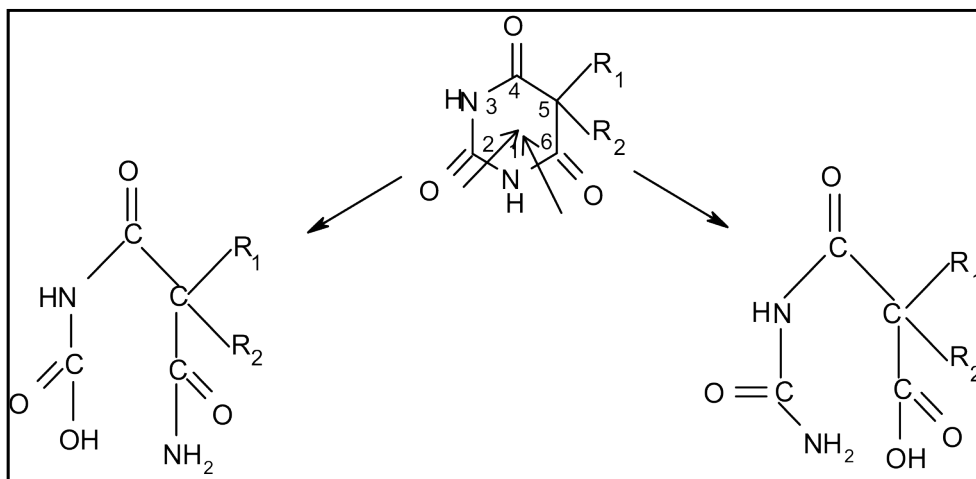
Постепенное добавление по каплям раствора..... приводит к помутнению, исчезающему при встряхивании. Дальнейшее добавление реактива приводит к образованию белого осадка дизамещенной соли:

Какие препараты образуют монозамещенные нерастворимые серебряные соли белого цвета?



### Гидролитическое расщепление

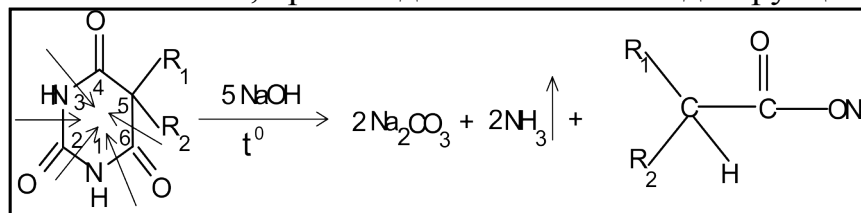
Общее свойство барбитуратов как ..... — их способность к гидролитическому расщеплению в различных условиях. Так, в относительно мягких условиях (например, при длительном хранении в присутствии влаги и повышенной температуре) возможен разрыв амидных связей в положениях 1–2 и 1–6 с образованием урвых кислот:



Какой показатель качества может изменяться при неправильном хранении?

С помощью какого метода его можно регламентировать?

В жестких условиях, например при сплавлении барбитурата с....., происходит более полная деструкция молекулы:



натриевая соль дидзамещенной уксусной кислоты

Добавление к продуктам реакции избытка ..... разведенной приводит к образованию углекислого газа и дидзамещенной уксусной кислоты, обладающей характерным запахом.

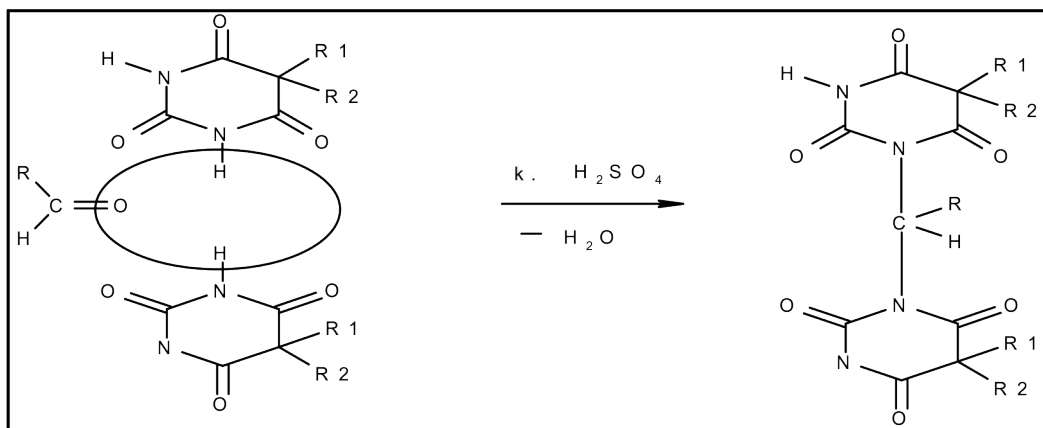
Вопросы для самоконтроля:

1. Исходя из химической структуры, объясните превращения производных барбитуровой кислоты под действием щелочи в различных условиях на примере фенобарбитала и гексамидина. Напишите уравнения соответствующих реакций.

2. Напишите структурную формулу барбитала, объясните химическое строение. Как доказать, что барбитал является циклическим уреидом? Напишите уравнения реакций. Как доказать продукты деструкции?

### Конденсация с ароматическими альдегидами

Барбитураты способны также к конденсации с альдегидами в присутствии ..... концентрированной как водоотнимающего и окислительного реагента. При выборе соответствующего альдегида и условий можно получить специфически окрашенные продукты, позволяющие идентифицировать отдельные лекарственные средства:



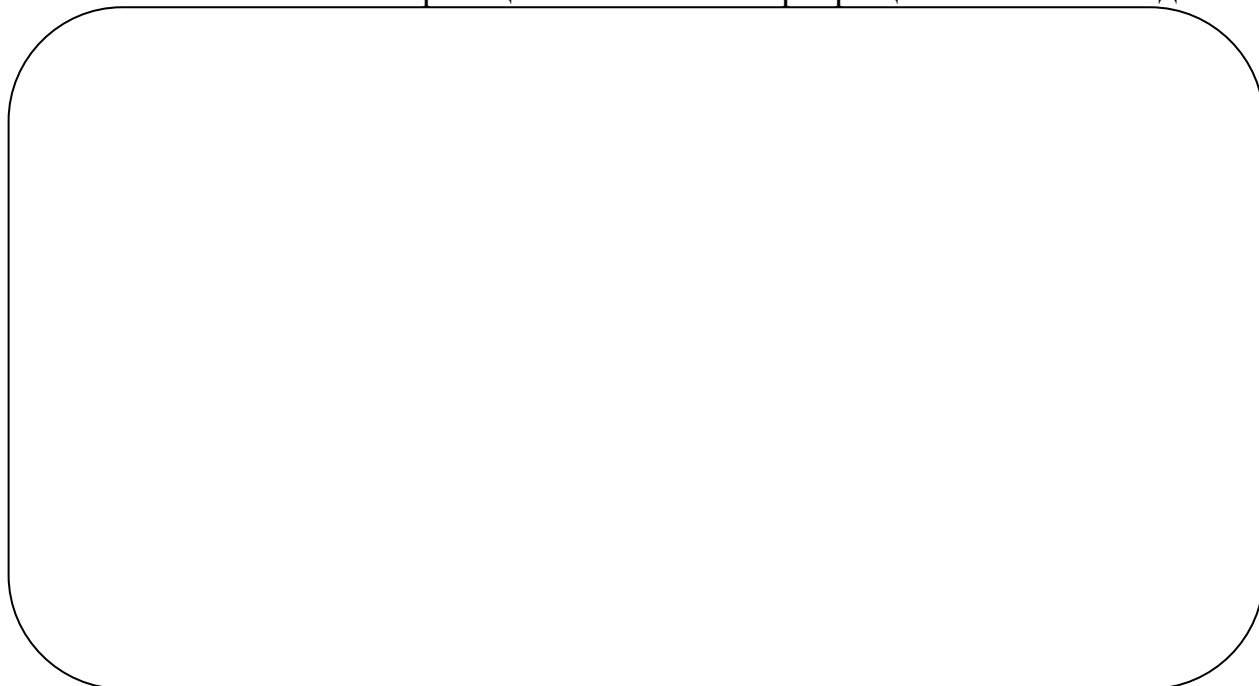
Фенобарбитал с формальдегидом образует продукт розового цвета, а барбитал – желтого. В качестве реагента используют также различные ароматические альдегиды. Приведите формулы других известных вам ароматических альдегидов:

--	--	--

### Частные реакции

Частные реакции обусловлены особенностями химического строения отдельных лекарственных веществ группы барбитуратов, главным образом наличием заместителей в положениях 1 и 5.

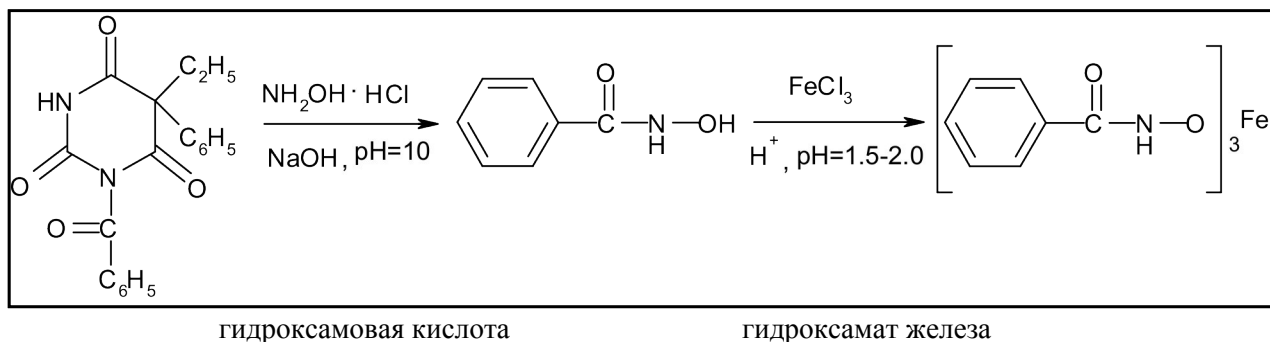
**Фенобарбитал** имеет в положении 5 фенильный радикал, по которому возможны SE-реакции, например ..... с последующим ..... нитрогруппы до первичной ароматической аминогруппы и дальнейшим ее..... и .....: Напишите реакции химических превращений на всех стадиях.



Фрагмент бензойной кислоты в **бензонале** открывают после ..... взаимодействием с солями трехвалентного железа (появляется осадок розовато-желтого цвета. Напишите уравнения реакций:



По амидной группе **бензонал** (бензобарбитал) вступает в реакцию.....пробы:



Гидроксаматы железа — растворы красно-фиолетового цвета,  
а гидроксаматы  $\text{Cu}^{2+}$  — осадки бирюзового цвета.

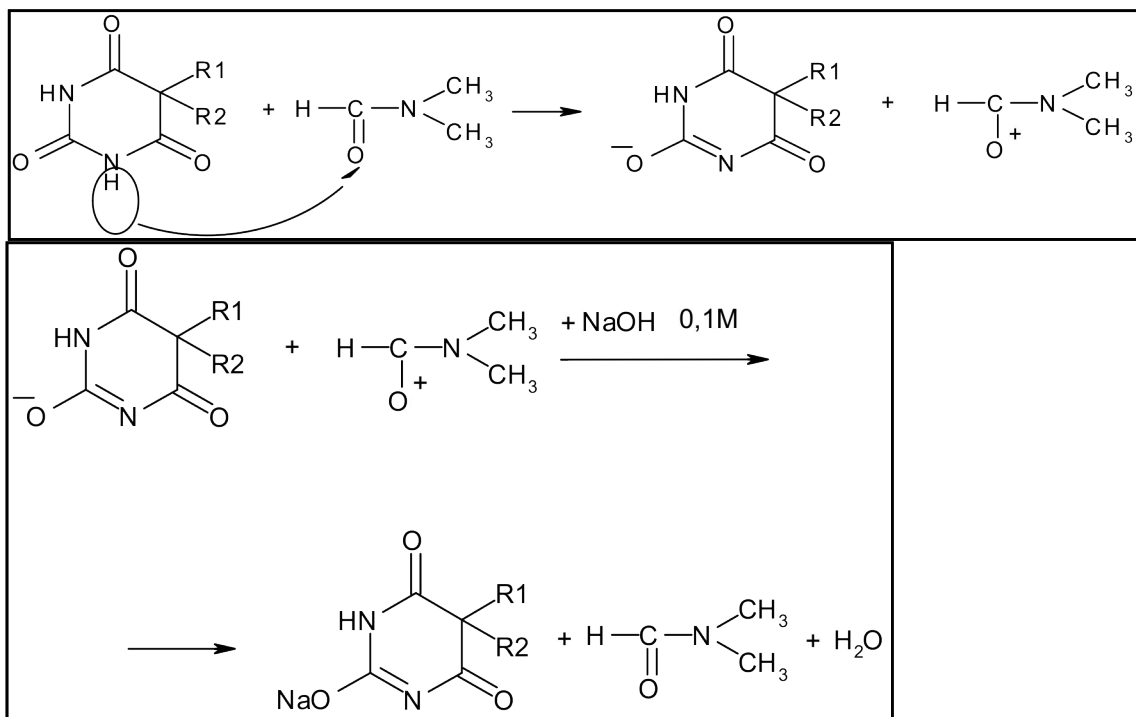
**Гексенал (гексобарбитал)** имеющий в молекуле фрагмент циклогексена, способен к реакциям присоединения, поэтому он обесцвечивает .....  
Напишите уравнение реакции:

**В тиопентале натрия** атом сульфидной серы можно обнаружить после нагревания со ..... по реакции со ..... (выпадает черный осадок), при охлаждении и подкислении хлористоводородной кислотой концентрированной образуется сероводород, который обнаруживают по запаху или по потемнению фильтровальной бумаги, смоченной раствором.....

У препаратов лактимной(солевой) формы определяют ионы натрия и температуру плавления кислотных форм после осаждения последних раствором хлористоводородной кислоты

#### Методы количественного определения

**Препараты лактамной (кислотной) формы** количественно определяют методом кислотно-основного титрования в неводной среде. В качестве ..... растворителя используют диметилформамид или его смесь с бензолом. Титрант — 0,1М раствор ..... в смеси метанола и бензола; индикатор — .....



По методике ФС на **фенобарбитал** лекарственное вещество растворяют в ....., добавляют необходимое количество воды и титруют 0,1М раствором натрия гидроксида в присутствии индикатора ..... Применение данной методики показывает, что фенобарбитал обладает достаточно выраженными..... свойствами.

**Препараты солевой формы** количественно определяют ацидиметрически как соли, образованные ..... основанием и ..... кислотой. Навеску препарата растворяют в свежeproкипяченной воде (для удаления следов углекислоты) и титруют 0,1М раствором ..... в присутствии индикатора ..... до розового окрашивания. При наличии в препарате свободной щелочи (определяемой при испытании на чистоту) из найденного процентного содержания вычитают количество (%) свободной щелочи, умноженное на соответствующий для каждого препарата коэффициент.

Другим методом количественного определения барбитуратов служит аргентометрия (в прямом и обратном вариантах).

Напишите уравнения реакций на примере определения барбитала и бензонала (бензобарбитала).

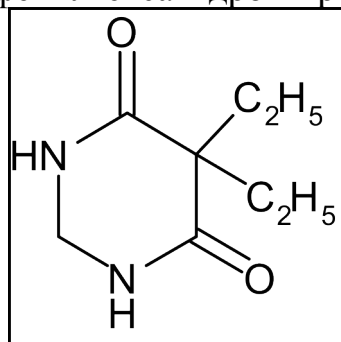
**Гексенал (гексобарбитал)** можно определить количественно броматометрически по фрагменту циклогексена. Напишите уравнения реакций:

Тиопентал натрия количественно оценивают 2 методами:

- .....: кислотную форму тиопентала осаждают щелочью и извлекают в хлороформ. Затем хлороформ отгоняют, а остаток высушивают до постоянной массы и взвешивают. Кислотной формы должно быть не менее 84,0 % и не более 87,0 %;
- .....: общее количество натрия (используется для получения солевой формы и содержится в качестве стабилизатора –  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) определяют титрованием 0,1М раствором серной кислоты по метиловому красному. Натрия должно быть не менее 10,0% и не более 11,0%.

