

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

В.В. Дудко, Л.А.Тихонова

Анализ лекарственных веществ по функциональным группам



Томск - 2002

УДК 615
Д 814

Дудко В.В., Тихонова Л.А. Анализ лекарственных веществ по функциональным группам: Учеб.-мет. пособие / Под ред. С.И.Краснова, М.С.Юсубова. - Томск: Изд-во НТЛ, 2002. - 136 с.

В методическом пособии рассматриваются свойства функциональных групп, обуславливающие реакции, которые по условиям выполнения и сопровождающим их эффектам позволяют использовать их в контроле лекарственных средств. Поэтому после описания свойств функциональных групп приводятся конкретные примеры использования их в фармацевтическом анализе.

Учебно-методическое пособие для студентов фармацевтического факультета очной и заочной формы обучения, слушателей фармацевтического отделения военно-медицинского института при СГМУ, слушателей факультета усовершенствования провизоров.

Методическое руководство предназначено для самостоятельной подготовки и проведения исследований лекарственных средств на лабораторных занятиях студентами и слушателями.

Рекомендовано к изданию методическим
советом фармацевтического факультета СГМУ
от 09 ноября 2000 г. (протокол № 7)

Введение

Функциональный химический анализ является основой методов исследования органических веществ.

Функциональная группа - это связанные с углеводородным радикалом отдельные атомы или группы атомов, которые вследствие наличия характерных химических свойств могут быть использованы для идентификации (определение подлинности) и количественного определения лекарственных средств.

Знание свойств функциональных групп позволяет предсказать способы испытания качества любых органических веществ, т. к. реакции на их основе носят универсальный характер. Поскольку лекарственные вещества - это, как правило, соединения полифункциональной природы, то при испытании на подлинность обычно выполняют реакции на несколько функциональных групп. Это даёт возможность надёжно идентифицировать исследуемое соединение и в случае смесей (сложных лекарственных форм) избирательно обнаруживать одни вещества в присутствии других.

Количественное определение также, как правило, может выполняться несколькими методами, в связи с этим необходимо знать их преимущества, недостатки и условия, при которых предпочтительнее применять те или иные способы определения.

В методическом пособии рассматриваются свойства функциональных групп, обуславливающие реакции, которые по условиям выполнения и сопровождающим их эффектам позволяют использовать их в контроле лекарственных средств. Поэтому после описания свойств функциональных групп приводятся конкретные примеры использования их в фармацевтическом анализе.

Классификация функциональных групп основана на названии входящих в них элементов, но она до некоторой степени условна, т. к. некоторые функциональные группы являются смешанными.

Методы исследования соединений основного характера и их солей

Мотивационное введение

В медицинской практике применяют очень много лекарственных веществ основного характера, существующих в виде солей и реже - оснований.

Примерами лекарственных веществ, содержащих вторичную аминогруппу, являются эфедрина гидрохлорид, адреналина гидротартрат, дикаин; третичную - новокаин, ксикаин, тримекаин, аминазин; вторичный гетероатом азота - дибазол, теofilлин; третичный - кодеин, морфина гидрохлорид, промедол, атропина сульфат, хинозол, папаверина гидрохлорид.

Вопросы

1. Какие органические соединения проявляют основной характер и как это объясняется?

Ответ:

Присутствие атома азота в органических соединениях придаёт им основные свойства. Наличие неподелённой пары электронов на азоте обуславливает способность веществ к присоединению ионов водорода, к реакциям соле- и комплексообразования.

Сила органических азотистых оснований зависит от того, насколько удалена неподелённая пара электронов от ядра азота: чем ближе она расположена к ядру, тем более сильными основными свойствами обладает соединение и наоборот. Удалённость же этой пары электронов зависит от вида гибридизации атома азота (sp^3 , sp^2 , sp) и характера связи остатка молекулы с атомом азота. Так, например, амино- или иминогруппы, связанные с алкильными радикалами, обладают сильноосновными свойствами, в то время как эти же группы, связанные с арильными радикалами, являются слабыми основаниями. Если же эти группы связаны непосредственно с оксогруппой, то вещества проявляют нейтральный характер. К соединениям подобного типа относятся амиды кислот и анилиды. Соединения, содержащие вторичную аминогруппу по соседству с оксогруппой, реагируют как кислоты (барбитураты, сульфаниламиды).

2. Какие общие реакции характерны для соединений основного характера и их солей? В чём заключается механизм этих реакций?

Ответ:

Соединения основного характера и их соли, в том числе и алкалоиды, образуют простые или комплексные нерастворимые в воде соли с некоторыми кислотами, солями тяжёлых металлов, комплексными йодидами и другими веществами, носящими названия «общеосадительных» реактивов на алкалоиды, так как впервые они были использованы для анализа этой группы природных веществ. В настоящее время более правильным наименованием является - «общеосадительные» реактивы на вещества основного характера и их соли.

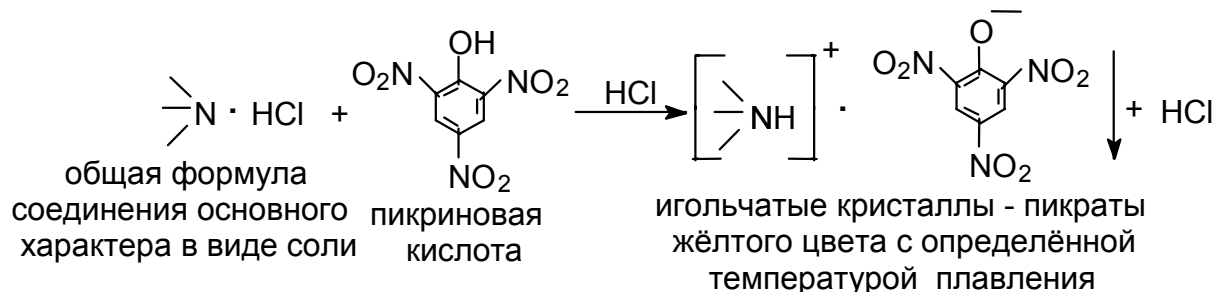
Кроме того, соединения основного характера и их соли взаимодействуют с так называемыми «цветными» реактивами на алкалоиды, основанными на реакциях окисления, дегидратации, конденсации, нитрования, названия которых следует также изменить на «цветные» реактивы на органические вещества.

3. Какие реактивы относятся к группе «общеосадительных» на вещества основного характера и их соли?

Ответ:

Общие реактивы, осаждающие вещества основного характера и их соли, можно разделить на две большие группы:

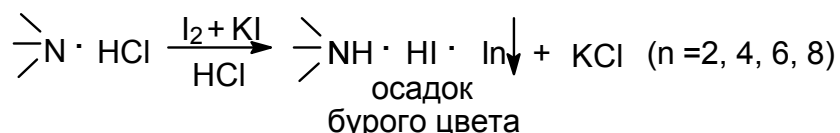
1. Реактивы, дающие с соединениями основного характера и их солями простые соли: пикриновая, пикролоновая кислоты, танин, реже применяемые - марганцевая, хромовая, роданистоводородная и другие кислоты.



2. Реактивы, дающие с соединениями основного характера и их солями комплексные соли, и, распределяющиеся, в свою очередь, на две группы:

2. 1. Реактивы, содержащие в своём составе неметаллы:

- раствор йода в йодиде калия - в зависимости от соотношения компонентов называют реактивами Вагнера, Бушарда, Люголя:



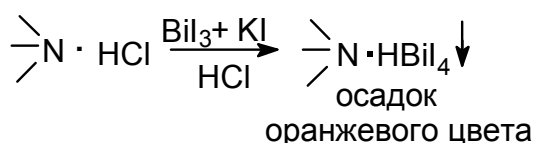
- фосфорно-молибденовая кислота - реактив Зонненштейна образует с соединениями основного характера и их солями аморфные или кристаллические светло-желтые или бурые осадки;

- фосфорно-вольфрамовая кислота - реактив Шейблера - даёт белые аморфные осадки;

- кремнево-вольфрамовая кислота - даёт белые осадки.

2. 2. Реактивы, содержащие в своём составе металлы:

- раствор йодида висмута в йодиде калия - реактив Драгендорфа. Этот реактив часто используется для проявления веществ основного характера и их солей при хроматографии в тонком слое:



- раствор йодида кадмия в йодиде калия - реактив Марме;

- раствор йодида ртути в йодиде калия - реактив Майера.

Реактивы Марме и Майера дают с веществами основного характера белые или желтоватые осадки.

Количество общеосадительных реактивов достигает 100, но нашли практическое использование лишь около 10.

Чувствительность реактивов неодинакова по отношению к различным веществам основного характера. На первом месте по чувствительности стоит фосфорно-вольфрамовая кислота, затем фосфорно-молибденовая и кремневольфрамовая кислоты, растворы йодида висмута в йодиде калия, йода в йо-

диде калия и другие. Наименее чувствительными реактивами являются танин и пикриновая кислота.

Наиболее чувствительные реактивы имеют значение в токсикологическом анализе. В фармацевтическом анализе используются реактивы Бушарда (Вагнера, Люголя), Драгендорфа, пикриновая кислота. Использование малочувствительного реактива пикриновой кислоты объясняется тем, что при взаимодействии образуются кристаллические производные с определенной температурой плавления, характерной для каждого вещества.

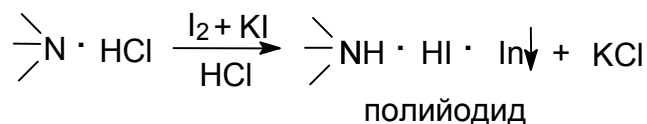
«Общеосадительные» реактивы не являются специфическими для соединений основного характера.

4. Какие методы количественного определения основываются на реакциях с «общеосадительными» реактивами?

Ответ:

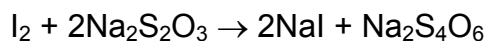
Йодиметрический метод количественного определения используется для азотистых оснований, их солей, солей четвертичных аммониевых оснований.

Раствор йода в калия йодиде относится к числу «общеосадительных» реактивов на вещества основного характера:



В случае использования титрованного раствора йода эту реакцию можно положить в основу количественного определения.

Для этого раствор исследуемого средства обрабатывают избытком 0,1 м/л раствора йода, образовавшийся осадок отделяют и избыток йода оттитровывают раствором натрия тиосульфата. Параллельно проводят контрольный опыт (к. о.):



$$f = 1/n$$

$$X\% = \frac{\overset{\text{к. о.}}{V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}} - \overset{\text{пр-т}}{V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}}}{m_{\text{навески}}} \times k \times T \times 100$$

Реакция образования полийодида протекает не всегда стехиометрично. На состав полийодида влияют различные факторы (рН- среды, количество реактивов, особенно концентрация калия йодида, другие электролиты, температура и т. д.) В связи с этим данный метод используют лишь для анализа веществ, имеющих постоянный состав полийодида. Например, в сильноокислой среде определяют кофеин, димедрол, прозерин, атропина сульфат и др. Для стехиометричного протекания реакции требуется создавать строго определённые условия. Так, для прозерина при его взаимодействии с йодом в нейтральной среде молярная масса эквивалента равна М. м. /6, а в сернокислой среде молярная масса эквивалента равна М. м. /4, т. е. в последнем случае образуется периодид прозерина.

В связи с тем, что определение указанным методом ведётся по избытку титранта, образовавшийся в результате реакции полийодид необходимо обязательно отфильтровывать, поскольку он также взаимодействует с натрия тиосульфатом при титровании избытка йода. Перед фильтрованием раствор тща-

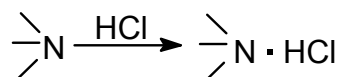
тельно перемешивают (полиодид сорбирует йод), фильтруют, обязательно отбрасывая первые порции фильтрата, т. к. йод реагирует с бумагой и частично сорбируется на ней. Аналогичным образом фильтруют контрольный раствор.

Методы, основанные на реакциях с другими общеосадительными реактивами, не нашли пока широкого выхода в практику и должного развития из-за трудностей в получении воспроизводимых результатов анализа, в частности, непостоянства состава осаждаемых комплексов органических оснований. При получении комплексов, в состав которых входят катионы двух-, трёхвалентных металлов, не исключена возможность разработки модифицированных методов количественного определения с использованием трилона Б.

5. Объясните основы ацидиметрических методов количественного определения веществ основного характера и их солей в водных, спирто - водных и неводных средах.

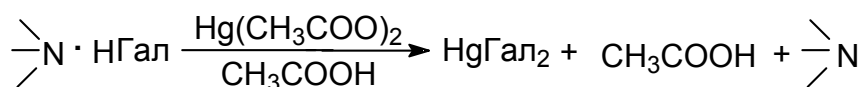
Ответ:

Органические основания с сильными основными свойствами (например, кодеин) в водных или спиртовых растворах можно титровать растворами сильных кислот, например, хлороводородной или серной кислотой. Наиболее часто используемые индикаторы: метиловый оранжевый (pH - 3, 0 - 4, 4); метиловый красный (pH 4, 2 - 6, 3). В основе этого определения лежит реакция образования прочных простых солей органических оснований и минеральных кислот:

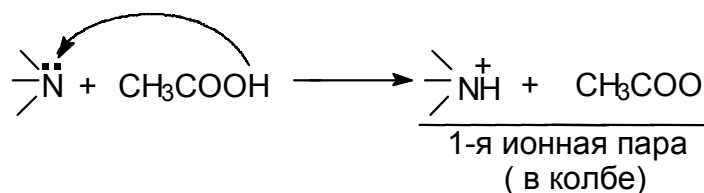


$f = 1/n$, где n - количество атомов азота основного характера в молекуле определяемого соединения.

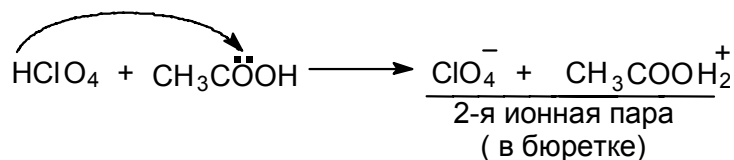
Ацидиметрическое определение в среде неводных растворителей позволяет проводить анализ по физиологически активной части веществ слабо основного характера по унифицированной методике, что является преимуществом метода. Титрование в неводных средах выполняют, используя в качестве кислотного растворителя для усиления основных свойств безводные уксусную и муравьиную кислоты, уксусный ангидрид. Титрантом служит 0,1 м/л раствор хлорной кислоты, а индикатором - раствор кристаллического фиолетового, тропеолина ОО или метилового оранжевого и др. Растворы титранта и индикатора готовят в безводной уксусной кислоте. Аналогично протекает определение и солей органических оснований, но в случае солей галогенокислот добавляют ртути (II) ацетат.



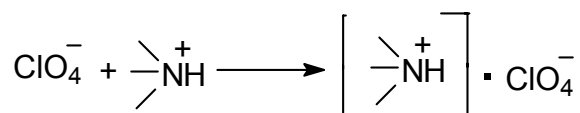
Механизм происходящих процессов сводится к следующему. Слабое органическое основание при растворении в безводной уксусной кислоте, принимая протон, по теории Бренстеда - Лоури становится более сильным основанием:



При растворении титранта хлорной кислоты в уксусной кислоте последняя проявляет свойства основания, принимая протон от хлорной кислоты, которая выступает в роли кислоты, при этом образуется перхлорат-анион и катион-ацетоний:



В процессе титрования две ионные пары взаимодействуют: катион ацетония нейтрализует ацетат-анион с образованием двух молекул уксусной кислоты, а перхлорат-анион взаимодействует с катионом основания с образованием соли перхлората соответствующего основания.



$f = 1/n$, где n - количество атомов азота основного характера в молекуле определяемого соединения.

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{HClO}_4}^{\text{пр-т}} - V_{\text{HClO}_4}^{\text{к.о.}}) \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

Ацидиметрический метод количественного определения в неводных средах используется, в основном, для анализа субстанций в препаратах.

6. Какие реактивы относятся к группе «цветных» реактивов?

Ответ:

Для идентификации органических соединений, в том числе оснований, их солей, используются реактивы, которые не совсем точно называют «цветными» реактивами на алкалоиды. К таким реактивам относятся:

- конц. серная кислота;
- конц. азотная кислота;
- смесь конц. азотной и конц. серной кислот - реактив Эрсмана;
- конц. серная кислота в смеси с молибденовой кислотой - реактив Фреде;
- конц. серная кислота и формальдегид - реактив Марки.

7. В чём заключается механизм реакций органических соединений с «цветными» реактивами? Является ли реакция специфической для соединений основного характера?

Ответ:

В основе взаимодействия «цветных» реактивов с органическими соединениями лежат такие химические процессы, как окисление, конденсация, дегидратация, нитрование и их комбинации. «Цветные» реактивы на алкалоиды нельзя назвать специфическими на соединения основного характера, т. к. они дают положительные реакции со многими органическими соединениями иной химической природы. Например, конц. серная кислота - реактив на соединения стероидной структуры, простые эфиры (димедрол, спазмолитин и др.). В случае

простых эфиров образуются окрашенные в жёлтый цвет оксониевые соли. Реактив Марки используют для испытания подлинности многочисленных лекарственных веществ различной химической структуры, содержащих в молекуле ароматическую систему, фенольный гидроксил.

8. Каким образом используют реакции с «цветными» реактивами для идентификации соединений основного характера и их солей?

Ответ:

Все «цветные» реактивы образуют окрашенные соединения, что позволяет идентифицировать препарат в комплексе с другими методами.

9. Какие методы количественного определения могут быть основаны на реакциях с «цветными» реактивами?

Ответ:

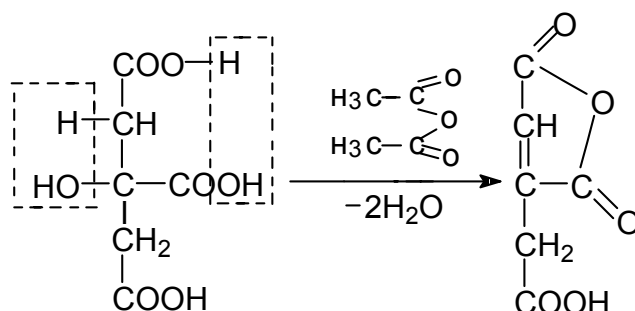
В случае, если продукты взаимодействия «цветных» реактивов и органических соединений обладают устойчивой окраской, то эти реакции могут быть положены в основу фотоэлектроколориметрического или спектрофотометрического метода количественного определения.

10. Какая «цветная» реакция является специфичной для соединений основного характера?

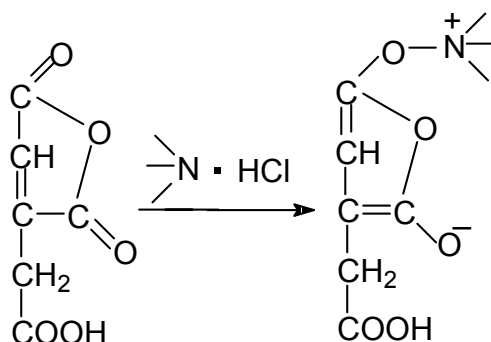
Ответ:

Специфичной для соединений основного характера является «цветная» реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом.

При действии на лимонную кислоту водоотнимающего средства - уксусного ангидрида образуется продукт дегидратации:



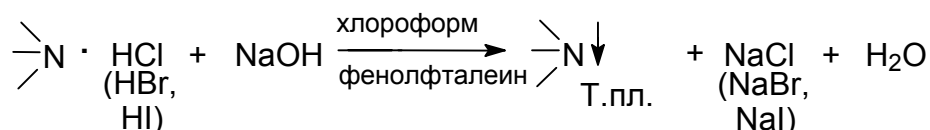
При дальнейшем действии соединения основного характера происходит образование внутренней соли со смещением электронной плотности, сопровождающееся появлением зеленовато - жёлтого окрашивания, постепенно переходящего в вишнево-красное:



11. Какой метод исследования, основанный на реакции нейтрализации, может быть использован для идентификации и количественного определения солей органических оснований?

Ответ:

Как соли слабых органических оснований и сильных кислот, препараты можно определять алкалиметрическим методом, основанным на реакциях нейтрализации. Титрантом служит раствор натрия гидроксида, индикатором - фенолфталеин. Для предупреждения взаимодействия высвобождающегося основания с индикатором добавляют органический растворитель, не смешивающийся с водой, который извлекает основание (хлороформ, реже эфир). Иногда для подавления диссоциации основания прибавляют этанол (метанол, ацетон):



Этот метод используется для количественного определения солей органических оснований в сложных лекарственных формах. Реакция нейтрализации может быть использована для идентификации органического основания по образованию белого осадка с определённой температурой плавления.

12. Какие методы argentометрического титрования могут быть использованы для количественного анализа солей органических оснований и галогеноводородных кислот? Приведите их сравнительную характеристику, укажите преимущества и недостатки.

Ответ:

Метод прямого титрования по Мору не рекомендуется применять при определении солей галогеноводородных кислот (хлоро -, бромоводородной) и органических оснований, образующих при растворении слабокислую среду, так как эта среда способствует растворению осадка серебра хромата, возникающего в конечной точке титрования.

Универсальным является метод обратного титрования по Фольгарду. Не следует определять этим методом вещества, взаимодействующие с избытком серебра нитрата, к числу которых можно отнести гидрохлорид апоморфина, тиамин хлорид и бромид, так как помимо реакции осаждения может протекать реакция окисления этих веществ. Поэтому в таких случаях применяется метод Фольгарда в модификации Кольтгофа, который, например, используется для анализа тиамин бромид по ГФ X.

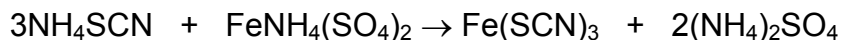
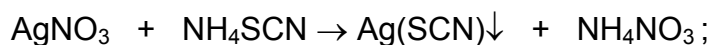
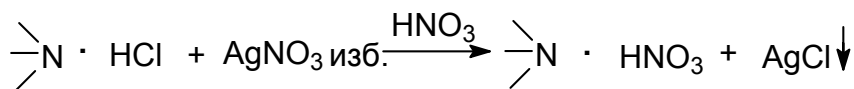
Наиболее широко для анализа солей органических оснований используется метод Фаянса.

Argentометрические методы используются при анализе сложных лекарственных форм.

13. В чём заключается принцип количественного определения солей органических оснований и галогеноводородных кислот методом обратного титрования по Фольгарду?

Ответ:

Этот метод является универсальным. Титрование проводят в азотнокислой среде (величина pH анализируемого раствора рекомендуется не выше 2), в качестве индикатора используют раствор железоаммонийных квасцов (ЖАК).



Расчётная формула обратного титрования:

$$W\% = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} \cdot k - V_{\text{NH}_4\text{SCN}} \cdot k) \cdot T \cdot 100}{m_{\text{навески}}}$$

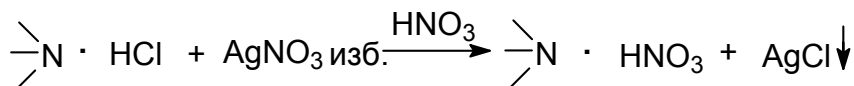
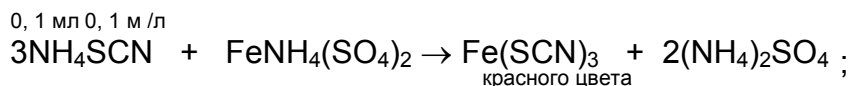
При определении йодидов следует соблюдать предосторожности, помня, что в кислой среде восстановитель - йодоводородная кислота может окислиться ионом Fe^{3+} индикатора; поэтому вначале нужно прибавить избыток серебра нитрата и только после образования осадка серебра йодида добавить ЖАК и титровать избыток серебра нитрата раствором аммония тиоцианата (роданида).

При определении хлоридов возникает неточность, т. к. осадок серебра хлорида более растворим, чем серебра тиоцианат, поэтому при сильном взбалтывании раствора в эквивалентной точке происходит перераспределение осадка: серебра хлорид реагирует с железом тиоцианатом, в результате чего образуется серебра тиоцианат и железа (III) хлорид, при этом красная окраска, характерная для комплекса железа (III) тиоцианата, исчезает, и результат получается не точным, поэтому титрование избытка серебра нитрата раствором аммония тиоцианата нужно вести медленно, аккуратно перемешивая раствор (не встряхивать) или предварительно отделить осадок серебра хлорида.

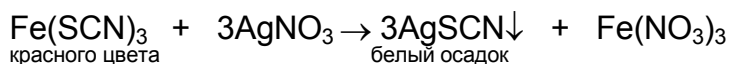
14. В чём заключается принцип количественного определения методом Фольгарда в модификации Кольтгофа?

Ответ:

В этом случае галогениды титруют раствором серебра нитрата прямым методом в среде азотной кислоты. В качестве индикатора используют комплекс железа (III) тиоцианата, который получают добавлением к анализируемой смеси растворов ЖАК и точного количества 0,1 мл 0,1 м/л раствора аммония тиоцианата. В конце титрования красная окраска комплекса исчезает вследствие образования роданид-ионами осадка серебра тиоцианата белого цвета. Объём 0,1 мл прибавленного 0,1 м/л раствора аммония тиоцианата учитывают при расчётах.



В эквивалентной точке:



Расчётная формула:

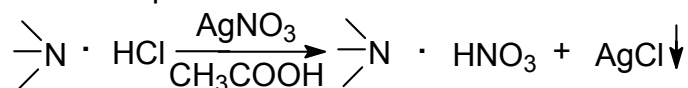
$$W\% = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} \cdot k - V_{\text{NH}_4\text{SCN}}) \cdot T \cdot 100}{m_{\text{навески}}}$$

15. В чём заключается принцип количественного определения методом Фаянса?

Ответ:

Этот метод широко используется для анализа галогеноводородных солей органических оснований.

Титрование осуществляется в слабоуксуснокислой среде в присутствии адсорбционных индикаторов. Бромфеноловый синий применяют при титровании хлоридов, бромидов. Этот индикатор является одновременно кислотно - основным и меняет свою окраску при подкислении уксусной кислотой (от синефиолетовой до жёлто-зелёной) при величине pH, оптимальной для дальнейшего аргентометрического титрования:



Йодиды рациональнее определять с индикатором натрия эозинатом.

16. Каким методом можно заменить аргентометрические методы при количественном анализе солей органических оснований и галогеноводородных кислот? Укажите преимущества и недостатки.

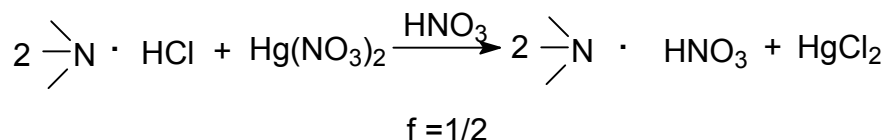
Ответ:

Для анализа хлоро- и бромоводородных солей веществ основного характера можно применять метод меркуриметрии. По точности и чувствительности он не уступает аргентометрическим методам и имеет даже некоторые преимущества, поскольку позволяет использовать прямое титрование в азотнокислой среде. Однако при применении данного метода следует учитывать недостатки:

1) соли ртути (II) ядовиты;

2) сильными восстановителями соли ртути (II) способны восстанавливаться до металлической ртути.

При меркуриметрическом титровании указанных ионов нужно учитывать, что оптимальная величина pH при использовании индикатора дифенилкарбазида около 3 (допустимый предел 1,5 - 4,0). Это связано с тем, что при pH ниже 1,5 индикатор малочувствителен и раствор перетитровывается, а при pH выше 4, наоборот, индикатор вступает во взаимодействие с титрантом до достижения эквивалентной точки. Поэтому рационально подкисление контролировать предварительным добавлением индикатора бромфенолового синего и добавлять точно рассчитанное количество кислоты



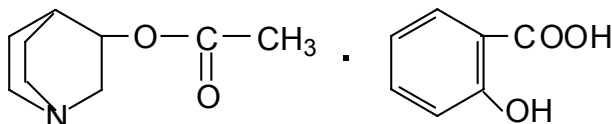
Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{Hg}(\text{NO}_3)_2} \cdot k \cdot T \cdot 100}{m_{\text{навески}}}$$

Чаще всего меркуриметрическое определение реализуется при анализе сложных лекарственных форм.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Асцелидин Ацеклидин



3 - ацетоксихинуклидина салицилат

$C_9H_{15}NO_2 \cdot C_7H_6O_3$

М. м. 307,35

Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в 95% спирте, практически не растворим в эфире.

Подлинность. К 0,05 г препарата прибавляют 0,01 г лимонной кислоты, 0,5 мл уксусного ангидрида и встряхивают; появляется зеленовато-жёлтое окрашивание, постепенно переходящее в вишнёво-красное.

Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная масса) растворяют в 20 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1 м/л раствором хлорной кислоты до перехода фиолетовой окраски в синевато-зелёную (индикатор - кристаллический фиолетовый).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 м/л раствора хлорной кислоты соответствует 0,03074 г $C_{16}H_{21}NO_5$, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Tablettae Remantadini 0,05 Таблетки ремантадина 0,05г

ФС 42-1832-92

Настоящая фармакопейная статья распространяется на таблетки ремантадина (α - метил - 1 - адамантилметиламина гидрохлорид) 0,05 г, применяемые в качестве лекарственного средства.

Состав на одну таблетку:

ремантадина ФС 42-1667-91	– 0,05г
наполнителей и вспомогательных веществ	– до получения таблетки массой 0,15 г

Описание. Таблетки белого цвета. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Растворение. Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 154.

Среда растворения - вода, объём - 900 мл, скорость вращения корзинки 100 об/мин, в корзинку помещают одну таблетку. Через 45 мин после начала растворения отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата, 25 мл фильтрата переносят в коническую колбу для титрования, прибавляют 2 мл азотной кислоты, 5 мл 0,01 м/л раствора серебра нитрата

и титруют 0,01 м/л раствором аммония роданида (индикатор - раствор квасцов железоаммониевых, 2 мл).

Паралельно проводят контрольный опыт.

Содержание ремантадина, перешедшего в раствор, в процентах (X) вычисляют по формуле

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \times K \times 0,002158 \times 900 \times 100}{0,05 \times 25} = \frac{(V_1 - V_2) \times K \times 1415,366}{1},$$

где V_1 - объём 0,01 м/л раствора аммония роданида, израсходованного на титрование контрольного опыта, в миллилитрах;

V_2 - объём 0,01 м/л раствора аммония роданида, израсходованного на титрование пробы, в миллилитрах;

K - поправочный коэффициент к титру 0,01 м/л раствора аммония роданида.

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75% ремантадина.

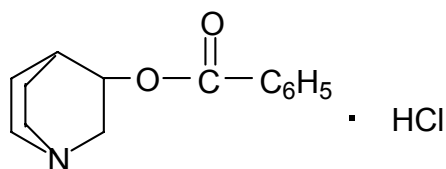
Количественное определение. Около 0,45 г препарата (точная масса) порошка растёртых таблеток помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 3 мл 99,7% раствора муравьиной кислоты, прибавляют 20 мл уксусного ангидрида, хорошо перемешивают и титруют 0,1 м/л раствором хлорной кислоты до ярко-жёлтого окрашивания (индикатор - раствор кристаллического фиолетового, 0,1 мл).

Паралельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 м/л раствора хлорной кислоты соответствует 0,02158 г $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$ (ремантадина), которого должно быть от 0,045 до 0,055 г, считая на среднюю массу таблетки.

Oxylidinum Оксилидин

Benzoclidine Hydrochloride*



3 - бензоилоксипиперидина гидрохлорид

$C_{14}H_{17}NO_2 \cdot HCl$

М. м. 267,76

Описание. Белый кристаллический порошок, без запаха.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в 95% спирте, практически не растворим в ацетоне и эфире.

Подлинность. 0,05 г препарата растворяют в 2,5 мл воды, прибавляют 5 мл насыщенного раствора пикриновой кислоты и охлаждают во льду 10 - 15 мин. Осадок отфильтровывают, промывают 3 раза водой по 3 - 4 мл, затем 2 мл 95% спирта и сушат при 100 - 105°C в течение 1 ч. Температура плавления полученного осадка 190 - 195°C.

Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная масса) растворяют в 50 мл безводной уксусной кислоты, прибавляют 10 мл раствора ацетата ртути (II) и титруют 0,1 м/л раствором хлорной кислоты до перехода фио-

летовой окраски в синевато-зелёную (индикатор - кристаллический фиолетовый).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 м/л раствора хлорной кислоты соответствует 0,02678 г $C_{14}H_{17}NO_2 \cdot HCl$, которого в препарате должно быть не менее 99, 0%.

* - международное непатентованное название (МНН), рекомендуемое ВОЗ.

** - МНН, общепринятое и зарегистрированное ВОЗ.

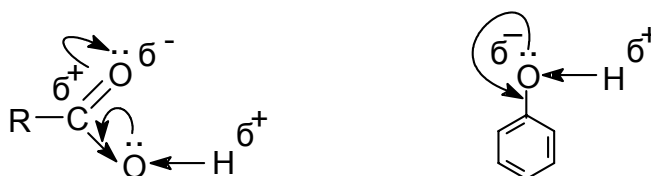
Методы исследования соединений кислотного характера и их солей

Вопросы

1. Какие соединения имеют кислотные свойства и в чём это проявляется?

Ответ:

Кислотными свойствами обладают соединения, содержащие подвижный атом водорода:



К числу подобных соединений относятся вещества, имеющие в своей структуре карбоксильную группу, фенольный и енольный гидроксилы. На силу кислотности оказывают влияние структурные фрагменты молекулы.

К числу функциональных кислотных групп относятся также тиофенольная, тиоенольная, кислотноимидная; нитрогруппа в некоторых случаях способна образовывать ациформу; слабокислотные свойства также проявляют многоатомные спирты.