### Производные пиримидин-4,6-диона

К данной группе лекарственных веществ относится препарат .....,  
являющийся 5-этил-5- фенилгексагидро-пиримидин-4,6-дионом:



По химической структуре ..... близок к фенобарбиталу, но не является уреидом, так как в его молекуле отсутствует фрагмент мочевины.

За счет наличия в структуре ..... групп, препарат обладает ..... свойствами, поэтому растворяется в ..... Из-за слабо выраженных ..... свойств препарат не образует характерных комплексных соединений с солями тяжелых металлов.

#### Гидролитическое расщепление

Как и другие амиды, гексамидин подвержен гидролитическому расщеплению, которому способствуют повышение температуры и щелочная среда. По ГФ X испытание подлинности проводят при нагревании порошка препарата с ..... Выделяющийся при реакции ..... окрашивает влажную лакмусовую бумагу в синий цвет.

Другой продукт гидролиза – ....., образующийся из метиленовой группы. При нагревании навески порошка препарата с раствором динатриевой соли хромотроповой кислоты в присутствии серной кислоты концентрированной появляется фиолетовое окрашивание.

Напишите уравнения реакций химических превращений и доказательства продуктов гидролитического расщепления.



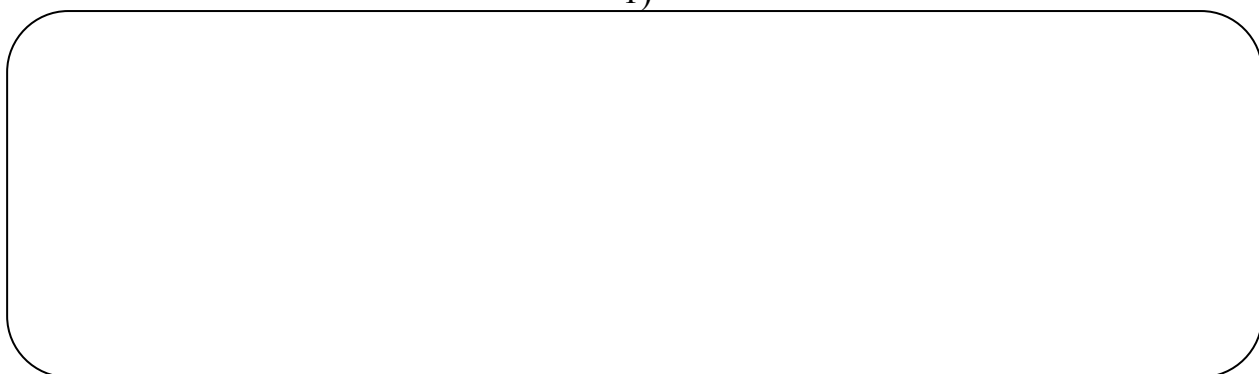
Приведите примеры лекарственных веществ, способных, как и гексамидин, разлагаться с выделением формальдегида. Напишите уравнения соответствующих реакций.



**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Напишите уравнения реакций количественного определения препарата методом

1)



2)

3)

### Производные пиримидин-2,4-диона (урацила)

Урацил и его гомолог тимин – нуклеиновые основания, входящие в состав нуклеиновых кислот в виде нуклеозидов и нуклеотидов. На основе урацила и тимина путем модификации их структуры синтезирован ряд лекарственных веществ, являющихся метаболитами (метилурацил<sup>а</sup>) и антиметаболитами (фторурацил, фторафур, цитарабин) нуклеиновых оснований. Препараты-антиметаболиты ингибируют синтез ДНК, их применяют как противоопухолевые средства.

Метилурацил (диоксометилтетрагидропиримидин)	Фторурацил	Фторафур (тегафур)
---	------------	--------------------

Азидотимидин

Цитарабин

### Кисотно-основные свойства

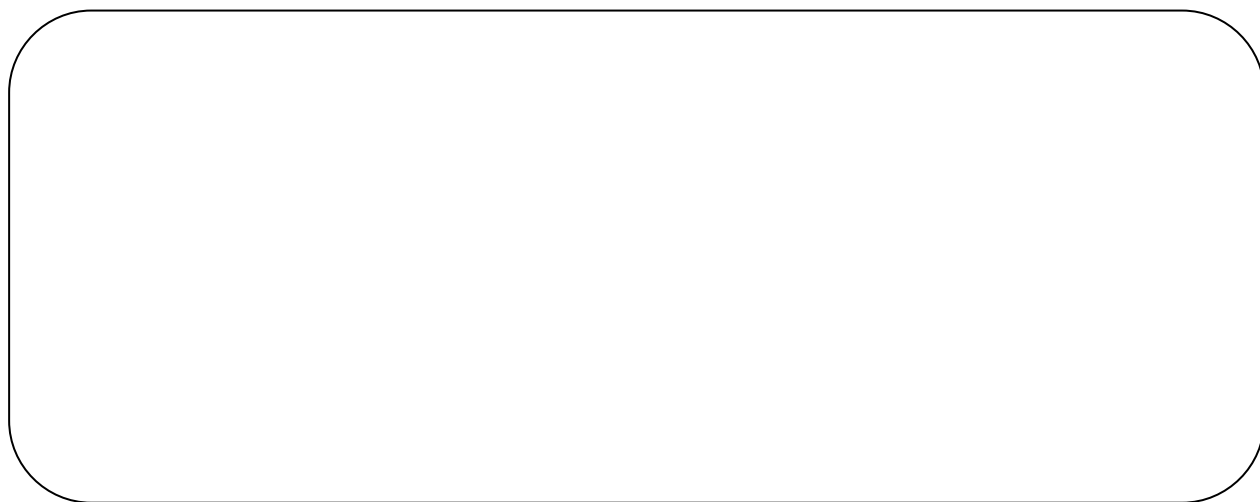
Как и другие ....., лекарственные вещества группы пиримидин-2,4-диона – NH- кислоты. В кислотной форме указанные препараты применяют в пероральных лекарственных формах, а в солевой – в растворах для инъекций и инфузиях.

Подобно другим NH-кислотам (например, барбитуратам), лекарственные вещества группы урацила взаимодействуют с солями  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Co}^{2+}$  с образованием окрашенных осадков, а с солями  $\text{Ag}^+$  – белых.

Однако по силе кислотных свойств препараты группы урацила уступают угольной кислоте, поэтому взаимодействие растворов натриевых солей препаратов группы урацила с углерода (IV) оксидом может привести к образованию нерастворимых кислотных форм и, следовательно, к нарушению прозрачности растворов.

### Реакции гидролитического расщепления

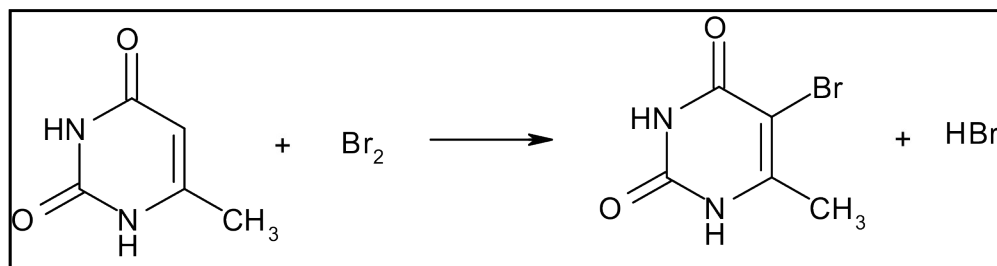
Как и барбитураты, препараты группы урацила подвержены разложению с разрывом амидных связей. Процесс ускоряется при повышении температуры и в присутствии щелочей. Нагревание препаратов с концентрированным раствором ..... приводит к образованию....., обнаруживаемого по посинению влажной лакмусовой бумаги. Напишите уравнение реакции на примере метилурацила (диоксометилтетрагидропиримидин):



Испытание можно использовать для идентификации и количественного определения указанной группы препаратов методом .....

### Реакции электрофильного замещения

Препараты группы урацила взаимодействуют с бромом с образованием соответствующих бромпроизводных. Реакцию применяют для определения подлинности метилурацила в субстанции и в мази.



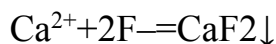
Данную реакцию можно использовать и для количественного броматометрического определения метилурацила и других препаратов группы урацила. К SE-реакциям относится и образование азокрасителей с солями диазония:



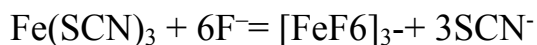
Данной реакцией определяют подлинность метилурацила в мази.

### ЧАСТНЫЕ РЕАКЦИИ

У фторурацила и фторафура (тегафура) подтверждают наличие связанного фтора после минерализации. При сухой минерализации навеску препарата прокаливают со смесью для спекания, содержащую натрия карбонат и калия нитрат (1:1), остаток растворяют в воде и добавляют раствор кальция хлорида. Выпадает белый осадок кальция фторида:



После сжигания в атмосфере кислорода фторид-ионы, поглощенные раствором водорода пероксида, обесцвечивают красного цвета раствор железа (III) тиоцианата:



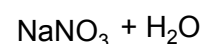
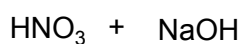
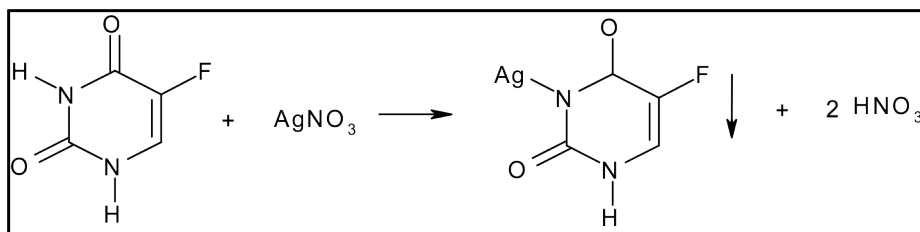
Часто фторид-ионы доказывают с помощью цирконий-ализаринового реактива. При этом красный цвет циркониево-ализаринового комплекса переходит в желтый (ализарин). Напишите уравнения реакций:

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

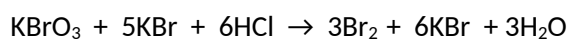
Общими методами количественного определения препаратов группы урацила служат следующие:

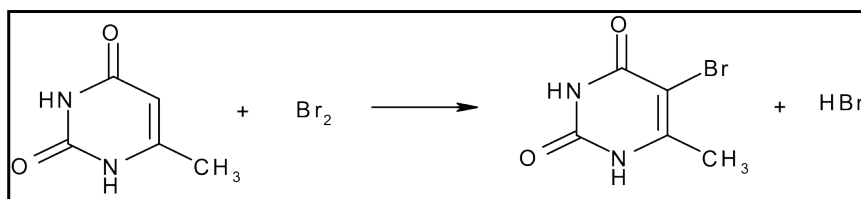
1. кислотнo-основное титрование в неводных средах (например, метилурацил растворяют в диметилформамиде и титруют 0,1М раствором натрия метоксида в присутствии тимолового синего). Напишите уравнения реакций.

2. косвенный метод нейтрализации (официален для фторурацила). Препарат растворяют в воде при нагревании и добавлении натрия сульфата (улучшает растворимость). Добавляют рассчитанное количество 0,1М раствора серебра нитрата для получения дизамещенной серебряной соли. При этом выделяется эквивалент азотной кислоты, которую оттитровывают щелочью по феноловому красному:



- аргентометрия;
- броматометрия;





физико-химические методы (спектрофотометрия, фотоэлектроколориметрия, ВЭЖХ и др.).

### **ХРАНЕНИЕ**

Кислотные формы барбитуратов достаточно устойчивы, их хранят в хорошо укупоренной таре. Натриевые соли гидролизуются под действием влаги и углерода диоксида воздуха.

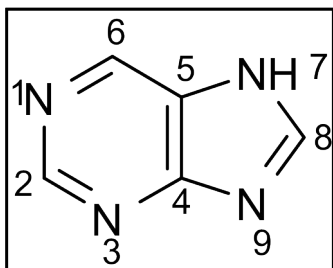
Фторпроизводные урацила хранят отдельно от других лекарственных средств, в защищенном от света месте.

## ТЕМА 9

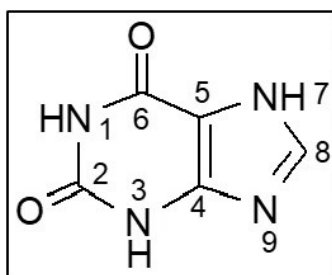
### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

#### КЛАССИФИКАЦИЯ

##### 1. Производные ксантина



7H-пурин



2,6-диоксопурин  
(ксантин)

кофеин  
кофеин-бензоат натрия  
теобромин  
пентоксифиллин  
теofilлин  
аминофиллин  
дипрофиллин  
ксантинола никотинат

##### 2. Производные гуанина

ацикловир

##### 3. Другие производные пурина

рибоксин  
аллопуринол  
меркаптопурин  
азатиоприн

#### ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА

Напишите и пронумеруйте структурные формулы следующих препаратов:

Кофеин

Кофеин-бензоат натрия

Теобромин

Теofilлин

Аминофиллин

Дипрофиллин

Ксантинола никотинат

**Задание 1.** Химическое строение производных ксантина.

Ядро пурина состоит из двух гетероциклов: ..... и .....

Препараты кофеин, теобромин и теofilлин отличаются друг от друга количеством замещенных атомов ....., что оказывает влияние на .....  
- ..... свойства.

**Задание 2.** Охарактеризуйте физико – химические свойства некоторых лекарственных веществ, производных ксантина; заполните таблицу:

Название лекарственного вещества	Внешний вид	Растворимость в воде	pH водного раствора
Кофеин			
Кофеин - - бензоат натрия			pH =
Теобромин			
Теофиллин			
Аминофиллин			pH =

Для препаратов характерны ..... и ..... спектры поглощения. .... спектры поглощения снимаются в виде раствора в области от ..... и до ..... нм, и в нормативной документации (фармакопейной статье ) указывают ..... и ..... поглощения. .... спектры поглощения снимают в дисках с ..... или в ..... масле в области от ..... см<sup>-1</sup> до ..... см<sup>-1</sup> и имеют ..... частоты. ИК – спектры поглощения сравнивают: или со спектром поглощения ....., или с рисунком ..... соответствующего препарата в фармакопее, например, в ГФ XIV, если препарат в ней описан.

Все препараты имеют характерную ..... плавления.

**Задание 2.** Охарактеризуйте кислотно – основные свойства препаратов, производных ксантина, заполнив пропуски:

**Кофеин** – это производное ....., основные свойства обусловлены наличием ..... атома азота в положении 9. Нет свободных атомов .....

Растворим в растворах ....., но устойчивых солей .....

Образует комплексную водорастворимую соль с .....

Нерастворим в растворах .....

Кофеин, как очень ....., характерно реагирует с общеалкалоидными осадительными реактивами :

- 1) С йодом (или реактивом Люголя, Бушарда): реагирует только в ..... среде, образуя осадок ..... цвета, состава .....

Реакция применяется в ..... и в возможном методе ..... кофеина – бензоата натрия.

- 2) С танином (опишите):

---

---

---

- 3) С реактивом Майера (опишите):

---

**Теобромин** – это ..... Основные свойства обусловлены наличием ....., а ..... свойства наличием ..... в положении 1.

Теобромин растворим в растворах ..... и в ..... кислотах.

**Теофиллин** – это ..... Основные свойства обусловлены наличием ....., а ..... свойства наличием ..... в положении 7.

Теофиллин растворим в растворах ..... и, в отличие от теобромина, в растворе ..... Растворим в растворах .....

- Напишите уравнения реакций взаимодействия теобромина и теофиллина с 0,1М раствором натрия гидроксида:

Кислотные свойства любых препаратов возможно доказать: 1) с ....., 2) взаимодействием (реакцией) с ..... в нейтральной среде с образованием ..... соли, как правило, в виде осадка характерного цвета.

- Напишите реакцию взаимодействия теобромина и теофиллина с серебра нитратом:

реакции.....