Кислотными свойствами обладают лекарственные вещества из группы карбоновых кислот:

- производные о-аминобензойной кислоты (мефенаминовая кислота);
- производные фенилпропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен);
- производные салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота, салициламид);
- аминокислоты (глутаминовая кислота, аминалон, метионин).

Также кислотными свойствами обладают сульфаниламиды в виде кислотных форм (фталазол, фтазин).

Многие соединения кислотного характера применяются в виде солей:

- натриевых (натрия салицилат, натрия бензоат, натрия цитрат, ПАСК - натрий, ацедипрол);
- калиевых (калия ацетат, калия аспарагинат);
- кальциевых (кальция пантотенат, кальция пангамат, кальция лактат);
- магниевых (магния аспарагинат)
- литиевых (лития оксибутират).

2. Какие реакции характерны для соединений кислотного характера?

Ответ:

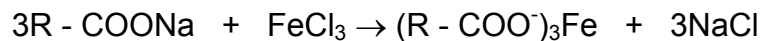
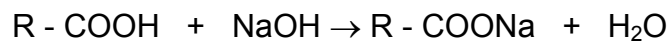
Для соединений с кислотными свойствами характерны реакции нейтрализации, солеобразования, комплексообразования, образования сложных эфиров.

3. Каким образом реакции, характерные для соединений кислотного характера, могут быть использованы для идентификации?

Ответ:

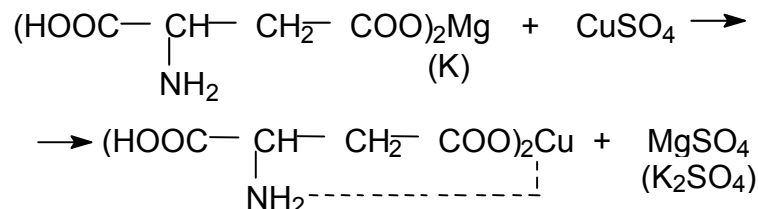
Кислоты вступают в реакции солеобразования с катионами тяжёлых металлов. Если вещество мало растворимо в воде, его вначале превращают в натриевую или аммониевую соль, а затем выполняют реакцию с солями тяжёлых металлов: железа (III), меди (I), меди (II), кобальта, ртути (II) и др. Различия в растворимости и окраске позволяют использовать эти соединения для идентификации препаратов.

При проведении реакции необходимо учитывать, что при растворении кислот в растворе натрия или аммония гидроксидов, эти реактивы должны быть добавлены без избытка, иначе гидроксиды железа (III), меди (II) и др., маскируют своей окраской результаты основной реакции:

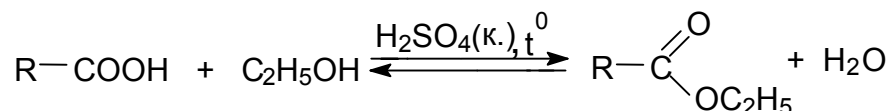


Соответственно соли соединений кислотного характера (натриевые, калиевые, литиевые и т. д.) могут сразу вступать в реакции обмена с катионами тяжёлых металлов с образованием характерных солей.

Например, калия (магния) аспарагинат (аспаркам) может быть обнаружен с помощью реакции с меди (II) сульфатом по образованию тёмно-синего окрашивания:



Карбоновые кислоты взаимодействуют со спиртами, образуя сложные эфиры в присутствии водоотнимающих средств.



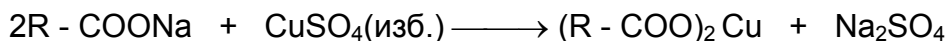
Если образуются высокомолекулярные эфиры, то выпадают белые осадки с определённой температурой плавления, а если низкомолекулярные эфиры, то они имеют определённую температуру кипения и характерный (чаще приятный) запах.

4. Каким образом реакцию солеобразования можно использовать для количественного анализа соединений кислотного характера?

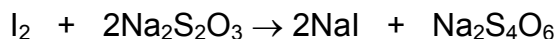
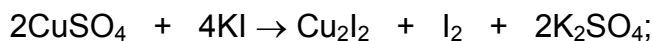
Ответ:

Реакция солеобразования может быть положена в основу количественного определения соединений кислотного характера. Наиболее часто используется

взаимодействие с меди (II) сульфатом, а избыток реактива определяют трилонометрическим или йодиметрическим методом. В некоторых случаях кислоту предварительно нейтрализуют раствором натрия гидроксида по индикатору (без избытка):



1 вариант: йодиметрическое определение избытка меди (II) сульфата. Для этого к раствору добавляют раствор калия йодида, в результате чего образуется йод, который оттитровывают раствором натрия тиосульфата.



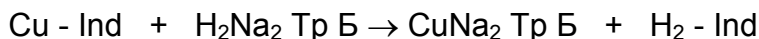
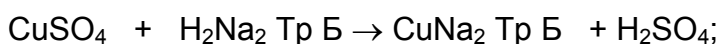
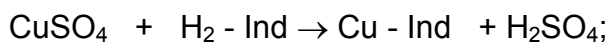
Параллельно проводят контрольный опыт.

$$f=1/2$$

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{к. о.}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{пр-т}}) \times k \times T \times V_{\text{к}} \times 100}{m_{\text{навески}} \times V_{\text{п}}}$$

2 вариант: трилонометрическое определение избытка меди (II) сульфата. Для этого в присутствии аммиачно-буферного раствора и индикатора проводят титрование раствором трилона Б:



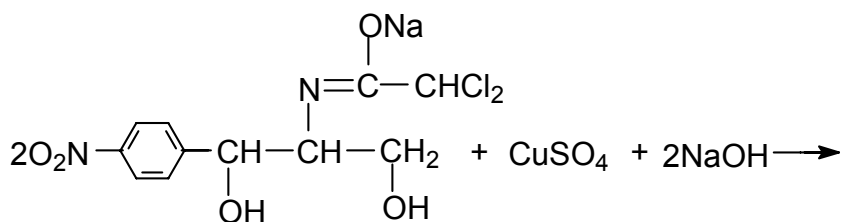
Параллельно проводят контрольный опыт.

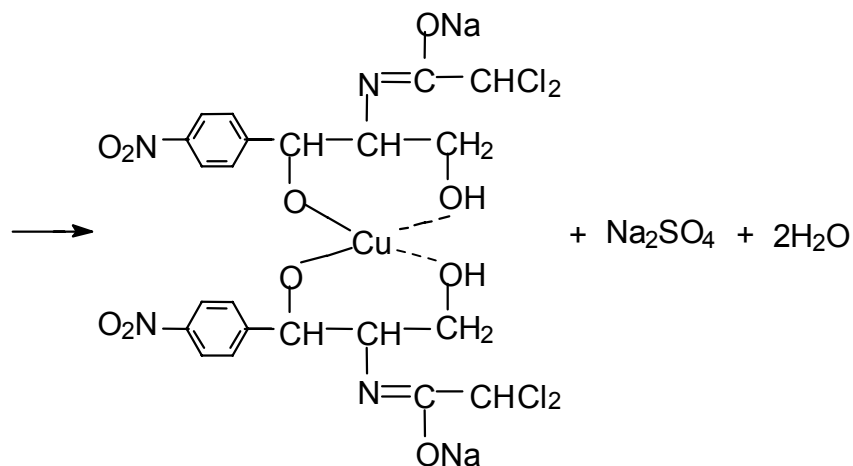
$$f = 1/2.$$

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{Тр Б}}^{\text{к. о.}} - V_{\text{Тр Б}}^{\text{пр-т}}) \times k \times T \times V_{\text{к}} \times 100}{m_{\text{навески}} \times V_{\text{п}}}$$

В некоторых случаях проводят прямое куприметрическое определение, как, например, в случае анализа левомецетина. Титрантом служит раствор меди (II) сульфата, предварительно стандартизованный йодиметрическим методом, в качестве индикатора используют мурексид:





Параллельно проводят контрольный опыт.

$$f = 2.$$

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

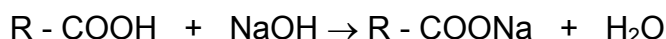
$$W\% = \frac{(V_{\text{CuSO}_4}^{\text{пр-т}} - V_{\text{CuSO}_4}^{\text{к. о.}}) \times k \times T \times V_{\text{к}} \times 100\%}{m_{\text{навески}} \times V_{\text{п}}}$$

5. Какие методы количественного определения соединений кислотного характера основаны на реакции нейтрализации?

Ответ:

Кислоты вступают в реакцию нейтрализации с натрия или калия гидроксидами. Эта реакция может быть положена в основу алкалиметрического метода количественного определения соединений с сильно выраженными кислотными свойствами.

В случае нерастворимых в воде соединений их растворяют в этаноле или ацетоне. Титрантом служит раствор натрия гидроксида. В качестве индикаторов используют фенолфталеин (pH 8,2 - 10,0), тимолфталеин (pH 9,3 - 10,2) и др.:



Параллельно проводят контрольный опыт.

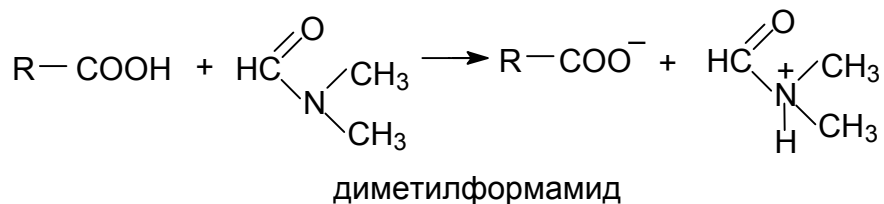
$$f = 1.$$

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

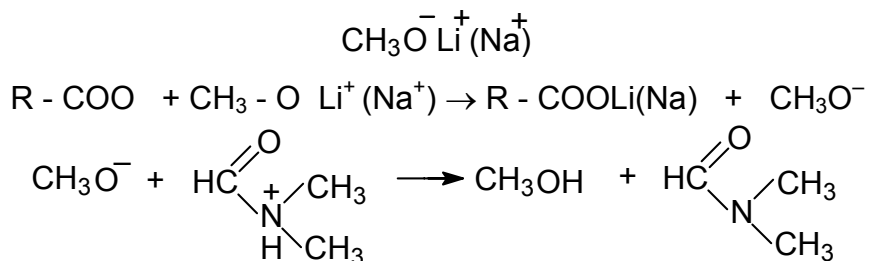
$$W\% = \frac{(V_{\text{NaOH}}^{\text{пр-т}} - V_{\text{NaOH}}^{\text{к. о.}}) \times k \times T \times V_{\text{к}} \times 100\%}{m_{\text{навески}} \times V_{\text{п}}}$$

Для соединений слабокислотного характера применяют алкалиметрический метод в неводных средах.

Растворитель должен носить основной характер. В качестве растворителя используют диметилформаид, его смесь с бензолом, реже этилендиамин, бутиламин, пиридин.



Титрантом служит раствор натрия гидроксида в смеси метилового спирта и бензола или раствор натрия или лития метилата:



В качестве индикатора применяют тимоловый синий.
f = 1.

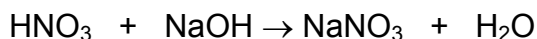
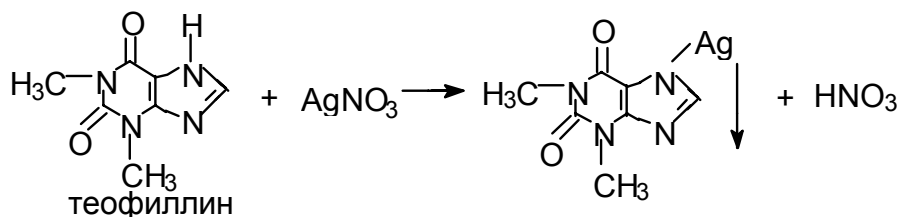
Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{CH}_3\text{OLi}(\text{Na})}^{\text{пр-т}} - V_{\text{CH}_3\text{OLi}(\text{Na})}^{\text{к. о.}}) \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

6. В каких случаях используется метод косвенной нейтрализации? В чём он заключается?

Ответ:

Метод косвенной нейтрализации применим для анализа лекарственных веществ, содержащих атом водорода при вторичном атоме азота в имидазольном кольце и основан на реакции взаимодействия определяемого соединения с серебром нитратом и выделением эквивалентного количества азотной кислоты. Титрантом служит раствор натрия гидроксида, индикатор - феноловый красный. Этим методом по ГФ определяют теofilлин, теобромин.



f = 1

Формула прямого титрования:

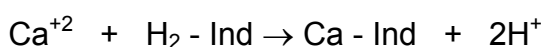
$$X\% = \frac{V_{\text{NaOH}} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

7. Какие методы можно использовать для количественного определения солей карбоновых кислот?

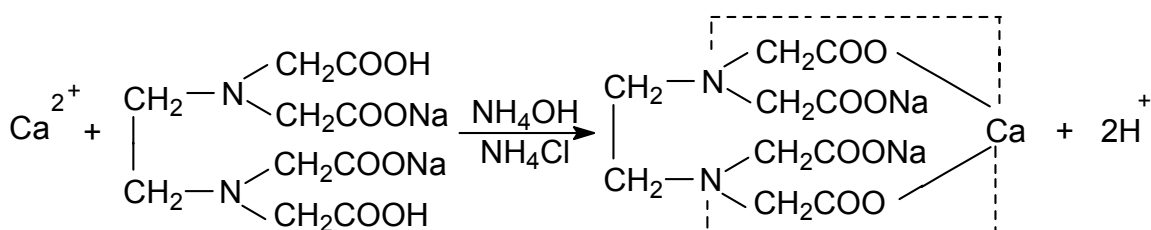
Ответ:

Многие лекарственные вещества представляют собой соли карбоновых кислот. Например, кальция лактат, кальция глюконат, кальция пантотенат. Для количественного определения таких соединений можно использовать трилонометрический метод, который основан на образовании комплекса трилона Б с двух-, трёх-, четырёхвалентными катионами металлов. В качестве индикаторов для анализа 2-валентных ионов используется кислотный хром чёрный специальный, кислотный хром тёмно-синий, для 3-, 4-валентных - пирокатехиновый фиолетовый, мурексид.

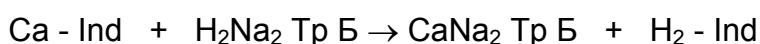
Сущность определения заключается в том, что индикатор в присутствии аммиачного буферного раствора образует с ионом металла комплексное соединение:



При титровании трилоном Б вначале связываются находящиеся в растворе ионы металла



Затем трилон Б связывает ион металла, содержащийся в его менее прочном комплексе с индикатором. Поэтому в эквивалентной точке раствор приобретает окраску свободного индикатора:



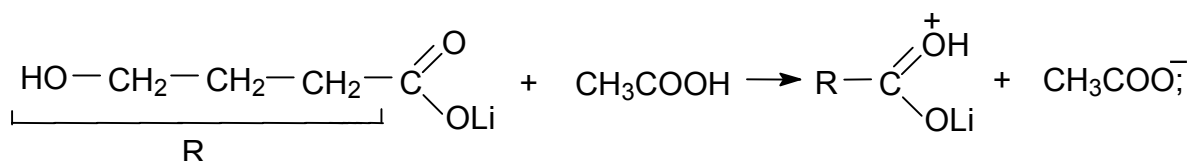
Параллельно проводят контрольный опыт.

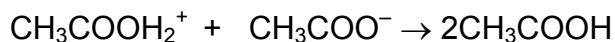
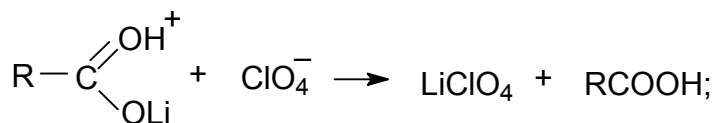
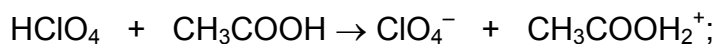
$$f = 1/2.$$

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{Тр Б}}^{\text{пр-т}} - V_{\text{Тр Б}}^{\text{к.о.}}) \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

Некоторые соли щелочных металлов и жирных кислот (лития оксибутират, натрия оксибутират, калия ацетат, калиевая соль аспарагиновой кислоты) проявляют основной характер, поэтому количественно их определяют так же, как и соединения основного характера - ацидиметрически в неводных средах. Титрантом служит раствор хлорной кислоты, а индикатором - раствор кристаллического фиолетового:





Параллельно проводят контрольный опыт.

$$f = 1.$$

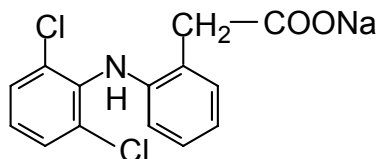
Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{HClO}_4}^{\text{пр-т}} - V_{\text{HClO}_4}^{\text{к.о.}}) \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

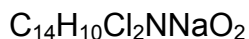
ПРИЛОЖЕНИЕ

Ortophenum Ортофен

Diclofenac Sodium**



Натриевая соль 2-[(2,6 - дихлорфенил) амино] фенилуксусной кислоты



М. м. 318, 14

Описание. От белого с кремоватым оттенком до светло-кремового цвета кристаллический порошок без запаха.

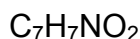
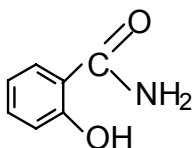
Растворимость. Легко растворим в спирте метиловом, растворим в спирте этиловом 95%, мало растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе.

Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная масса) растворяют в 50 мл уксусной ледяной кислоты и титруют 0,1 м/л раствором хлорной кислоты до зелёного окрашивания. Индикатор - раствор кристаллического фиолетового.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 м/л раствора хлорной кислоты соответствует 0, 03181 г $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NNaO}_2$.

Salicylamidum Салициламид



М. м. 137, 14

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха. При нагревании возгоняется.

Растворимость. Мало растворим в воде и хлороформе, растворим в спирте этиловом 95%, умеренно растворим в эфире.

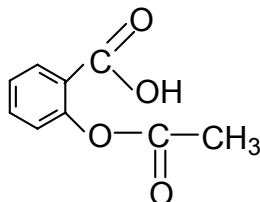
Подлинность. 0,1 г препарата встряхивают в течение 1 мин с 10 мл воды и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 0,15 мл раствора железа (III) хлорида; появляется красно - фиолетовое окрашивание.

Количественное определение. Около 0,1 г препарата (точная масса) растворяют в 20 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по 0,1 % раствору ализаринового желтого Р в спирте метиловом, и титруют 0,1 м/л раствором натрия гидроксида в смеси спирта метилового и бензола до ярко - лилового окрашивания.

1 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01371 г $C_7H_7NO_2$.

Acidum acetylsalicylicum
Кислота ацетилсалициловая

Aspirinum
Аспирин



салициловый эфир уксусной кислоты

$C_9H_8O_4$

М. м. 180, 16

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом, слабокислого вкуса. Препарат устойчив в сухом воздухе, во влажном постепенно гидролизуеться с образованием уксусной и салициловой кислот.

Растворимость. Мало растворим в воде, растворим в спирте, в хлороформе, эфире, в растворах едких и углекислых щелочей.

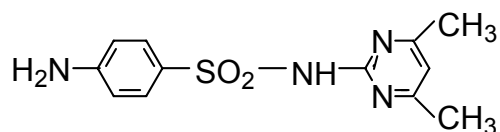
Подлинность. 0,5 г препарата кипятят в течение 3 мин с 5 мл раствора натрия гидроксида, затем охлаждают и подкисляют разведённой серной кислотой; выделяется белый кристаллический осадок. Раствор сливают в другую пробирку и добавляют к нему 2 мл спирта и 2 мл концентрированной серной кислоты; раствор имеет запах уксусно-этилового эфира. К осадку добавляют 1-2 капли раствора железа (III) хлорида, появляется фиолетовое окрашивание.

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная масса) растворяют в 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину (5 - 6 капель) и охлаждённого до 8 - 10°C этилового спирта. Раствор титруют с тем же индикатором 0,1 м /л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г $C_9H_8O_4$. В препарате должно быть не менее 99, 5% $C_9H_8O_4$.

Sulfadimezinum Сульфадимезин

Sulfadimidine**



2- (п - Аминобензолсульфамидо) - 4, 6 - диметилпиримидин

$C_{12}H_{14}N_4O_2S$

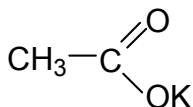
М. м. 278, 33

Описание. Белый или слегка желтоватый порошок без запаха.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, эфире, хлороформе, мало растворим в 95% спирте, легко растворим в разведённых минеральных кислотах и щелочах.

Подлинность. 0,1 г препарата взбалтывают с 3 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида в течение 1-2 мин и фильтруют; к фильтрату прибавляют 1 мл раствора меди (II) сульфата, образуется осадок желтовато-зелёного цвета, быстро переходящий в коричневый (отличие от других сульфаниламидных препаратов).

Kalii acetas Калия ацетат



$C_2H_3KO_2$

М. м. 98,15

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты, солоноватого вкуса. Гигроскопичен, расплавляется на воздухе.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте.

Количественное определение. Около 0,08 г препарата (точная масса), предварительно высушенного при 110°C до постоянной массы, растворяют в 10 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1 м/л раствором хлорной кислоты до зеленовато-жёлтой окраски (индикатор - кристаллический фиолетовый).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 м/л раствора хлорной кислоты соответствует 0,009815 г $C_2H_3KO_2$, которого в высушенном препарате должно быть не менее 99,0%.

Методы исследования соединений, содержащих двойную связь (>C=C<)

Мотивационное введение

Незначительное количество лекарственных веществ имеют в своём составе двойную связь >C=C< .

К этим средствам относятся гексенал, стрихнина нитрат, сферофизина бензоат и др.

Наличие двойной связи можно использовать только для идентификации, для количественного анализа её не используют, так как органические соединения являются полифункциональными структурами и содержат более значимые функциональные группы, по наличию которых и осуществляется количественное определение.

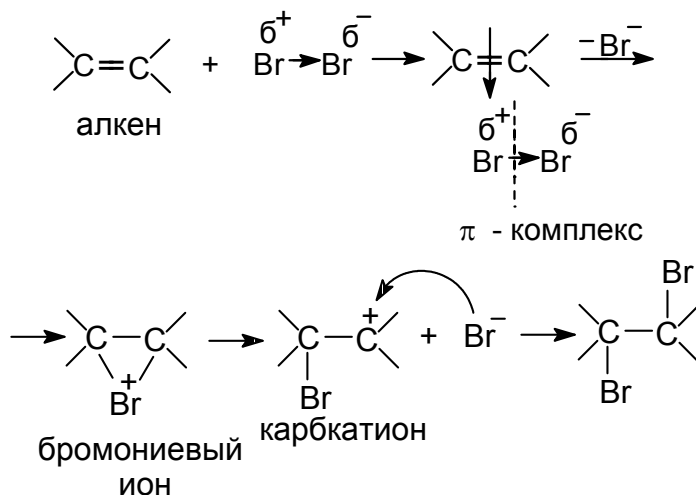
Вопросы

1. Какие реакции характерны для двойной связи (>C=C<) и каким образом они используются для идентификации?

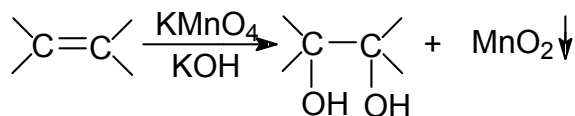
Ответ:

Характерными для соединений с двойной связью (>C=C<) являются реакции присоединения и окисления.

Реакции присоединения протекают с обесцвечиванием растворов брома (в виде бромной воды) и йода. Присоединение галогенов к алкенам в ионизирующих средах протекает по гетеролитическому ступенчатому механизму (A_E):

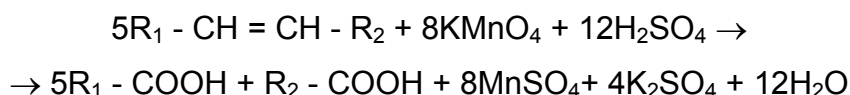


В случае окисления при добавлении к растворённому веществу раствора калия перманганата в щелочной среде происходит обесцвечивание и выпадение осадка оксида марганца (IV)



Реакция основана на лёгкой окисляемости непредельных соединений за счёт присоединения двух гидроксильных групп с образованием 1,2 - диола и одновременным восстановлением Mn^{7+} до Mn^{4+} в виде оксида марганца (IV).

В более жёстких условиях в кислом растворе и при нагревании происходит разрыв молекулы по месту двойной связи:



Вследствие полифункциональности органических соединений реакции открытия двойной связи в нормативную документацию включаются редко.

В случае необходимости определение проводят следующим образом:

1. *Обесцвечивание бромной воды.* 0,05 г вещества растворяют в 2 - 3 мл воды и по каплям прибавляют бромную воду; наблюдается обесцвечивание бромной воды.

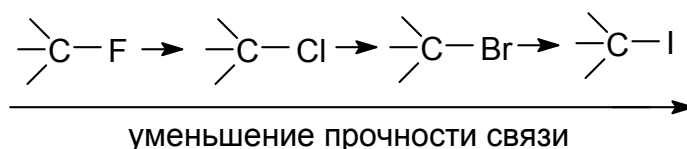
2. *Обесцвечивание калия перманганата.* 1 г препарата растворяют в 3 - 5 мл воды и по каплям при помешивании прибавляют 0,1 м/л раствор калия перманганата; наблюдается исчезновение розовой окраски раствора калия перманганата.

Методы исследования соединений, содержащих ковалентно-связанный галоген

Мотивационное введение

Ковалентно-связанный галоген - это галоген $\text{—}\overset{\text{>}}{\text{C}}\text{—}\text{Г}$, входящий в структуру молекулы органического вещества и связанный ковалентной связью с атомом углерода. По природе галогена различают фтор- (фторотан, фторафур, фторурацил), хлор - (хлороформ, хлористый этил, хлорпропамид), бром - (бромизовал, бромкамфора) и йодсодержащие (йодоформ, дийодтирозин, тиреоидин и др.) лекарственные вещества.

Прочность связи атома галогена с атомом углерода зависит от природы органического соединения и галогена : менее прочной является связь в $\text{—}\overset{\text{>}}{\text{C}}\text{—}\text{Г}$ алифатических, более прочной - в ароматических соединениях; на прочность связи влияет удалённость валентных электронов галогена от ядра:



Поскольку галогены с органической частью молекулы связаны прочной ковалентной полярной связью, т. е. не ионной, то их непосредственное определение в таких соединениях невозможно. Для доказательства присутствия галогена необходимо разрушить его связь с углеродом и перевести галоген в ионное состояние.

Вопросы

1. Перечислите методы перевода галогенов из ковалентно-связанного в ионное состояние и объясните их выбор при анализе различных лекарственных средств, содержащих ковалентно-связанный галоген.

Ответ:

Методы исследования, обусловленные наличием ковалентно-связанного галогена, реализуются после перевода его в ионное состояние. Этот процесс может осуществляться несколькими способами:

- проба Бейльштейна;
- нагревание йодсодержащего вещества, иногда в присутствии концентрированной серной или азотной кислот;
- нагревание с раствором серебра нитрата в азотнокислой среде (иногда в спиртовой среде);

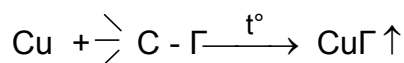
- нагревание с растворами натрия или калия гидроксидов в водной или спиртовой средах;
- сплавление с натрия или калия гидроксидом;
- сплавление с металлическим натрием;
- восстановительные методы;
- метод «сухого озоления»;
- окислительные методы - методы «мокрого озоления» (в основном для йодсодержащих лекарственных веществ);
- метод сжигания в колбе с кислородом.

Выбор способа перевода ковалентно-связанного галогена в ионное состояние для анализа различных лекарственных веществ определяется прочностью связи углерод - галоген (она уменьшается от фтора к йоду) , а также строением органической части лекарственного вещества.

2. В чём заключается проба Бейльштейна на ковалентно-связанный галоген? Укажите её недостатки.

Ответ:

Присутствие хлора, брома или йода в органических соединениях можно обнаружить при слабом нагревании в бесцветном пламени горелки галогеносодержащего вещества, помещённого на медную проволоку. Пламя при этом окрашивается в зелёный цвет в результате образования летучих галогенидов меди (I):



Фторсодержащие органические соединения не дают реакции Бейльштейна, так как фторид меди нелетуч.

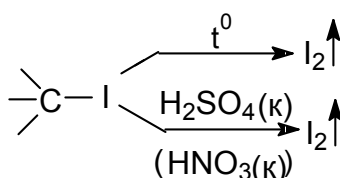
Проба Бейльштейна не позволяет определить, какой галоген содержится в молекуле, поэтому при идентификации лекарственных средств, содержащих галоген, дополнительно применяют реакции, дающие возможность выделить соответствующий галоген в чистом виде или в виде соли (галогенида).

3. Какими способами можно обнаружить йодсодержащие лекарственные вещества?

Ответ:

Некоторые органические соединения йода уже при слабом нагревании в пробирке разлагаются, выделяя йод в виде фиолетовых паров. Так идентифицируют дийодтирозин, йодоформ.

В некоторых случаях для окисления органического вещества с целью обнаружения йода чаще всего применяется нагревание с концентрированной серной или азотной кислотой:

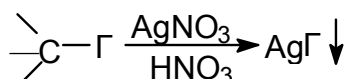


4. В чём заключаются такие методы перевода ковалентно-связанного галогена в ионное состояние, как нагревание с раствором серебра нитрата в азотнокислой среде и нагревание с растворами натрия или калия гидро-

ксидов. Для каких лекарственных веществ эти методы применяются (привести примеры)?

Ответ:

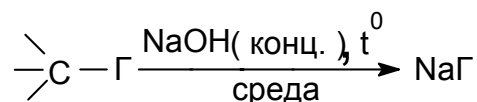
При нагревании этанольного раствора галогеносодержащего лекарственного средства с раствором серебра нитрата в азотнокислой среде образуется осадок галогенида серебра, т. е. в результате этой реакции ковалентно-связанный галоген переходит в ионное состояние и дальнейшее исследование проводят классическими аналитическими методами:



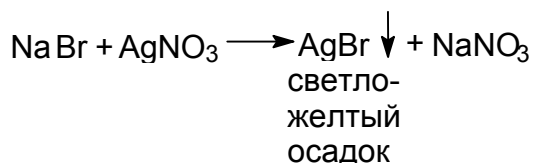
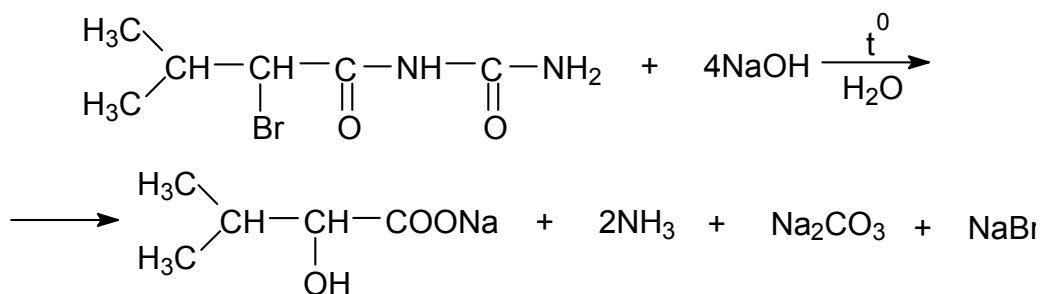
Таким методом можно обнаружить присутствие слабосвязанного галогена в молекулах допана, йодоформа, сарколизина и других лекарственных средств.

Для открытия галогена в бромизовале, карбромале, левомецетине, фенаконе, хлороформе, хлораконе, циклофосфана препарат кипятят 5 - 10 мин с раствором натрия гидроксида. При этом образуется бромид или хлорид натрия.

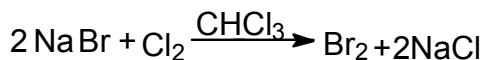
Анализ некоторых препаратов требует предварительного кипячения со спиртовым раствором калия гидроксида (хлорэтил) или с водно-спиртовым раствором натрия гидроксида (хлорбутанолгидрат), затем используют классические аналитические методы.



Например, метод нагревания с водным раствором натрия гидроксида ГФ рекомендует для идентификации бромизовала:

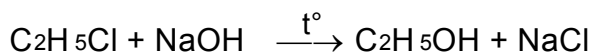


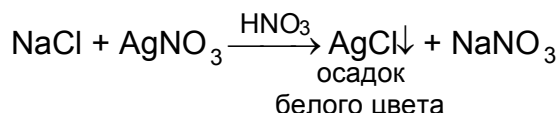
или



Выделившийся бром окрашивает хлороформный слой в жёлто-бурый цвет.

Метод нагревания со спиртовым раствором щелочи является фармакопейным для идентификации хлорэтила:

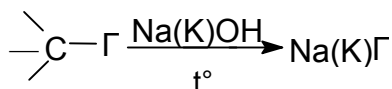




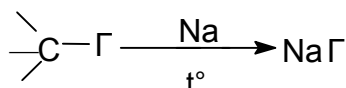
5. В каких случаях для перевода ковалентно-связанного галогена в ионное состояние в галогеносодержащих лекарственных веществах используют такие методы, как сплавление с натрия или калия гидроксидами и сплавление с металлическим натрием?