Где применяется эта реакция:

- а) .....
- б) .....

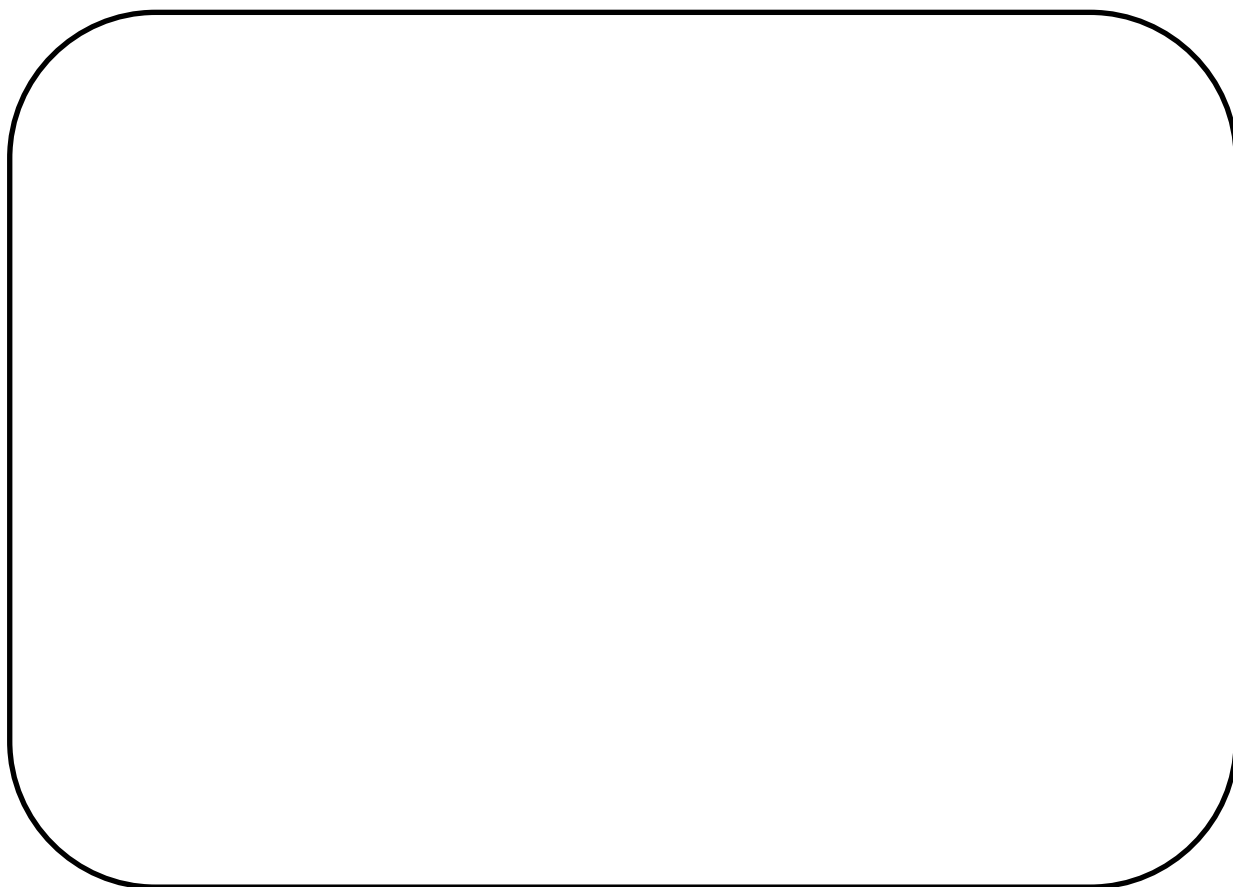
**Кофеин – бензоат натрия.** Имеет ..... среду водного раствора (рН = .....), при действии ..... выделяет ..... кислоту.

**Аминофиллин.** Имеет ..... среду водного раствора

(рН = .....), за счет наличия ..... При  
действии ..... или углекислоты воздуха  
выделяет .....

**Задание 3.** Напишите общегрупповую реакцию на производные ксантина (на  
примере теофиллина):

Мурексидную пробу можно провести со следующими  
реактивами \_\_\_\_\_



Ответьте на вопросы. Заполните пропуски.

- 1) Реакцию необходимо проводить при нагревании .....
- 2) Специфичность этой реакции .....,  
ее дают .....
- 3) Мурексид – это аммонийная соль .....  
кислоты. По внешнему виду мурексид ..... цвета.
- 4) Мурексид как металлоиндикатор применяют при .....  
солей .....

**Частные реакции.**

**Задание 4.** Напишите уравнения реакций.

- 1) Кофеин – бензоат натрия:  
• реакция на бензоат – ион:

- 2) Теобромин и теofilлин – реакция с солями кобальта (кратко опишите):

а) растворение в 0,1М растворе .....

б) прибавление раствора ..... нитрата.

в) образуется:

- для теобромина (опишите цвет и агрегатное состояние): \_\_\_\_\_

- для теofilлина (опишите цвет и агрегатное состояние): \_\_\_\_\_

- 3) Теофиллин: образование азокрасителя. Напишите схему реакции:

### Аминофиллин

Напишите схему реакции на ..... с меди (II) сульфатом.



**Задание 5.** Методы количественного определения.

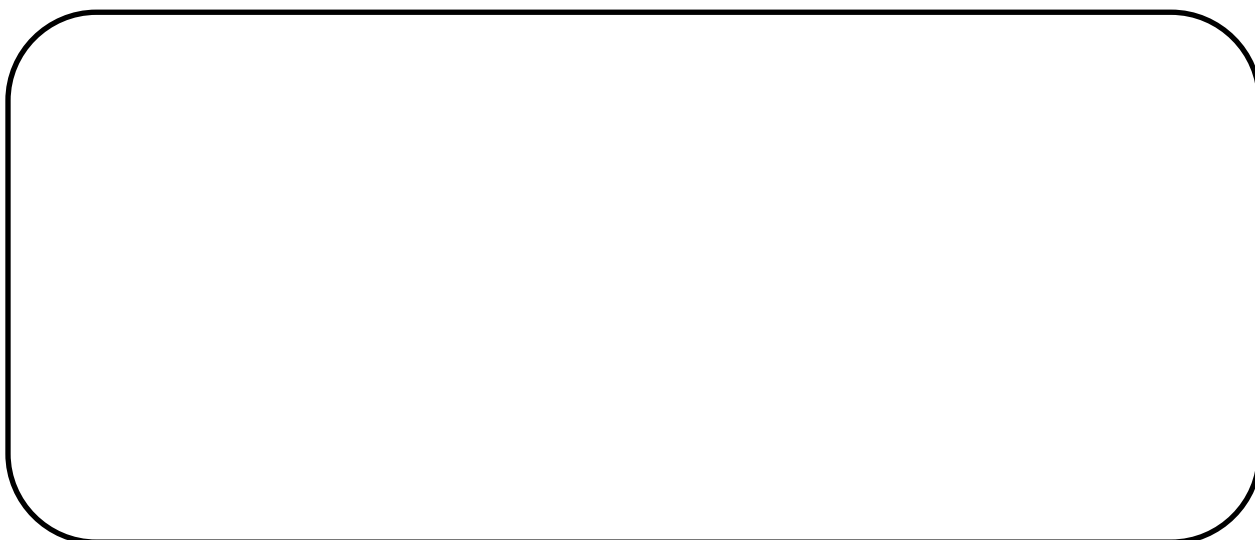
#### 1) Кофеин.

А) Кислотно – основное титрование в неводной среде:

Растворитель (протогенный): .....

Титрант: .....

Схема реакции:



#### 2) Кофеин – бензоат натрия.

а) Кислотно – основное титрование в неводной среде (определение кофеина и натрия бензоата):

Растворитель: .....

Титрант: .....

б) Метод иодометрии (определение .....),  
способ ..... титрования.

Стандартные растворы:

1. ....

2. ....

Напишите схему реакции:

в) Определение натрия бензоата: метод .....  
Растворитель: вода очищенная и .....  
Титрант: 0,1М раствор .....

Напишите схему реакции.

### 3) Теобромин и теофиллин.

а) Методы основанные на реакции с .....

➤ Метод косвенной нейтрализации, способ ..... титрования.

Напишите схему реакции на примере теобромина, расчеты молярной массы эквивалента, титриметрического фактора пересчета и содержания препарата.

Стандартный раствор: \_\_\_\_\_

➤ Метод аргентометрии, способ .....титрования.

Напишите схему реакции на примере теофиллина, формулу расчета содержания препарата.

Стандартные растворы: 1) .....  
2) .....

(протофильные):\_\_.....  
.....  
.....

**Теофиллин:** Кислотно – основное титрование в неводной среде:

Возможные растворители:

....., или ....., или .....

Возможные титранты: растворы щелочей на .....

с ..... или алкоголятов щелочных металлов.

Напишите возможную схему для теофиллина, укажите сопряженные пары кислот и оснований.

Растворитель: диметилформаид.

Титрант: этоксид натрия.

**4) Аминофиллин.**

**а) Определение теофиллина.**

Метод .....

Способ ..... титрования.

Специфика (отличие от определения теофиллина): предварительное  
устранение ..... среды, это необходимо, так

как: .....

Стандартные растворы: 1) .....

2) .....

**б) Определение этилендиамина.**

Метод .....

Способ .....

Титрант: 0,1 М раствор .....

Напишите схему реакции:

## ТЕМА 10

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНО-ТИАЗОЛА, ПТЕРИДИНА, ИЗОАЛЛОКСАЗИНА, ФЕНОТИАЗИНА, 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

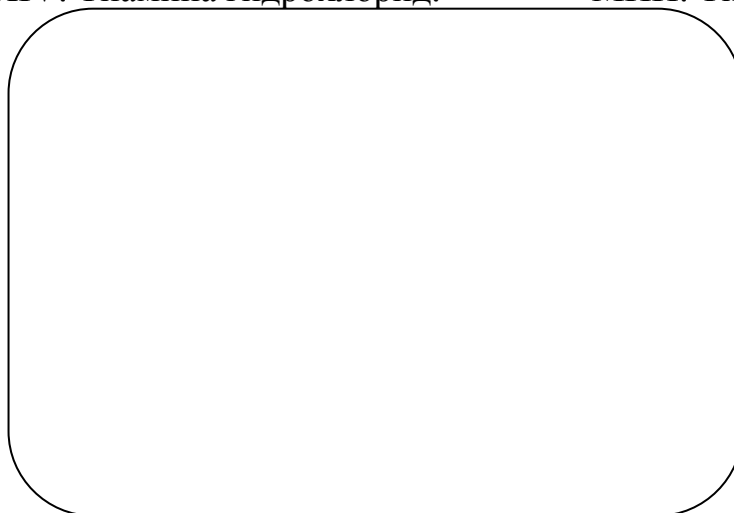
#### I. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНОМЕТИЛТИАЗОЛА

**Задание 1.** Напишите и пронумеруйте структурные формулы следующих препаратов:

Тиамин хлорид (бромид)

ГФ XIV: Тиамин гидрохлорид.

МНН: Тиамин



3. Кокарбоксилаза



**Задание 2.** Химическое строение препаратов.

В основе препаратов лежат 2 гетероцикла: ..... и .....  
По своему химическому строению тиамин хлорид (бромид) это .....

Имеется ..... гидроксил, и кокарбоксилаза –  
это ..... тиамина.

**Задание 3.** Охарактеризуйте физико – химические свойства  
тиамин хлорида(бромид) и кокарбоксилазы.

Название лекарственного вещества	Внешний вид (описание)	Растворимость в воде, реакция среды	Лекарственные формы, медицинские применения
Тиамин хлорид			
Тиамин бромид			
Кокарбоксилаза			

В фармакопейной статье («Подлинность») для препаратов представлены .....  
и ..... спектры поглощения.

..... спектры поглощения снимаются в виде раствора в области от ..... и  
до ..... нм, и в нормативной документации (фармакопейной статье )  
указывают ..... и ..... поглощения.

..... спектры поглощения снимают в дисках с ..... или в .....  
масле в области от ..... см<sup>-1</sup> до ..... см<sup>-1</sup> и имеют ..... частоты.

ИК – спектры поглощения сравнивают: или со спектром поглощения

..... - ....., или с рисунком ..... соответствующего препарата в  
фармакопее, например, в ГФ XIV, если препарат в ней описан.

Все препараты имеют характерную ..... плавления.

**Задание 4.** Охарактеризуйте кислотно – основные свойства препаратов.

- а) Тиамин хлорид(бромид) – это .....  
Растворим в ....., реакция среды водных растворов ....., но  
выделить азотсодержащее основание из водного раствора .....,  
так как.....  
.....

- б)** Как соли азотсодержащих органических оснований реагируют с ..... реактивами, перечислите их, укажите состав:

### Частные реакции

#### Задание 5.

- а)** Напишите уравнения реакций доказательства хлорид и бромид иона, укажите цвет полученных осадков и их растворимость:

- **Хлорид ион:**

- **Бромид ион:**

- б) Напишите уравнения реакций доказательства остатков фосфорной кислоты, указав предварительную процедуру:

**Задание 6:** Напишите общегрупповую реакцию на препараты данной группы:

- Образование тиохрома:

Что представляет собой тиохром; опишите:

---

**Задание 7.** Методы количественного определения тиамин хлорида (бромид).

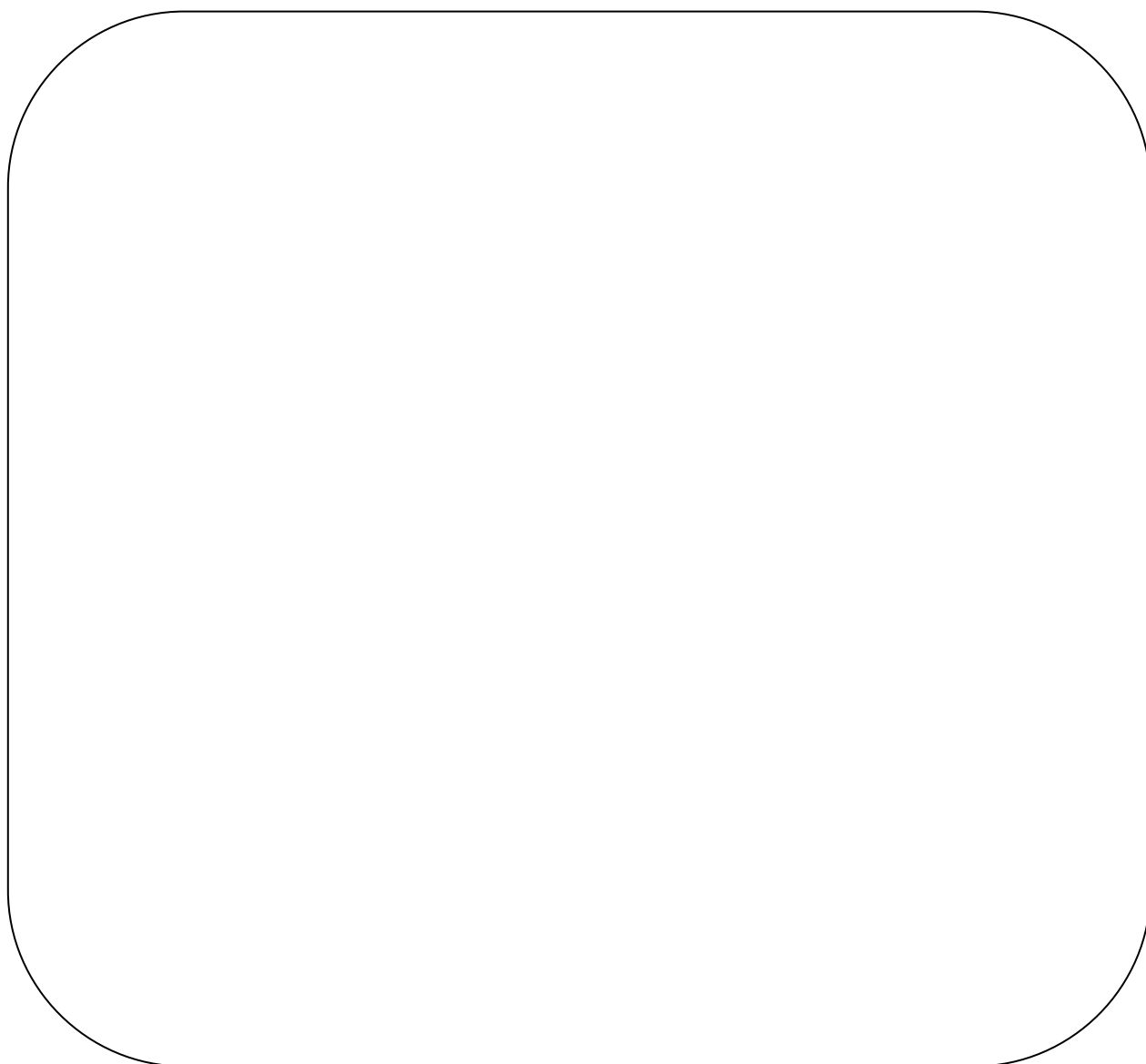
1. Кислотно - основное титрование в неводной среде:

Возможные растворители:

....., или ....., или .....

Возможный титрант: .....

В случае применения ледяной уксусной кислоты до титрования необходимо: .....



2. Метод аргентометрии для тиамин бромида с получением индикатора  $\text{Fe}(\text{SCN})_3$  :  
Способ ..... титрования  
Титранты : ..... , .....



Возможные методы количественного определения тиамин хлорида(бромид) и кокарбоксилазы:

Для субстанций:

- УФ – спектрофотометрия со стандартным ....., или по величине .....
- ВЭЖХ со стандартным .....

Для лекарственных форм:

УФ – спектрофотометрия, ВЭЖХ.

## II. ПРОИЗВОДНЫЕ ПТЕРИДИНА

**Задание 1.** Напишите и пронумеруйте структурные формулы следующих препаратов:

1. Фолиевая кислота

## 2. Метотрексат

### Задание 2. Химическое строение препаратов.

В основе строения фолиевой кислоты лежат 3 фрагмента:

- 1) Гетероцикл ....., который состоит из двух гетероциклов: ..... и .....
- 2) Фрагмент .....
- 3) Один или несколько остатков .....

В строении имеются 2 ..... и ..... группа.

### Задание 3. Охарактеризуйте физико – химические свойства фолиевой кислоты: Внешний

вид(описание): \_\_\_\_\_

Растворимость: в воде ....., в щелочах ....., в минеральных кислотах .....

Для препарата характерны ..... плавления, ..... и ..... спектры ....., которые включены в раздел «Подлинность».

### Задание 4. Охарактеризуйте кислотно – основные свойства фолиевой кислоты. Доказательство ..... свойств:

- Растворение в ..... с образованием соответствующих солей.

- Реакции с солями ..... с образованием комплексных солей.  
Опишите общий принцип методики (растворение, реактивы) \_\_\_\_\_

**Задание 5.**

**Частные реакции:**

Напишите возможные уравнения реакций

- 1) Окисление с образованием птерин-6- карбоновой кислоты.

- 2) Образование азокрасителя

**Задание 6.** Методы количественного определения фолиевой кислоты.

- а) Спектрофотометрия в ..... спектра по реакции образования азокрасителя.
- б) Спектрофотометрия в УФ – области или ..... области спектра со .....
- в) ВЭЖХ со стандартным образцом.

**Задание 7.** Укажите для фолиевой кислоты несколько коферментных форм:

.....  
.....

и антивитамины .....

### III. ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОАЛЛОКСАЗИНА

**Задание 1.** Напишите и пронумеруйте структурные формулы следующих препаратов:

1. Рибофлавин

2. Рибофлавин – мононуклеотид

**Задание 2.** Химическое строение препаратов.

В основе строения рибофлавина лежит гетероцикл ....., в котором представлены 3 цикла: ....., ..... и ....., Имеется остаток спирта, который содержит несколько ..... гидроксильных групп.

Рибофлавин – мононуклеотид – это ..... рибофлавина в виде ..... соли.

**Задание 3.** Охарактеризуйте физико – химические свойства рибофлавина и рибофлавин – мононуклеотида.

Название лекарственного вещества	Описание	Растворимость в воде	Лекарственные формы, медицинское применение
Рибофлавин			

Рибофлавин – мононуклеотид			
-------------------------------	--	--	--

Для препаратов характерны: ..... плавления, .....  
и ..... спектр.

**Задание 4.** Охарактеризуйте кислотно – основные свойства рибофлавина и рибофлавин – мононуклеотида:

Рибофлавин – это ..... свойства обусловлены  
наличием имидной группы.

Это можно доказать реакцией с ....., напишите  
уравнение реакции.

Основные свойства очень ....., за счет наличия .....  
и .....

Рибофлавин – мононуклеотид – легко ..... в  $H_2O$ , т.к.  
это ..... соль ..... кислоты.

Для препаратов характерны ..... и ..... спектры поглощения, которые  
включены в раздел «Подлинность».

**Задание 5.** Окислительно – восстановительные свойства рибофлавина.  
Кратко опишите в виде схемы фармакопейный тест:

- а) В нейтральной среде (цвет и флуоресценция)
- б) Восстановление .....(цвет)
- в) Окисление концентрированной  $H_2SO_4$  (цвет)

**Отличие рибофлавин – мононуклеотида:**

а) наличие остатка .....

Доказательства:

- .....
- .....
- .....

б) наличие иона .....

### Методы количественного определения

а) Спектрофотометрия в УФ области или в ..... области спектра

со .....

б) Спектрофлуориметрия.

в) ВЭЖХ со .....

## IV. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

**Задание 1.** Напишите и пронумеруйте структурные формулы следующих препаратов:

МНН – Хлорпромазин  
(Аминазин)

МНН – Промазин  
(Пропазин)

МНН - Прометазин  
ГФ XIV- Прометазина гидрохлорид  
(Пипольфен, Дипрарин)

МНН - Трифлуоперазин  
ГФ XIV - Трифлуоперазина гидрохлорид  
(Трифтазин)

МНН - Диэтиламинопропионилэтоксикабониламинофенотиазин  
(Этацизин)

МНН - Морацизин  
(Этмозин)

**Задание 2. Химическое строение препаратов.**

Фенотиазин состоит из следующих циклов:

.....  
.....  
.....

Препараты это ..... с хлористоводородной кислотой.

Препараты подразделяются на 2 группы:

10 - ..... и 10 - .....,

в зависимости от строения заместителя у .....

**Задание 3.** Охарактеризуйте физико – химические свойства препаратов.

Название лекарственного вещества	Внешний вид(описание)	Растворимость в воде	Лекарственные формы, медицинское применение
Хлорпромазин			
Прометазин			

Трифлуоперазин			
Этмозин			
Морацизин			

В фармакопейной статье в разделе «Подлинность» для препаратов представлены ..... и ..... спектры поглощения.

**Задание 4.** Охарактеризуйте кислотно – основные свойства препаратов.

Все препараты – это ..... азотсодержащих ..... оснований с минеральными кислотами.

Это можно доказать:

- 1) Растворимость в .....
- 2) Реакция среды водного раствора .....
- 3) Выделить основание из водного раствора

можно: .....

Как соли азотсодержащих оснований дают реакции с ..... реактивами. Назовите их.

**Задание 5.** Восстановительные свойства.

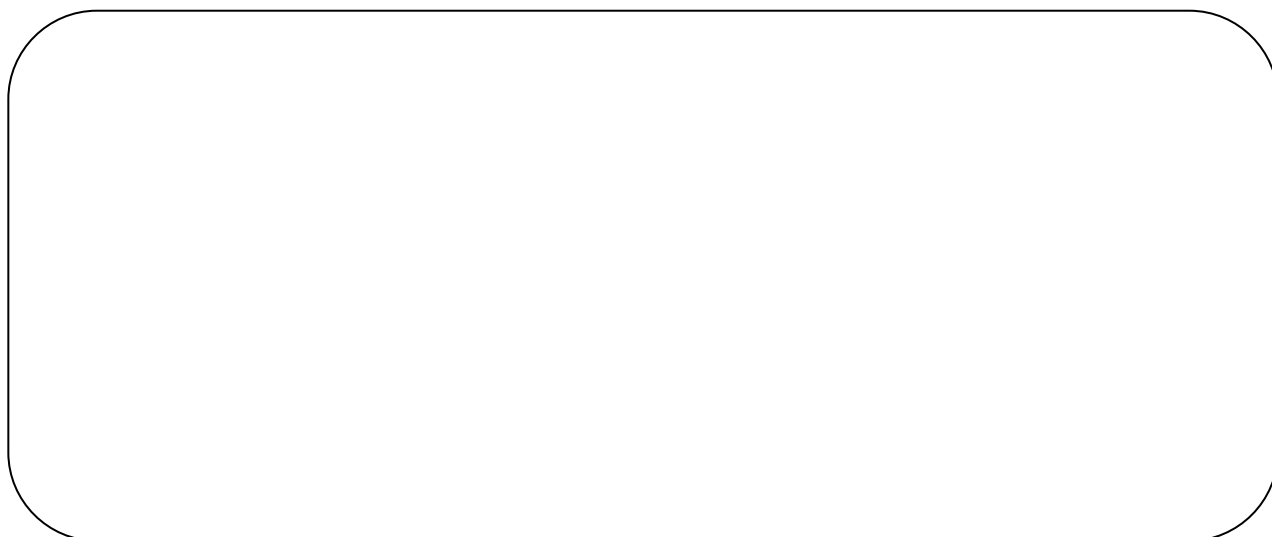
Напишите общую схему окисления производных фенотиазина, укажите возможные окислители: .....

.....



**Задание 6. Частные реакции.**

1) Специфика доказательства хлорид – иона с  $\text{AgNO}_3$  препаратов (опишите):



2) Этацизин и этмозин:

Гидроксамовая проба – напишите уравнение реакции для этацизина:

3) Что такое уретан? Дайте определение:

---

---

4) Как доказать наличие заместителей в положении 2 для ацилпроизводных; напишите кратко доказательства (уравнения) полученных продуктов: 10 –

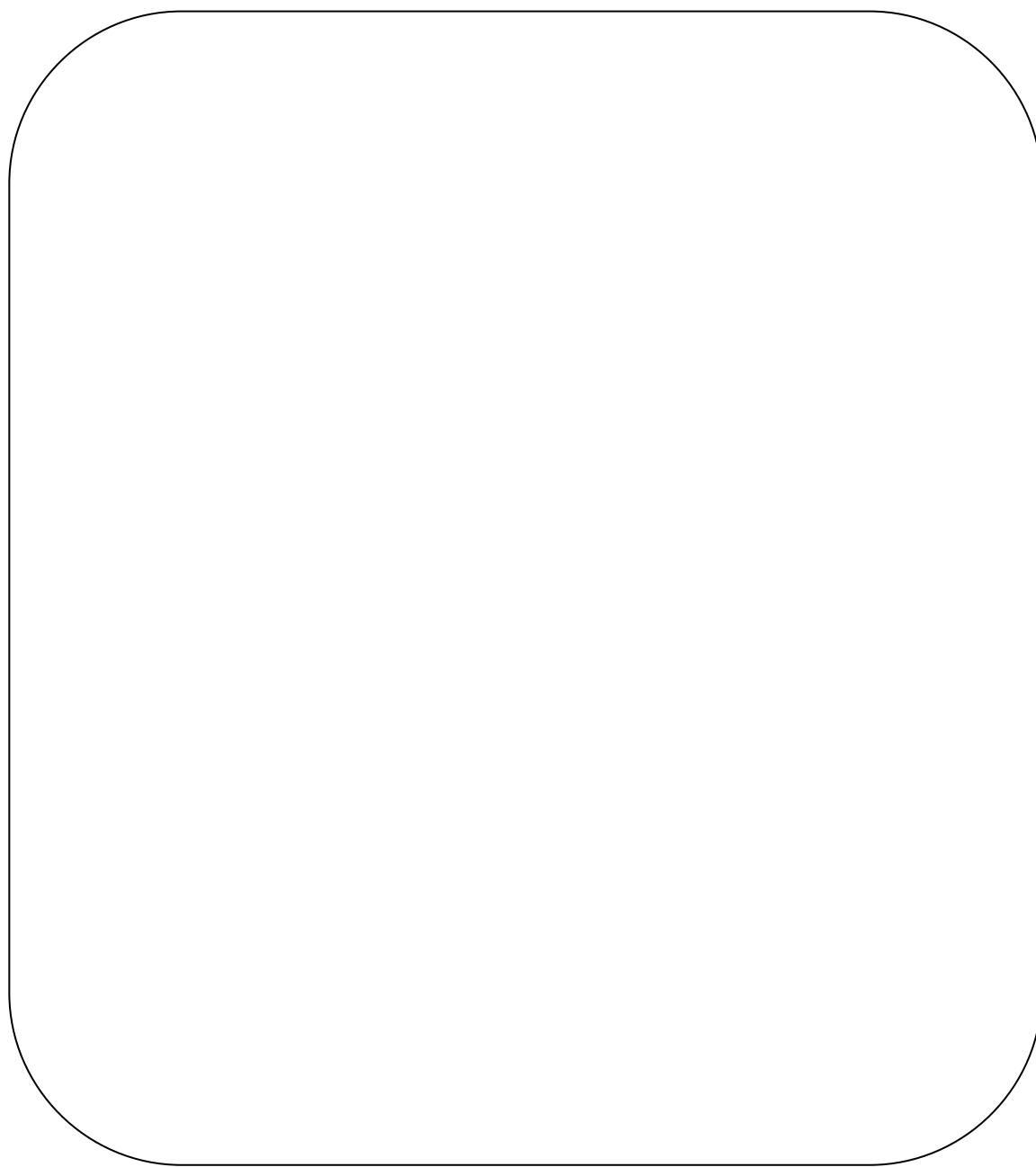
**Задание 7. Методы количественного анализа.**

1. Метод кислотно – основного титрования в неводной среде:

Возможные растворители: ....., или .....,  
или .....

Возможный титрант: .....

Напишите уравнения реакций для хлорпромазина:



2. Физико – химические методы:

- .....
- .....

## V. ПРОИЗВОДНЫЕ 1,4 – БЕНЗОДИАЗЕПИНА

**Задание 1.** Напишите и пронумеруйте структурные формулы следующих препаратов:

Хлордиазэпоксид (Хлозепид)

Диазепам (Сибазон)

Нитразепам

Оксазепам (Нозепам)

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам)

**задание 2.** Химическое строение препаратов.

Бензодиазепин (напишите его) состоит из двух циклов: .....

И .....

В положении 5 - ..... кольцо.

У некоторых препаратов в положении 1 – 2 есть ..... группа, у большинства препаратов – ковалентно связанные ..... И .....

**Задание 3.** Охарактеризуйте физико – химические свойства препаратов.

Название лекарственного вещества	Внешний вид(описание)	Растворимость в воде	Лекарственные формы, медицинское применение
Хлозепид			
Нитразепам			
Феназепам			

В фармакопейной статье в разделе «Подлинность» представлены .....  
 и .....  
 ..... спектры поглощения.

**Задание 4.**  
 Охарактеризуйте кислотную – основную

е свойства препаратов.

Основные свойства обусловлены:

Хлозепид: ..... и ..... (может быть в виде гидрохлорида).

Феназепам: .....