Ответ:

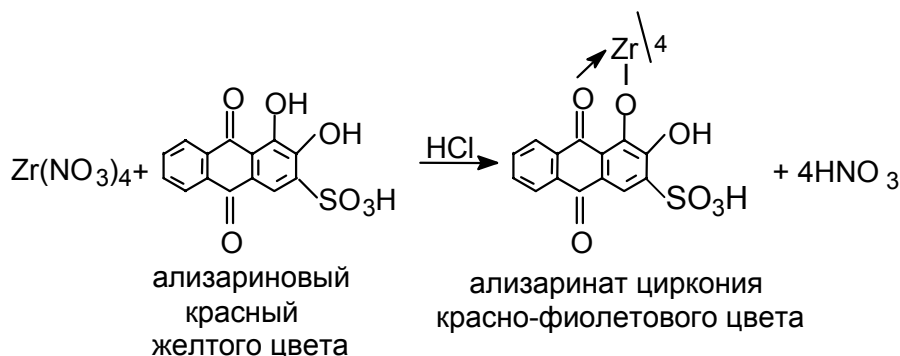
В случае особо прочной связи галогена с углеродом (например, у галогенароматических производных) применяют «жесткие» методы, например, сплавление с сухими натрия или калия гидроксидами с дальнейшим анализом образующихся галогенидов:



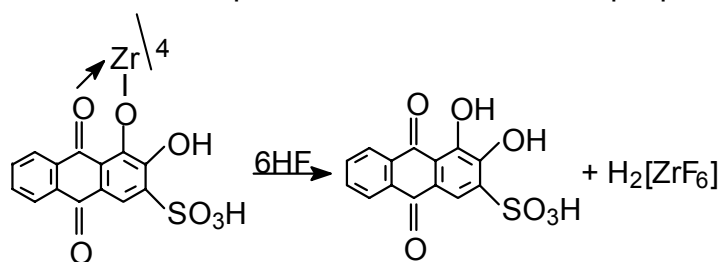
В аналогичных случаях используют также метод перевода галогена в ионное состояние путём сплавления вещества с металлическим натрием с последующим анализом соответствующих галогенидов:



Ввиду того, что фтор образует прочную связь с углеродом, его переводят в ионное состояние также сплавлением с металлическим натрием. Образовавшийся натрия фторид обнаруживают реакцией с ализарином циркония. Для получения последнего смешивают равные объёмы свежеприготовленного ализаринового красного S с раствором циркония нитрата в хлороводородной кислоте, в результате чего образуется ализаринат циркония красно-фиолетового цвета:

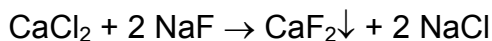


При прибавлении полученного раствора к раствору фторида красно-фиолетовая окраска переходит в жёлтую вследствие высвобождения ализаринового красного и образования более прочного комплекса гексафторида циркония:



Эту реакцию можно положить в основу количественного определения фторсодержащих веществ фотоэлектроколориметрическим методом или титриметрическим, используя в качестве титранта циркония нитрат.

Также фториды можно определять по реакции с солями кальция по образованию нерастворимого белого осадка кальция фторида:



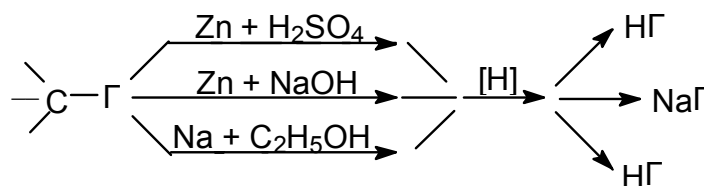
6. Какие разновидности восстановительных методов применяют для перевода ковалентно-связанного галогена в галогеносодержащих соединениях в ионное состояние?

Ответ:

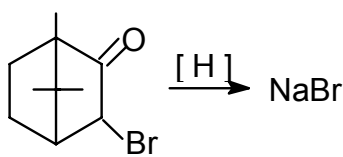
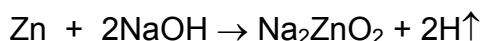
Существует три разновидности восстановительных методов, которые применяют для перевода ковалентно-связанного галогена в ионное состояние:

1. Взаимодействие цинка с кислотами: серной или уксусной.
2. Взаимодействие цинка с натрием или калия гидроксидами.
3. Взаимодействие металлического натрия с безводным этиловым спиртом.

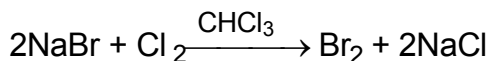
Реакции восстановления галогенопроизводных сводятся обычно к действию на препарат атомарным водородом, который получают взаимодействием порошкообразного цинка с раствором уксусной или серной кислоты, или с раствором натрия (калия) гидроксида. В результате реакции образуется галогенид натрия или галогеноводородная кислота, которые далее анализируют принятыми для неорганических галогенидов методами:



Например, для обнаружения брома в бромкамфоре используют реакцию воздействия на препарат атомарного водорода, образующегося в результате взаимодействия цинка с раствором натрия гидроксида:



бромкамфора

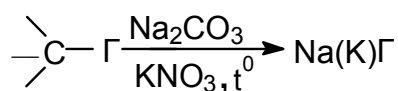


Выделившийся бром окрашивает хлороформный слой в жёлто-бурый цвет.

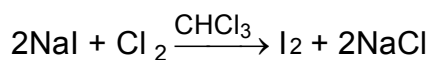
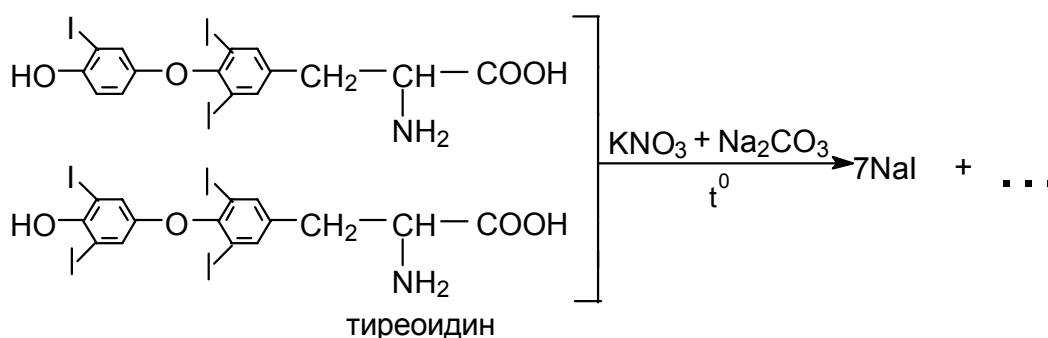
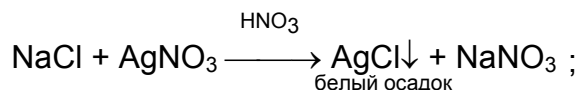
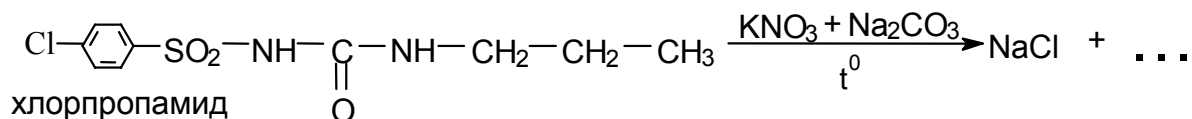
7. В чём заключается метод «сухого озоления» и для каких лекарственных веществ его можно применять (привести примеры)?

Ответ:

Метод «сухого озоления» заключается в том, что при сжигании препарата со смесью натрия (калия) карбоната или кальция оксида с калия нитратом (смесь для сжигания) галоген переходит в галогенид натрия (калия), который после растворения определяют принятыми для неорганических галогенидов методами:



Прокаливание со смесью для сжигания можно использовать, например, для определения хлорид-иона в хлорпропамиде, йодид-иона в тиреоидине:

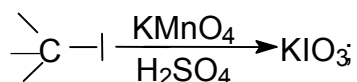


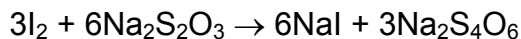
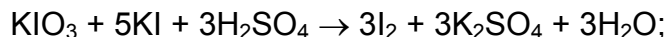
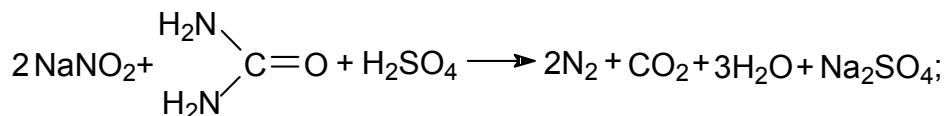
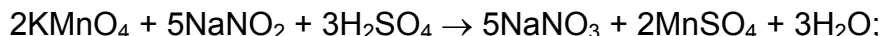
Выделившийся йод окрашивает хлороформный слой в красно-бурый цвет.

8. На чём основан метод «мокрой» окислительной минерализации (метод «мокрого озоления») и каким образом он может быть использован для анализа лекарственных веществ, содержащих ковалентно-связанный галоген (в основном йод)?

Ответ:

Метод «мокрой» окислительной минерализации основан на деструкции органического вещества с образованием неорганических окисленных форм йода (чаще йодатов). Обычно в качестве окислителя используют калия перманганат в сернокислой среде. Образующиеся йодаты определяют количественно йодиметрически. Это приводит к шестикратному увеличению чувствительности определений, благодаря чему такой метод может быть использован для анализа лекарственных веществ с малым содержанием йода. Избыток калия перманганата восстанавливают натрия нитритом, а избыток последнего удаляют мочевиной, в противном случае эти окислители будут реагировать с калия йодидом. В полученный раствор добавляют калия йодид и титриметрически определяют выделившийся йод. Таким образом этот метод можно использовать для количественного определения йодсодержащих лекарственных веществ (тиреоидин, кислота йопановая). Методика отличается высокой точностью: относительная ошибка не превышает $\pm 0,2\%$:





$$f = 1/6, \text{ M. f} = \text{M. м. опр-го вещ-ва} \cdot 1/6$$

Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

9. В чём заключается метод сжигания веществ, содержащих ковалентно-связанный галоген, в колбе с кислородом?

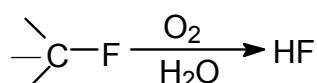
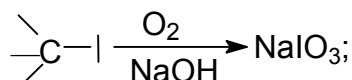
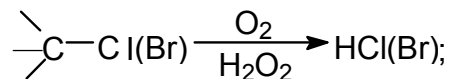
Ответ:

Сущность метода состоит в разрушении органических веществ в атмосфере кислорода, растворении образующихся продуктов сгорания в поглощающей жидкости и последующем определении элементов, находящихся в растворе в виде ионов.

Сжигание проводят в конической или круглодонной колбе из термостойкого стекла вместимостью 0,7 - 1,0 л со шлифом. В пробку колбы впаяна платиновая или нихромовая проволока, заканчивающаяся держателем в виде корзиночки, находящимся на расстоянии 2 см от дна колбы.

Около 0,05 г вещества (точная масса) насыпают на кусочек фильтровальной бумаги, которую заворачивают в виде пакетика, оставляя свободной узкую полоску длиной 3 - 4 см для поджигания (в случае жидкостей или мазей применяют специальные приёмы).

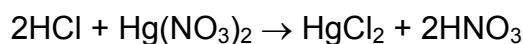
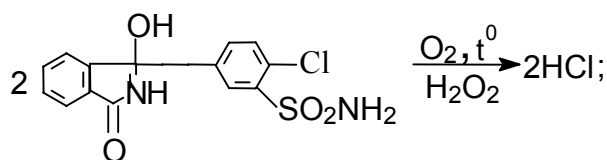
Затем в колбу для сжигания наливают воду или другую поглощающую жидкость - раствор пероксида водорода при определении хлор - и бромсодержащих веществ, раствор натрия гидроксида в случае йодсодержащих и воду при анализе фторсодержащих веществ, пропускают в течение 3 - 5 мин ток кислорода, после чего поджигают свободный конец узкой полоски фильтровальной бумаги и закрывают колбу пробкой. По окончании сжигания колбу оставляют на 30 - 60 мин при периодическом помешивании, после чего проводят определение тем или иным методом, подходящим для данного галогенида. В случае количественного определения параллельно проводят контрольный опыт.



При добавлении ализаринового красного образуется комплекс фтора с красителем ализариновым красным, который титруют 0,05 м/л раствором циркония

или тория нитрата до разрушения комплекса, что сопровождается изменением окраски.

Метод сжигания в колбе с кислородом является фармакопейным при анализе оксодолина. Навеску препарата сжигают, используя в качестве поглощающей жидкости раствор водорода пероксида, затем раствор нейтрализуют щёлочью по бромфеноловому синему и хлорид-ион определяют меркуриметрически в азотнокислой среде в присутствии индикатора дифенилкарбазида (изменение окраски от желтой до светло-фиолетовой):



$$f = 1/2.$$

$$M_f = 2 \text{ М.м. опр-го вещ-ва} \times 1/2 = \text{М.м. опр-го вещ-ва}$$

Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{Hg}(\text{NO}_3)_2} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

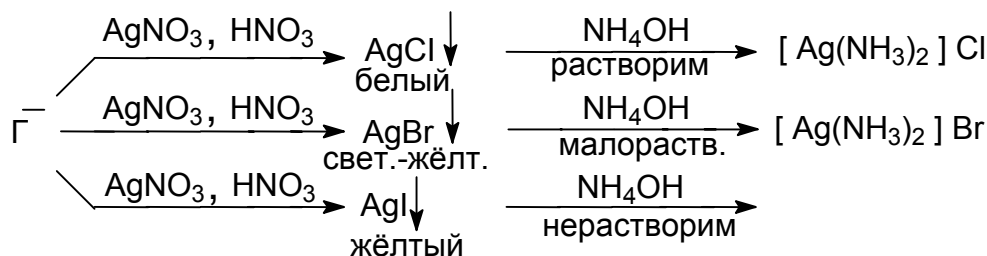
В случае постановки контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{Hg}(\text{NO}_3)_2}^{\text{пр-т}} - V_{\text{Hg}(\text{NO}_3)_2}^{\text{к.о.}}) \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

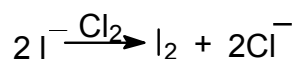
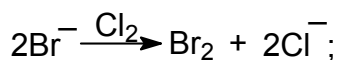
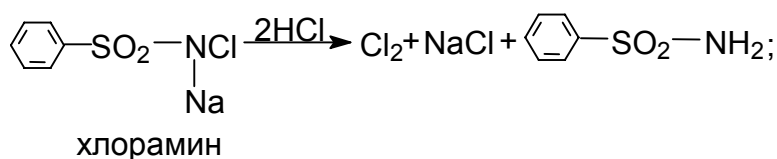
10. Обоснуйте возможные методы идентификации галогенидов: хлоридов, бромидов и йодидов после перевода их в ионное состояние.

Ответ:

Для идентификации галогенидов может использоваться реакция с групповым реактивом - серебра нитратом, при этом образуются галогениды серебра в виде осадков различной окраски и разной растворимости в растворе аммония гидроксида:



Бромиды и йодиды обнаруживают также с помощью реакции окисления галогенидов до свободных галогенов, используя различные окислители. Образующиеся галогены извлекают хлороформом; при этом йод окрашивает хлороформный слой в фиолетовый цвет, а бром - в жёлто-бурый. В качестве окислителя можно использовать хлорамины в кислой среде.



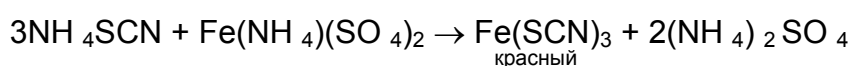
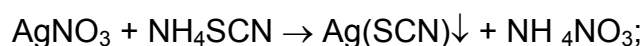
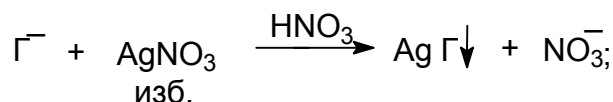
11. Обоснуйте возможные методы количественного определения галогенидов: хлоридов, бромидов, йодидов после перевода их в ионное состояние.

Ответ:

Для количественного определения галогенидов используются аргентометрические методы Фольгарда, Фольгарда в модификации Кольтгоффа, Фаянса, меркуриметрические методы.

1. Метод Фольгарда

Этот метод является универсальным. После перевода ковалентно-связанного галогена в ионное состояние подходящими методами проводят титрование избытка серебра нитрата раствором аммония тиоционата в азотнокислой среде, в качестве индикатора используют раствор железоаммониевых квасцов:



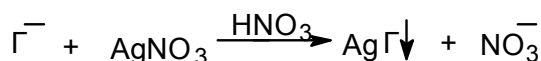
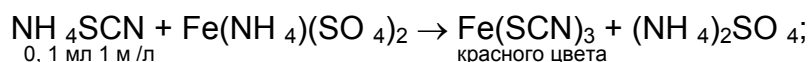
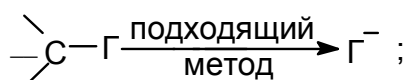
$$f = 1.$$

Расчётная формула обратного титрования:

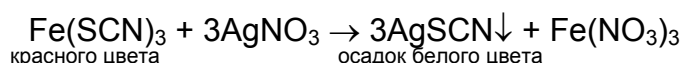
$$W\% = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} \times k - V_{\text{NH}_4\text{SCN}} \times k) \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

2. Метод Фольгарда в модификации Кольтгоффа

После перевода галогена в ионное состояние проводят титрование раствором серебра нитрата прямым методом в среде азотной кислоты. В качестве индикатора используется комплекс железа (III) тиоционата, который получают добавлением к анализируемой смеси растворов железо-аммониевых квасцов и точного количества 0,1 мл 0,1 м/л раствора аммония тиоционата. В конце титрования красная окраска комплекса исчезает вследствие образования роданид-ионами осадка серебра тиоционата белого цвета. Объём 0,1 мл прибавленного 0,1 м/л раствора аммония тиоционата учитывается при расчётах.



В эквивалентной точке:



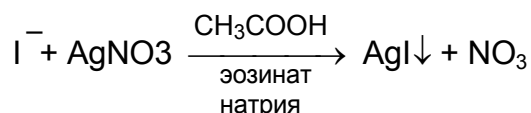
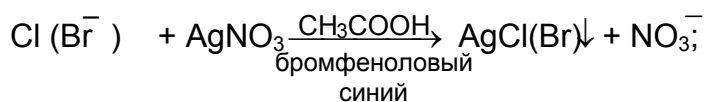
$$f = 1.$$

Расчётная формула прямого титрования с учётом прибавленного раствора 0,1 мл раствора аммония тиоцианата:

$$W\% = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} \times k - V_{\text{NH}_4\text{SCN}} \times k) \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

3. Метод Фаянса

После перевода галогена в ионное состояние осуществляют титрование в слабоуксуснокислой среде в присутствии адсорбционных индикаторов. При титровании хлоридов, бромидов применяют бромфеноловый синий, а при титровании йодидов - эозинат натрия:



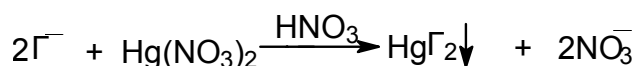
$$f = 1.$$

Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{AgNO}_3} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

4. Меркуриметрический метод

После перевода галогена в ионное состояние проводят титрование раствором ртути (II) нитрата в азотнокислой среде. В качестве индикатора используют дифенилкарбазид:



$$f = 1/2.$$

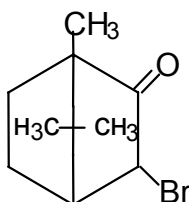
$$Mf = 2 \text{ М.м. опр-ого вещ-ва} \times 1/2 = \text{М.м. опр-го вещ-ва}$$

Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{Hg}(\text{NO}_3)_2} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

ПРИЛОЖЕНИЕ

Бромсапфора Бромкамфора



М.м. 231, 14

Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок камфорного запаха и вкуса.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, хлороформе и жирных маслах.

Подлинность. 0,1 г препарата растворяют в 3 мл спирта, прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида и 0,3 г цинковой пыли. Смесь кипятят в течение 1 - 2 мин и после охлаждения фильтруют; фильтрат дает характерную реакцию на бромиды.

Количественное определение. Около 2 г препарата (точная масса) растворяют в 25 мл 95% спирта в конической колбе вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл свежеприготовленного 30% раствора калия гидроксида, 2 капли раствора меди (II) сульфата и 2 г цинковой пыли. Колбу соединяют с обратным холодильником и оставляют на 30 - 40 мин. Затем содержимое колбы кипятят на водяной бане в течение 30 мин. Кипячение прекращают, холодильник промывают 5 мл 95% спирта и смесь снова кипятят в течение 5 мин.

После охлаждения жидкость сливают с осадка в мерную колбу вместимостью 100 мл, осадок переносят на фильтр и промывают небольшими порциями воды в ту же мерную колбу до полного извлечения бромида и доводят водой до метки. Полученный раствор фильтруют через вату в сухую колбу. Первые 10 - 15 мл фильтрата отбрасывают. К 10 мл фильтрата прибавляют 5 мл разведенной азотной кислоты, 5 капель раствора железоммониевых квасцов, 0,1 мл 0,1 м/л раствора аммония роданида и титруют 0,1 м/л раствором серебра нитрата до исчезновения красноватого окрашивания.

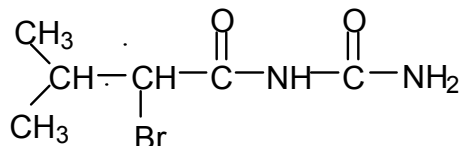
Из объема 0,1 м/л раствора серебра нитрата, израсходованного на титрование, вычитают 0,1 мл (количество прибавленного 0,1 м/л раствора аммония роданида) и полученную разность пересчитывают на бромкамфору.

1 мл 0,1 м/л раствора серебра нитрата соответствует 0,02311 г бромкамфоры, которой в препарате должно быть не менее 99,0%.

Хранение. В хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Bromisovalum Бромизовал

Bromisoval** Бромурал



N - (α - Бромизовалерианил) - мочеви́на

C₆H₁₁O₂N₂Br

М.м. 223, 08

Описание. Белый кристаллический порошок со слабым запахом, горьковатого вкуса.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, растворим в 95% спирте.

Подлинность. 0,2 г препарата кипятят с 5 мл раствора натрия гидроксида в течение нескольких минут; появляется запах аммиака. К 1 мл охлажденного раствора приливают 2 мл разведённой хлороводородной кислоты. Полученный раствор дает характерную реакцию на бромиды.

Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная масса) помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл 1 м/л раствора натрия гидроксида и нагревают на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 15 мин. По охлаждении разбавляют 50 мл воды, прибавляют 15 мл разведенной азотной кислоты, 25 мл 0,1 м/л раствора серебра нитрата, энергично перемешивают и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,1 м/л раствором аммония тиоцианата (индикатор - железоаммониевые квасцы).

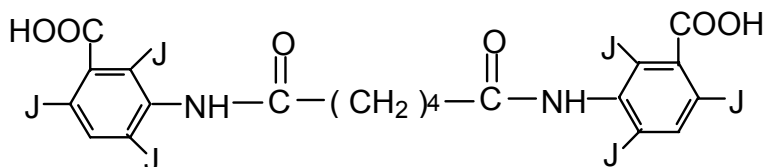
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 м/л раствора серебра нитрата соответствует 0, 02231 г бромизовала, которого в препарате должно быть не менее 97, 5%.

Хранение. **Список Б.** В хорошо закупоренных банках оранжевого стекла.

Bilignostum Билигност

Adipiodone**



Бис - (2, 4, 6 - триод - 3 - карбоксианилид) адипиновой кислоты

Описание. Белый или почти белый мелкокристаллический порошок со слабым горьким вкусом.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, 95% спирте, эфире и хлороформе, легко растворим в растворах едких щелочей и аммиака.

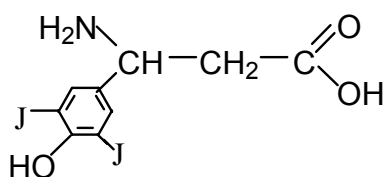
Подлинность. При нагревании 0,1 г препарата с 1 мл концентрированной серной кислоты выделяются фиолетовые пары йода.

Количественное определение. 0,3 г препарата (точная масса) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 5 мл раствора натрия гидроксида, доливают водой до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 5 мл 5% раствора калия перманганата и осторожно по стенкам колбы, при перемешивании, прибавляют 10 мл концентрированной серной кислоты по 0,5 - 1 мл и оставляют на 10 мин. Затем прибавляют медленно, по 1 капле через 2 - 3 секунды, при энергичном перемешивании, раствор натрия нитрита до обесцвечивания жидкости и растворения оксида марганца (IV). После этого сразу прибавляют 10 мл 10% раствора мочевины и перемешивают до полного исчезновения пузырьков, смывая при этом со стенок колбы натрия нитрит. Затем к раствору прибавляют 10 мл воды, 10 мл свежеприготовленного раствора калия йодида и выделившийся йод титруют 0,1 м/л раствором натрия тиосульфата (индикатор - крахмал).

1 мл 0,1 м/л раствора натрия тиосульфата соответствует 0,003166 г билигности, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

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

Betasinum
Бетазин



3 - Амино - 3 - (3, 5 - дийод - 4 - гидроксифенил) - пропановая кислота

$C_9H_9O_3NJ_2$

М. м. 433,0

Описание. Белый или кремовый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде и органических растворителях, легко растворим в растворах щелочей.

Подлинность. 0,1 г препарата нагревают с 1 мл концентрированной серной кислоты; выделяются фиолетовые пары йода. 0,1 г препарата растворяют в 2 - 3 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида, прибавляют 0,5 мл раствора свинца ацетата; выпадает белый осадок.

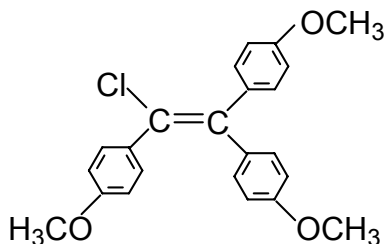
Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная масса) помещают в коническую колбу вместимостью 150 мл, растворяют в 30 мл 15% раствора натрия гидроксида, прибавляют 3 г цинковой пыли и осторожно кипятят на сетке с обратным холодильником в течение 1 ч 30 мин, поддерживая равномерное энергичное кипение. Охлаждают, холодильник тщательно промывают несколько раз водой. Содержимое колбы количественно переносят в мерную колбу вместимостью 200 мл и доводят объем раствора водой до метки. Затем фильтруют, отбрасывая первые 20 - 25 мл фильтрата. К 100 мл фильтрата прибавляют 25 мл разведенной азотной кислоты, 25 мл 0,1 м/л раствора серебра нитрата, хорошо перемешивают и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,1 м/л раствором аммония тиоцианида (индикатор - железоммониевые квасцы).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 м /л раствора серебра нитрата соответствует 0, 02165 г бетазина, которого в препарате должно быть не менее 99, 0%

Хранение. Список Б. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Chlortrianisenum
Хлортианизен



1, 1, 2 - Трианизил - 2 - хлорэтен

$C_{23}H_{21}O_3Cl$

М. м. 380, 88

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в этиловом и метиловом спиртах, растворим в эфире, хлороформе и четырёххлористом углероде.

Подлинность. К 0,01 г препарата прибавляют 1 мл воды и 2 мл концентрированной серной кислоты; появляется вишнево - красное окрашивание. 0,2 г препарата помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 15 мл раствора калия гидроксида, 1 г цинковой пыли и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения к раствору прибавляют разведённую азотную кислоту до слабокислой реакции по бумаге конго и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 0,5 мл раствора серебра нитрата; выпадает белый осадок, растворимый в аммиаке.

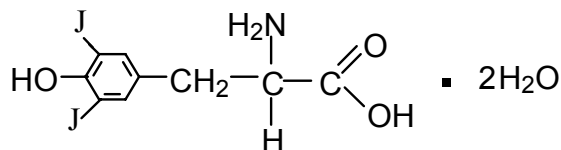
Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная масса) помещают в фарфоровый тигель вместимостью 15 мл. Тигель заполняют доверху смесью, состоящей из одной части безводного натрия карбоната и четырёх частей кальция оксида. Заполненный тигель накрывают другим тиглем емкостью 25 - 30 мл, переворачивают и свободное место в тигле заполняют доверху такой же смесью. Тигель закрывают крышкой и помещают в нагретый докрасна муфель на 1,5 ч. После охлаждения сплав осторожно растворяют в воде, подкисленной азотной кислотой, и раствор переносят в колбу вместимостью 200 мл. Тигель промывают такой же водой (3 - 4 раза по 5 мл) и жидкость сливают в ту же колбу. К полученному раствору прибавляют 15 мл 0,1 м/л раствора серебра нитрата, энергично перемешивают и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,1 м/л раствором тиоцианида аммония до появления розовато-желтого окрашивания, не исчезающего в течение 2 мин (индикатор - железоаммониевые квасцы).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 м /л раствора нитрата серебра соответствует 0, 03809 г хлортианизена, которого в препарате должно быть не менее 98, 5%.

Хранение. Список Б. В банках оранжевого стекла с притертыми пробками.

Diiodthyrosinum Диойдтирозин



L - 2 - Амино - 3 - (3, 5 - дийод - 4 - гидроксифенил) - пропановая кислота

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{NJ}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

М. м. 469, 0

Описание. Белый или белый со слабым сероватым оттенком кристаллический порошок без запаха, слегка горького вкуса.

Растворимость. Трудно растворим в воде и спирте, практически нерастворим в эфире, хлороформе и бензоле, легко растворим в разведённых щелочах и кислотах.

Подлинность. При нагревании препарата выделяются фиолетовые пары йода.

Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная масса) растворяют в 15 мл раствора калия гидроксида в конической колбе вместимостью 100 мл, прибавляют 1 г цинковой пыли и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. Охлаждают, холодильник промывают 10 мл воды, к раствору прибавляют 15 мл разведённой уксусной кислоты и фильтруют через небольшой фильтр. Остаток в колбе и на фильтре промывают водой (3 раза по 15 мл). К фильтрату прибавляют 5 капель 0,5 % раствора натрия эозината и титруют 0,1 м/л раствором серебра нитрата до изменения желтого цвета осадка в малиновый. Перед концом титрования раствор серебра нитрата прибавляют по каплям, хорошо перемешивая раствор с осадком.

1 мл 0,1 м/л раствора серебра нитрата соответствует 0,02345 г дийодтирозина, которого в препарате должно быть не менее 98,5%.

Хранение. **Список Б.** В хорошо укупороенной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте.

Iodoformium Йодоформ

CHI_3

Трийодметан

CHI_3

М. м. 393, 73

Описание. Мелкие пластинчатые блестящие кристаллы или мелкокристаллический порошок лимонно-жёлтого цвета, с резким характерным устойчивым запахом. Летуч уже при обыкновенной температуре, перегоняется с водяным паром. Растворы препарата быстро разлагаются от действия света и воздуха с выделением йода.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, растворим в эфире и хлороформе, мало растворим в глицерине, жирных и эфирных маслах.

Подлинность. 0,1 г препарата нагревают в пробирке на пламени горелки: выделяются фиолетовые пары йода.

Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная масса) помещают в коническую колбу вместимостью 250 - 300 мл, растворяют в 25 мл 95% спирта, прибавляют 25 мл 0,1 м /л раствора серебра нитрата, 10 мл азотной кислоты и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 мин, защищая реакционную колбу от света. Холодильник промывают водой, в колбу прибавляют 100 мл воды и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,1 м /л раствором аммония тиоцианида (индикатор - железоммониевые квасцы).

Параллельно проводят контрольный опыт.

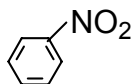
1 мл 0,1 м/л раствора серебра нитрата соответствует 0,01312 г йодоформа, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Хранение. В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в прохладном месте.

Методы исследования соединений, содержащих ароматическую нитрогруппу

Мотивационное введение

Ароматическая нитрогруппа - это группа -NO₂, связанная с ароматическим радикалом:



Ароматическую нитрогруппу содержат лекарственные вещества: производные нитрофенилалкиламина (левомицетин); 4 - аминохинолина (трихомонацид); 8 - гидроксихинолина (нитроксолин); 5 - нитрофурана (фурацилин, фурадонин, фуразолидон); бензодиазепина (нитрозепам).

Нитрогруппа содержит элементы, обладающие большим сродством к электрону, поэтому проявляет значительный электроноакцепторный эффект (-I, -M).

На основе свойств нитрогруппы, связанной с ароматическим радикалом, используются следующие реакции идентификации и количественного определения содержащих её лекарственных веществ:

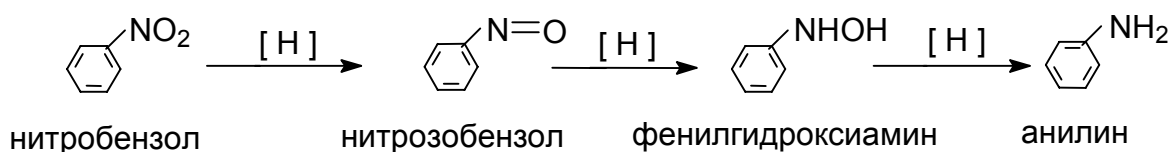
- восстановление до аминогруппы;
- образование солей аци-формы.

Вопросы:

1. В чём заключается реакция восстановления ароматической нитрогруппы до ароматической аминогруппы? С помощью каких реакций анализируют образовавшиеся соединения?