Растворение в .....,

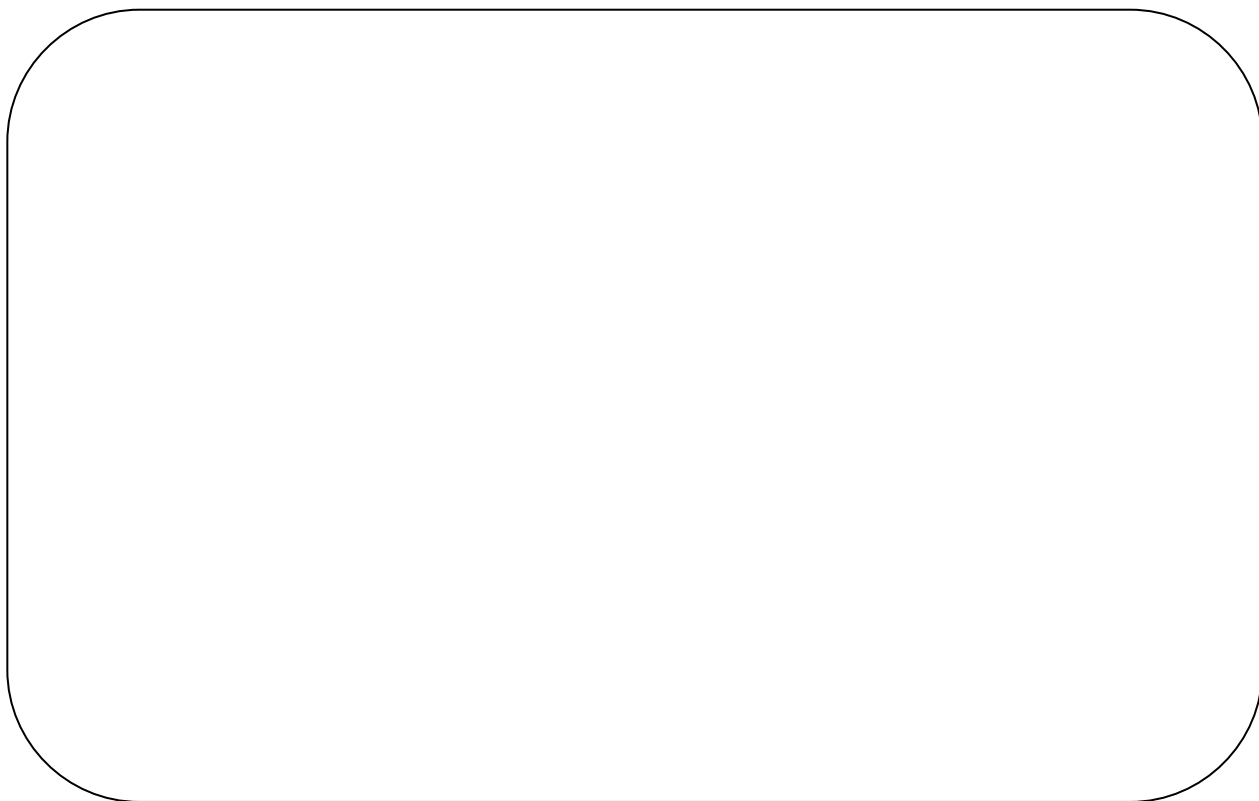
Реакции с .....

Кислотные свойства у большинства препаратов обусловлены наличием:

.....

**Задание 5.**

- 1) Напишите реакцию кислотного гидролиза феназепама и доказательство(реакции) продуктов реакции:



2) Напишите реакции доказательства ковалентно связанных галогенов. Реакции проводят после предварительной .....,  
Укажите какие способы можно для этого

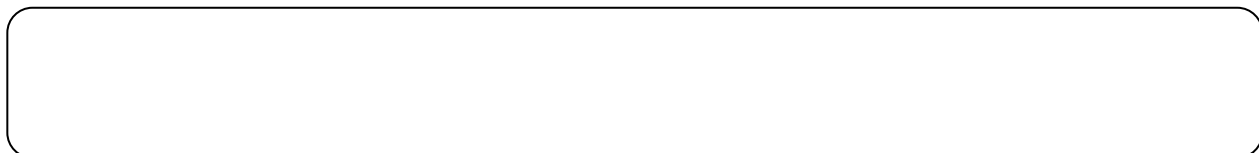
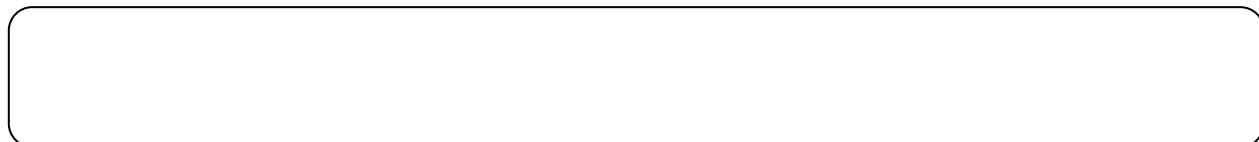
использовать .....

.....

а) Хлорид:



б) Бромид:

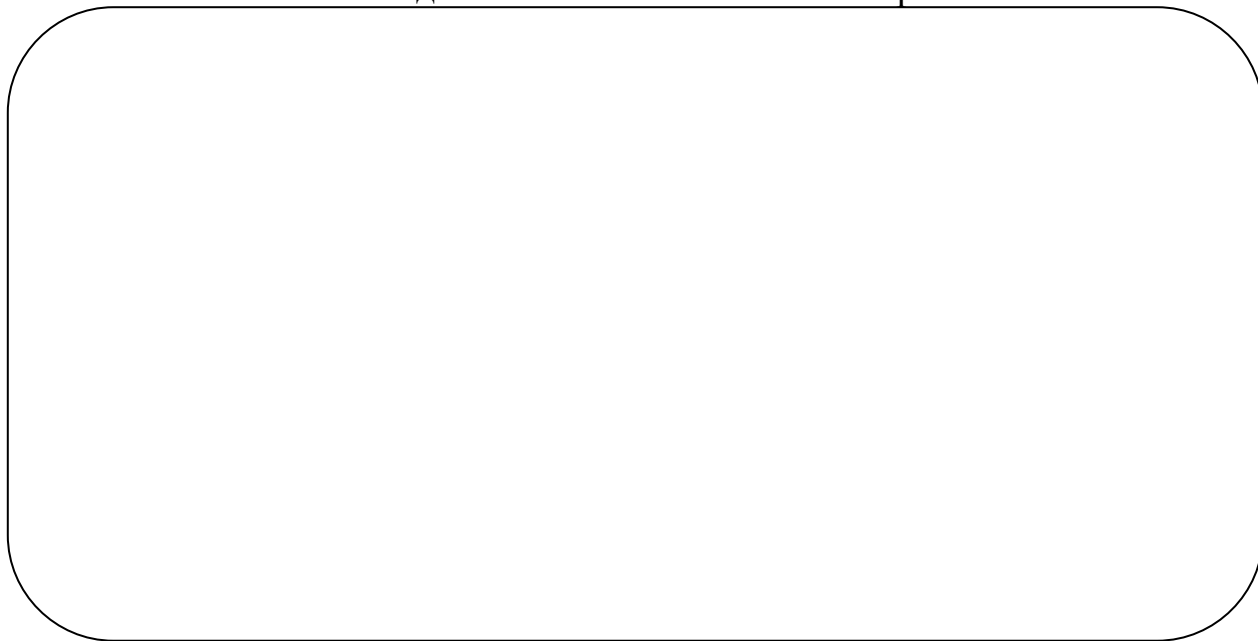


**Задание 6.** Приведите реакцию на ароматическую нитрогруппу в нитразепаме.



**Задание 7. Методы количественного определения:**

- 1. Напишите уравнения реакций количественного определения феназепамом методом кислотно – основного титрования:**



**2. Физико – химические**

методы: ..... , .....  
.....  
.....  
.....

## ТЕМА 11

### **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КИСЛОТНО-ОСНОВНЫХ И ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПО ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ГРУППАМ**

#### **1. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КИСЛОТНО- ОСНОВНЫХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП**

##### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ**

1. Приведите примеры лекарственных веществ из различных химических групп, обладающих свойствами ОН-, NH-, SH-, CN- кислот.
2. Охарактеризуйте физико-химические свойства (растворимость, реакция среды в водном растворе) лекарственных веществ, обладающих свойствами ОН- кислот и их солей.
3. Охарактеризуйте кислотные свойства лекарственных веществ и влияние других функциональных групп на их свойства (рекомендуется: фенол, салициловая кислота, ПАС-Na, хинозол).
4. Приведите примеры солей лекарственных веществ, обладающих свойствами ОН- кислот. Укажите реакцию среды водных растворов этих солей. Обоснуйте их взаимодействие с минеральными кислотами (калия ацетат, натрия бензоат и др.) и охарактеризуйте наблюдаемый результат.
5. Обоснуйте возможность применения реакций с солями тяжёлых металлов в различных условиях для идентификации лекарственных веществ, обладающих свойствами ОН- кислот и их солей.
6. Предложите комплекс испытаний для идентификации лекарственных веществ, обладающих свойствами ОН- кислот на примере фенола, салициловой кислоты, натрия салицилата, хинозола, аскорбиновой кислоты, глицерина, натрия диклофенака, фурацилина, адреналина гидрохлорида и гидротартрата, морфина, неодикумарина, рутина и др..
7. Исходя из изученных физико-химических и химических свойств предложите методики количественного определения каждого ингредиента в смеси: аскорбиновая

кислота и глутаминовая кислота.

8. Приведите примеры лекарственных веществ из различных химических групп, обладающих свойствами NH- кислот.
9. Охарактеризуйте физико-химические свойства (растворимость, реакция среды) лекарственных веществ, обладающих свойствами NH- кислот и их солей.
10. Охарактеризуйте кислотные свойства лекарственных веществ и влияние других функциональных групп на его свойства (рекомендуется: салициламид, фурацилин, стрептоцид, этазол, барбитал, метилурацил). Обоснуйте различия в результатах реакций указанных веществ при взаимодействии со щелочами, карбонатами щелочных металлов, солями тяжёлых металлов.
11. Приведите примеры солей лекарственных веществ, обладающих свойствами NH- кислот. Укажите реакцию среды водных растворов этих солей. Обоснуйте различия в результатах реакций указанных веществ при взаимодействии с минеральными кислотами, с солями тяжёлых металлов.
12. Приведите примеры лекарственных веществ из различных химических групп, обладающих свойствами SH- и CN- кислот. Охарактеризуйте их физико-химические и химические свойства.
13. Приведите примеры лекарственных веществ из различных химических групп, обладающих основными свойствами.
14. Охарактеризуйте физико-химические свойства (растворимость, реакция среды) лекарственных веществ, обладающих свойствами оснований и их солей. Приведите общие реагенты, используемые в анализе лекарственных веществ для доказательства основных свойств.
15. Можно ли по общей реакции с раствором йода различить дибазол, анальгин, кофеин? Обоснуйте выбор условий проведения реакций (рН, растворитель и др.)
16. Приведите примеры лекарственных веществ из различных химических групп, обладающих амфотерными свойствами. Укажите, какие функциональные группы в молекулах данных веществ обуславливают кислотные и основные свойства.

Представления о кислотно-основных взаимодействиях относятся к числу фундаментальных химических положений. Понятия «кислота» и «основание» сформировались еще в XVII веке, однако их содержание неоднократно пересматривалось и уточнялось.

Образная теория кислот и оснований была предложена Н. Лемери. В

своем «Курсе химии» (1675) он попытался объяснить физические и химические свойства веществ на языке их формы и структуры. Согласно представлениям Лемери кислоты на своей поверхности имеют острые шипы, вызывающие на коже колющие ощущения. Основания, названные им щелочами, состоят из пористых тел. «Шипы» кислот проникают в «поры», при этом они ломаются или притупляются, и кислоты превращаются в нейтральные соли.

Научные представления о природе кислот и оснований начали формироваться в конце

XVIII в. В работах А.Лавуазье кислотные свойства связывались с наличием в составе вещества атомов кислорода. Известные тогда минеральные и органические кислоты, действительно, содержали кислород. Эта гипотеза быстро показала свою несостоятельность, когда благодаря работам Г. Дэви и Ж. Гей-Люссака стал известен целый ряд кислот, не содержащих кислорода (например, галогеноводороды, синильные кислоты).

С начала XIX века кислотами стали считать вещества, способные к взаимодействию с металлами с выделением водорода (Ю. Либих, 1839). Примерно в это же время Й. Берцелиус выдвинул идею, объясняющую кислотно-основные свойства веществ их электрической «дуалистической» природой. Так, к кислотам он относил электроотрицательные оксиды неметаллов и некоторых металлов (например, хрома, марганца и др.), а электроположительные оксиды металлов считал основаниями. Таким образом, кислотность или основность Берцелиусом рассматривается как функциональное, а не абсолютное свойство соединения. Берцелиус впервые сделал попытку количественной оценки и предсказания силы кислот и оснований.

С появлением теории электролитической диссоциации С. Аррениуса (1887) возникла возможность описания кислотно-основных свойств исходя из продуктов ионизации электролита. Благодаря работам В. Оствальда теория получила развитие для слабых электролитов. В начале XX в. американские

химики Г. Кэди, Э. Франклин и Ч. Краус создали теорию сольвосистем, распространив положения теории Аррениуса-Освальда на все растворители, способные к самодиссоциации.

В основу современных теорий кислот и оснований положены представления Й. Брэнстеда и Г. Льюиса. Имеются вполне успешные попытки создать обобщенные теории (М. Усанович, 1939), но они не находят широкого применения.

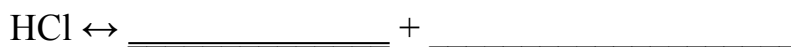
### 1.1 Теория электролитической диссоциации Аррениуса-Освальда

Кислоты – это вещества, образующие в водном растворе катионы водорода  $H^+$  и \_\_\_\_\_.

Основания – вещества, диссоциирующие в водном растворе с образованием катионов металла и \_\_\_\_\_.

Соли – вещества, диссоциирующие с образованием \_\_\_\_\_ и \_\_\_\_\_.

В реакции кислоты с основанием (реакция \_\_\_\_\_) образуется \_\_\_\_\_ и \_\_\_\_\_. Кислота – HCl (кислотный остаток  $Cl^-$ ):



Основание – NaOH:



Реакция нейтрализации (соль - NaCl):

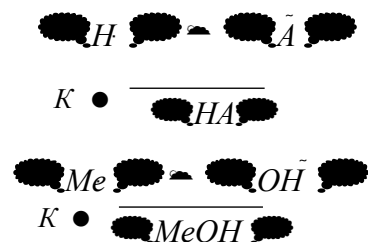


Сильные кислоты реагируют с сильными основаниями. Чем слабее кислота, тем более сильное основание нужно для реакции.

Сила кислоты и основания характеризуются их константами диссоциации  $K$ .

Для кислоты HA:

Для основания MeOH:



Чтобы прошла реакция между кислотой и основанием, произведение их констант диссоциации должно быть больше, чем  $10^{-14}$  (ионное произведение воды).

Данная теория вполне удовлетворительно описывает реакции достаточно сильных кислот и оснований друг с другом и свойства их водных растворов. На основе представлений о степени и константе диссоциации было закреплено деление электролитов на сильные и слабые, введено понятие водородного показателя, распространение которого на щелочные среды требует, однако, дополнительных допущений (введения ионного произведения воды).

Теорию можно применять для описания гидролиза солей и реакции кислот и оснований с солями, однако при этом требуется весьма громоздкий аппарат – протонная теория гораздо удобнее.

Применимость теории Аррениуса-Оствальда ограничивается водными растворами. Кроме того, она не позволяет объяснить наличие основных свойств аммиака, фосфина и других соединений, не содержащих гидроксогрупп.

## 1.2 Протолитическая теория Брэнстеда-Лоури

Протолитическая (протонная) теория кислот и оснований была предложена в 1923 году независимо друг от друга датским учёным Йоханнесом Брэнстедом и английским учёным Томасом Лоури. В ней понятие о кислотах и  $A \rightleftharpoons B + H$

основаниях было объединено в единое целое, проявляющееся в кислотно-основном взаимодействии: (где А – \_\_\_\_\_, В – \_\_\_\_\_). Согласно этой теории кислотами являются молекулы или ионы, способные быть в данной реакции \_\_\_\_\_, а основаниями являются молекулы или ионы, \_\_\_\_\_ (акцепторы). Кислоты и основания получили общее название протолитов.

Сущностью кислотно-основного взаимодействия является передача \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ к \_\_\_\_\_. При этом кислота, передав \_\_\_\_\_ основанию, сама становится \_\_\_\_\_, так как может снова присоединять протон, а основание, образуя протонированную частицу, становится \_\_\_\_\_. Таким образом, в любом кислотно-основном взаимодействии участвуют две пары кислот и оснований, названные Брэнстедом сопряженными:  $A_1 + B_2 \leftrightarrow A_2 + B_1$ .

Одно и то же вещество в зависимости от условий взаимодействия может быть как кислотой, так и основанием (\_\_\_\_\_). Например, вода при взаимодействии с сильными кислотами является \_\_\_\_\_:  $H_2O + H^+ \leftrightarrow H_3O^+$ , а реагируя с аммиаком, становится \_\_\_\_\_:  $NH_3 + H_2O \leftrightarrow NH_4^+ + OH^-$ .

Согласно Брэнстеду-Лоури, для того чтобы быть кислотой, соединение должно иметь водород. За редким исключением почти все органические соединения отвечают этому условию. Поэтому все они являются потенциальными брэнстедовскими кислотами. А вот сила этих кислот определяется конкретной структурой соединений. Степень кислотности определяется главным образом характером атома, с которым связан водород.

Элемент и связанный с ним атом водорода называют \_\_\_\_\_ центром. Кислотность соединения будет определяться как характером связи в кислотном центре (элемент- водород) (статический фактор), так и способностью атома удерживать электронную пару после ухода иона водорода (динамический фактор). Способность удерживать электронную пару зависит от различных факторов, в том числе от электроотрицательности атомов и их размера. Таким образом, в периодах таблицы Менделеева кислотность возрастает с \_\_\_\_\_ электроотрицательности:  $\text{H-CH}_3 < \text{H-} \underline{\hspace{2cm}} < \text{H-OH} < \text{H-F}$ ,  $\text{H-SH} < \text{H-Cl}$ .

В группах кислотность возрастает с \_\_\_\_\_ размеров атома:  $\text{H-F} < \text{H-Cl} < \text{H-} \underline{\hspace{2cm}} < \text{H-I}$ ,  $\text{H-OH} < \text{H-SH} < \text{H-SOH}$ .

Рост электроотрицательности атома в кислотном центре или его поляризуемости (с увеличением размеров атома) способствует делокализации отрицательного заряда, образующегося после отрыва водорода в виде протона, что приводит к \_\_\_\_\_ кислотности.

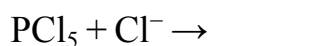
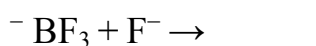
Наибольшую кислотность иодистоводородной кислоты в ряду галогеноводородных кислот можно связать с высокой поляризуемостью иодид-аниона по сравнению с другими галогенид-ионами, хотя электроотрицательность изменяется в обратном порядке. По природе кислотного центра большинство брэнстедовских кислот может быть представлено четырьмя типами: \_\_\_\_\_ -кислоты (тиолы), \_\_\_\_\_ -кислоты (карбоновые кислоты, фенолы, спирты), \_\_\_\_\_ -кислоты (амины, амиды, имиды), \_\_\_\_\_ -кислоты (углеводороды и их производные).

### 1.3 Электронная теория Льюиса

В теории Льюиса (1923 г.) на основе электронных представлений было ещё более расширено понятие кислоты и основания. Кислота Льюиса — молекула или ион, имеющие вакантные

\_\_\_\_\_, вследствие чего они способны принимать \_\_\_\_\_. Это, например, ионы водорода – протоны, ионы металлов ( $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ), оксиды некоторых неметаллов (например,  $\text{SO}_3$ ,  $\text{SiO}_2$ ), ряд солей ( $\text{AlCl}_3$ ), а также такие вещества как  $\text{BF}_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Кислоты Льюиса, не содержащие ионов водорода, называются \_\_\_\_\_. Протонные кислоты рассматриваются как частный случай класса кислот. Основание Льюиса — это молекула или ион, способные быть

\_\_\_\_\_ : все анионы, аммиак и амины, вода, спирты, галогены. Примеры химических реакций между кислотами и основаниями Льюиса:



По сравнению с протонной теорией Брэнстеда теория Льюиса носит более общий характер и охватывает более широкий круг соединений. Как видно из определений, основания Льюиса тождественны основаниям Брэнстеда: те и другие являются донорами пары электронов. Разница лишь в том, куда расходуется эта электронная пара. Основания Брэнстеда предоставляют ее для связи с \_\_\_\_\_ и поэтому являются частным случаем оснований Льюиса, которые предоставляют электронную пару \_\_\_\_\_ с вакантной орбиталью.

Более существенные различия отмечаются в трактовке кислот. Теория Брэнстеда охватывает лишь протонные кислоты, тогда как кислоты Льюиса – это любые соединения со свободной орбиталью. Протонные кислоты рассматриваются в теории Льюиса не как кислоты, а как продукты нейтрализации протона основаниями. Теория Брэнстеда-Лоури характеризуется более строгим учетом количественных характеристик кислотности и основности. Предпочтение той или другой теории можно дать лишь с учетом конкретного содержания обсуждаемого вопроса. Если

обсуждаются процессы, протекающие с участием водородсодержащих веществ, в которых важную роль играют реакции переноса протона и существенное влияние оказывают водородные связи, видимо, в этих случаях предпочтение надо отдать теории Брэнстеда- Лоури. Важным достоинством теории Льюиса является то, что любое органическое соединение может быть представлено как кислотно-основной комплекс. При обсуждении гетеролитических реакций, в которых кислоты Льюиса участвуют как электрофильные реагенты, а основания Льюиса – как нуклеофилы, предпочтение должно быть отдано теории Льюиса.

### **1.1 Концепция жестких и мягких кислот и оснований (принцип ЖМКО, принцип Пирсона)**

Согласно теории Льюиса, кислотно-основные отношения можно охарактеризовать как взаимодействие частиц, содержащих заполненную и вакантную орбитали. Легкость протекания кислотно-основных реакций зависит не только от силы кислоты и основания, но и от другого свойства, учитывающего соответствие друг другу взаимодействующих (граничных) орбиталей. Учет этого свойства позволил Пирсону конкретизировать свойства льюисовских кислот и оснований, введя представление о жестких и мягких кислотах и основаниях (принцип ЖМКО или принцип Пирсона). Общий подход деления кислот и оснований на жесткие и мягкие может быть охарактеризован следующим образом.

Жесткие кислоты - кислоты Льюиса, в которых акцепторные атомы \_\_\_\_\_, обладают \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ и \_\_\_\_\_ . Молекулярная орбиталь жестких кислот, на которую переходят электроны донора, имеет низкий уровень энергии.

Мягкие кислоты - кислоты Льюиса, содержащие акцепторные атомы

\_\_\_\_\_ с  
\_\_\_\_\_, с  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_. Молекулярная орбиталь мягких кислот, принимающая электроны донора, имеет высокий уровень энергии.

Жесткие основания – донорные частицы, в которых атомы-доноры имеют \_\_\_\_\_ и \_\_\_\_\_ Валентные электроны удерживаются прочно, продукт окисляется с трудом. Орбиталь, пара электронов которой передается акцептору, имеет низкий уровень энергии. Донорными атомами в жестких основаниях могут быть кислород, азот, фтор, хлор.

Мягкие основания - донорные частицы, в которых атомы-доноры имеют \_\_\_\_\_ и \_\_\_\_\_, они легко окисляются; валентные электроны удерживаются слабо. Орбиталь, пара электронов которой передается акцептору, обладает высоким уровнем энергии. Донорными атомами в мягких основаниях выступают атомы углерода, серы, иода.

Так как свойства атомов меняются плавно и учитывая взаимное влияние атомов в молекулах, значительная группа кислот и оснований Льюиса по приведенным выше характеристикам занимает промежуточное положение. Их принято называть промежуточными.

Строгой количественной оценки "жесткости" и "мягкости" кислот и оснований не существует. Их можно лишь приблизительно расположить в ряды. Например, мягкость оснований убывает в ряду:  $J > \text{_____} > \text{_____} > F^-$  и в ряду  $\text{_____} > \text{_____} > OH^- > F^-$ .

Объяснить отмеченное (в пределах узких рядов) можно изменением

электроотрицательности элементов и их поляризуемости.

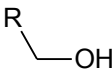
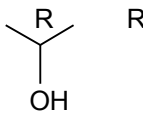
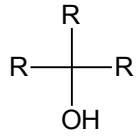
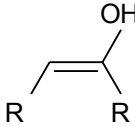
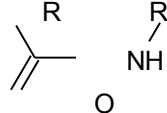
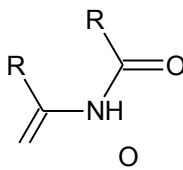
Понятия жесткие и мягкие кислоты и основания неравноценны понятиям сильные и слабые кислоты и основания. Это две независимые характеристики кислот и оснований. Например, слабое основание – вода и сильное основание – алколюлят-анион (алкоксид- анион) оба попадают в группу жестких оснований, а сильные основания  $RO^-$  и  $R_3C^-$  надо отнести соответственно к жестким и мягким основаниям. Деление кислот и оснований на жесткие и мягкие позволяет руководствоваться простым правилом: жесткие кислоты преимущественно взаимодействуют с \_\_\_\_\_ основаниями, а мягкие кислоты - с \_\_\_\_\_ основаниями (принцип ЖМКО). Правило не имеет строгой теоретической основы (хотя принцип орбитального соответствия можно считать весомым обоснованием), а является обобщением, выдвинутым из экспериментальных данных, то есть носит эмпирический характер. Последнее явилось причиной того, что принцип ЖМКО химиками принимался неоднозначно, подвергался критике. Тем не менее, принцип ЖМКО помогает не только объяснить конкретные экспериментальные результаты из области кислотно- основных взаимодействий, но и в значительной степени обладает предсказательным характером.

*Опираясь на протолитическую теорию Брэнстеда-Лоури и электронную теорию Льюиса, охарактеризуйте свойства указанных функциональных групп*

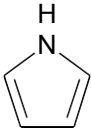
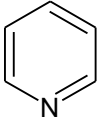
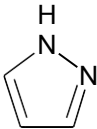
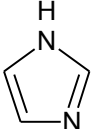
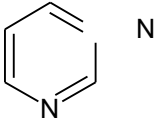
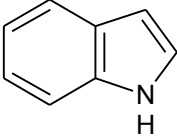
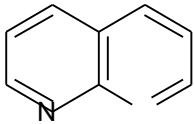
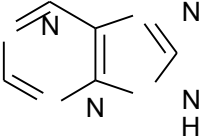
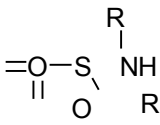
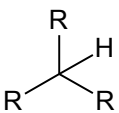
*и центров:*

Формула	Наименования	Свойства	Обоснование
Alk-NH <sub>2</sub>			
Ar-NH <sub>2</sub>			

Тетрадь для самоподготовки СФХ

$\text{Alk-COOH}$			
$\text{Ar-COOH}$			
			
			
			
$\text{Ar-OH}$			
			
			
			

Тетрадь для самоподготовки СФХ

			
			
			
			
			
			
			
			
$R-SH$			
			
			

R — CF			
--------	--	--	--

### 1.4 ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ

*Заполните таблицы в соответствии с индивидуальными вариантами, полученными на занятии.*

#### Классификация лекарственных веществ из различных химических групп.

Таблица 1.

Структурная формула, функциональные группы	Соединения, обладающие свойствами					
	-ОН -кислот и их солей	-NH - кислот и их солей	амфолито в и их солей	оснований и их солей	-SH - кислот и их солей	-СН - кислот и их солей

**Общие испытания и реагенты для лекарственных веществ различных химических групп, обладающих свойствами –ОН –кислот и их солей, по реакциям соле- и комплексообразования.**

Таблица 2.

Название ЛВ, структурная формула, функциональные группы	Результат испытаний					Результат испытаний устойчивости окраски комплексов с FeCl <sub>3</sub>			
	Растворимость	Отношение к кислотам и щелочам			Реакция комплексообразования	Изменение pH			
		H <sub>2</sub> O, реакция среды	NaOH	NaHCO <sub>3</sub>		HCl	FeCl <sub>3</sub>	HCl	CH <sub>3</sub> COOH

***Рекомендации по выполнению реакций***

Реакции комплексообразования:

- 0,5 г водорастворимого лекарственного вещества растворяют в 10 мл воды и добавляют 1-2 капли раствора железа (III) хлорида. Содержимое пробирок с комплексом разделяют на 4 части: первую пробирку оставляют без изменений, во вторую добавляют 2 капли уксусной кислоты, в третью – разведенную хлористоводородную кислоту, в четвертую – 10% раствор аммиака. Отмечают цвет растворов и осадков. Делают вывод об устойчивости комплекса.

Тетрадь для самоподготовки СФХ

- 0,5 г нерастворимого/малорастворимого в воде лекарственного вещества растворяют в 5 мл 0,1 Н раствора натрия гидроксида и прибавляют 5 мл воды и 1-2 капли раствора железа (III) хлорида. Содержимое пробирок с комплексом разделяют на 4 части: первую пробирку оставляют без изменений, во вторую добавляют 2 капли уксусной кислоты, в третью – разведенную хлористоводородную кислоту, в четвертую – 10% раствор аммиака. Отмечают цвет растворов и осадков. Делают вывод об устойчивости комплекса.

Реакция с железа (III) хлоридом на бензоат-ион:

- 0,02 г натрия бензоата растворяют в 1,5 мл воды (0,02 г бензойной кислоты в 1,5 мл 0.1 Н раствора натрия гидроксида) и добавляют 1-2 капли раствора железа (III) хлорида.

Реакция с железа (III) хлоридом на салицилат-ион:

- 0,14 г салициловой кислоты растворяют в 1 мл 4% раствора натрия гидроксида и прибавляют 5 мл воды и 1-2 капли раствора железа (III) хлорида.
- 1 г натрия салицилата растворяют в 10 мл воды и прибавляют 1 каплю раствора железа (III) хлорида и 1 каплю раствора аммиака.

Таблица 3.

Название лекарственного вещества	Результат общих испытаний по реакциям комплексообразования			
	$\text{CuSO}_4$	$\text{CuSO}_4$ $\text{NaOH}$	$\text{Co(NO}_3)_2$	$\text{Co(NO}_3)_2$ $\text{NaOH}$

Реакции комплексообразования:

- 0,05 г водорастворимого лекарственного вещества растворяют в 1,5 мл воды и

Тетрадь для самоподготовки СФХ

добавляют 1-2 капли раствора меди сульфата (кобальта нитрата). Отмечают цвет растворов и осадков.

- 0,05 г нерастворимого/малорастворимого в воде лекарственного вещества растворяют в 1 мл 4% раствора натрия гидроксида и прибавляют 5 мл воды и 1-2 капли раствора меди сульфата (кобальта нитрата). Отмечают цвет растворов и осадков.

- При проведении реакции комплексообразования с тяжелыми металлами в щелочной среде в качестве вспомогательного реактива для растворения выбирают 0,1N NaOH,

**Общие испытания и реагенты для лекарственных веществ различных химических групп, обладающих свойствами –NH –кислот и их солей, по реакциям соле- и комплексообразования.**

**Таблица 4.**

Название ЛВ, структурная формула, функциональные группы	Результат общих испытаний по НД. Групповой реагент.									
	Растворимость	Отношение к кислотам и щелочам				Реакции комплексообразования				
		H <sub>2</sub> O, реакция среды	NaOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	HCl	FeCl <sub>3</sub>	AgNO <sub>3</sub>	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NaOH

Реакции комплексообразования:

- 0,05 г водорастворимого лекарственного вещества растворяют в 1,5 мл воды и добавляют 1-2 капли раствора железа (III) хлорида (кобальта нитрата, серебра

нитрата, меди сульфата). Отмечают цвет растворов и осадков.

- 0,05 г нерастворимого/малорастворимого в воде лекарственного вещества растворяют в 5 мл 0,1 Н раствора натрия гидроксида и прибавляют 5 мл воды и 1-2 капли раствора железа (III) хлорида (кобальта нитрата, серебра нитрата, меди сульфата). Отмечают цвет растворов и осадков.
- При проведении реакции комплексообразования с тяжелыми металлами в щелочной среде в качестве вспомогательного реактива для растворения выбирают 0,1Н NaOH, причем анализируемое вещество берут в небольшом избытке.