Ответ:

Ароматические нитросоединения обычно окрашены в бледно-жёлтый цвет (нитрогруппа - хромофор). При наличии других заместителей интенсивность и глубина окраски часто усиливается. Все нитросоединения в кислой среде восстанавливаются до соответствующих аминосоединений, при этом жёлтая окраска препаратов исчезает. Реакция протекает по следующей схеме:

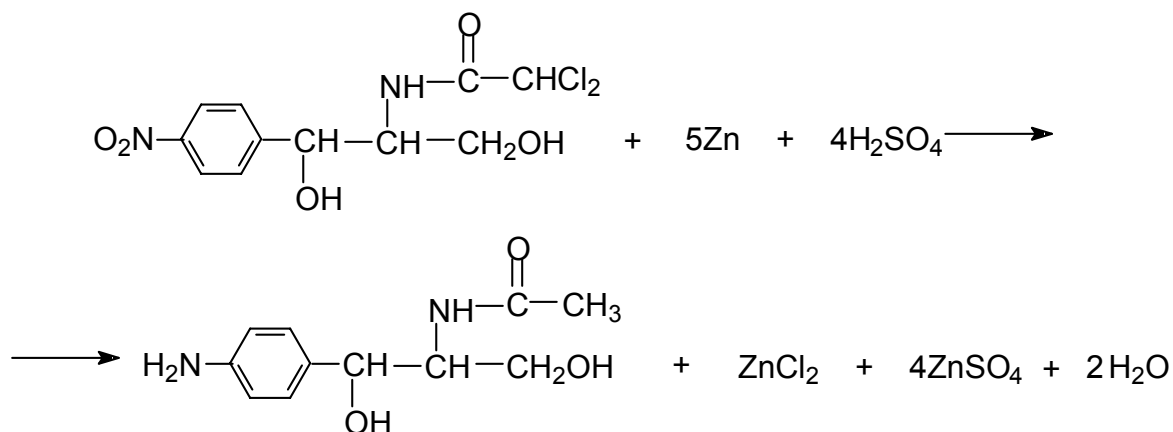


В качестве восстановителя используют, как правило, металлический цинк (в виде пыли) в кислой среде.

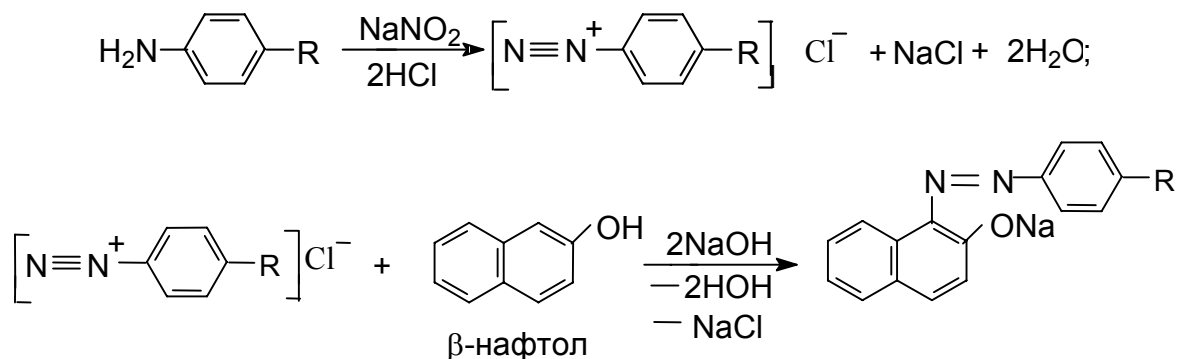
Образовавшиеся соединения с первичной ароматической аминогруппой анализируют реакцией диазотирования с последующим азосочетанием или реакцией конденсации с ароматическими альдегидами.

Реакция восстановления ароматической нитрогруппы до ароматической аминогруппы, например, может быть использована для подтверждения подлинности левомицетина.

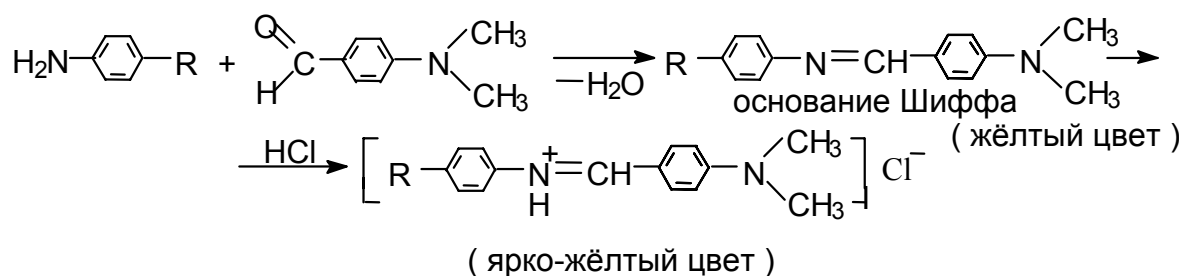
Вначале на препарат действуют цинковой пылью в кислой среде, при этом происходит восстановление нитрогруппы в аминогруппу, при этом одновременно отщепляются атомы хлора:



Образовавшийся продукт, содержащий первичную ароматическую аминогруппу, диазотируют и сочетают с β -нафтолом. В результате образуется азокраситель красного цвета:



Также продукт восстановления левомицетина можно обнаружить по реакции конденсации с *p*-диметиламинобензальдегидом, при этом образуется шиффово основание жёлтого цвета, которое при последующем подкислении становится ярко-жёлтым:

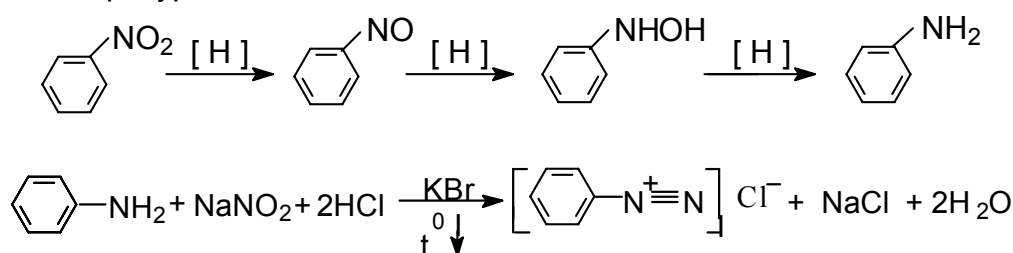


Следует отметить особенность производных 5-нитрофурана. После их восстановления окраска исчезает, а образующиеся соединения с первичной аминогруппой быстро разлагаются с раскрытием фуранового цикла, по этой причине получить азокраситель на основе вышеназванных соединений не удаётся.

2. Какие методы идентификации и количественного определения можно применить после реакции восстановления ароматической нитрогруппы до первичной ароматической аминогруппы?

Ответ:

После проведения реакции восстановления соединений, содержащих ароматическую нитрогруппу, можно применить нитритометрический метод количественного определения, который основан на способности веществ, имеющих первичную ароматическую аминогруппу диазотироваться натрием нитритом в кислой среде. Титрование проводят в присутствии калия бромида и при пониженной температуре.



Точку эквивалентности устанавливают с помощью внутренних индикаторов (например, тропеолин ОО, нейтральный красный) или внешних (йодкрахмальная бумага).

$$f = 1.$$

Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{NaNO}_2} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

Нитритометрический метод рекомендован ГФ Х для количественного анализа левомецетина.

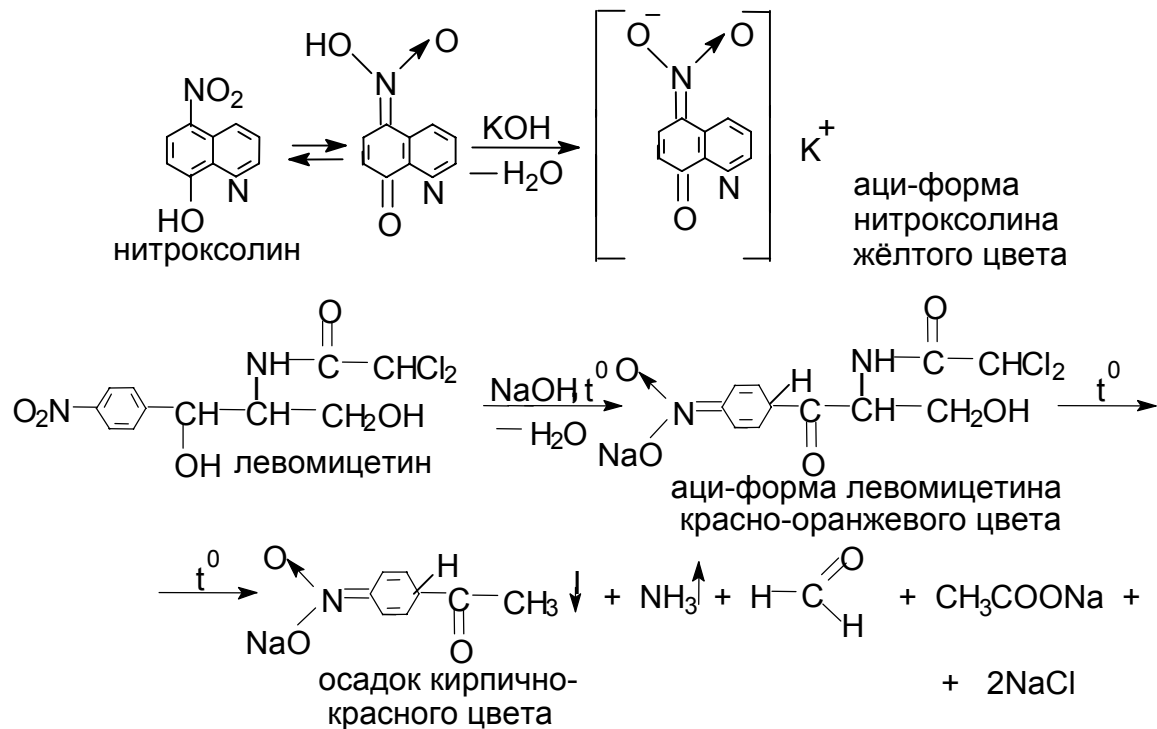
Далее реакцию можно продолжить, как в случае ароматических аминопроизводных (см. соответствующий раздел), до образования азокрасителя со щелочным раствором какого-либо фенола.

По аналогии с аминопроизводными ароматического ряда, фенолами (см. соответствующие разделы) для анализа можно использовать реакции электрофильного замещения. Практическое значение имеют реакции галогенирования: бромирования и йодирования, которые могут быть положены в основу идентификации с бромной водой и для количественного определения броматометрическим и хлорйодометрическим методами.

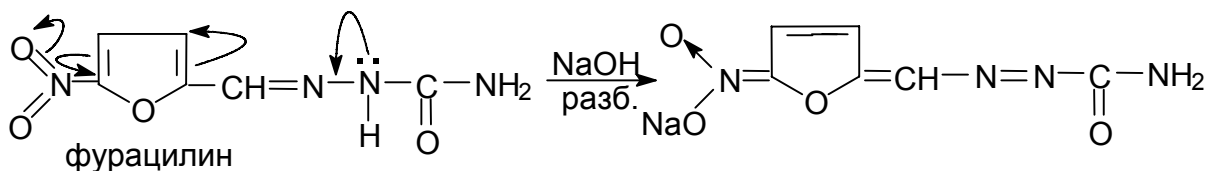
3. В чём заключается реакция образования аци-солей и каким образом она может быть использована для идентификации соединений, содержащих ароматическую нитрогруппу?

Ответ:

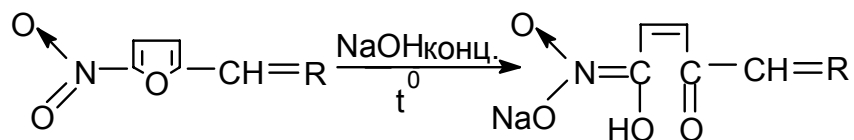
Ароматические нитросоединения, содержащие в о- или п-положениях группы с подвижным атомом водорода, при действии щелочей окрашиваются в жёлтый или оранжевый цвет вследствие образования солей аци-формы.



Аналогично ведут себя производные 5 - нитрофурана. Как кислоты, эти вещества реагируют со щелочью, образуя окрашенные аци-соли. При действии разбавленного раствора щёлочи происходит перераспределение электронной плотности, депротонирование гидразидной группы и удлинение цепи сопряжения, в результате чего происходит изменение окраски и увеличение её интенсивности:



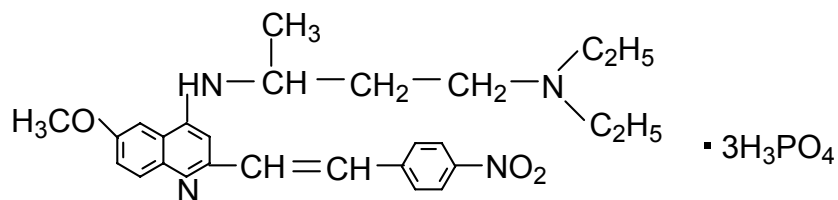
При действии концентрированных растворов щёлочей и при нагревании реакция идёт с раскрытием фуранового цикла:



При действии растворов щелочей в неводной среде нитропроизводные образуют аци-соли иной окраски, чем в водной. Например, фурацилин в водной среде образует аци-соль оранжево-красной окраски, в среде диметилформамида - фиолетовой, что используется для отличия друг от друга препаратов, производных 5-нитрофурана.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Trichomonacidum Трихомонацид



2 - (4- Нитростирил) - 4 - (1 - метил - 4 - диэтиламинобутиламино) -
- 6 - метоксихинолина трифосфат

$C_{27}H_{34}N_4O_3 \cdot 3H_3PO_4$

М. м. 756,6

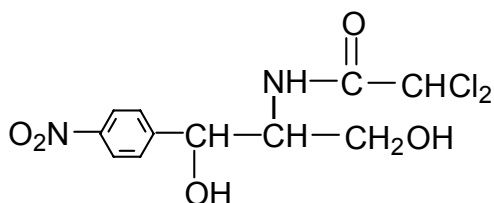
Описание. Жёлтый или буровато-жёлтый аморфный порошок. Слегка гигроскопичен.

Растворимость. Растворим в воде, практически нерастворим в 95% спирте и эфире.

Подлинность. 0,05 г препарата растворяют в 1 мл воды в пробирке. К раствору добавляют около 0,2 г цинковой пыли и 2 мл разведённой хлороводородной кислоты, нагревают в течение 2 - 3 мин и фильтруют. Каплю фильтрата помещают на плотный беззольный фильтр и дают ей впитаться. Затем в центр влажного пятна наносят последовательно каплю 0,1 м /л раствора натрия нитрита и каплю щелочного раствора β - нафтола; появляется ярко-розовое пятно.

Laevomycetinum Левомецетин

Chloramphenicol*



Д-(-)- трео - 1- (п - нитрофенил) - 2 - дихлорацетиламинопропандиол - 1,3

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

М. м. 323,13

Описание. Белый или белый со слабым желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость. Мало растворим в воде, легко растворим в 95% спирте, растворим в этилацетате, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность. К 0,1 г препарата прибавляют 5 мл раствора натрия гидроксида и нагревают; появляется жёлтое окрашивание, переходящее при дальнейшем нагревании в красно-оранжевое. При кипячении этого раствора окраска усиливается, выделяется кирпично-красный осадок и появляется запах аммиака.

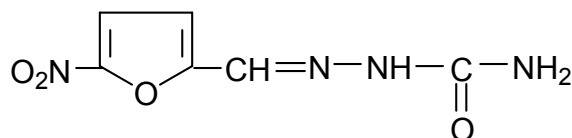
Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная масса) помещают в коническую колбу вместимостью 200 - 250 мл, прибавляют 20 мл кон-

центрированной хлороводородной кислоты и осторожно, небольшими порциями, 5 г цинковой пыли. Затем прибавляют ещё 10 мл концентрированной хлороводородной кислоты, обмывая стенки колбы, и после полного растворения цинковой пыли (можно подогреть), раствор количественно переносят в стакан для диазотирования, охлаждаемый льдом; прибавляют 3 г калия бромида и медленно титруют 0,1 м/л раствором натрия нитрита. Титрование считают законченным, когда капля жидкости, взятая через 3 мин после прибавления раствора натрия нитрита, будет вызывать немедленное посинение йодкрахмальной бумаги.

1 мл 0,1 м/л раствора натрия нитрита соответствует 0,03231 г $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, которого в препарате должно быть не менее 98, 5%.

Furacilinum Фурацилин

Nitrofural*



5 - Нитрофурфура семикарбазон

$C_6H_6N_4O_4$

М. м. 198,14

Описание. Жёлтый или зеленовато-жёлтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

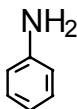
Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире, растворим в щелочах.

Подлинность. 0,01 г препарата растворяют в смеси 5 мл воды и 5 мл раствора натрия гидроксида, появляется оранжево-красное окрашивание.

Методы исследования соединений, содержащих первичную и вторичную ароматическую аминогруппу

Мотивационное введение

Первичная ароматическая аминогруппа - это группа - NH_2 , связанная с ароматическим радикалом:



Первичную ароматическую аминогруппу содержат производные п-аминобензойной кислоты (анестезин, новокаин, новокаинамид), сульфаниламиды (стрептоцид, сульфацил - натрий, норсульфазол), производные п-аминосалициловой кислоты (натрия парааминосалицилат).

Ряд лекарственных веществ образует соединения с первичной ароматической аминогруппой при гидролитическом разложении: производное п-аминосалициловой кислоты (бепаск), производные п-аминофенола (парацетамол), бензодиазепина (нозепам, феназепам, нитразепам).

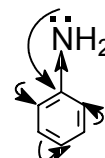
К этой же группе можно отнести соединения с ароматической нитрогруппой после восстановления её до первичной ароматической аминогруппы, например, левомецетин, нитроксолин (5 - НОК) и др.

Вопросы

1. Объясните особенности химических свойств соединений, содержащих первичную ароматическую аминогруппу. Какие химические реакции лежат в основе анализа этих соединений?

Ответ:

Электронная пара азота первичной аминогруппы находится в сопряжении с π -электронами ароматической системы, это приводит к перераспределению электронной плотности и активации бензольного кольца в орто- и пара-положениях. Смещение электронной плотности с атома азота приводит к снижению его основности; поэтому лекарственные вещества из группы первичных ароматических аминов являются слабыми основаниями.



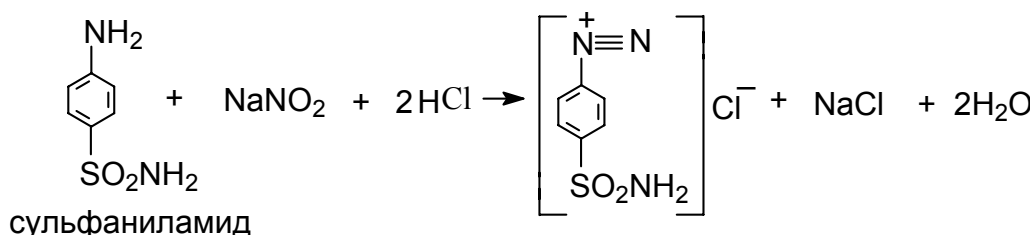
На основе свойств первичной ароматической аминогруппы и связанного с ней ароматического радикала в анализе используют следующие реакции:

- реакция diazotирования с последующим азосочетанием (реакция образования азокрасителя);
- реакции окисления;
- реакции конденсации;
- реакции галогенирования.

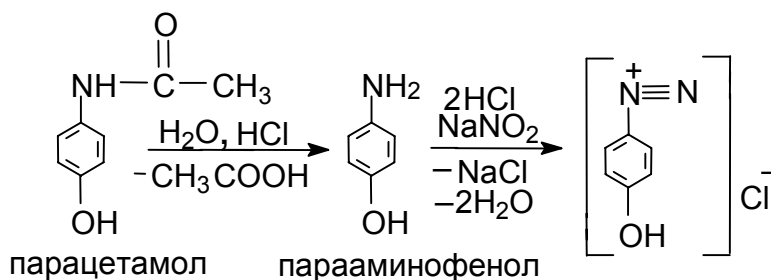
2. В чём заключается реакция образования азокрасителя и каким образом она может быть использована для идентификации соединений, содержащих первичную ароматическую аминогруппу?

Ответ:

В основе реакции образования азокрасителя лежит взаимодействие соединений, содержащих незамещённую первичную аминогруппу, с натрия нитритом в кислой среде. В результате образуются бесцветные или слабо-желтого цвета соли диазония:

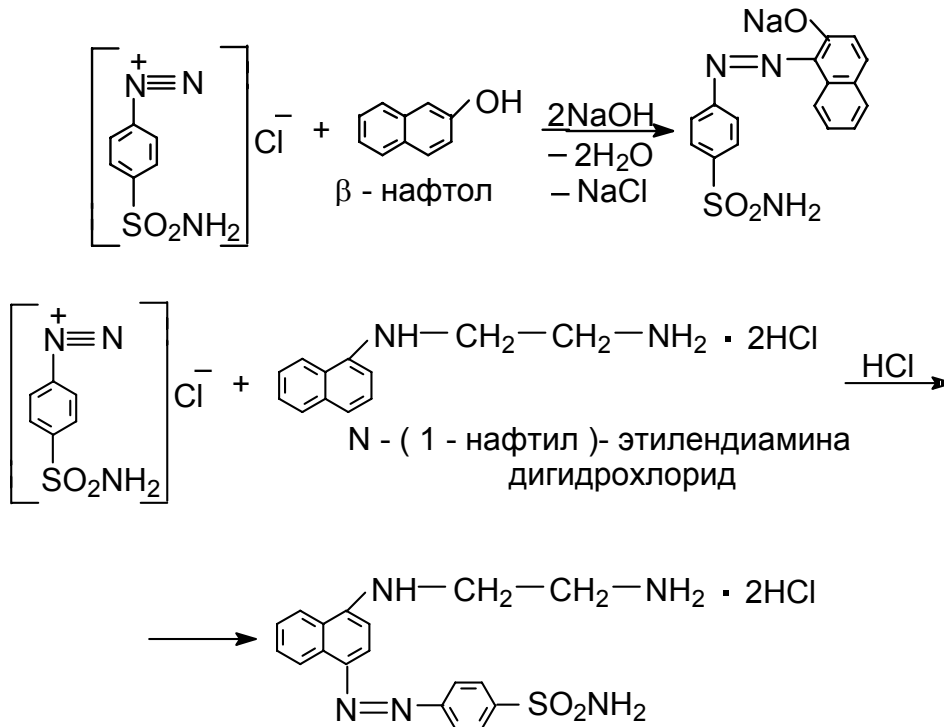


Ацильные производные ароматических аминов дают реакцию diazotирования после предварительного гидролитического разложения (парацетамол, тримекаин, фталазол, нозепам и др.):



Полученные диазосоединения сочетают с фенолами или ароматическими аминами: β -нафтолом (нозепам, тримекаин, новокаин, сульфаниламидные препараты), резорцином(феназепам), N - (1 - нафтил) - этилендиамином (нитразепам).

Азосочетание с фенолами и нафтолами наиболее благоприятно проходит в слабощелочной среде, а с аминами - в слабокислой. При этом образуются азокрасители вишнево- или оранжево-красного цвета.

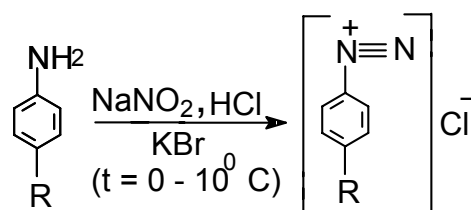


Реакция диазотирования с последующим азосочетанием включена в раздел «Общие реакции на подлинность» ГФ и широко используются во внутриаптечном контроле.

3. Какой метод количественного определения соединений, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, основан на реакции диазотирования?

Ответ:

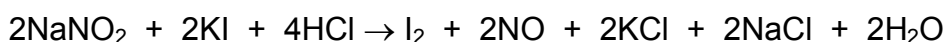
На реакции диазотирования соединений, содержащих первичную ароматическую аминогруппу, основан нитритометрический метод количественного определения. Титрование проводят в присутствии калия бромида (катализатор) при пониженной температуре и медленном добавлении титранта - раствора натрия нитрита. Охлаждение реакционной смеси позволяет избежать потерь азотистой кислоты и предотвратить разложение соли диазония:



Индикация конечной точки титрования проводится тремя способами:

1) с помощью внутренних индикаторов, например, тропеолин ОО или его смеси с метиленовым синим, нейтральный красный. Избыток титранта окисляет индикатор, и его окраска изменяется;

2) с использованием внешнего индикатора - йодкрахмальной бумаги (фильтровальной бумаги, пропитанной водным раствором крахмала и калия йодида); на неё в конце титрования наносят каплю раствора из реакционной колбы, в которой находится анализируемый препарат, по окончании диазотирования на бумаге появляется синее пятно от выделившегося йода. Это свидетельствует о появлении в титруемом растворе некоторого избытка титранта и наступлении точки эквивалентности:

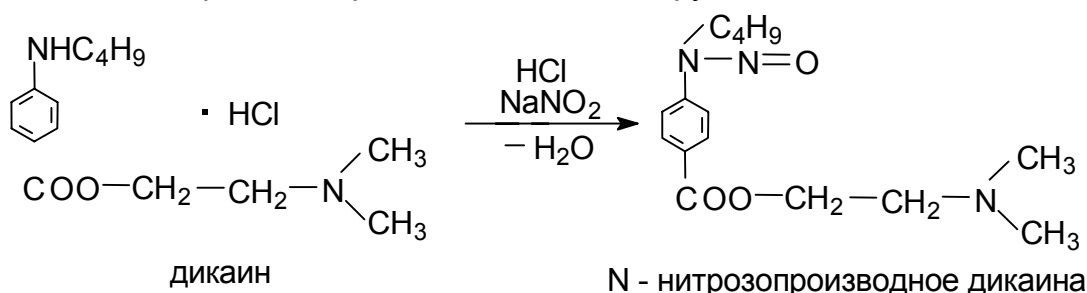


3) потенциометрически.

4. В чём заключается особенность нитритометрического метода количественного определения соединений со вторичной ароматической аминогруппой?

Ответ:

В основе нитритометрического метода количественного определения соединений со вторичной ароматической аминогруппой лежит реакция нитрозирования. Условия титрования аналогичны нитритометрическому определению соединений с первичной ароматической аминогруппой



N - Нитрозопроизводное можно выделить и идентифицировать по температуре плавления.

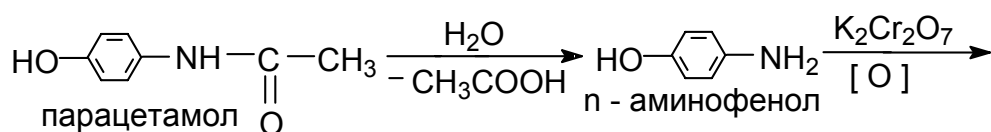
5. Какие реакции окисления используются для идентификации соединений, содержащих первичную ароматическую аминогруппу?

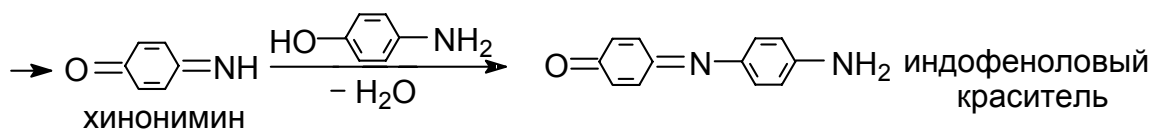
Ответ:

Вещества, содержащие первичную ароматическую аминогруппу, легко окисляются даже кислородом воздуха с образованием окрашенных продуктов.

Появление окраски может быть обусловлено не только продуктами окисления, но и веществами, образующимися в результате последующей конденсации с избытком ароматического амина.

Эта реакция рекомендована ГФ X для идентификации фенаcetина и парацетамола:





В случае парацетамола появляется фиолетовое окрашивание, фенацетина - фиолетовое, переходящее в вишнёво-красное.

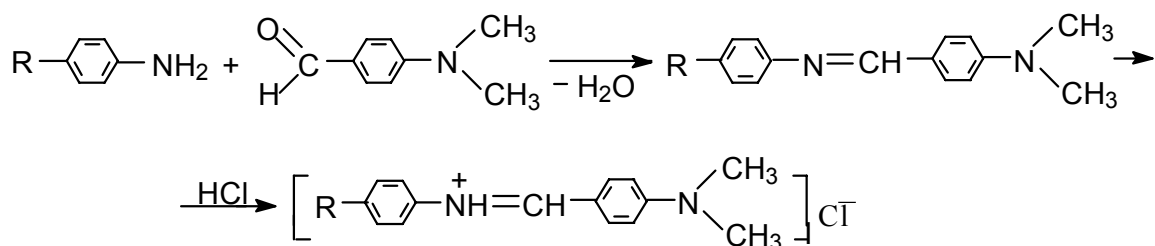
Индофеноловые красители образуются также при окислении сульфаниламидов хлорамином в щелочной среде (в случае стрептоцида образуется синий, переходящий в сине-зелёный; норсульфазола - желтый). В этом случае образуются индофеноловые красители о-хиноидной структуры в отличие от п-хиноидной, приведённой выше.

Реакции окисления рекомендуются ГФ X при идентификации анестезина (извлекающийся в эфирный слой продукт окисления хлорамином желтого цвета), новокаина (обесцвечивание раствора калия перманганата), уросульфана (рубиново-красное окрашивание при действии натрия нитрита при нагревании), норсульфазола (желто-розовое окрашивание при окислении водорода пероксидом и железа (III) хлоридом).

6. В чём заключается реакция образования шиффовых оснований и каким образом она может быть использована для идентификации соединений, содержащих первичную ароматическую аминогруппу?

Ответ:

При взаимодействии в кислой среде с ароматическими альдегидами первичные ароматические амины образуют основания Шиффа. Своеобразной разновидностью реакции образования шиффовых оснований является лигниновая проба, используемая для экспресс - анализа. Она выполняется на древесине или писчей бумаге, при нанесении на которую раствора первичного ароматического амина и капли разведённой хлороводородной кислоты появляется оранжево - желтое окрашивание. Сущность происходящего химического процесса заключается в том, что при гидролизе лигнина образуются ароматические альдегиды: п-гидроксibenзальдегид, сиреневый альдегид, п-диметиламинобензальдегид, ванилин (в зависимости от вида лигнина). Выделяющиеся альдегиды взаимодействуют с первичными ароматическими аминами, образуя шиффовы основания.

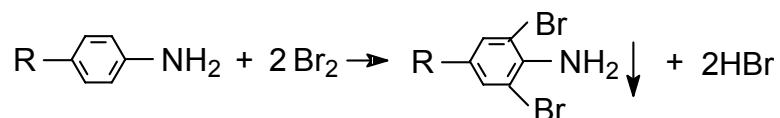


7. В чём заключаются реакции галогенирования и каким образом они могут быть использованы для идентификации и количественного анализа соединений, содержащих первичную ароматическую аминогруппу?

Ответ:

Реакция галогенирования основана на электрофильном замещении атомов водорода бензольного кольца на галоген. В частности, реакция бромирования

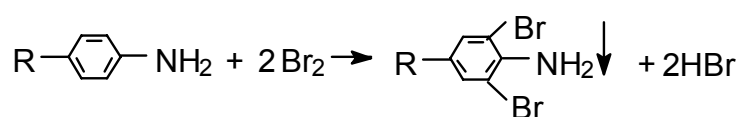
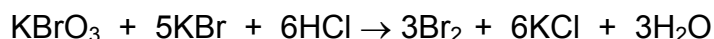
может быть использована для идентификации первичных ароматических аминов: образуются аморфные осадки белого или желтоватого цвета:



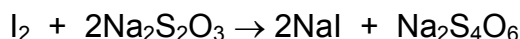
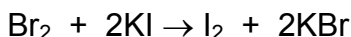
На реакциях галогенирования основаны и методы количественного определения первичных ароматических аминов.

1) Броматометрический метод с обратным титрованием

Метод основан на электрофильном замещении атомов водорода ароматического кольца на бром, выделяющийся в результате реакции калия бромата с калия бромидом в кислой среде.



Затем избыток брома определяют йодиметрически:



$$f = 1/4.$$

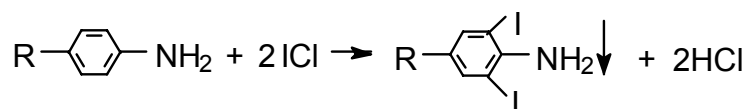
Параллельно проводят контрольный опыт.

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

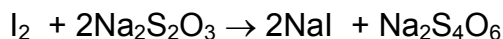
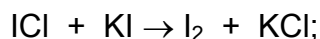
$$W\% = \frac{(V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{к. о.}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{пр-т}}) \times T \times k \times V_{\text{к}}}{m_{\text{навески}} \times V_{\text{п}}} \cdot 100$$

2) Йодхлорметрический метод (способ обратного титрования)

Метод основан на электрофильном замещении атомов водорода ароматического кольца на йод, входящий в состав йодмонохлорида (I^+Cl^-):



Избыток йодмонохлорида определяют йодиметрически:



$$f = 1/4.$$

Параллельно проводят контрольный опыт.

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{к. о.}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{пр-т}}) \times T \times k \times V_{\text{к}}}{m_{\text{навески}} \times V_{\text{п}}} \cdot 100$$

Методы броматометрии и йодхлорметрии используются для количественного определения производных ПАБК, натрия пара - аминосалицилата, сульфаниламидных препаратов (стрептоцид, сульгин, сульфадимезин и др.)

ПРИЛОЖЕНИЕ

Химические методы анализа

Общие реакции на подлинность

Амины ароматические первичные

0,05 г препарата растворяют в 1 мл разведённой хлороводородной кислоты (если необходимо, нагревают), охлаждают во льду, прибавляют 2 мл 1 м/л раствора натрия нитрита; полученный раствор прибавляют к 1 мл щелочного раствора β-нафтола, содержащего 0,5 г ацетата натрия; образуется осадок от желто-оранжевого до оранжево-красного цвета.

Нитритометрия

Нитритометрия - метод объёмного анализа, при котором в качестве реактива для титрования используется раствора натрия нитрита.

Применяется для количественного определения соединений, содержащих первичную или вторичную ароматическую аминогруппу, для определения гидразидов, а также ароматических нитросоединений после предварительного восстановления нитрогруппы до аминогруппы.

Методика определения. Точную массу препарата (около 0,001 г/моль) растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл разведённой хлороводородной кислоты. Прибавляют воды до общего объема 80 мл, 1 г калия бромида и при постоянном перемешивании титруют раствором натрия нитрита (0,1 м/л), прибавляя его в начале со скоростью 2 мл в минуту, а в конце титрования (за 0,5 мл до эквивалентного количества) по 0,05 мл через 1 мин.