**Общие испытания и реагенты для лекарственных веществ различных химических групп, обладающих свойствами оснований и их солей, по реакциям соле- и комплексообразования.**

**Таблица 5.**

Название ЛВ, структурная формула, функциональные группы	Результат общих испытаний по НД. Групповой реагент.										
	Растворимость	Отношение к кислотам и щелочам				Реакции комплексообразования					
		H <sub>2</sub> O, реакция среды	HCl	NaOH	NH <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> COOH	Раствор Люголя	реактив Драгендорфа	фосфорновольфрамовая кислота	кремневольфрамовая кислота	танин

Реакции комплексообразования:

- 0,05 г лекарственного вещества растворяют в 5 мл воды, раствор делят на 6 частей, подкисляют каждую 0,5 мл кислоты хлороводородной и добавляют по 3-5 капель указанных в таблице реактивов. Отмечают цвет растворов и осадков.

- Примечание: при действии на аналгин (метамизол-натрий) реактива Люголя необходимо учитывать возможность окисления лекарственного вещества реактивом. Новокаин.
- К 2 мл раствора препарата (1:100) добавляют 2-3 капли указанных в таблице реактивов. Отмечают наблюдаемый результат.

*Заполните таблицу. Как называется представленная группа реактивов и каково их применение в фармацевтическом анализе?*

Название реактива	Состав	Цвет продукта реакции
Реактив Люголя		
Реактив Вагнера		
Реактив Бушарда		
Реактив Драгендорфа		
Реактив Майера		
Реактив Марме		
Реактив Зонненштейна		
Реактив Шейблера		
Танин		
Пикриновая кислота		

Соль Рейнеке		
Реактив Бертрана		

## 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

### Вопросы для самоподготовки

1. Приведите примеры лекарственных веществ из различных химических групп, обладающих окислительными или восстановительными свойствами.
2. Приведите примеры общих реагентов-окислителей и реагентов-восстановителей и укажите наблюдаемый результат реакций, используемых для в анализе лекарственных средств: раствор водорода пероксид, натрия нитрит, калия перманганат, аскорбиновая кислоты, глюкоза, анальгин, изониазид, папаверин, аминазин.
3. Исходя из изученных физико-химических и химических свойств предложите методики количественного определения каждого ингредиента в смеси: аскорбиновая кислота и глюкоза.

Окислительно-восстановительными называют реакции, в ходе которых реагирующие вещества изменяют свои

\_\_\_\_\_. В таких реакциях одно из веществ отдаёт \_\_\_\_\_ (является донором \_\_\_\_\_) и называется \_\_\_\_\_, а второе принимает \_\_\_\_\_ (является акцептором \_\_\_\_\_) и называется \_\_\_\_\_. Если в веществе содержится атом, имеющий промежуточную

\_\_\_\_\_, то такое вещество в зависимости от условий может являться как окислителем, так и восстановителем. Если условия подобраны таким образом, что вещество одновременно играет роль окислителя и восстановителя, то говорят, что это вещество обладает окислительно-восстановительной \_\_\_\_\_, а сама реакция в данном случае называется \_\_\_\_\_.

В случае, когда рассматривают окислительно-восстановительные свойства неорганических веществ обычно можно чётко описать продукты реакции в зависимости от её условий и того, какие \_\_\_\_\_ имеют атомы в молекуле. Для органических веществ механизм окислительно-восстановительных реакций, а также получаемые в её ходе продукты не всегда достоверно изучены, либо возможно протекание реакции сразу по нескольким схемам.

*Заполните таблицу, используя приведённый ниже список веществ.*

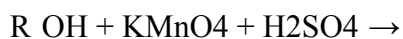
Проявляет окислительные свойства	Проявляет восстановительные свойства

*Адреналина гидротартрат, аминазин, анестезин, аскорбиновая кислота, водорода пероксид, глюкоза, изониазид, калия перманганат, кальция лактат, меди сульфат, метамизол-натрий, морфина гидрохлорид, натрия нитрит, новокаин, пантоцид,*

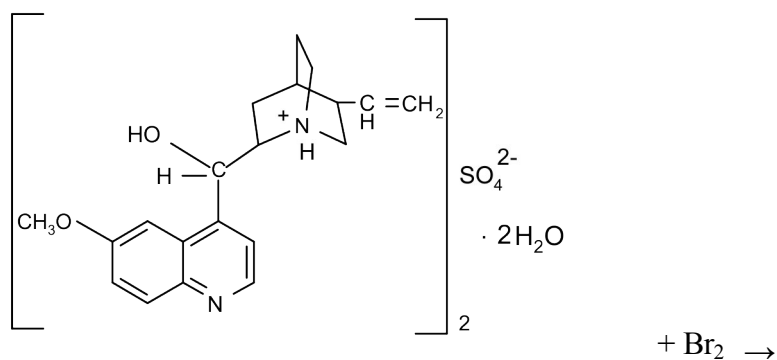
Тетрадь для самоподготовки СФХ

*папаверина гидрохлорид, резерпин, резорцин, серебра нитрат, стрептоцид, тиамин  
на бромид, феназепам, фенол, формальдегид, фурацилин, хинина сульфат, хлорал  
гидрат, хлорамин Б.*

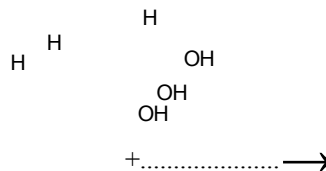
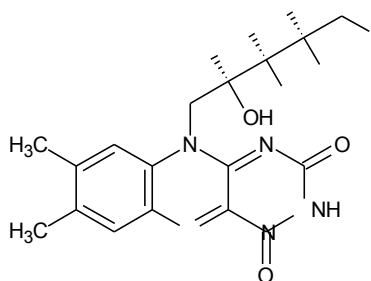
*Закончите уравнения реакций окисления, характерных для некоторых  
функциональных групп в составе молекул лекарственных веществ. Назовите  
эти функциональные группы, запишите состав реактивов Фелинга, Толленса  
и Несслера.*



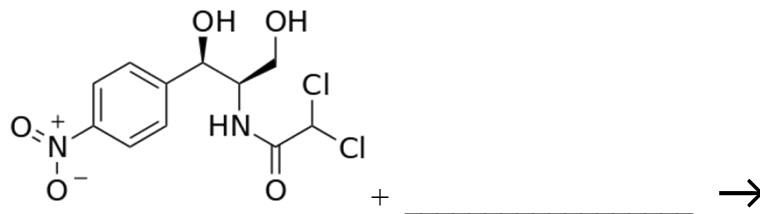
*Напишите схему реакции окисления хинина бромной водой с последующим  
прибавлением аммиака. Определите структурные фрагменты молекулы,  
которые обуславливают восстановительные свойства.*



Напишите реакцию Малапрада на примере рибофлавина. Укажите функциональные группы, обладающие восстановительными свойствами и участвующие в данной реакции. Объясните, с какой целью проводят реакцию Малапрада и для каких ещё соединений, помимо рибофлавина, возможно её проведение.



Напишите реакцию диспропорционирования хлорамфеникола в присутствии натрия гидроксида при нагревании. Определите структурные фрагменты молекулы, которые обуславливают окислительные и восстановительные свойства.



Закончите схему, указав возможный механизм реакции Сакагучи на остаток гуанидина. Для каких лекарственных веществ возможно её провести?



## 2.1 ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ

*Получите у преподавателя индивидуальный вариант задания. Проведите реакции и отметьте наблюдаемый результат в таблице 6. В тетради запишите схемы реакций.*

**Общие испытания и реагенты для лекарственных веществ различных химических групп, обладающих окислительными или восстановительными свойствами.**

Таблица 6.

Название лекарственного вещества	Результат общих испытаний по НД.								
	$H_2SO_4$ $KMnO_4$	$H_2SO_4$ $NaNO_2$	$FeCl_3$	Реактив Фелинга	$K_3[FeO(SN)_6]$ $FeCl_3$	$I_2$	$AgNO_3$	Реактив Толленса	$H_2SO_4$ $H_2O_2$

- При проведении реакций к водному раствору лекарственного вещества добавляют реактивы в том же порядке, как указано в таблице. Под серной кислотой подразумевается 16% водный раствор серной кислоты. При проведении реакций с калия перманганатом в кислой среде, с реактивом Фелинга и серебра нитратом может потребоваться нагревание реакционной смеси.
- Реактив Фелинга готовят в отдельной пробирке путём смешивания растворов 1 и 2, смесь перемешивают и добавляют к раствору лекарственного вещества. Реактив

Толленса также готовят заранее в отдельной пробирке.

- 0,05 г лекарственного вещества растворяют в 2 мл воды, прибавляют 3 капли разведенной серной кислоты и 1 мл 0,1 Н раствора калия перманганата. Отмечают цвет раствора.
- 0,02 г лекарственного вещества растворяют в 2 мл воды, прибавляют 0,2 мл разведенной серной кислоты, 0,2 мл раствора натрия нитрита. Отмечают цвет раствора.
- 0,05 г лекарственного вещества растворяют в 1,5 мл воды и добавляют 1-2 капли раствора железа (III) хлорида. Отмечают цвет растворов и осадков
- К раствору 0,2 г лекарственного вещества в 5 мл воды прибавляют 10 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Отмечают цвет растворов и осадков.
- К 1 мл раствора препарата (1:25) прибавляют 2 мл свежеприготовленного раствора ферроцианида калия и 1 каплю раствора железа (III) хлорида. Отмечают цвет раствора.
- 0,05 г лекарственного вещества растворяют в 2 мл воды (или берут 10 мл раствора препарата (1:200)) и приливают 0,5 мл раствора нитрата серебра. Отмечают цвет растворов и осадков.
- 0,05 г лекарственного вещества растворяют в 2 мл воды (или берут 10 мл раствора препарата (1:200)) и приливают 0,5 мл реактива Толленса.

Отмечают цвет растворов и осадков.

### **3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПО ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ГРУППАМ**

#### **Вопросы для самоподготовки**

1. Приведите оптимальные условия образования азокрасителя и азометинового красителя (основание Шиффа) на примере новокаина. Укажите различия в методиках проведения в наблюдаемом результате реакций образования азокрасителя по ГФ X, ГФ IX, Международной фармакопее.
2. Приведите примеры использования в фармацевтическом анализе реакций

электрофильного замещения в анализе фенолов на примере фенола, тимола, резорцина, синэстрола, стрептоцида. (подлинность, анализ чистоты, количественное определение)

3. Приведите общие реакции на лекарственные вещества, содержащие сложноэфирную группу; реакции гидролиза и доказательства продуктов гидролиза, гидроксамовая реакция) на примере новокаина, неодикумарина, ацетилсалициловой кислоты.
4. Обоснуйте применение реакций окисления для доказательства наличия спиртового гидроксила в молекуле лекарственного средства на примере кальция лактата, этилового спирта, анестезина.

В химической структуре лекарственных веществ часто встречаются некоторые функциональные группы и фрагменты, и в анализе подлинности могут быть использованы идентичные химические реакции и подходы.

Среди подобных часто встречающихся функциональных групп и фрагментов можно выделить первичную ароматическую аминогруппу, фенольные фрагменты, амидную и сложноэфирную группы, лактамные и лактонные циклы, метиленовую группу, остаток этанола и др.

Для доказательства наличия в структуре вещества первичной ароматической аминогруппы или фенольного фрагмента с незамещенным орто- и (или) параположением можно использовать реакцию образования \_\_\_\_\_ красителя. Реакция проводится в две стадии. На первой к первичному ароматическому амину в кислой среде и при охлаждении прибавляют раствор натрия нитрита и получают \_\_\_\_\_. На второй стадии к щелочному раствору фенола или к кислому раствору ароматического амина прибавляют продукт, полученный на первой стадии. Вторая стадия протекает по механизму \_\_\_\_\_ замещения. Вещества, из которых на первой стадии получают \_\_\_\_\_ еще называют \_\_\_\_\_ компонентами, а субстраты в реакции замещения на второй стадии являются \_\_\_\_\_ компонентами.

В нормативной документации встречаются три типичные методики

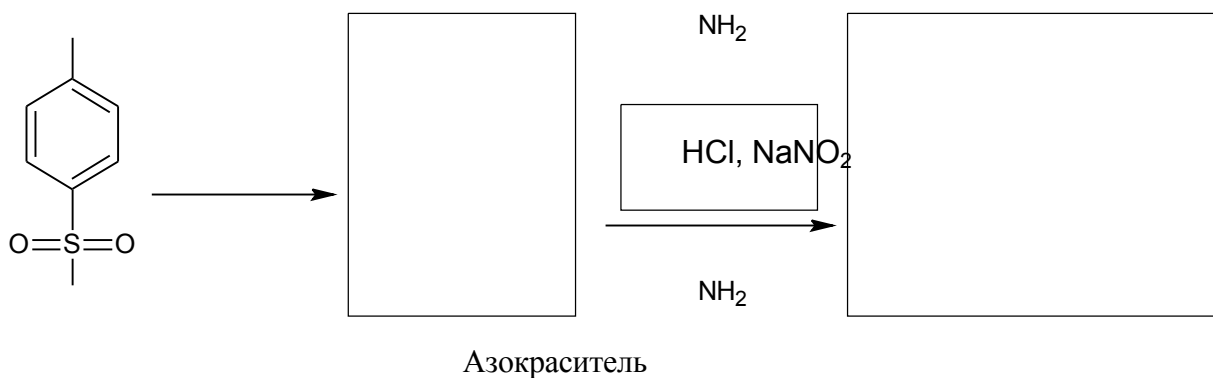
проведения реакции диазотирования и азосочетания.

Согласно ГФ X в качестве \_\_\_\_\_ компоненты используют щелочной раствор  $\beta$ - нафтаола, при этом образующийся краситель присутствует в реакционной смеси в виде раствора ввиду ионизации фенольного гидроксила в \_\_\_\_\_ среде.

По Международной Фармакопее в качестве \_\_\_\_\_ компоненты используют слабокислый раствор \_\_\_\_\_ (реактив Браттона-Маршала), и в данных условиях краситель образуется в виде \_\_\_\_\_, что делает данную методику удобной для применения не только в анализе подлинности, но и для количественного определения лекарственного вещества методом \_\_\_\_\_.

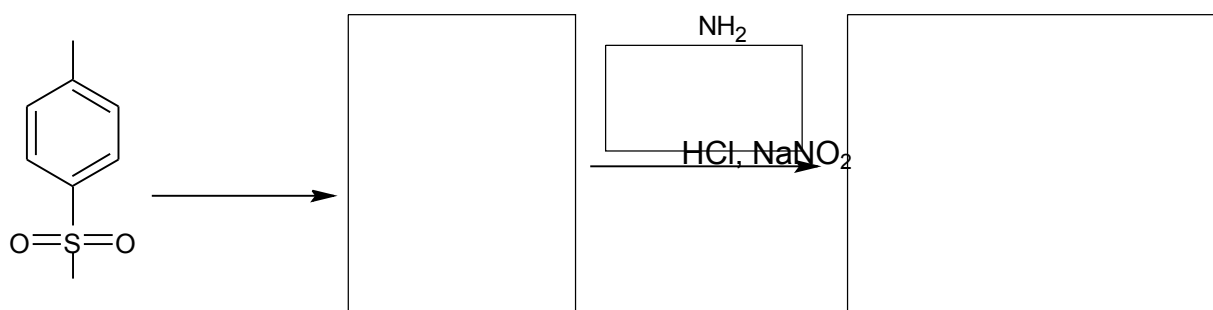
Напишите схему реакции диазотирования и азосочетания по методике

ГФ X на примере стрептоцида:



Напишите схему реакции диазотирования и азосочетания по методике

Международной Фармакопее на примере стрептоцида:





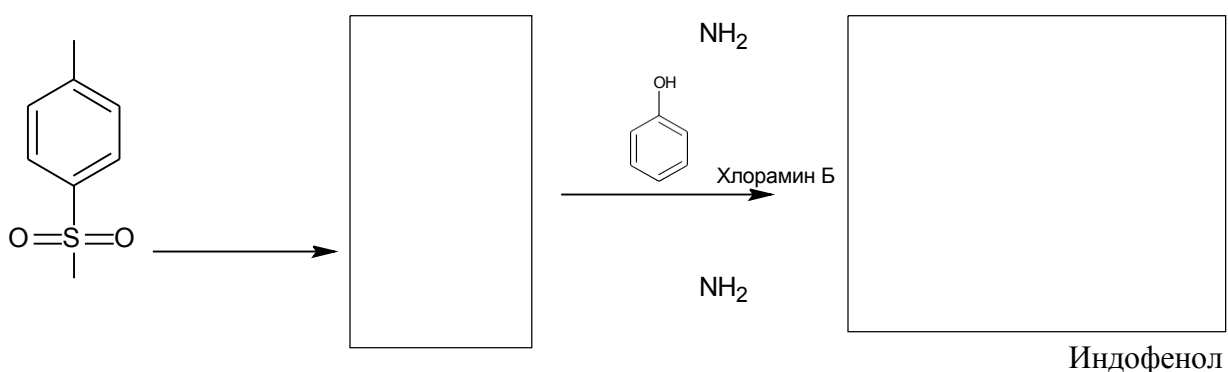
### Азокраситель

Для фенолов и ароматических аминов характерна реакция получения индофенолового красителя. Реакция включает в себя этапы окисления и конденсации. При окислении фенолов такими окислителями, как, например, хлорная известь или хлорамин Б образуются \_\_\_\_\_.