Титрование проводят, поддерживая температуру раствора 15 - 20°C, однако в некоторых случаях требуется охлаждение до 0 - 5°C.

Точку эквивалентности определяют электрометрическими методами (потенциометрическое титрование, титрование «до полного прекращения тока») или с помощью внутренних индикаторов и внешнего индикатора (йодкрахмальная бумага).

При потенциометрическом титровании в качестве индикаторного электрода применяют платиновый электрод, электродом сравнения служит хлорсеребряный или насыщенный каломельный электрод.

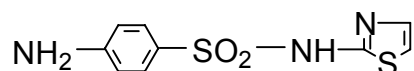
Титрование методом «до полного прекращения тока» проводят в соответствии с общей статьёй «Электрометрические методы титрования». При использовании модифицированной схемы на электроды накладывают разность потенциалов 0,3 - 0,4 В.

В качестве внутренних индикаторов используют тропеолин ОО (4 капли раствора), тропеолин ОО в смеси с метиленовым синим (4 капли раствора тропеолина ОО и 2 капли метиленового синего) или нейтральный красный (2 капли раствора в начале и 2 капли в конце титрования). Титрование (с тропеолином ОО ведут до перехода окраски от красной к желтой, со смесью тропеолина ОО с метиленовым синим - от красно-фиолетовой к голубой, с нейтральным красным - от красно-фиолетовой к синей. Выдержку в конце титрования с нейтральным красным увеличивают до 2 мин. Титрование с йодкрахмальной бумагой

гой ведут до тех пор, пока капля титруемого раствора, взятая через 1 мин после прибавления раствора натрия нитрита, не будет немедленно вызывать синее окрашивание на бумаге. Параллельно проводят контрольный опыт. В некоторых случаях выдержка может быть увеличена, о чем должно быть указано в частной статье.

Norsulfazolum
Норсульфозол

Sulfathiazole**



2- (п - Аминобензолсульфамидо) - тиазол

$C_9H_9N_3O_2S_2$

М. м. 255,32.

Описание. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, трудно растворим в ацетоне, практически нерастворим в эфире, растворим в разведённых минеральных кислотах и растворах едких и углекислых щелочей.

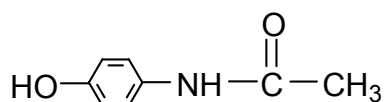
Подлинность. Препарат даёт характерную реакцию на ароматические первичные амины.

Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная масса) растворяют в 10 мл воды и 20 мл разведённой хлороводородной кислоты и далее поступают, как указано в статье «Нитритометрия». В случае применения внутренних индикаторов использует тропеолин ОО.

1 мл 0,1 м/л раствора натрия нитрита соответствует 0, 02553 г, $C_9H_9N_3O_2S_2$, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Paracetamolum
Парацетамол

Paracetamol**



п - Ацетаминофенол

$C_8H_9NO_2$

М. м. 151,17.

Описание. Белый или белый с кремовым или розоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Трудно растворим в воде, легко растворим в 95% спирте, растворим в ацетоне, практически нерастворим в эфире, растворим в растворах едких щелочей.

Количественное определение. Около 0,25 г препарата (точная масса) помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, приливают 10 мл разведённой хлороводородной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Затем холодильник промывают 30 мл воды, содержимое колбы количественно переносят в стакан для диазотирования, промывают колбу 30 мл

воды, добавляют 1 г калия бромида и далее поступают, как указано в статье «Нитритометрия». Конец титрования устанавливают потенциометрически или по йодкрахмальной бумаге. Выдержка 3 мин.

1 мл 0,1 мл раствора натрия нитрита соответствует 0,01512 г $C_8H_9NO_2$, которого в препарате должно быть не менее 98, 5%.

Методы исследования соединений, содержащих спиртовой гидроксил

Мотивационное введение

Спиртовой гидроксил R - OH - это гидроксил, связанный с углеродом в алифатических, циклических, гетероциклических соединениях.

В зависимости от количества спиртовых гидроксильных групп различают одно-, двух-, трёх- и т. д. многоатомные спирты. К одноатомным спиртам относятся: метанол, этанол, к многоатомным - этиленгликоль, глицерин, глюкоза, фруктоза, сахароза, лактоза и др. Спирты, в которых гидроксил связан с первичным атомом углерода ($-CH_2-OH$), называются первичными; с гидроксильной группой у вторичного атома углерода $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C}-OH \\ \diagdown \end{array}$ - вторичными и с гидроксильной группой у третичного атома углерода $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C}-OH \\ \diagdown \end{array}$ - третичными.

Спиртовой гидроксил содержат лекарственные вещества группы спиртов (спирт этиловый, глицерин); карбоновых кислот и их солей (кальция лактат, пангамат, пантотенат, глюконат); терпеноидов (ментол, терпингидрат); производных фенилалкиламинов (эфедрина гидрохлорид); соединений стероидного строения (прегнин, прогестерон, метилтестостерон, кортизон); антибиотиков ароматического ряда (левомецетин) и некоторых других групп лекарственных веществ.

Вопросы

1. Какие реакции характерны для соединений, содержащих спиртовой гидроксил?

Ответ:

На основе свойств спиртового гидроксильного атома в анализе лекарственных веществ используются следующие реакции:

1. Этерификации (образование сложных эфиров с кислотами).
2. Окисления первичных спиртов до альдегидов, а в некоторых случаях до кислот, а вторичных спиртов - до кетонов.
3. Комплексообразование с ионами меди (II) в щелочной среде.

Соединения, содержащие спиртовой гидроксил, вступают также в реакции образования алкоколятов и простых эфиров, но они аналитического значения не имеют.

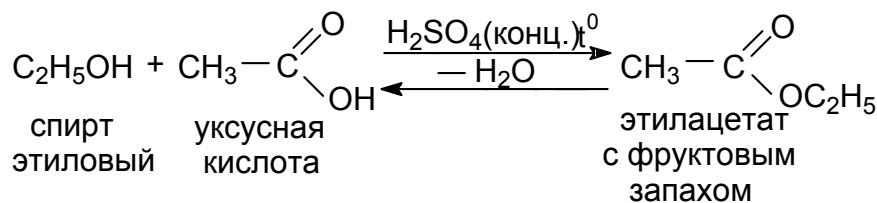
2. В чём заключается механизм реакции этерификации? Каким образом реакция этерификации может быть использована в фармацевтическом анализе?

Ответ:

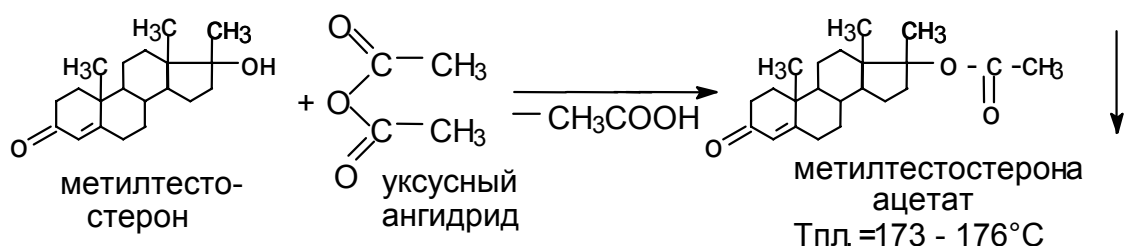
Реакция этерификации протекает при взаимодействии спиртов с кислотами в присутствии концентрированной серной кислоты. В случае образования низкомолекулярных соединений эфиры обнаруживают по запаху, при анализе ле-

карственных веществ с высокой молекулярной массой - по температуре плавления.

Реакция этерификации является фармакопейной для идентификации спирта этилового и метилтестостерона:

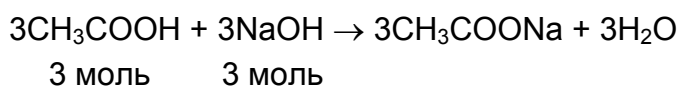
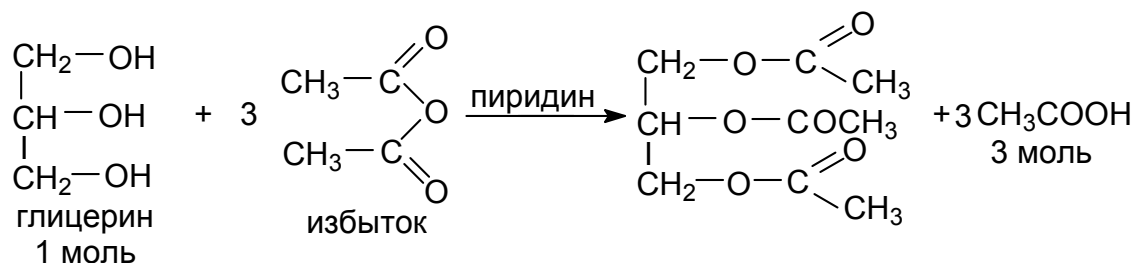


Лучшим ацетилирующим реагентом является уксусный ангидрид:



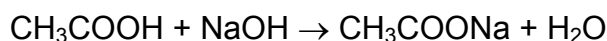
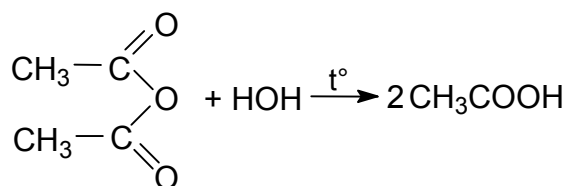
На реакции этерификации основано количественное определение, заключающееся в способности лекарственных веществ за счёт спиртовых гидроксильных групп ацетилироваться уксусным ангидридом с образованием сложных эфиров и выделением эквивалентного количества уксусной кислоты, которую оттитровывают натрия гидроксидом.

Этот метод рекомендуется для количественного определения глицерина.



$$f = 1/3.$$

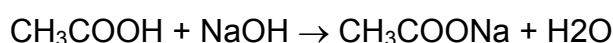
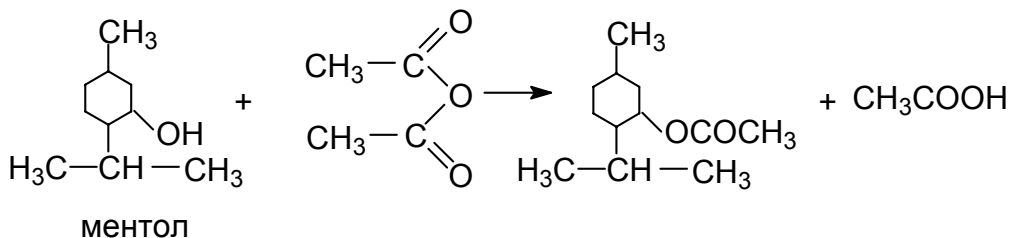
Избыток уксусного ангидрида разлагают кипячением с водой. Одновременно будет титроваться уксусная кислота, образовавшаяся при гидролизе избытка уксусного ангидрида, взятого для ацетилирования, поэтому необходима постановка контрольного опыта.



Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{NaOH}}^{\text{к.о.}} - V_{\text{NaOH}}^{\text{пр-т}}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{m_{\text{навески}}}$$

Метод ацетилирования является фармакопейным для количественного определения ментола.



$$f = 1.$$

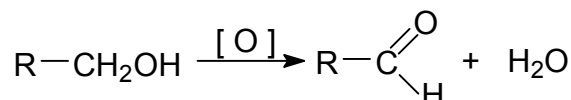
Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{NaOH}}^{\text{к.о.}} - V_{\text{NaOH}}^{\text{пр-т}}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{m_{\text{навески}}}$$

3. В чём заключается механизм реакции окисления? Можно ли использовать эти реакции для фармацевтического анализа?

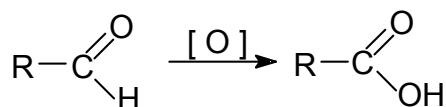
Ответ:

Первичные спирты окисляются до альдегидов:

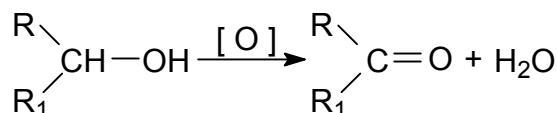


Полученные альдегиды могут определяться органолептически по запаху или другим физико-химическим показателям.

Альдегиды в дальнейшем могут окисляться до соответствующих кислот:



Вторичные спирты окисляются до кетонов:



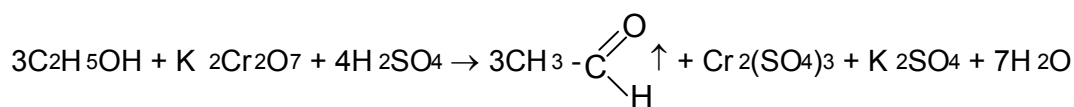
В сложных структурах возможны побочные химические реакции.

Третичные спирты окисляются с большим трудом и если окисляются, то с разрушением молекулы, при этом в случае использования калия перманганата в кислой среде образуется смесь кислот.

В качестве реагентов используют различные окислители: калия перманганат, калия дихромат, гексацианоферрат (III) калия и другие.

Реакции окисления могут использоваться в фармацевтическом анализе для идентификации и количественного определения.

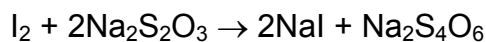
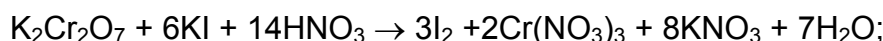
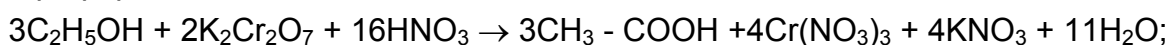
Этиловый спирт идентифицируют цветной реакцией с раствором калия дихромата. В присутствии серной кислоты происходит образование солей хрома (III), имеющих зелёное окрашивание, и появляется запах ацетальдегида:



ацетальдегид
(запах яблок)

На этой реакции основан метод количественного определения - дихроматный метод. Используют способ обратного титрования, т.е. прибавляют избыток титранта - калия дихромата, который затем определяют йодиметрически.

Фармакопея рекомендует этот метод для определения спирта этилового в хлороформе.



$$f = 1/4.$$

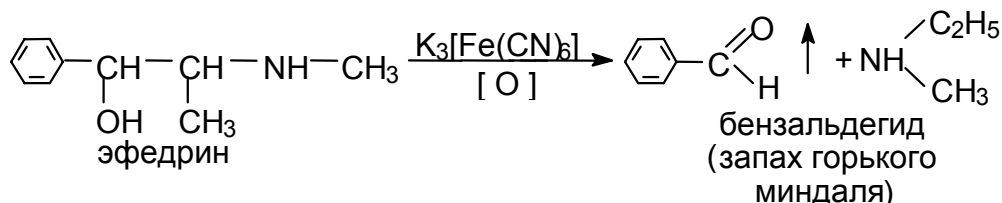
Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{к.о.}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{пр-т}}) \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

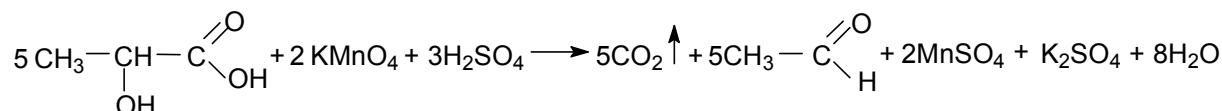
Окислению лекарственных веществ могут сопутствовать побочные химические реакции.

Например:

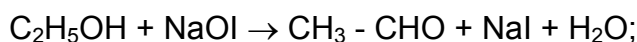
- в случае эфедрина (фармакопейная реакция) - гидраминное разложение по схеме:

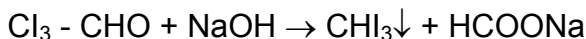
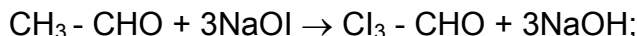


- в случае молочной кислоты (фармакопейная реакция) - декарбоксилирование:



Специфической реакцией на спирт этиловый (но не реакцией на спиртовый гидроксил) является образование йодоформа, который обнаруживают по специфическому запаху и появлению желтого осадка:





йодоформ
(жёлтого цвета)

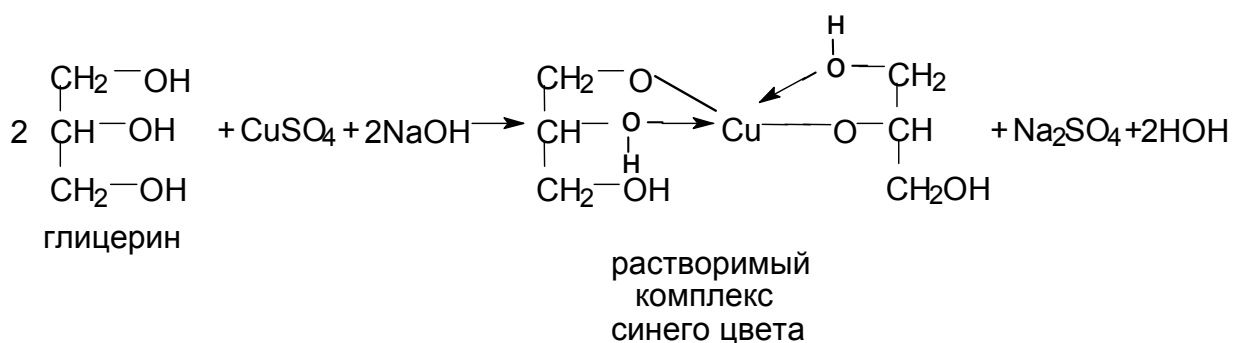
4. В чём заключаются особенности химических свойств многоатомных спиртов? Возможности использования их для фармацевтического анализа.

Ответ:

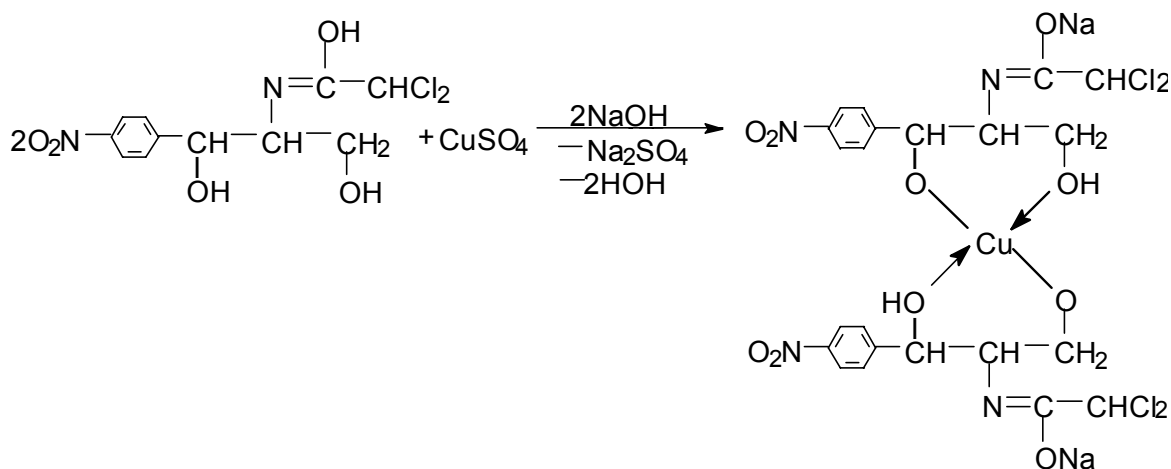
Отличительным свойством многоатомных спиртов является их способность проявлять слабокислотные свойства и вступать в реакцию комплексообразования с некоторыми катионами тяжёлых металлов - меди (II), железа (III) с образованием хелатных соединений.

Кислотный характер обусловлен тем, что увеличение числа гидроксильных групп приводит к усилению межмолекулярных водородных связей и появлению слабовыраженных кислотных свойств вследствие оттягивания электронной плотности от водорода к электроотрицательному кислороду.

Это свойство используется для идентификации многоатомного спирта - глицерина:



На реакции комплексообразования основан метод количественного определения левомецитина прямым куприметрическим методом. Титрантом служит меди (II) сульфат (который предварительно стандартизуют йодиметрическим способом), индикатором - мурексид:



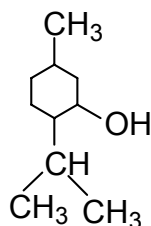
Mf = 2 м. м.

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{CuSO}_4}^{\text{пр-т}} - V_{\text{CuSO}_4}^{\text{к.о.}}) \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

ПРИЛОЖЕНИЕ

Mentholum Ментол



L - 2 - Изопропил - 5 - метилциклогексанол - 1

$C_{10}H_{20}O$

М.м. 156,27

Описание. Бесцветные кристаллы с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом. Летуч при обыкновенной температуре и перегоняется с водным паром. При растирании препарата с равным количеством камфоры, хлоралгидрата, фенола, резорцина или тимола образуются жидкости.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, очень легко растворим в 95% спирте, эфире, кислоте уксусной, легко растворим в жидком парафине и жирных маслах.

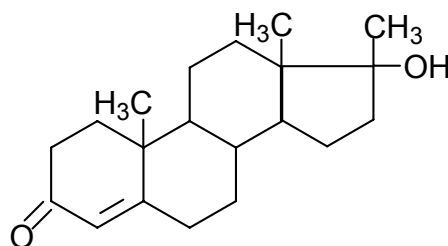
Количественное определение. Около 0,7 г препарата (точная масса) помещают в колбу для ацетилирования, приливают туда же точно 10 мл раствора уксусного ангидрида в безводном пиридине. Нагревают в течение 2 часов на песчаной бане с обратным холодильником при слабом кипении жидкости. Затем прибавляют через холодильник 25 мл воды и после охлаждения титруют образовавшуюся кислоту уксусную 0,5 м/л раствором натрия гидроксида (индикатор - фенолфталеин).

Параллельно проводят контрольный опыт при комнатной температуре.

1 мл 0,5 м/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,07814 г ментола, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Methyltestosteronum Метилтестостерон

Methyltestosterone**



17 α - Метиландростен - 4 - ол - 17 β - он - 3

$C_{20}H_{30}O_2$

М.м.302,46

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха. Слегка гигроскопичен.

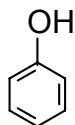
Растворимость. Практически нерастворим в воде, легко растворим в 95% спирте, растворим в ацетоне, трудно растворим в эфире, мало растворим в растительных маслах.

Подлинность. К 0,1 г препарата прибавляют 1 мл уксусного ангидрида, 2 капли безводного пиридина и кипятят в течение 1 часа в колбе с обратным холодильником. К охлаждённому раствору прибавляют 20 мл ледяной воды. Выпавший осадок через 30 мин отфильтровывают и промывают ледяной водой до нейтральной реакции. Промытый осадок растворяют при нагревании в 5 мл 70% спирта, добавляют небольшое количество активированного угля и кипятят в течение 1 мин, после чего фильтруют через двойной бумажный фильтр. Из фильтрата при стоянии выпадают игольчатые кристаллы, которые отстаивают, промывают 1 мл 70% спирта и сушат при 100 - 105°C. Температура плавления полученного ацетата метилтестостерона 173 - 176°C.

Методы исследования соединений, содержащих фенольный гидроксил

Мотивационное введение

Фенольный гидроксил Ar - OH - это гидроксил, связанный с ароматическим радикалом:



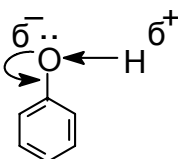
Фенольный гидроксил содержат лекарственные вещества группы фенолов (фенол, тимол, резорцин); фенолокислот и их производных (кислота салициловая, фенилсалицилат, салициламид, оксафенамид), производные фенантренизохинолина (морфина гидрохлорид, апоморфин), катехоламинов (адреналина гидрохлорид), производные дифенилэтана (синэстрол) и другие.

Вопросы

1. Объясните реакционную способность фенолов с точки зрения электронного строения. Какие реакции характерны для соединений, содержащих фенольный гидроксил?

Ответ:

Химические свойства соединений, содержащих фенольный гидроксил, обусловлены взаимодействием неподелённой электронной пары кислорода с π -электронами ароматического кольца:



Это взаимодействие приводит к смещению электронной плотности с OH - группы на кольцо, нарушению в нём равномерности распределения электронов, созданию избыточного отрицательного заряда в орто (o) - и пара (п) - положениях. Атом водорода OH - группы ионизируется и придаёт фенолам слабые кислотные свойства, поэтому они вступают в реакцию комплексообразования с солями тяжёлых металлов: меди (II) сульфатом, железа (III) хлоридом.

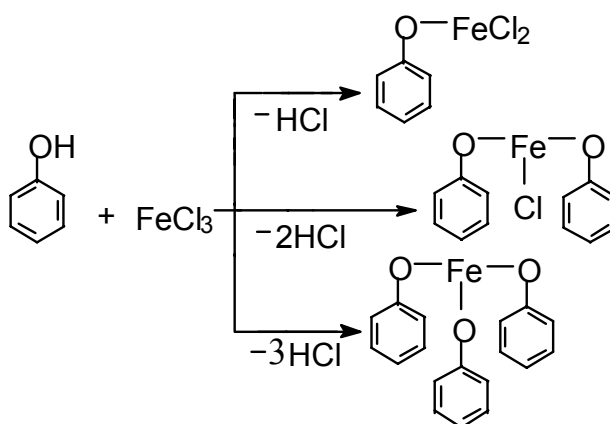
Наибольшее значение имеют реакции электрофильного замещения водорода в орто- и пара- положениях ароматического кольца. Для соединений, содержащих фенольный гидроксил, также характерны реакции азосочетания (образование азокрасителя), окисления, образования индофенолового красителя, конденсации.

2. Каким образом реакция комплексообразования может быть использована для идентификации соединений, содержащих фенольный гидроксил?

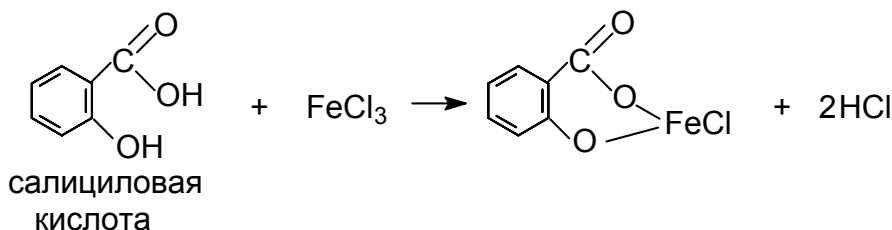
Ответ:

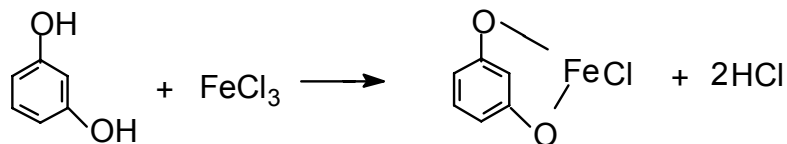
Реакция комплексообразования с ионами железа (III) основана на способности фенольного гидроксила образовывать растворимые комплексные соединения, окрашенные чаще в синий (фенол) или фиолетовый (резорцин, кислота салициловая), реже в красный (ПАС - натрий) и зелёный (хинозол) цвета.

Состав комплексов, а следовательно, и их окраска обусловлены количеством фенольных гидроксильных групп (фенол - синий, резорцин - фиолетовый), влиянием других функциональных групп (кислота салициловая, ПАС - натрий, хинозол).



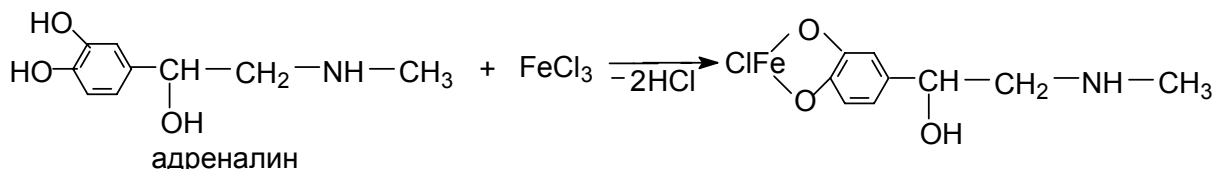
Реакция с раствором железа (III) хлорида рекомендована фармакопеей для идентификации большинства соединений, содержащих фенольный гидроксил, например, для определения салициловой кислоты, резорцина по образованию фиолетового окрашивания:





резорцин

ГФ также рекомендует общую цветную реакцию с раствором железа (III) хлорида на адреналин, норадреналин, которые образуют с этим реактивом изумрудно-зелёное окрашивание, переходящее от капли раствора аммиака в вишнёво-красное, а затем в оранжево - красное:



адреналин

Таким образом, реакция образования окрашенных соединений с раствором железа (III) хлорида очень широко используется для идентификации соединений, содержащих фенольный гидроксил. Исключением является лишь тимол, который ввиду пространственных затруднений в молекуле не образует окрашенных продуктов с этим реактивом.

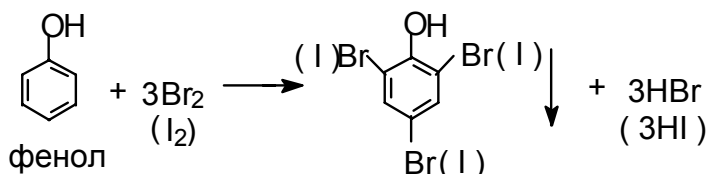
3. В чём заключается реакции галогенирования? Укажите основные правила галогенирования ароматического кольца.

Ответ:

Реакции галогенирования ароматического кольца основаны на электрофильном замещении водорода в о- и п- положениях на галоген с образованием нерастворимого галогенопроизводного.

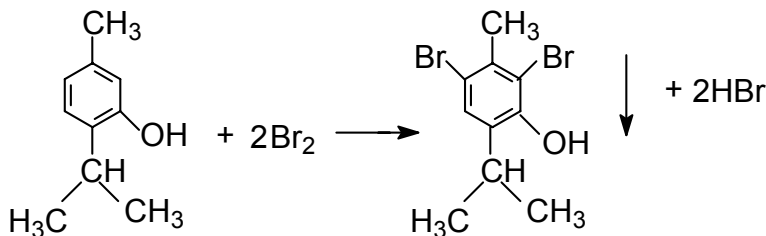
Основные правила галогенирования:

- атом галогена замещает водород в о- и п- положениях по отношению к фенольному гидроксилу (наиболее реакционноспособно п- положение):



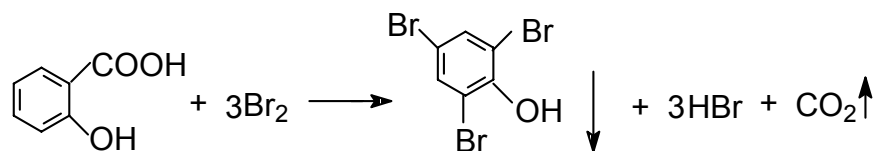
фенол

- при наличии в о- или п- положениях ароматического кольца заместителей в реакцию вступает меньше атомов галогена:



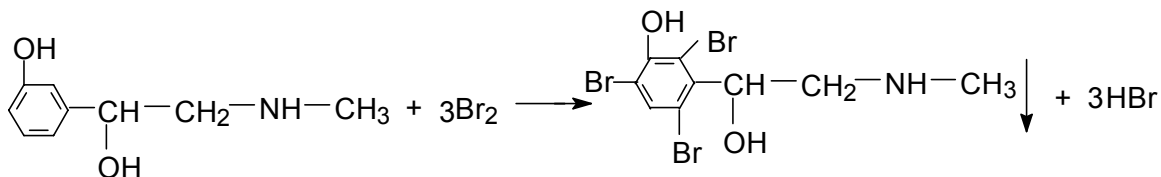
тимол

- если в о- или п- положениях находится карбоксильная группа, то при наличии избытка галогена (Br₂) происходит декарбоксилирование и образование тригалогенпроизводного:



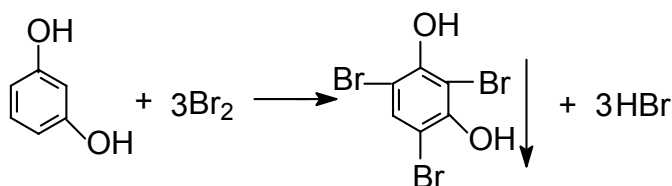
кислота салициловая

Декарбосилирование салициловой кислоты происходит только при действии бромной воды, и не проходит при действии других галогенов; если заместитель находится в м- положении, то он не препятствует образованию тригалогенпроизводного:



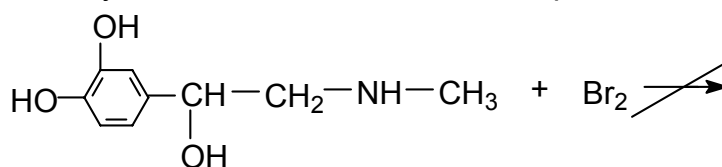
мезатон

- если в соединении содержится два фенольных гидроксила в м - положении, то в результате их согласованной ориентации образуется тригалогенопроизводное:



резорцин

- если две гидроксильные группы расположены в о- или п - положениях друг к другу, то они действуют несогласованно: галогенирования не произойдет:



адреналин

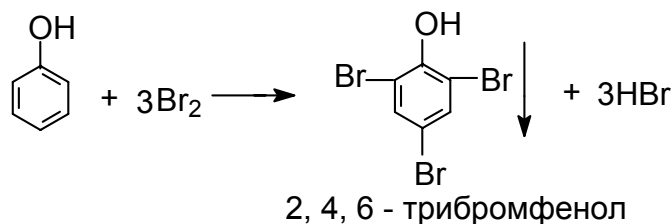
Если кроме фенольных гидроксильных групп соединение содержит амидную или сложноэфирную группу (салициламид, фенолсалицилат), то перед галогенированием необходимо провести предварительный гидролиз.

4. Каким образом реакции электрофильного замещения могут быть использованы для идентификации соединений, содержащих фенольный гидроксил?

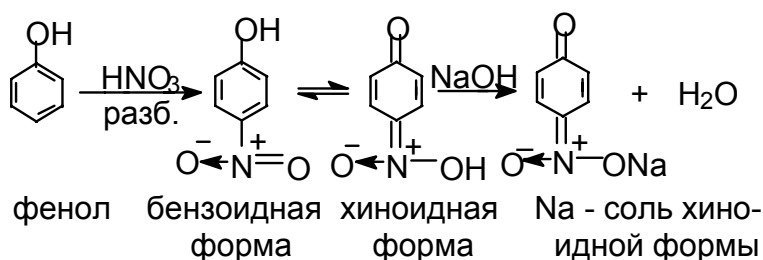
Ответ:

Для испытания подлинности фенолов могут быть использованы различные реакции замещения, например, сульфирование, нитрование, реакции галогенирования - бромирование и йодирование.

При действии бромной водой из раствора фенола выделяется белый осадок трибромфенола. Эту реакцию ГФ рекомендует для испытания подлинности фенола:



При действии на фенол разбавленной азотной кислотой образуется п - нитрофенол, который может существовать в двух таутомерных формах: бензоидной (бесцветной) и хиноидной (жёлтый цвет). Интенсивность окраски зависит от рН-среды. Добавление натрия гидроксида усиливает окраску до ярко-жёлтой, ввиду образования хорошо диссоциирующей соли:

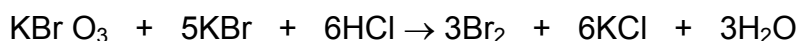


5. Какие методы количественного определения соединений, содержащих фенольный гидроксил, основаны на реакции галогенирования?

Ответ:

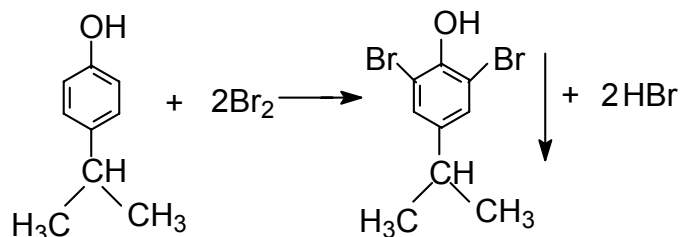
На реакции галогенирования основаны такие методы количественного определения, как броматометрический, йодиметрический, йодхлорметрический.

Чаще всего используется броматометрический метод, который основан на электрофильном замещении атомов водорода ароматического кольца на бром, выделившийся в результате реакции калия бромата с калия бромидом в кислой среде:



Используются способы прямого и обратного титрования. В прямом - титруют калия броматом в присутствии калия бромида с индикатором метиловым оранжевым или метиловым красным от розовой окраски до обесцвечивания. В точке эквивалентности избыточная капля калия бромата выделяет бром, который окисляет индикатор и раствор обесцвечивается.

Способом прямого броматометрического титрования определяют по ГФ тимол:



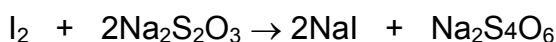
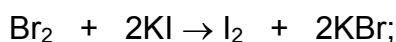
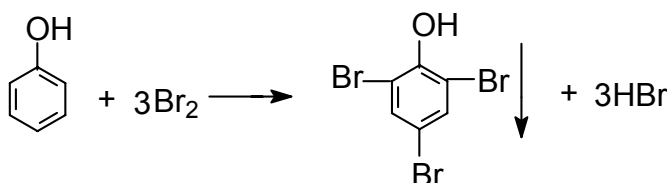
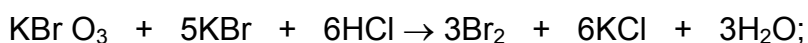
$$f=1/4$$

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{KBrO}_3}^{\text{пр-т}} - V_{\text{KBrO}_3}^{\text{к. о.}}) \times T \times k \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

Чаще применяют способ обратного титрования. При этом вводят избыток калия бромата, добавляют калия бромид, создают кислую среду, выдерживают нужное для бромирования время, после чего избыток брома определяют йодиметрически, т. е. добавляют калия йодид, в результате чего образуется йод, который оттитровывают натрия тиосульфатом.

Способом обратного броматометрического титрования определяют фенол, резорцин, салициловую кислоту, синэстрол:



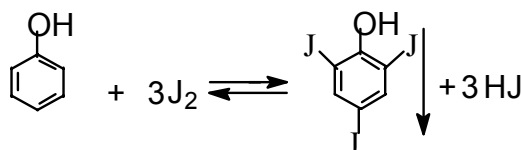
Параллельно проводят контрольный опыт.

$$f = 1/6.$$

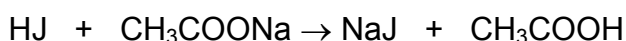
Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{к. о.}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{пр-т}}) \times T \times k \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

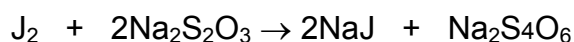
Препараты фенолов можно также количественно определить йодиметрическим методом, который основан на электрофильном замещении атомов водорода ароматического кольца на йод:



Для связывания йодоводородной кислоты, смещающей равновесие в обратную сторону, добавляют натрия гидрокарбонат или ацетат:



Используют способы прямого и обратного титрования. В последнем - избыток йода оттитровывают натрия тиосульфатом:



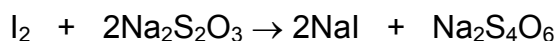
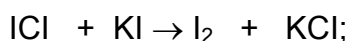
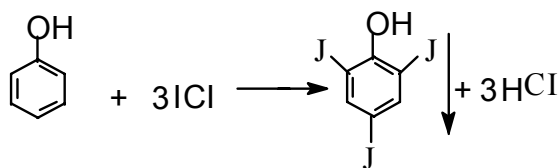
Параллельно ставят контрольный опыт.

$$f = 1/6.$$

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{к. о.}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{пр-т}}) \times T \times k \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

Для количественного определения соединений, содержащих фенольный гидроксил, можно также воспользоваться йодхлориметрическим методом, который основан на электрофильном замещении атомов водорода ароматического кольца на йод, входящий в состав йодмоноклорида - I^+Cl^- . Используют способ обратного титрования - избыток йодмоноклорида определяют йодиметрически:

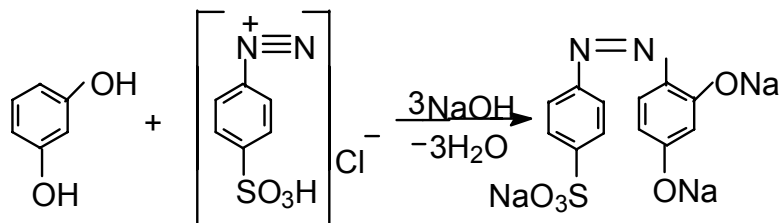


Параллельно ставят контрольный опыт. Фактор эквивалентности и расчётная формула - см. йодиметрию.

6. В чём заключается реакция азосочетания соединений, содержащих фенольный гидроксил?

Ответ:

Реакция азосочетания фенолов с диазореактивом (диазотированная сульфаниловая кислота) приводит к образованию азокрасителя, окрашенного в оранжево-красный цвет:



резорцин диазореактив

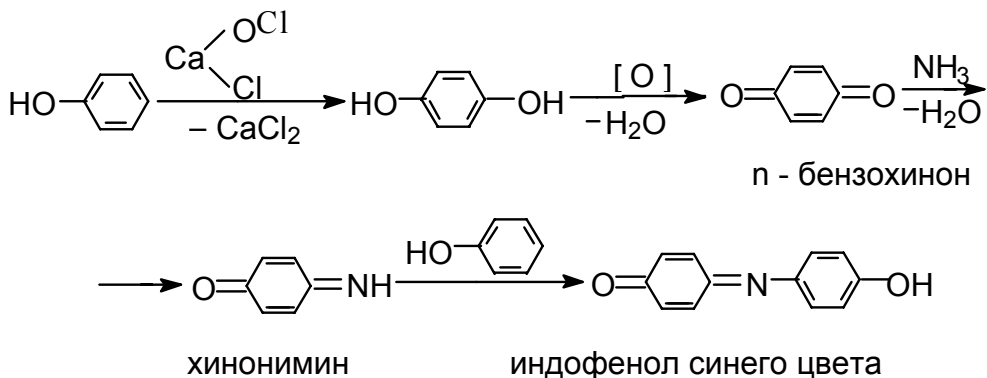
азокраситель

В качестве азосоставляющих можно использовать и другие соединения с первичной ароматической аминогруппой из класса анестетиков (анестезин, новокаин) или сульфаниламидных препаратов (стрептоцид, сульфацил - натрий, норсульфазол и др.). Реакция азосочетания может использоваться как для идентификации, так и для количественного определения фотоэлектроколориметрическим методом, т. к. образующийся окрашенный продукт устойчив во времени.

7. Каким образом протекает реакция окисления фенолов и как она используется для их идентификации?

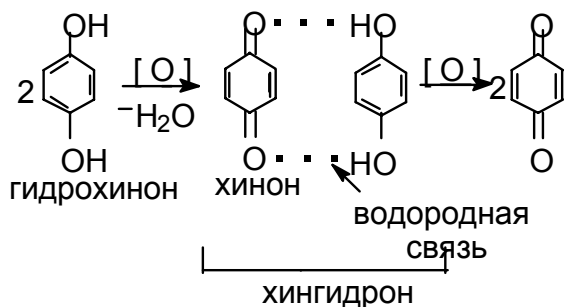
Ответ:

При окислении фенолов получают смесь веществ. Так, при действии гипохлоритов или бромной воды в присутствии аммиака образуются хиноны, хинонимины, индофенолы. Например, при окислении фенола:

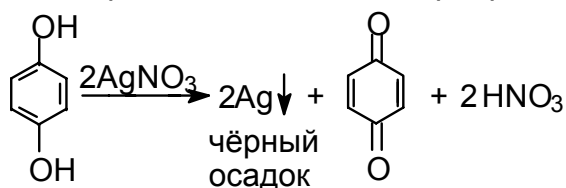


Очень легко окисляются двухатомные фенолы, содержащие гидроксильные группы в о - или п - положениях, называемые соответственно как пирокатехиновые или гидрохиноновые производные. Повышенная лабильность подобных веществ диктует соответствующие условия хранения: препараты хранят в банках светозащитного (оранжевого) стекла в защищённом от света месте; водные растворы обязательно стабилизируются добавлением антиоксидантов.

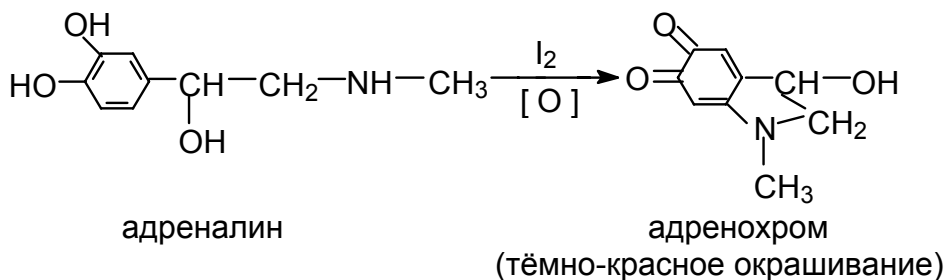
Например, производные гидрохинона окисляются распространённым реактивом на фенолы - железом (III) хлоридом или другими окислителями. При этом гидрохинон окисляется до хинона, образующего с первоначальным веществом промежуточный продукт хингидрон тёмно-грязно-зелёного цвета, при дальнейшем окислении возникает хинон жёлтого цвета:



Показательной является реакция окисления серебра нитратом:



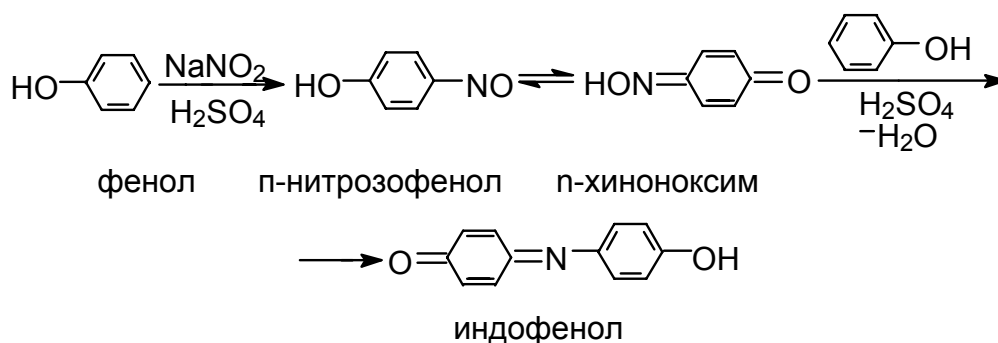
В частности, реакция окисления рекомендована ГФ для адреналина и нор-адреналина: в качестве окислителя используют йод при определённом значении pH-среды. При этом образуются окрашенные продукты - адренохром и нор-адренохром:



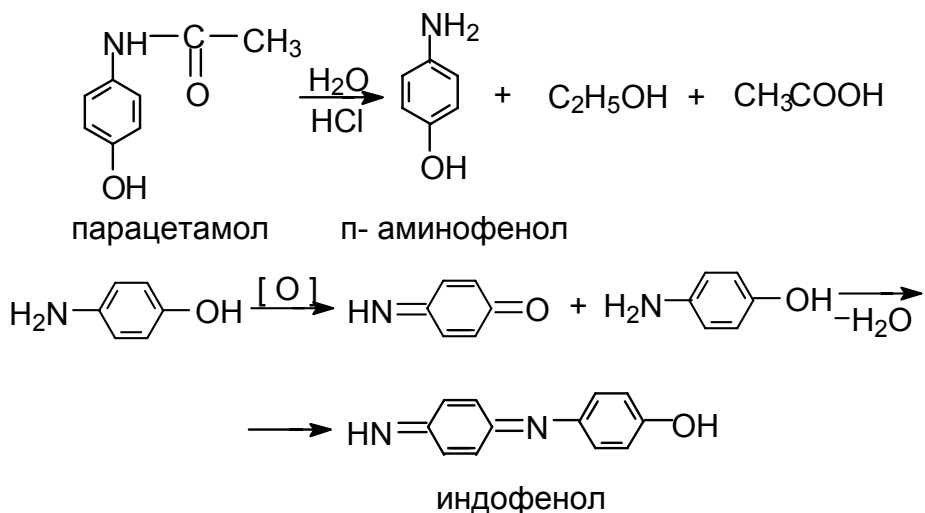
8. В чём заключается реакция образования индофенолового красителя с натрия нитритом в кислой среде (реакция Либермана) и каким образом она может быть использована для идентификации фенолов?

Ответ:

Реакция Либермана основана на конденсации фенолов и нитрозосоединений, которые получают в кислой среде воздействием на фенолы азотистой кислотой. Вначале образуются продукты конденсации, а затем индофенол, окрашенный в синий цвет:



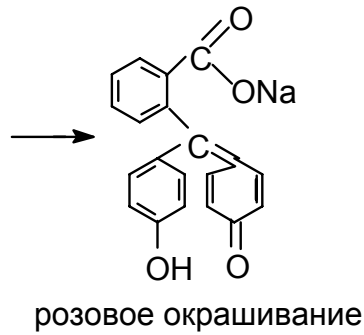
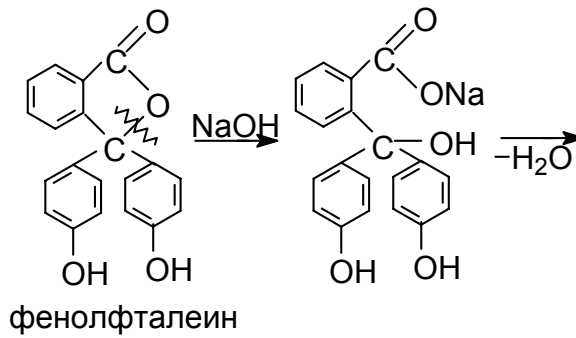
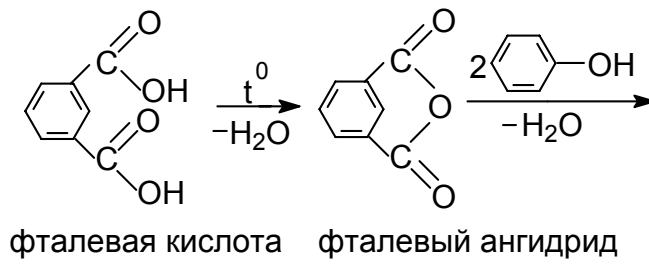
ГФ рекомендует эту реакцию для идентификации фенацетина и парацетамола, которые, гидролизуясь, выделяют п - аминофенол, обнаруживаемый реакцией образования индофенолового красителя:



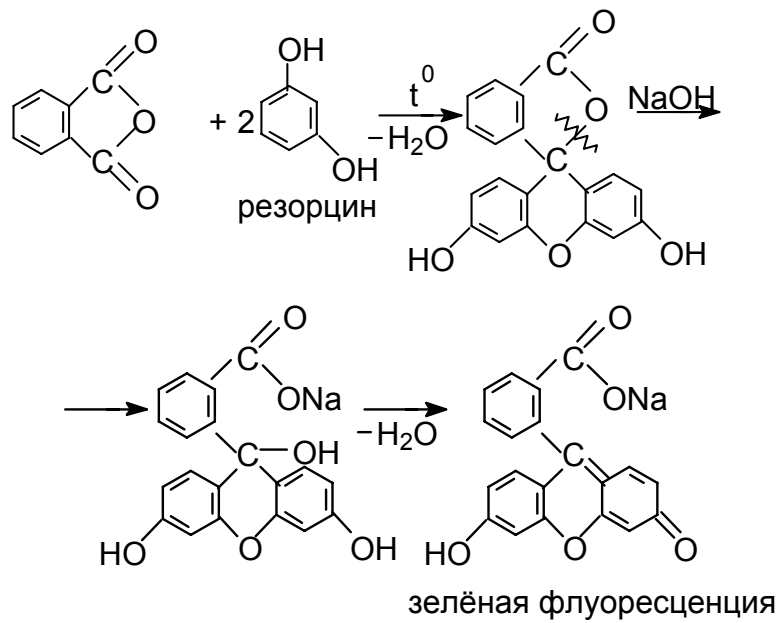
9. В чём заключаются реакции конденсации с различными соединениями и каким образом эти реакции могут быть использованы для идентификации фенолов?

Ответ:

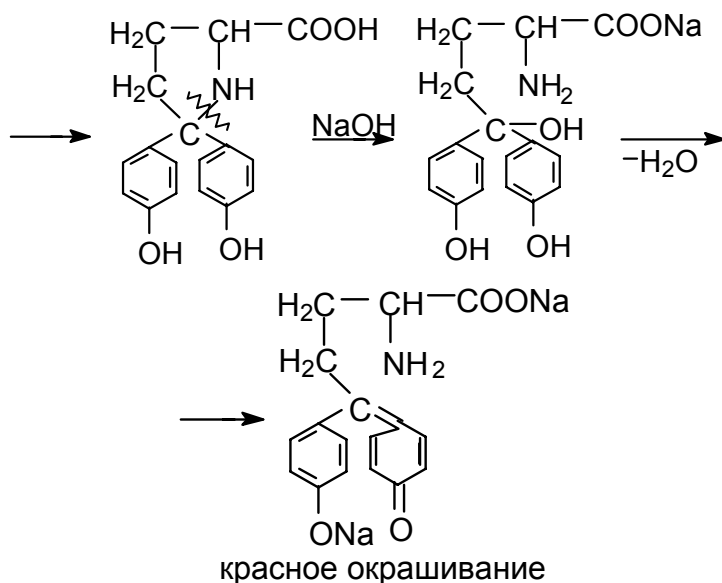
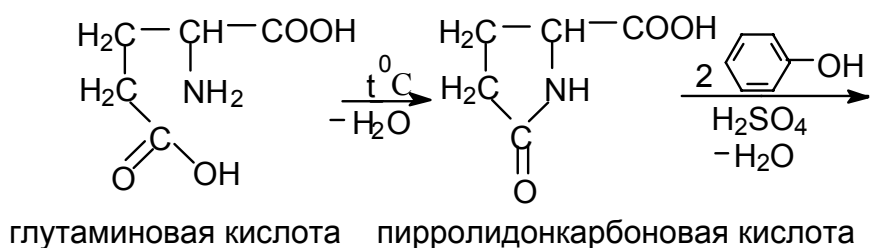
Фенолы образуют продукты конденсации со спиртами, альдегидами, двухосновными органическими кислотами, ангидридами кислот и т. д. К этой группе относится реакция образования флуоресцеина, которая рекомендована ГФ для идентификации фенола и резорцина. При сплавлении фенола с фталевым ангидридом образуется плав розового цвета, а при сплавлении резорцина появляется зелёная флуоресценция. Химизм реакции на фенол:



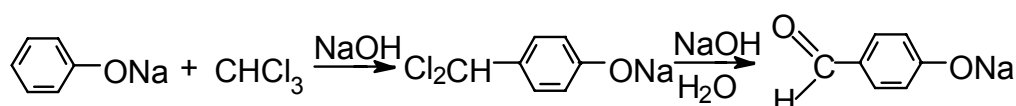
Химизм реакции на резорцин:



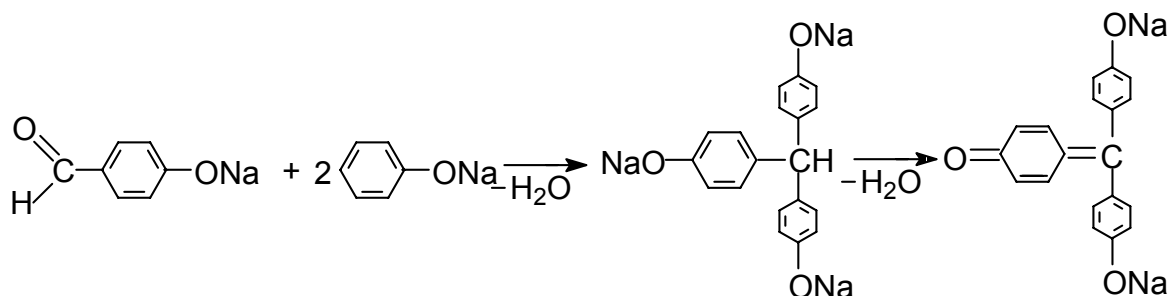
Фенолы также вступают в реакцию конденсации с аминокислотами, например, с глутаминовой кислотой, в результате образуется плав красного цвета. Химизм реакции:



К реакциям конденсации также относится получение ауриновых красителей при нагревании фенолов с хлороформом в присутствии натрия гидроксида. Вначале фенолят с хлороформом образует дихлорметилфенолят, который затем гидролизуется в альдегид:



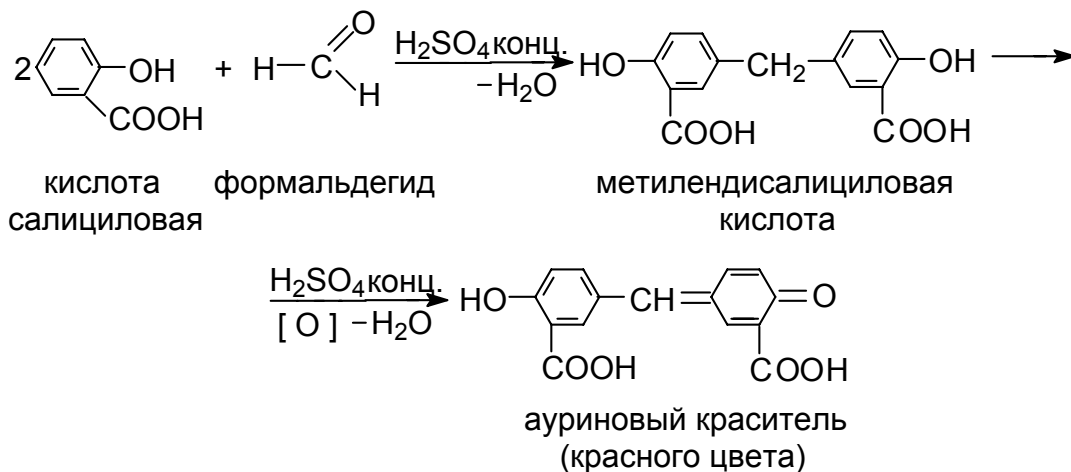
Полученный альдегид конденсируется с избытком фенолята, а затем превращается в краситель, имеющий хиноидную структуру:



Фенол образует ауриновый краситель жёлтого цвета, тимол - жёлтого, переходящего в фиолетовый, резорцин - красного цвета.

По аналогичной схеме протекает реакция взаимодействия фенола с формальдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты (реактив Марки); образуется тёмно-вишнёвое окрашивание.

Эта реакция является фармакопейной для кислоты салициловой:

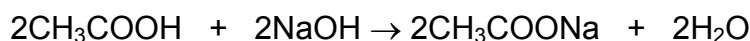
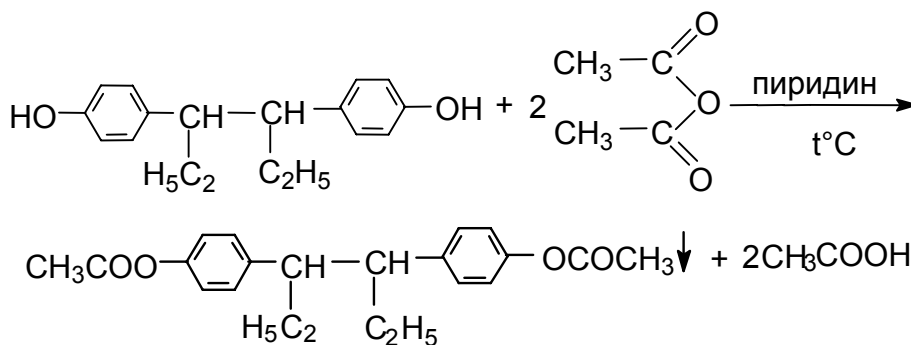


10. Какой метод количественного определения соединений, содержащих фенольный гидроксил, основан на реакции этерификации?

Ответ:

Количественное определение соединений, содержащих фенольный гидроксил, можно провести методом ацетилирования. Он основан на способности лекарственных веществ ацетилироваться за счёт фенольных (спиртовых и енольных) гидроксильных групп уксусным ангидридом с образованием нерастворимых сложных эфиров и выделением эквивалентного количества кислоты уксусной, которую оттитровывают натрия гидроксидом. Избыток уксусного ангидрида также разлагается водой и выделившуюся уксусную кислоту титруют натрия гидроксидом.

Этот метод рекомендован ГФ для количественной оценки синэстрола.



$$f = 1/2.$$

Параллельно проводят контрольный опыт.

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

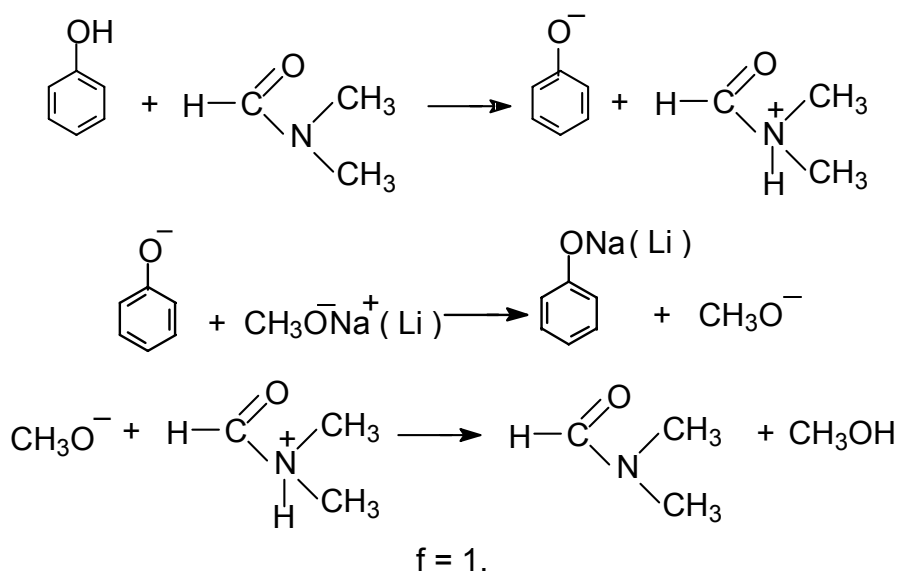
$$W\% = \frac{\text{к.о.} \quad \text{пр-т}}{(V_{\text{NaOH}} - V_{\text{NaOH}}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{m_{\text{навески}}}$$

11. В чём заключается алкалиметрический метод количественного определения фенолов в среде неводных растворителей?

Ответ:

Лекарственные вещества группы фенолов проявляют очень слабые кислотные свойства, их определение алкалиметрическим методом, методом нейтрализации в водных или смешанных средах невозможно, поэтому используют титрование в среде неводных растворителей, в частности, диметилформамиде.

Метод основан на солеобразовании определяемой слабой кислоты (фенола) с титрантом (метилатом натрия или лития) в среде протопфильного растворителя, усиливающего кислотные свойства:



Параллельно проводят контрольный опыт.

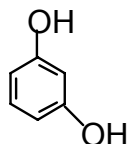
Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{\overset{\text{пр-т}}{(V_{\text{CH}_3\text{ONa}} - V_{\text{CH}_3\text{ONa}})} \times \overset{\text{к.о.}}{k} \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

ПРИЛОЖЕНИЕ

Resorcinum

Резорцин



м - Дигидроксибензол

C₆H₆O₂

М. м. 110, 11

Описание. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Под влиянием света и воздуха постепенно окрашивается в розовый цвет.

Растворимость. Очень легко растворим в воде и 95% спирте, легко растворим в эфире, очень мало растворим в хлороформе, растворим в глицерине и жирном масле.

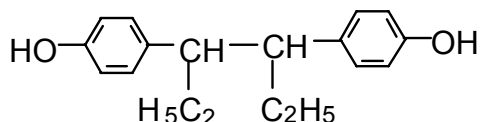
Подлинность. При прибавлении к 10 мл раствора препарата (1:200) 3 капли раствора железа (III) хлорида появляется сине-фиолетовое окрашивание, переходящее от прибавления раствора аммиака в буровато-желтое.

При сплавлении в фарфоровой чашке нескольких кристаллов препарата с избытком фталевого ангидрида получается плав жёлто - красного цвета. При растворении плава в растворе натрия гидроксида появляется зелёная флюоресценция.

Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная масса) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды и доводят объём раствора водой до метки; 20 мл этого раствора переносят в склянку для бромирования вместимостью 250 мл, прибавляют 40 мл 0,1 м/л раствора калия бромата, 10 мл раствора калия бромида, 10 мл 50% раствора серной кислоты, перемешивают и оставляют на 15 мин. Затем к смеси прибавляют 20 мл раствора калия йодида, смесь сильно взбалтывают и оставляют на 10 мин в тёмном месте. После этого добавляют 2 - 3 мл хлороформа и титруют выделившийся йод 0,1 м/л раствором натрия тиосульфата. Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 м/л раствора калия бромата соответствует 0,001835 г $C_6H_6O_2$, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Synoestrolum Синэстрол

Hexestrol*



Мезо-3, 4-Ди-(п - гидроксифенил) - гексан

$C_{18}H_{22}O_2$

М. м. 270, 37

Описание. Белый или белый со слабым желтоватым оттенком порошок без запаха.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, легко растворим в 95% спирте и эфире, мало растворим в хлороформе, умеренно растворим в персиковом масле.

Подлинность. 1 - 2 мл препарата растворяют при нагревании в 4 мл хлороформа, прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты, 2 капли формалина и взбалтывают; появляется вишнево-красное окрашивание нижнего слоя.

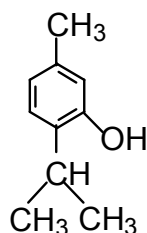
К 0,25 г препарата прибавляют 1 мл уксусного ангидрида и 2 мл безводного пиридина. Кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин, охлаждают, добавляют 50 мл воды и тщательно встряхивают. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при температуре 100 - 105°C. Температура плавления выделенного диацетата синэстрола 137 - 139°C.

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная масса) помещают в мерную колбу для ацетилирования вместимостью 200 - 250 мл, прибавляют пипеткой 5 мл раствора уксусного ангидрида в пиридине, присоединяют

колбу к обратному холодильнику и нагревают в течение 45 мин на кипящей водяной бане. Раствор охлаждают, прибавляют через холодильник 25 мл воды и через 10 - 15 мин титруют при энергичном перемешивании 0,5 м/л раствором натрия гидроксида (индикатор - фенолфталеин).

Параллельно проводят контрольный опыт. Разность между количеством миллиметров 0,5 м/л раствора натрия гидроксида, израсходованного на титрование контрольного опыта и исследуемого раствора, пересчитывают на синэстрол. 1 мл 0,5 м/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,06759 г $C_{18}H_{22}O_2$, которого в препарате должно быть не менее 98,5%.

Thymolum
Тимол



2 - Изопропил - 5 - метилфенол

$C_{10}H_{14}O$

М. м. 150, 22

Описание. Крупные бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом ипряно-жгучим вкусом, летуч с водяным паром.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, легко растворим в 95% спирте, хлороформе, эфире, в жирных маслах и ледяной уксусной кислоте, растворим в растворе натрия гидроксида.