Полученный продукт далее взаимодействует с аммиаком, образуя хинонимин, окисляющийся до хинонхлоримина. Хинонхлоримин конденсируется с \_\_\_\_\_, образуя индофеноловый краситель. Краситель изменяет свой цвет в зависимости от \_\_\_\_\_.

Для образования индофенолового красителя в случае анализа первичных ароматических аминов не требуется добавление аммиака. На первой стадии происходит окисление вещества, содержащего первичную ароматическую аминогруппу до \_\_\_\_\_, который затем конденсируется с фенолом.

Напишите схему реакции образования индофенолового красителя на примере стрептоцида:



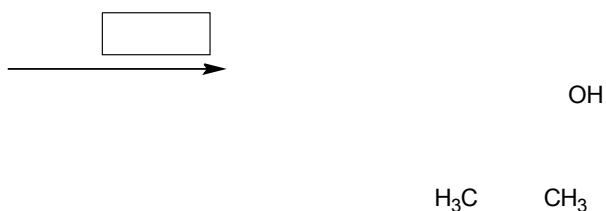
Для фенолов также характерно также свойство образовывать арилметановые (\_\_\_\_\_) красители. При проведении данной реакции к фенолу добавляют формальдегид и \_\_\_\_\_, которая

выполняет роль водоотнимающего средства на первой стадии и окислителя  
– на второй. Смесь формальдегида и

\_\_\_\_\_ называют реактивом  
\_\_\_\_\_.

Арилметановые красители получают не только при взаимодействии фенолов с формальдегидом, но также с бензальдегидом, фталевым ангидридом и другими веществами.

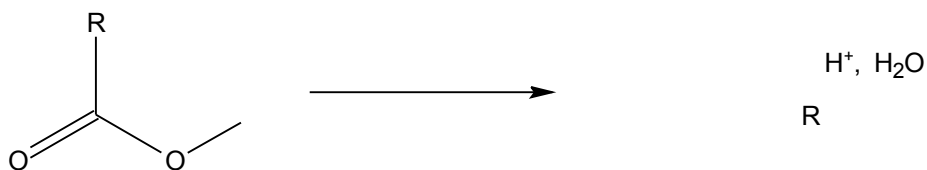
Напишите схему образования ауринового красителя на примере тимола:



Основным химическим свойством сложных эфиров, амидов, лактонов и лактамов является их способность гидролизаться в кислой и щелочной среде. При этом с точки зрения анализа подлинности важна не сама способность к гидролизу соединений, содержащих данные функциональные группы, а подтверждение продуктов гидролиза, которые имеют иной внешний вид и запах, а также могут быть доказаны с помощью химических реакций или имеют характерную температуру плавления.

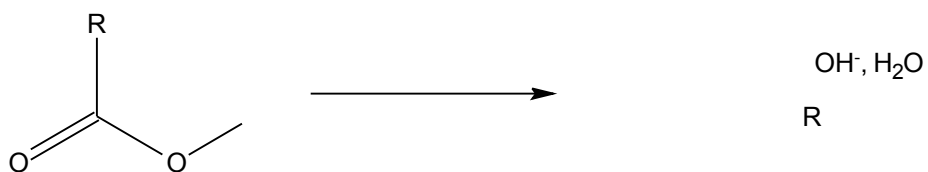
При гидролизе сложных эфиров в кислой среде образуются

\_\_\_\_\_ и  
\_\_\_\_\_.



При гидролизе сложных эфиров в щелочной среде образуются

\_\_\_\_\_ и \_\_\_\_\_.



При гидролизе амидов в щелочной среде образуются

\_\_\_\_\_ (или \_\_\_\_\_ для незамещённых амидов) и \_\_\_\_\_.

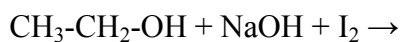


При гидролизе амидов в кислой среде образуются

\_\_\_\_\_ (или \_\_\_\_\_  
для незамещённых амидов) и \_\_\_\_\_.



В случае, когда в ходе гидролиза образуется этанол, его можно доказать по образованию \_\_\_\_\_ при взаимодействии с йодом в щелочной среде:

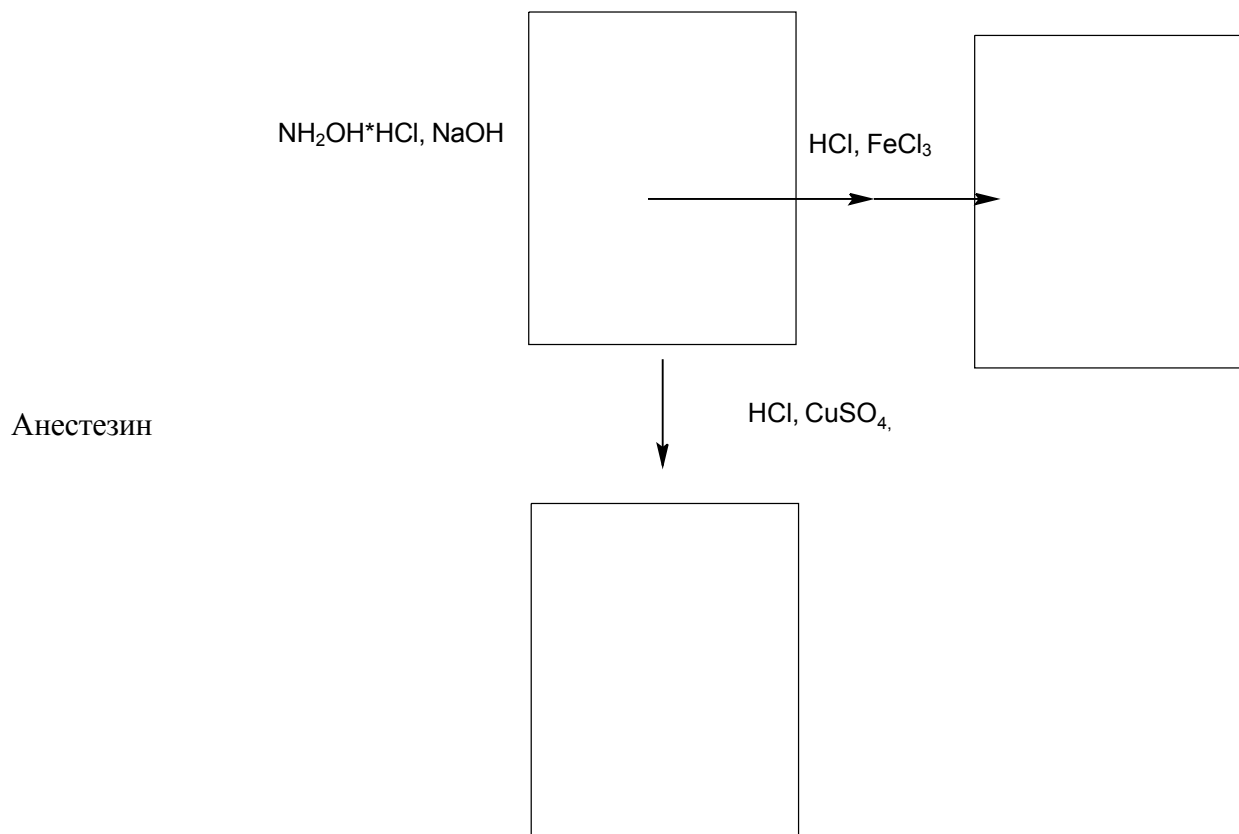


Формальдегид как продукт гидролиза различных соединений доказывают по образованию ауринового красителя с хромотроповой кислотой.

Напишите схему реакции.

Для сложных эфиров, амидов, лактонов и лактамов характерна также гидроксамовая реакция. На первой стадии к раствору лекарственного вещества добавляют щелочной раствор \_\_\_\_\_ и получают натриевую соль гидроксамовой кислоты. Затем реакционную смесь подкисляют, получается гидроксамовая кислота, которая даёт с железа (III) хлоридом \_\_\_\_\_ цвета, а с меди (II) сульфатом \_\_\_\_\_ в присутствии натрия ацетата \_\_\_\_\_ цвета.

Тетрадь для самоподготовки СФХ



Выберите реактивы для получения красителей различного типа при фармацевтическом анализе лекарственных средств по функциональным группам

Реактивы	Азокраситель (лекарственное вещество выступает в роли диазокомпоненты)	Азокраситель (лекарственное вещество выступает в роли азокомпоненты)	Арилметановый краситель	Индофеноловый краситель	Азотинный краситель
Серная кислота разведенная					
Серная кислота концентрированная					
Норсульфазол					
Формальдегид					
Кальция гипохлорит (или хлорамин Б)					
Раствор аммиака					
Натрия нитрит					
Хлороводородная кислота разведенная					
Натрия гидроксид					
п-диметиламинобензальдегид					
Тимол (резорцин и др.)					

Рекомендации по выполнению реакций на практическом занятии

### **Гидроксамоновая реакция**

- 0,05 г препарата растворяют в 3 мл воды, прибавляют 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида и 0,5 мл 10% раствора натрия гидроксида, оставляют стоять на 5-10 минут. К полученному раствору прибавляют 2 мл разведенной хлористоводородной кислоты и 3 капли раствора хлорида окисного железа. Отмечают результат испытания.
- 0,05 г препарата растворяют в 3 мл воды, прибавляют 0,1 г гидроксиламина гидрохлорида и 0,5 мл 10% раствора натрия гидроксида, оставляют стоять на 5-10 минут. К полученному раствору прибавляют 2 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 3 мл 30% раствора натрия ацетата и 3 капли раствора меди сульфата.

Отмечают результат испытания.

### **Ацетилсалициловая кислота**

- 0,5 г препарата кипятят в течение 3 минут с 5 мл раствора натрия гидроксида, затем охлаждают и подкисляют разведенной серной кислотой до выделения белого кристаллического осадка. Раствор сливают в другую пробирку и прибавляют к нему 2 мл спирта и 2 мл концентрированной серной кислоты. Отмечают характер запаха. К осадку добавляют 1-2 капли раствора хлорида окисного железа. Отмечают результат реакции.

### **Парацетамол**

- 0,1 г препарата осторожно нагревают до кипения с 2 мл разведенной серной кислоты в течение 2 минут. Наблюдают результат реакции.
- 0,025 г препарата кипятят 2-3 мин с 2-3 мл кислоты хлористоводородной. Охлаждают и далее проводят реакцию diazotирования и азосочетания по методике ГФ Х.

### **Фталазол**

- К 0,05 г препарата прибавляют 0,05 г резорцина, несколько капель концентрированной серной кислоты и сплавляют на пламени горелки в течение 1-2 мин. После охлаждения полученную массу растворяют в 2-3 мл раствора натрия гидроксида и выливают полученный раствор в коническую колбу с водой очищенной. Отмечают результат испытания.

### **Гексаметилентетрамин**

- 2 мл раствора препарата (1:10) нагревают с 2 мл разведенной серной кислоты. Отмечают характер запаха. Прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида и снова нагревают. Отмечают характер запаха.

### **Кальция лактат**

- 0,05 г препарата нагревают с 5 мл раствора натрия гидроксида и приливают 0,1 Н раствор йода до исчезающего жёлтого окрашивания. Отмечают результат испытания.

### **Спирт этиловый**

- 0,5 мл препарата смешивают с 5 мл раствора натрия гидроксида, прибавляют 2 мл 0,1 Н раствора йода. Отмечают результат испытания.

### **Анестезин**

- 0,05 г препарата нагревают с 5 мл раствора натрия гидроксида и приливают 0,1 Н раствор йода до исчезающего жёлтого окрашивания. Отмечают результат испытания.

## СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фармацевтическая химия. Учебник. Под редакцией проф. Г.В.Раменской.  
Издательство: Москва БИНОМ Лаборатория знаний 2021-637 с.
  2. Государственная фармакопея ГФ XIV <http://femb.ru/feml>
3. Фармацевтическая химия. Курс лекций / Чупак-Белоусов В.В. – М.:  
Издательство БИНОМ, в 2 кн. – 2012.
4. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. Под  
редакцией проф. Г.В.Раменской. Издательство: Москва Лаборатория Знаний  
2016.- 352с.
5. Фармацевтическая химия : Учебник / Е.Н. Вергейчик. – М. : МЕДпресс  
информ, 2016. – 444 с.
  6. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах : учебн. пособие /  
Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. – М. : ЛитТерра, 2016. – 352 с.

Тетрадь для самоподготовки по дисциплине

Фармацевтическая химия

(Часть 2. Специальная фармацевтическая химия)

Авторы:

**Карташов Владислав Сергеевич** - доктор фармацевтических наук, профессор;  
**Смирнов Валерий Валерьевич** - доктор фармацевтических наук, профессор;  
**Прокофьева Вера Ивановна** - доктор фармацевтических наук, профессор;  
**Балыклова Ксения Сергеевна** - кандидат фармацевтических наук, доцент;  
**Власов Александр Михайлович** - кандидат фармацевтических наук, доцент;  
**Гегечкори Владимир Ираклиевич** - кандидат фармацевтических наук, доцент;  
**Горпинченко Наталия Васильевна** - кандидат фармацевтических наук, доцент;  
**Кузина Вера Николаевна** - кандидат фармацевтических наук, доцент;  
**Медведев Юрий Владимирович** - кандидат фармацевтических наук, доцент;  
**Печенников Валерий Михайлович** - кандидат фармацевтических наук, доцент;  
**Родионова Галина Михайловна** - кандидат фармацевтических наук, доцент;  
**Чернова Светлана Викторовна** - кандидат фармацевтических наук, доцент;  
**Щепочкина Ольга Юрьевна** - кандидат фармацевтических наук, доцент;  
**Дементьев Сергей Петрович** - кандидат фармацевтических наук;  
**Кокорекин Владимир Алексеевич** - кандидат фармацевтических наук;  
**Мельников Евгений Сергеевич** - кандидат фармацевтических наук;  
**Суханова Анна Михайловна** - кандидат фармацевтических наук;  
**Фишер Елизавета Николаевна** - кандидат фармацевтических наук;  
**Чепило Дмитрий Андреевич** - кандидат фармацевтических наук;  
**Чугаев Дмитрий Владиславович** - кандидат фармацевтических наук;  
**Касумова Калерия Викторовна**  
**Панченко Олеся Владимировна**  
**Поскедова Яна Алексеевна**

Под редакцией доктора фармацевтических наук, профессора, директора  
Института фармации им. А.П. Нелюбина  
**Раменской Галины Владиславовны**

Утверждено на заседании кафедры  
фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева  
(17.04.2024 г., протокол №9)

Утверждено на заседании Учебно-методического совета  
Института фармации им. А.П. Нелюбина  
(26.04.2024 г., протокол №7)