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная масса) растворяют в 5 мл натрия гидроксида в мерной колбе ёмкостью 100 мл и доводят водой до метки. 10 мл этого раствора переносят в колбу с притёртой пробкой, прибавляют 0,5 г калия бромида, 40 мл разведённой хлороводородной кислоты, 3 капли раствора метилового оранжевого и при сильном взбалтывании титруют 0,1 м/л раствором калия бромата. К концу титрования прибавляют ещё 2 капли раствора метилового оранжевого. Исчезновение розового окрашивания жидкости указывает на конец титрования. 1 мл 0,1 м/л раствора калия бромата соответствует 0,003755 г $C_{10}H_{14}O$, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Методы исследования соединений, содержащих ковалентно-связанную серу

Мотивационное введение

Ковалентно-связанная сера - это сера, входящая в структуру лекарственного вещества и связанная ковалентной связью с атомом углерода. Её содержат следующие группы лекарственных веществ: производные фенотиазина (аминазин, дипразин, этаперазин), пиримидина (тиамина бромид и хлорид), сульфаниламиды (норсульфазол, фталазол), производные бензотиадиазина (дихлотиазид), некоторые аминокислоты (цистеин, ацетилцистеин), антибиотики (β -лактамыды) и др.

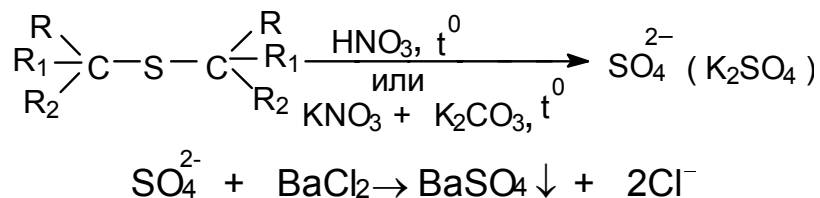
Вопрос

Какие реакции обнаружения ковалентно-связанной серы можно использовать в анализе серосодержащих лекарственных веществ?

Ответ:

Идентификация серосодержащих соединений основана на предварительной минерализации до неорганического серосодержащего иона, который определяют известными реакциями. Минерализацию серы в составе органического соединения осуществляют путём окисления до сульфатной серы (степень окисления S^{+6} - окислительная минерализация), восстановлением или гидролизом до сульфидной серы (степень окисления S^{-2} - восстановительная минерализация).

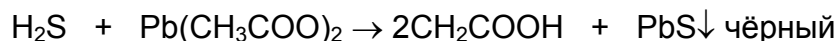
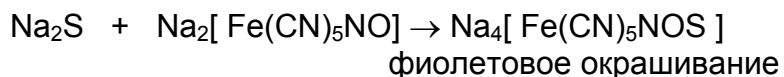
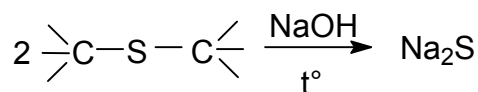
Окислительную минерализацию проводят путем нагревания сухого вещества с концентрированной азотной кислотой или сплавлением с окислительной смесью (калия нитрат + калия карбонат). В процессе минерализации органическая часть молекулы окисляется до воды и водорода диоксида, а ковалентно-связанная сера образует сульфат-ион (серную кислоту или её соли), который доказывают классической реакцией:



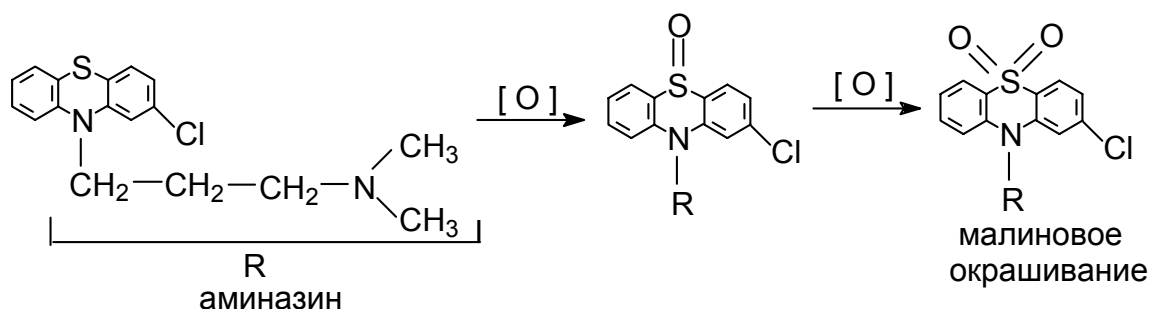
Образовавшийся осадок бария сульфата белого цвета и нерастворим в кислотах.

Путём окислительной минерализации с концентрированной азотной кислотой доказывают серу в составе метилсульфата (прозерин), дихлотиазиде; путем спекания с окислительной смесью - в бутамиде.

При восстановительной минерализации лекарственное вещество сплавляют с натрия гидроксидом или нагревают с 10% его раствором. Ковалентно-связанная сера образует сульфид, который определяют по запаху (норсульфазол), с натрия нитропруссидом (цистеин) или после подкисления по потемнению фильтровальной бумаги, смоченной раствором свинца ацетата:



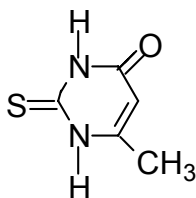
Особенностью ковалентно-связанной серы в структуре производных фенотиазина является лёгкая окисляемость. При этом образуются продукты окисления оксид серы (+4) и диоксид серы (+6), окраска которых зависит от строения анализируемого соединения. В качестве окислителей используют железа (III) хлорид, водорода пероксид, калия бромат, азотную или серную кислоты, бромную воду. Например, аминазин при окислении бромной водой даёт малиновое окрашивание, этмозин - ярко-фиолетовое:



Реакция может быть использована также в количественном анализе производных фенотиазина методом фотоэлектроколметрии или спектрометрии.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Methylthiouracilum Метилтиоурацил



6 - Метил - 1, 2, 3, 4, - тетрагидропиримидинон - 4 - тион -2

$C_5H_6N_2OS$

М.м. 142, 18

Описание. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха.

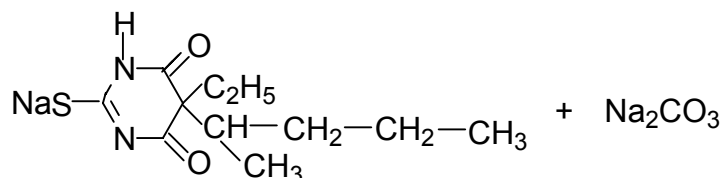
Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте и эфире, практически нерастворим в хлороформе и бензоле, легко растворим в растворах щелочей и аммиака.

Подлинность. К 0,02 г препарата прибавляют по каплям бромную воду до полного растворения. Полученный раствор слегка нагревают и после охлаждения добавляют 2 - 3 капли раствора бария хлорида; образуется осадок белого цвета, нерастворимый в кислотах.

Хранение. **Список Б.** В хорошо укупленной таре, предохраняющей от действия света.

Thiopentalum - natrium Теопентал - натрий

**Thiopental
Sodium**



Смесь 5 - этил - 5 - (2 - амил) - 2 - тиобарбитурата натрия
с безводным натрия карбонатом

$C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$
 Na_2CO_3

М. м. 264, 32
М. м. 105, 99

Описание. Сухая кристаллическая масса желтоватого или желтовато-зелёного цвета со своеобразным запахом. Гигроскопичен. Водный раствор имеет щелочную реакцию.

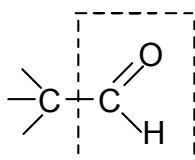
Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в бензоле и эфире.

Подлинность. 0,2 г препарата растворяют в 5 мл раствора натрия гидроксида, прибавляют 2 мл раствора свинца ацетата и кипятят; выпадает тёмный осадок. При охлаждении и подкислении конц. хлороводородной кислотой выделяется сероводород, обнаруживаемый по запаху или по потемнению фильтровальной бумаги, смоченной раствором свинца ацетата.

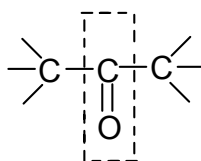
Методы исследования соединений, содержащих альдегидную и кетонную группы

Мотивационное введение

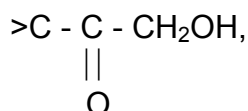
Альдегидной называется группа, в которой карбонил ($>C = O$) связан с атомом водорода и углеводородным радикалом (алифатическим, ароматическим или гетероциклическим):



Кетонной называется группа, в которой карбонил связан с двумя углеводородными радикалами (алифатическим, ароматическим или гетероциклическим):



К карбонильным соединениям относятся также вещества, содержащие α -кетольную группировку



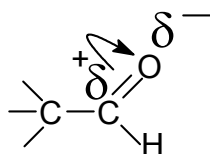
которая включает связанные между собой кетонную и гидроксильную группы.

Альдегидную группу содержат формальдегид, глюкоза, пиридоксальфосфат и др. Ряд лекарственных веществ образуют формальдегид при гидролитическом разложении (гексаметиленetetрамин, анальгин, гексамидин).

Кетогруппа входит в структуру кортикостероидов (дезоксикортикостерона ацетат, кортизона ацетат, гидрокортизон, преднизолон); гестагенных гормонов (прегнин, прогестерон); андрогенных гормонов (тестостерона пропионат, метилтестостерон, метандростенолон); бициклических терпенов (камфора, бромкамфора, кислота сульфо-камфорная, сульфокамфокаин).

α -Кетольную группировку содержат гормоны коркового слоя надпочечников и их полусинтетические аналоги (гидрокортизон, преднизолон, флюоцинолона ацетонид, альдостерон).

Химические свойства соединений, содержащих альдегидную группу, определяются её строением:



дипольным моментом карбонила, эффективным положительным зарядом на атоме углерода карбонила, поляризуемостью двойной связи, что обуславливает высокую реакционную способность альдегидов. В анализе лекарственных веществ, содержащих альдегидную группу, наибольшее значение имеют реакции окисления, конденсации с фенолами, аминами и их производными.

Кетоны менее реакционноспособны. В отличие от альдегидов они окисляются только в жестких условиях с разрушением молекул. Наибольшее практическое значение для анализа лекарственных веществ, содержащих карбонильную группу, имеют реакции взаимодействия с аминами и их производными.

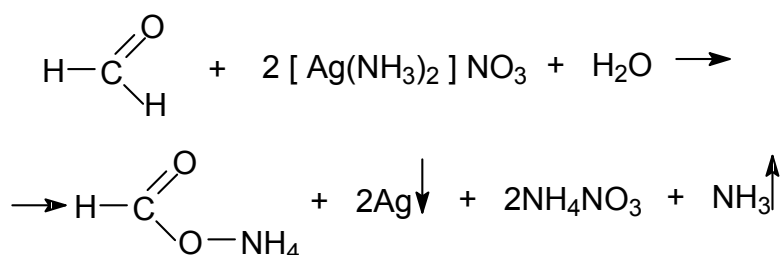
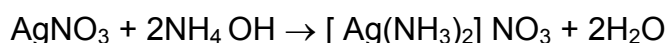
Вопросы

1. В чём заключается механизм окислительно-восстановительных реакций с альдегидами? Каким образом они используются для идентификации?

Ответ:

Лекарственные средства, содержащие альдегидную группу, окисляются по связи C - H этой группы до карбоновых кислот с тем же числом атомов углерода, что и исходный альдегид. Окисление происходит даже под действием слабых окислителей: щелочного раствора йода, растворов комплексных соединений серебра, меди, ртути в щелочной среде при нагревании. Ионы серебра (I), меди (II), ртути (II) восстанавливаются до свободных металлов или их оксидов, образуя окрашенные осадки, что используется для идентификации лекарственных средств.

а) Реакция с аммиачным раствором серебра нитрата - реактив Толленса (реакция «серебряного зеркала»):



Формальдегид, окисляясь до аммонийной соли муравьиной кислоты, восстанавливает $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ до металлического серебра, которое осаждается на стенках пробирки в виде зеркального слоя - «серебряного зеркала» или серого осадка.

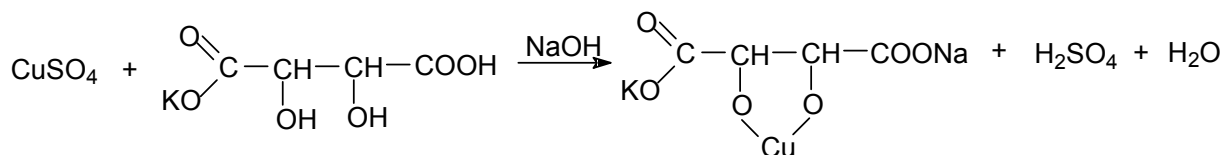
б) Реакция с реактивом Фелинга.

Реактив Фелинга состоит из равных объемов двух растворов:

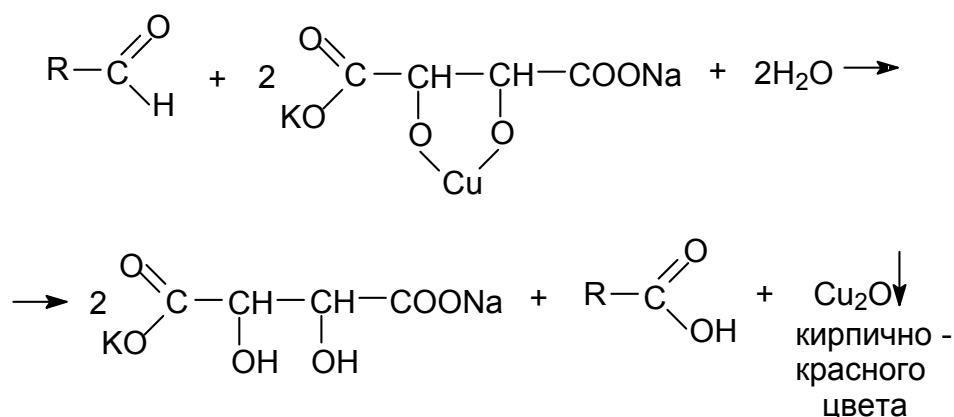
1) раствор меди (II) сульфата, подкисленного 2-3 каплями разведённой серной кислоты;

2) раствор сеньетовой соли и натрия гидроксида.

При сливании растворов образуется медный комплекс виннокислого калия - натрия:



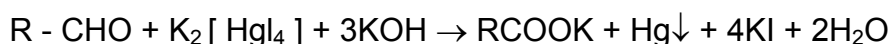
Альдегиды, взаимодействуя с комплексным соединением меди (II) с винной кислотой, восстанавливают соединения меди (II) до оксида меди (I), при этом образуется кирпично-красный осадок:



в) реакция с реактивом Несслера.

Реактив Несслера представляет собой щелочной раствор тетрагидромеркуриата (II) калия.

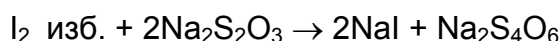
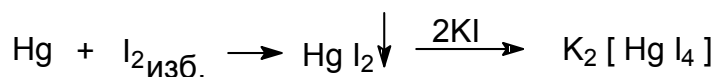
Альдегиды восстанавливают ион $[\text{HgI}_4]^{2-}$ до металлической ртути в виде осадка бурого цвета:



2. Можно ли использовать реакцию с реактивом Несслера для количественного определения?

Ответ:

Эту реакцию можно использовать для количественного определения. Для этого прибавляют избыток йода, который затем оттитровывают раствором натрия тиосульфата:



$$f = 1/2.$$

Расчётная формула обратного титрования:

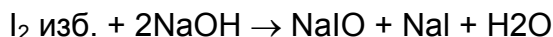
$$W\% = \frac{(V_{\text{I}_2} \times k - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \times k) \times T \times V_{\text{к}} \times 100}{m_{\text{навески}} \times V_{\text{п}}}$$

3. Какая из окислительно-восстановительных реакций широко используется для количественного определения альдегидов?

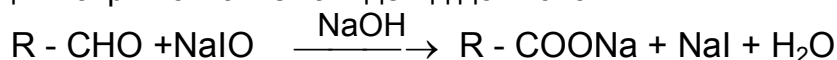
Ответ:

Реакция окисления альдегидов йодом в щелочной среде широко используется для количественного анализа (раствор формальдегида, глюкоза).

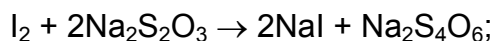
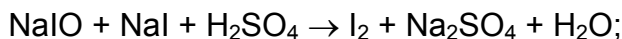
Избыток йода взаимодействует с натрия гидроксидом с образованием натрия гипойодита, являющегося сильным окислителем:



Гипойодит натрия окисляет альдегид до кислоты:



Затем прибавляют избыток серной кислоты для нейтрализации щелочи и выделения из натрия йодида и непрореагировавшего гипойодита натрия йода, который оттитровывают раствором натрия тиосульфата:



$$f = 1/2.$$

Расчётная формула обратного титрования:

$$W\% = \frac{(V_{I_2} \times k - V_{Na_2S_2O_3} \times k) \times T \times V_k \times 100}{m_{\text{навески}} \times V_{\text{п}}}$$

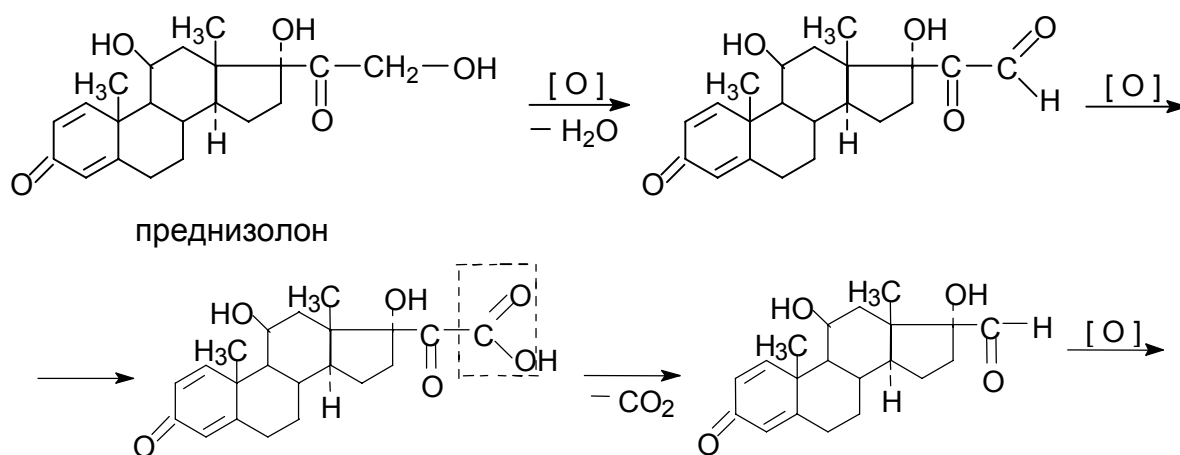
В случае постановки контрольного опыта:

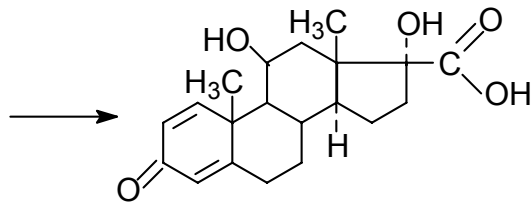
$$W\% = \frac{(V_{Na_2S_2O_3}^{\text{к. о.}} - V_{Na_2S_2O_3}^{\text{пр-т}}) \times k \times T \times V_k \times 100}{m_{\text{навески}} \times V_{\text{н}}}$$

4. В чём заключаются особенности идентификации веществ с α-кетольной группировкой?

Ответ:

Аналогичные окислительно-восстановительные реакции с перечисленными реактивами дают соединения с α-кетольной группировкой. Реакция протекает по схеме:

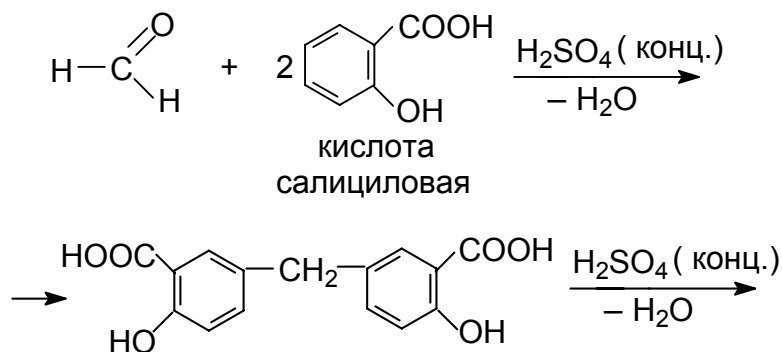
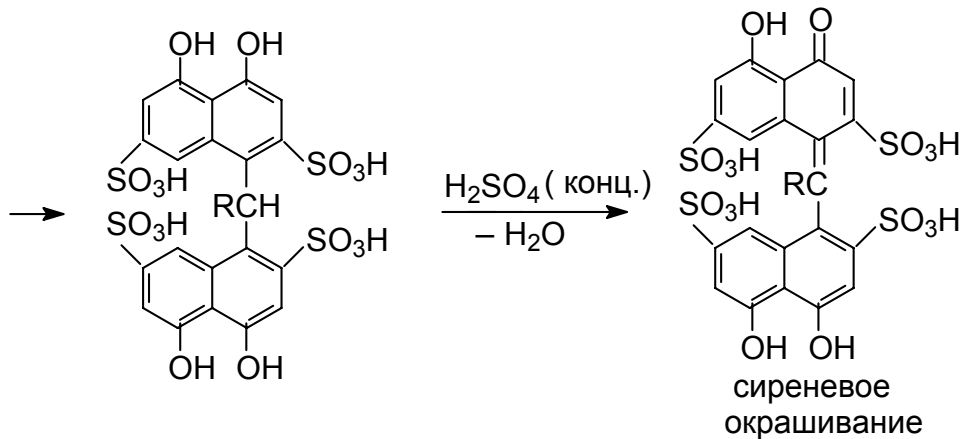


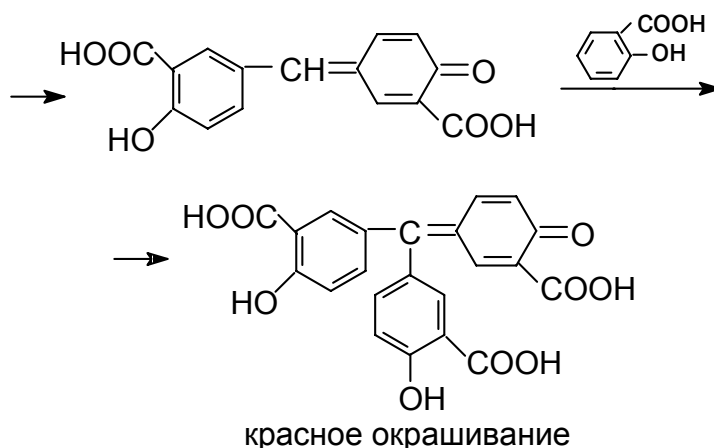


5. В чём заключается механизм реакции конденсации альдегидов с фенолами? Для каких целей можно использовать эту реакцию?

Ответ:

При конденсации альдегидов с фенолами в присутствии концентрированной серной кислоты образуется бесцветный продукт, при последующем окислении которого получают интенсивно окрашенные соединения хиноидной структуры. В качестве реактивов используются салициловая, хромотроповая кислоты или другие фенолы:





Эти реакции используются для доказательства присутствия формальдегида и веществ, гидролизующихся с его образованием (никотин, анальгин, гексаметилентетрамин).

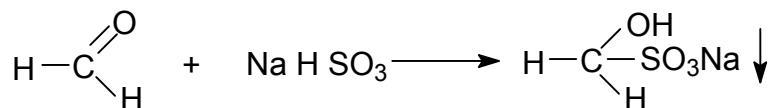
Реакция с хромотроповой кислотой используется для количественного определения альдегидов фотоэлектроколориметрическим методом или спектрофотометрическим в видимой области спектра.

6. В чем заключается механизм реакций присоединения? Для каких целей можно использовать эти реакции?

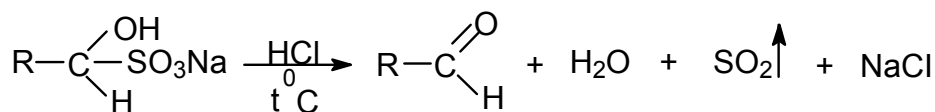
Ответ:

Реакции присоединения можно использовать для выделения альдегидов из смеси веществ.

а) Реакция с натрия гидросульфитом:



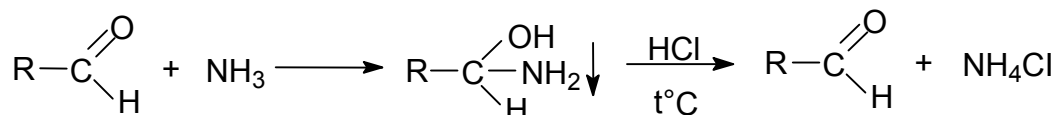
При нагревании образовавшего продукта с хлороводородной кислотой выделяется исходный альдегид:



Некоторые алифатические кетоны также вступают в реакцию присоединения с натрия гидросульфитом.

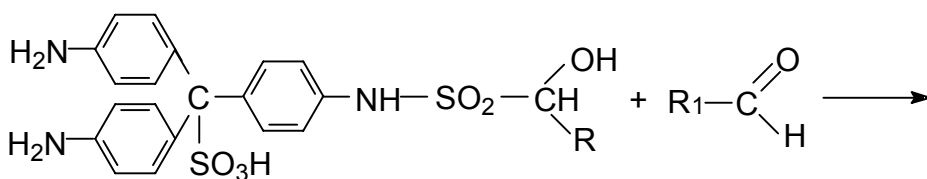
б) Реакция с аммиаком.

Эта реакция служит для идентификации и выделения альдегидов из смеси веществ:

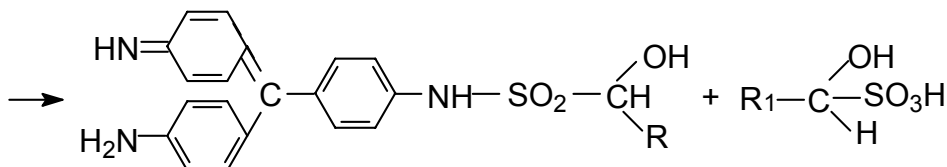


в) Реакция с фуксинсернистой кислотой.

В результате реакции появляется красно-фиолетовое окрашивание, так как альдегиды связывают сернистую кислоту и переводят краситель в хиноидную форму:



бесцветная фуксинсернистая кислота



красно-фиолетовое окрашивание

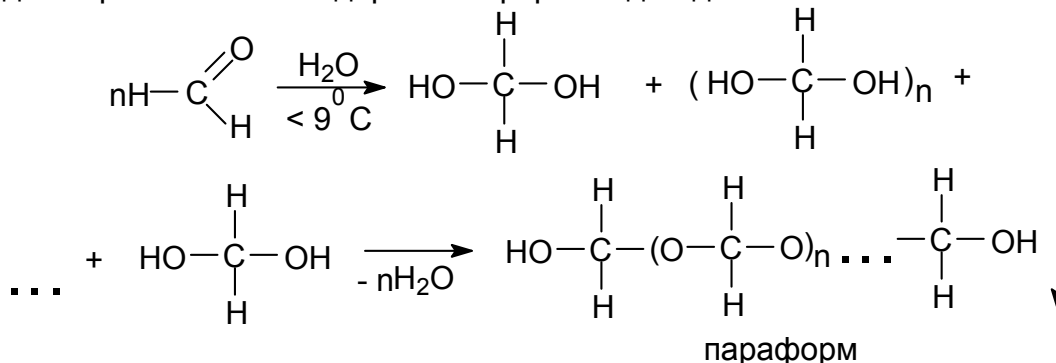
При действии кислоты хлороводородной красно-фиолетовая окраска исчезает. Исключение составляет формальдегид, у которого окраска в присутствии кислоты хлороводородной сохраняется.

7. В чём заключается механизм реакции полимеризации? В каких случаях могут протекать подобные реакции?

Ответ:

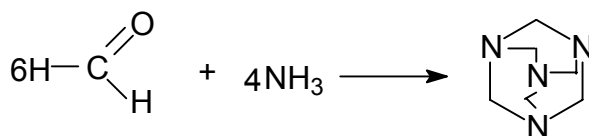
а) Линейная полимеризация.

Имеет место при хранении раствора формальдегида при температуре ниже +9°C, при этом выделяется белый осадок параформа. В этом случае раствор формальдегида декантируют, проводят количественный анализ и используют, исходя из фактического содержания формальдегида:



б) Циклическая полимеризация.

Этот вид полимеризации имеет место при синтезе гексаметилентетрамина:



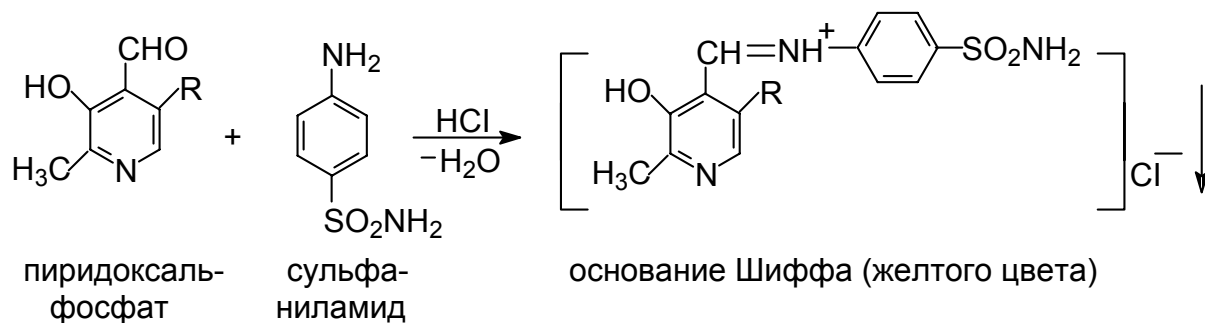
гексаметилентетрамин

8. В чём заключается механизм реакций взаимодействия карбонильных соединений с аминами? Как используются эти реакции для качественного анализа?

Ответ:

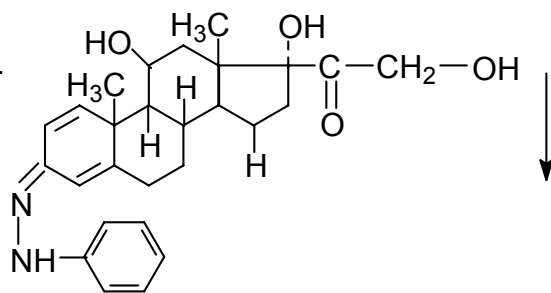
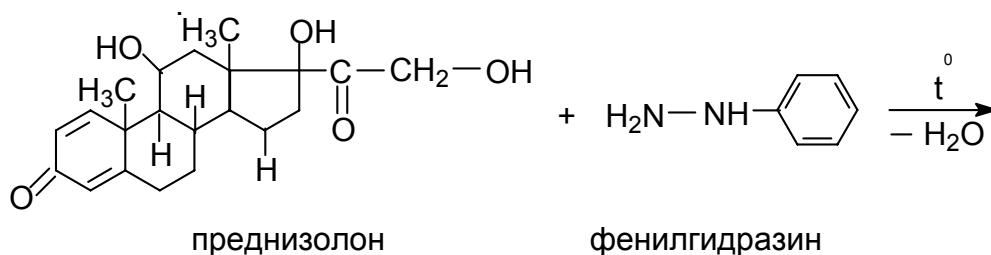
Реакции взаимодействия с аминами характерны для лекарственных веществ, содержащих как альдегидную, так и кетонную группы. В качестве реак-

тивов используются соединения с первичной ароматической аминогруппой, производные гидразина - фенилгидразин и 2, 4 - динитрофенилгидразин, гидроксилламин и другие аминопроизводные. При этом образуются соединения с азометиновой связью ($=C=N-$) - основания Шиффа, гидразоны, оксимы, которые характеризуются определённой температурой плавления, разложения или окраской, что используется для идентификации:



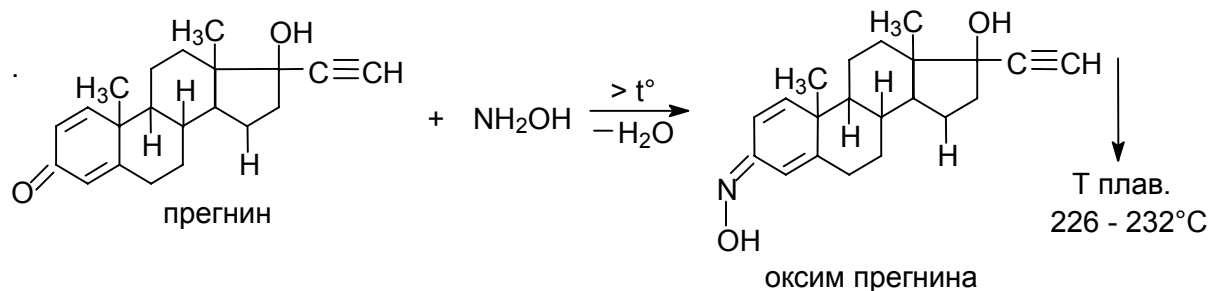
Основания Шиффа в зависимости от исходного альдегида могут иметь жёлтую, оранжевую или красную окраску.

Реакция с фенилгидразином используется также для идентификации кортизона ацетата, преднизолона:



фенилгидразон преднизолона (желтого цвета)

Реакция с гидроксилламином рекомендуется для подтверждения подлинности прогестерона, метандростенолона, кислоты сульфокамфорной:

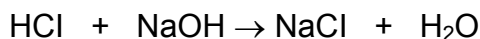
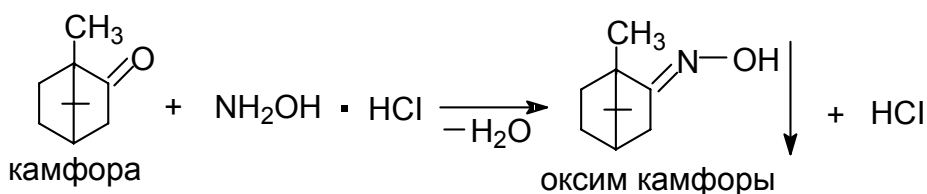


9. Можно ли использовать реакцию взаимодействия кетонов и альдегидов с аминами для количественного анализа?

Ответ:

Реакция взаимодействия кетонов и альдегидов с аминами может использоваться для количественного определения в двух вариантах: объёмным методом и гравиметрически.

На способности кетонов образовывать с гидроксиламина гидрохлоридом оксим с выделением эквивалентного количества хлороводородной кислоты основан оксимный метод количественного определения камфоры. Дальнейшее определение проводят по кислоте алкалиметрическим методом нейтрализации (косвенное определение) или по оксиму, осадок которого отфильтровывают, промывают, высушивают до постоянной массы и взвешивают (гравиметрия):

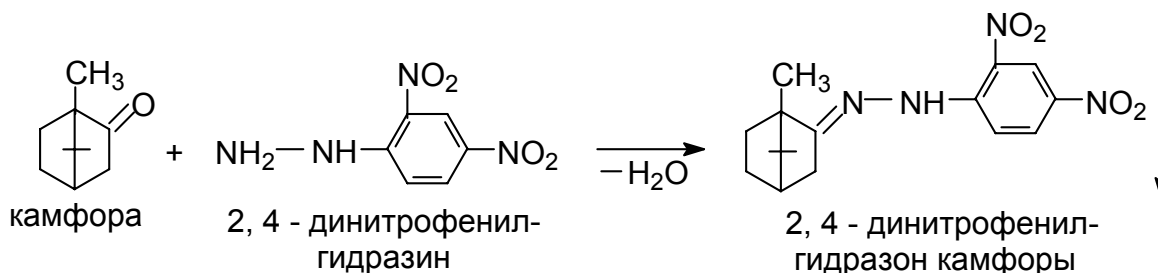


$$f = 1$$

Расчётная формула прямого титрования:

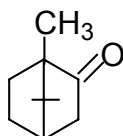
$$W\% = \frac{V_{\text{NaOH}} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

Международная фармакопея рекомендует гравиметрический метод количественного определения камфоры с 2, 4 - динитрофенилгидразином:



ПРИЛОЖЕНИЕ

**Camphora
Камфора**



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$

М.м. 152,24

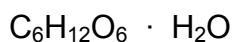
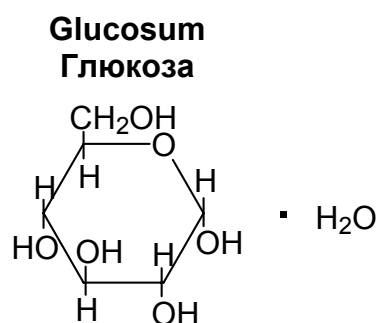
Описание. Бесцветные прозрачные кристаллы, кристаллическая масса, куски твердой структуры или измельчённая масса, запах характерный и прони-

кающий; вкус жгучий, ароматный с последующим ощущением холода. Легко измельчается в присутствии небольшого количества 90% этанола, эфира или хлороформа.

Растворимость. Растворима примерно в 700 частях воды, в 1 части 90% этанола и примерно в 0,25 части хлороформа, очень хорошо растворима в эфире, легко растворима в жирных растительных маслах.

Подлинность. Температура плавления остатка, полученного при количественном определении, около 175°C.

Количественное определение. Растворяют около 0,2 г препарата (точная масса) в 25 мл 95% этанола, свободного от альдегидов, в колбе ёмкостью 300 мл; медленно прибавляют при постоянном встряхивании 75 мл раствора 2, 4-динитрофенилгидразина. Нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 4 часов, удаляют этанол отгонкой, дают охладиться, разводят до 200 мл 2% раствором серной кислоты в воде и оставляют стоять на 24 часа. Собирают осадок на стеклянный фильтр, промывают порциями по 10 мл воды до отрицательной реакции на лакмус, высушивают при 80°C и взвешивают. Каждый грамм осадка соответствует 0,4580 г C₁₀H₁₆O, которой в препарате должно быть не менее 96, 0%.



М. м 198, 17

Описание. Бесцветные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса.

Растворимость. Растворим в 1,5 ч. воды, трудно растворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире.

Подлинность. К раствору 0,2 г препарата в 5 мл воды прибавляют 10 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения; выпадает кирпично-красный осадок.

Фармакопейная статья не требует проведения количественного определения глюкозы, её доброкачественность определяется по совокупности разнообразных требований, однако неофициальным методом является йодометрический.

Количественное определение глюкозы йодиметрическим методом. Около 0,1 г препарата (т. м.) растворяют в 10 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят водой до метки - раствор А. К 25 мл раствора А прибавляют 25 мл 0,1 м/л раствора йода, 40 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида и оставляют стоять 20 мин, после чего добавляют 20 мл разведённой серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,1 м/л раствором натрия тиосульфата (индикатор - раствор крахмала). Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 м/л раствора натрия тиосульфата соответствует 0,009985 г глюкозы.

Solutio Formaldehydi Раствор формальдегида

Formalinum Формалин

CH₂O

М. м. 30, 03

Свойства. Прозрачная, бесцветная жидкость своеобразного острого запаха. Смешивается с водой и спиртом во всех соотношениях. Раствор формальдегида содержит метиловый спирт, прибавляемый для стабилизации, не более 10%.

Подлинность. К 2 мл раствора серебра нитрата прибавляют 10-12 капель раствора аммиака и 2 - 3 капли препарата, нагревают на водяной бане до 50 - 60°C; при этом выделяется металлическое серебро в виде зеркала или серого осадка.

К раствору 0,02 - 0,03 г салициловой кислоты в 5 мл концентрированной серной кислоты прибавляют 2 капли препарата и нагревают; при этом появляется красное окрашивание.

Количественное определение. Около 1 г препарата (точная масса) разбавляют водой в мерной колбе вместимостью 100 мл до метки. К 5 мл этого раствора в колбе с притертой пробкой прибавляют 20 мл 0,1 м/л раствора йода и 10 мл 1 м л раствора натрия гидроксида, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 мин. Затем прибавляют 11 мл 1 м/л раствора серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,1 м/л раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор - крахмал).

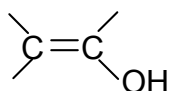
1 мл 0,1 м /л раствора йода соответствует 0, 001501 г формальдегида, которого в препарате должно быть 36,5 - 37,5%.

Примечание: Для приготовления водных растворов формалина можно применять формалин с содержанием формальдегида менее 36, 9%, но с учётом фактического содержания формальдегида.

Хранение. В хорошо закупоренных склянках, в защищённом от света месте, при температуре не ниже 9° С.

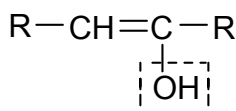
Примечание: Если в рецепте прописан раствор формалина иной концентрации, то при расчетах исходный препарат - формалин - принимается за единицу (100%). Если же прописан раствор формальдегида (а не раствор формалина) той или иной концентрации, то при расчетах исходят из фактического содержания формальдегида в исходном препарате - формалине.

Методы исследования соединений, содержащих енольную группу

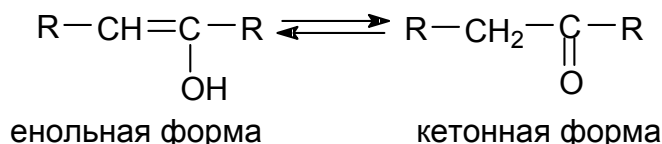


Мотивационное введение

К енолам относятся соединения, содержащие гидроксильную группу при углероде с двойной связью:



Они могут находиться в равновесии с соответствующими карбонильными соединениями, подобное равновесие носит название кето - енольной таутомерии и может смещаться в одну или другую сторону в зависимости от условий, например, pH - среды:



В некоторых случаях енольная группа может быть закреплена структурными элементами молекулы.

К числу лекарственных средств с енольными группами относятся тетрациклины, неодикумарин, фепромарон, нитрофарин. Представителем веществ с двумя енольными группами является аскорбиновая кислота.

Вопросы

1. Какие химические свойства характерны для енолов?

Ответ:

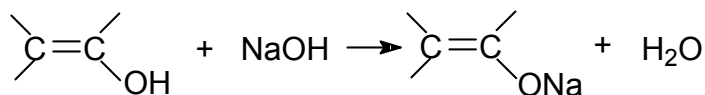
Для енолов характерны свойства спиртов и непредельных соединений. За счёт гидроксила енолы обладают кислотными свойствами. По силе кислотности енолы превосходят спирты, но уступают карбоновым кислотам, приближаясь к фенолам. За счёт гидроксильной группы енолы также могут проявлять свойства спиртов, образуя простые и сложные эфиры.

Двойная связь обуславливает лёгкую окисляемость препаратов.

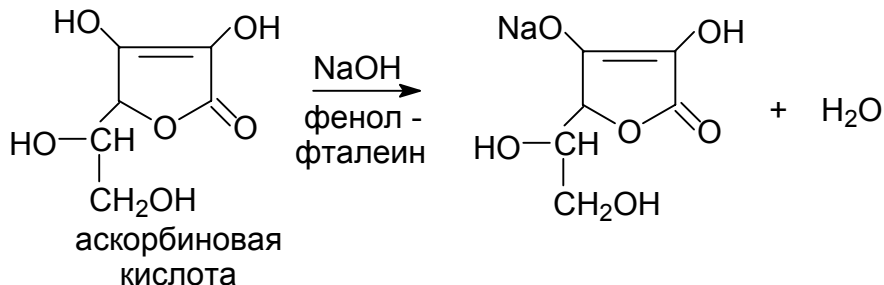
2. Какие методы исследования кислотно-основного характера можно использовать для енолов за счёт гидроксильной группы?

Ответ:

Обладая кислотными свойствами, енолы вступают в реакцию нейтрализации. При этом нерастворимые соединения при взаимодействии с едкими щелочами переходят в водорастворимую натриевую или калиевую соль:



Эта же реакция может быть положена в основу алкалиметрического метода количественного определения. Так можно определять содержание аскорбиновой кислоты, неодикумарина, фепромарона, нитрофарина и др.:

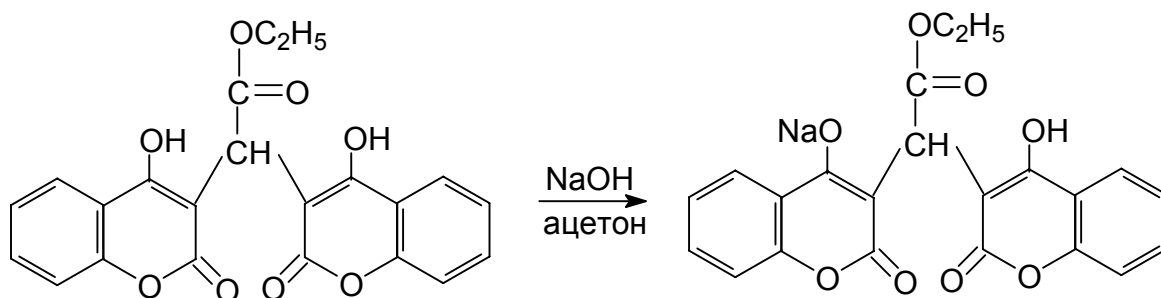


$$f = 1.$$

Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{NaOH}} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

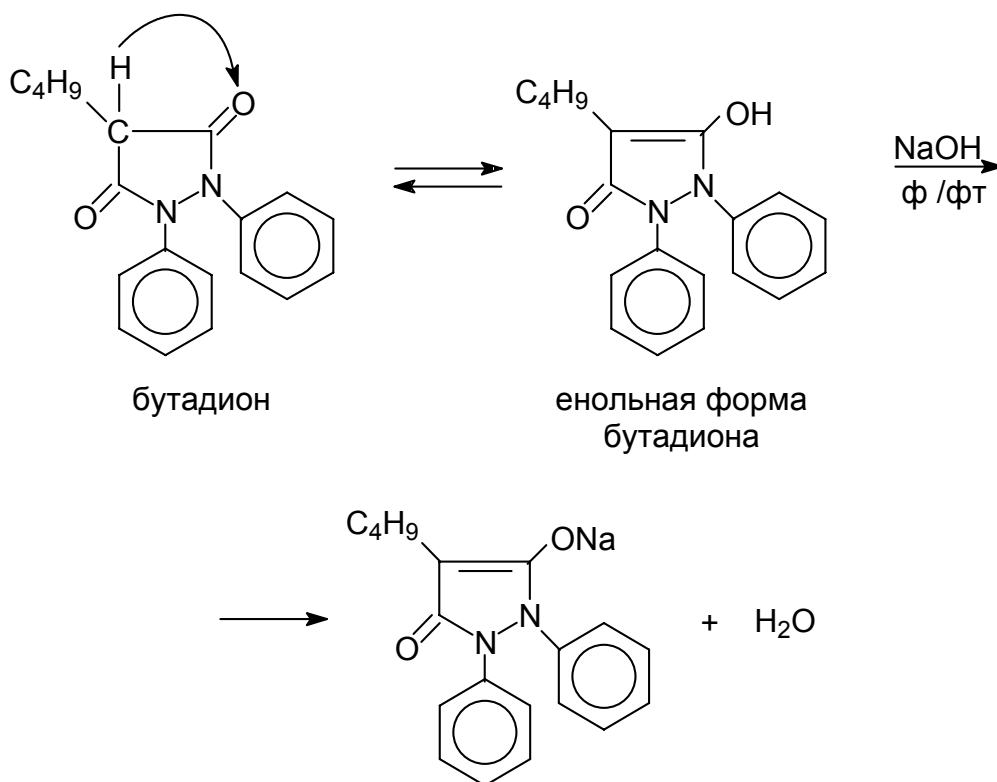
Количественное определение неодикумарина основано на кислотных свойствах его растворов в органических растворителях. Кислотные свойства проявляет одна из двух гидроксильных групп, имеющих в молекуле:



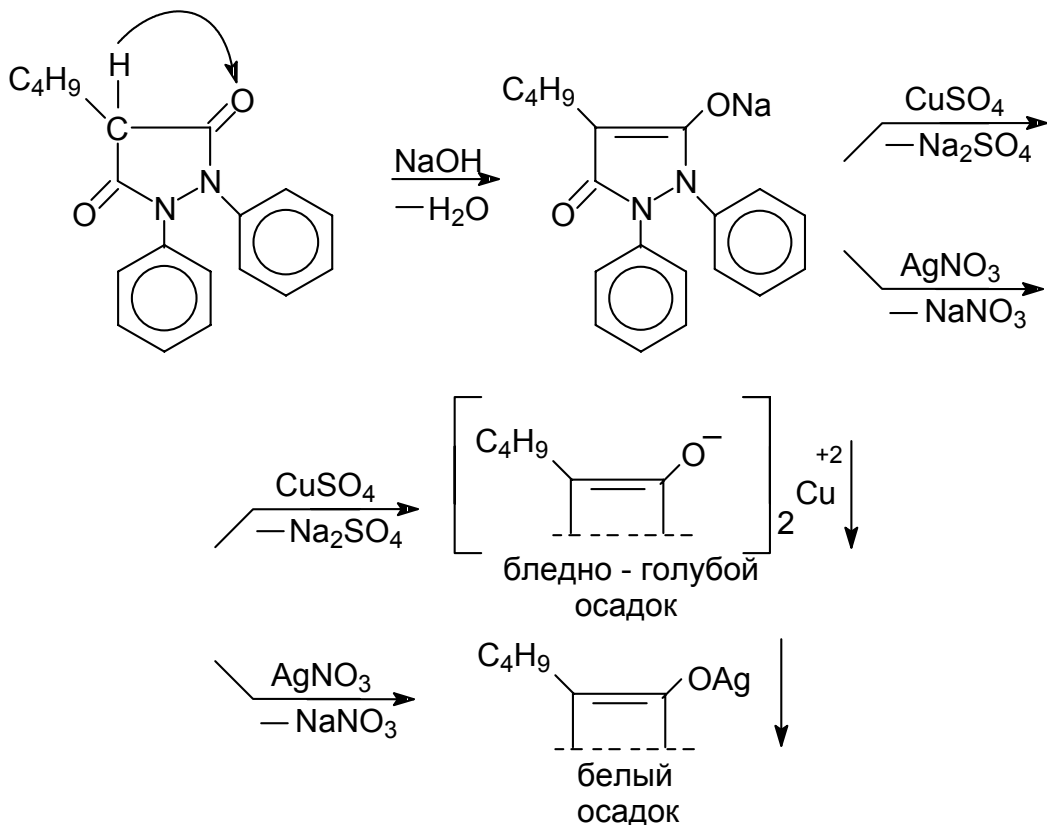
неодикумарин

Аналогичную методику титрования 0,1 м/л натрия гидроксида используют для определения фепромарона, применяя в качестве индикатора фенолфталеин (ф / фт).

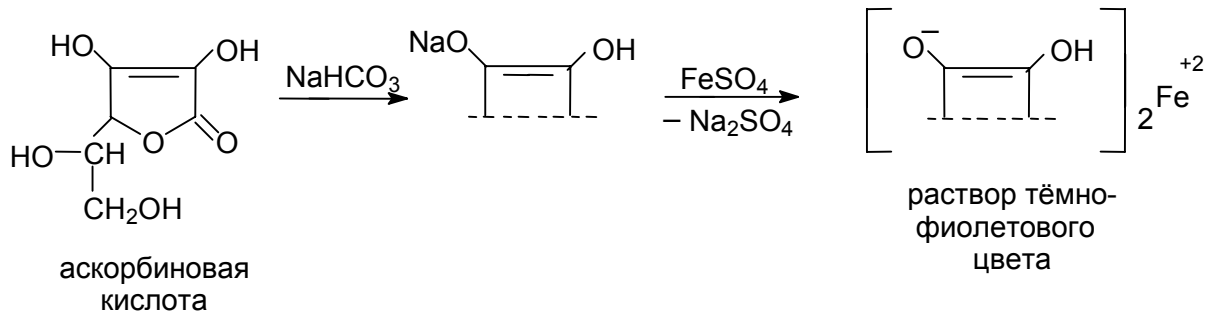
Аналогичный метод использования кислотных свойств енольной формы лежит в основе количественного определения бутадиона:



Кислотные свойства енолов обуславливают также реакции солеобразования с катионами некоторых металлов. Образующиеся соли характеризуются окраской осадков или растворов. В случае нерастворимых в воде енолов их переводят в водорастворимую натриевую (калиевую) соль путём нейтрализации раствором натрия (калия) гидроксида (без избытка) и далее проводят реакции обмена с меди (II) сульфатом, серебра нитратом, кобальта или ртути нитратом, свинца ацетатом и др.:



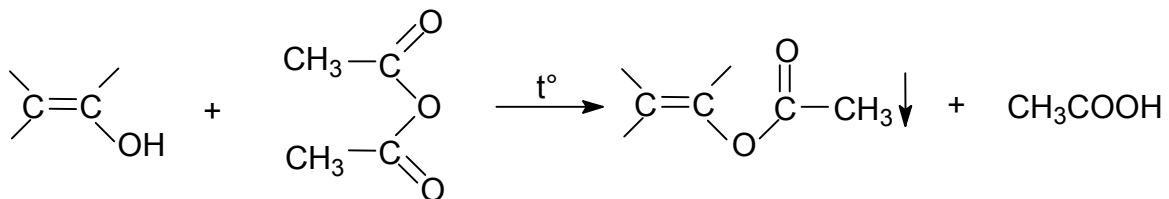
Аналогичная реакция протекает с аскорбиновой кислотой:



3. Какие методы исследования реализуются для енолов, как для соединений спиртового характера?

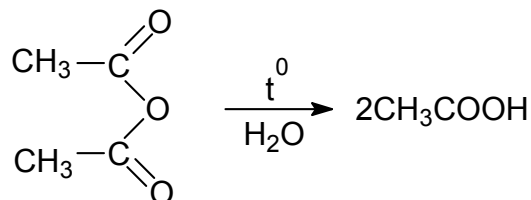
Ответ:

Енолы, как и спирты, способны образовывать простые и сложные эфиры. Реакция может быть использована как для идентификации, так и для количественного определения. В качестве ацетилирующего агента применяют уксусный ангидрид:

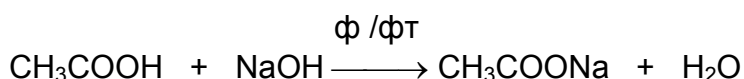


Образующийся ацетат выпадает в виде осадка с определённой температурой плавления.

В случае количественного определения вещество нагревают с точным избыточным количеством уксусного ангидрида в колбе с обратным холодильником в течение определённого времени. Затем добавляют воду, при этом избыток уксусного ангидрида разлагается при кипячении до уксусной кислоты:



Выделившуюся уксусную кислоту титруют 0,1 м/л раствором натрия гидроксида:



Параллельно ставят контрольный опыт с точно таким же количеством уксусного ангидрида, который разлагается до уксусной кислоты, титруемой затем 0,1 м/л раствором натрия гидроксида.

Фактор эквивалентности в случае одной ацетилируемой группы равен 1, в случае двух - 1/2 и т. д.

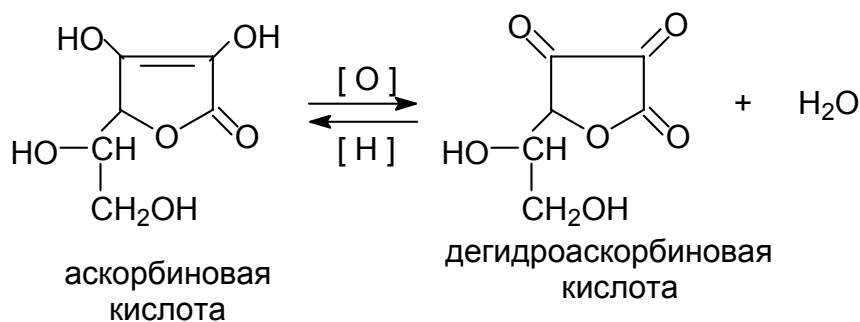
Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{NaOH}}^{\text{к. о.}} - V_{\text{NaOH}}^{\text{пр-т}}) \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

4. Какие методы исследования обусловлены восстановительными свойствами енолов?

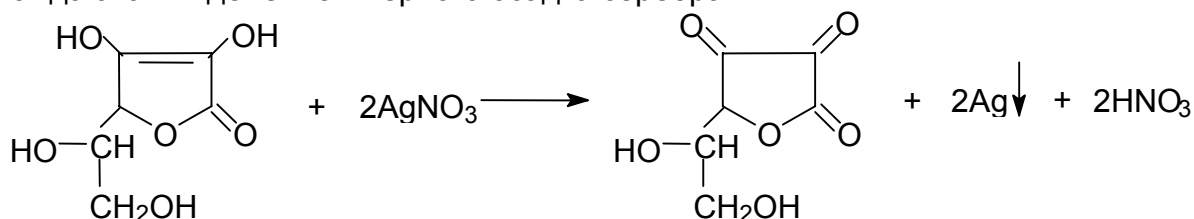
Ответ:

Енолы под действием различных окислителей способны подвергаться окислению. Наиболее часто этот процесс используется при анализе аскорбиновой кислоты:

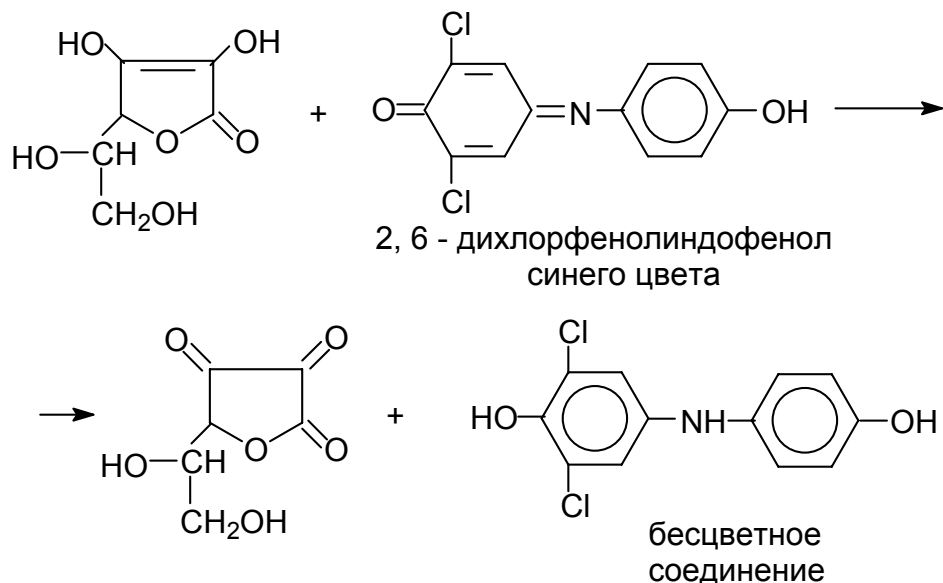


Большинство испытаний подлинности и способов количественного определения основаны на восстановительных свойствах аскорбиновой кислоты.

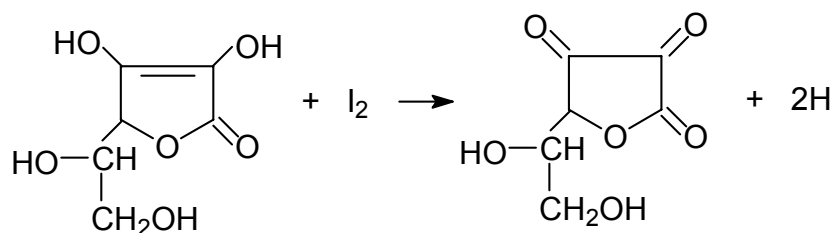
С серебра нитратом в нейтральной или слабокислой среде реакции сопровождаются выделением чёрного осадка серебра:



Происходит обесцвечивание хиноидных красителей, например, 2, 6 - дихлорфенолиндофенола (краска Тильманса):



Реакция взаимодействия с йодом лежит в основе количественного определения аскорбиновой кислоты. Метод заключается в прямом титровании точной массы вещества 0,1 мл раствором йода до появления жёлтой окраски, свойственной избытку йода (можно проверить качественной реакцией с крахмалом):

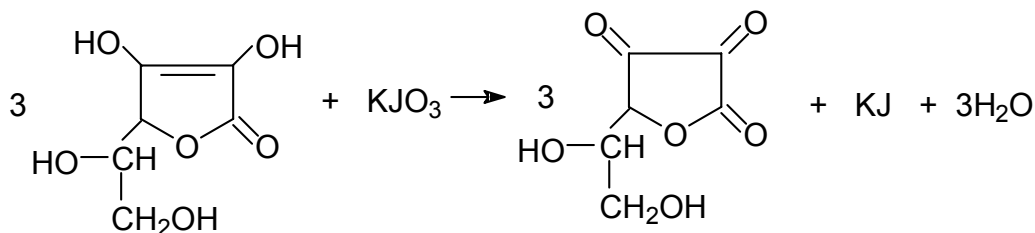


$$f = 1/2.$$

Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{I_2} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

Фармакопейным методом количественного определения аскорбиновой кислоты является йодатометрический, при котором в качестве титранта используется 0,1 мл раствор калия йодата. Титрование ведут в среде хлороводородной кислоты в присутствии калия йодида и крахмала до появления слабо-синего окрашивания:





I_2 + крахмал → соединения - включения синего цвета

$$f = 1/2$$

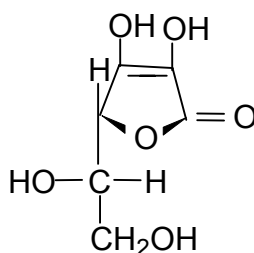
Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{KIO}_3} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

ПРИЛОЖЕНИЕ

Acidum ascorbinicum Кислота аскорбиновая

Vitaminum C
Витамин C
Acidum ascorbicum*



γ - Лактон 2, 3 - дегидро - L - гулоновой кислоты

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$

М. м. 176,13

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире, бензоле и хлороформе.

Подлинность. 0,05 г препарата растворяют в 2 мл воды и приливают 0,5 мл раствора серебра нитрата; выпадает темный осадок.

При прибавлении к раствору препарата (1 : 100) по каплям раствора 2, 6-дихлорфенолиндофенола синяя окраска последнего исчезает.

Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная масса) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. К 10 мл приготовленного раствора прибавляют 0,5 мл 1% раствора калия йодида, 2 мл раствора крахмала и 1 мл 2 м/л раствора хлороводородной кислоты и титруют 0,1 м/л раствором калия йодата до появления стойкого слабо-синего окрашивания.

1 мл 0,1 м/л раствора калия йодата соответствует 0,008806 г $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$, которой в препарате должно быть не менее 99,5%.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

* * *

При анализе сложных лекарственных форм для кислоты аскорбиновой могут быть предложены методы идентификации и количественного определения.

Реакция идентификации с железа (II) сульфатом. К раствору 0,05 г препарата в 2 мл воды прибавляют 0,1 г натрия гидрокарбоната и около 0,02 г железа (II) сульфата, встряхивают и оставляют стоять. Появляется темно-фиолетовое окрашивание (образование железа (II) аскорбината), исчезающее при добавлении 5 мл разведённой серной кислоты.

Йодиметрический метод количественного определения. Около 0,05 - 0,1 аскорбиновой кислоты (т. м.) растворяют в 10 - 15 мл воды, прибавляют 2 мл раствора крахмала и титруют 0,1 м/л раствором йода до синего окрашивания жидкости. Можно титровать раствором йода без индикатора до появления стойкого желтоватого окрашивания.

1 мл 0,1 м/л раствора йода соответствует 0,0088 г аскорбиновой кислоты.

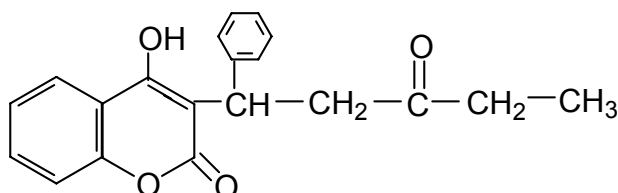
Алкалиметрический метод количественного определения. Около 0,05 - 0,1 г препарата растворяют в 10 - 15 мл воды и титруют 0,1 м/л раствором натрия гидроксида (индикатор - фенолфталеин).

1 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,0176 г аскорбиновой кислоты.

В литературе описаны йодхлорметрический, цериметрический методы количественного определения, титрование аскорбиновой кислоты раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия.

Phepromarolum Фепромарон

ФС - 42 -1664 - 81



3 - (α -фенил - β -пропионилэтил) - 4-гидроксикумарин

$C_{20}H_{18}O_4$

М. м. 322, 36

Описание. Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха.

Растворимость. Трудно растворим в ацетоне, мало растворим в изопропиловом и 96% этиловом спиртах, практически нерастворим в воде.

4-гидроксикумарин. Около 1 г препарата (точная масса) помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 100 мл воды, кипятят 3 мин, затем охлаждают и фильтруют. Осадок промывают 100 мл воды. Фильтрат и промывные воды объединяют и титруют из полумикробюретки 0,1 м/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор - фенолфталеин).

1 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01621 г 4 - гидроксикумарина, которого в препарате должно быть не более 0,5%.

Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная масса) помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл и растворяют в 25 мл нейтрализованного ацетона при осторожном нагревании на водяной бане. По охлаждении раствор титруют 0,1 м/л раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор - фенолфталеин).

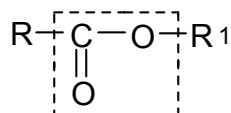
1 мл 1 м/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,03224 г $C_{20}H_{18}O_4$. Из полученного процентного содержания в препарате фепромарона вычитают процентное содержание 4-гидроксикумарина, умноженное на 1,988.

Содержание фепромарона в препарате должно быть не менее 99,0%.

Методы исследования соединений, содержащих сложноэфирную группу

Мотивационное введение

Сложноэфирная группа включает остаток кислоты и спирта (или фенола):



Сложноэфирную группу содержат лекарственные вещества, (производные салициловой кислоты (фенилсалицилат, кислота ацетилсалициловая); п - аминобензойной кислоты (анестезин, дикаин, новокаин); стероидных гормонов (дезоксикортикостерона ацетат, кортизона ацетат, эстрадиола дипропионат); производные тропана (атропина сульфат, тропацин, тропafen, кокаина гидрохлорид); хинуклидина (ацеклидин, оксилидин) и другие.

На основе химических свойств функциональной группы в анализе лекарственных веществ, её содержащих, используются следующие реакции:

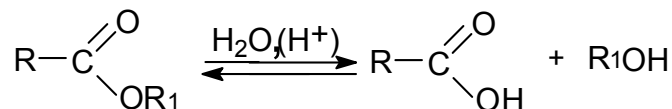
- гидролитическое разложение;
- образование окрашенных солей гидроксамовых кислот («гидроксамовая проба»).

Вопросы

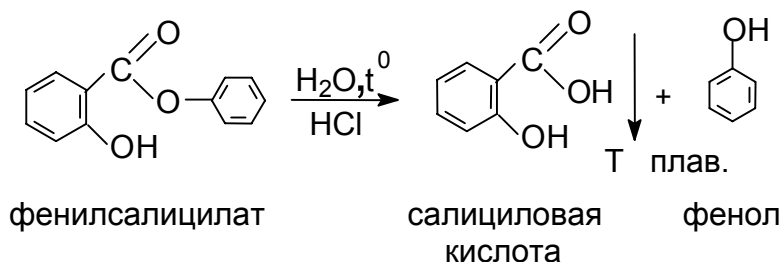
1. Каким образом реакции кислотного гидролиза могут быть использованы для идентификации соединений, содержащих сложноэфирную группу?

Ответ:

Кислотный гидролиз широко используется в анализе различных лекарственных веществ, содержащих сложноэфирную группу и протекает по схеме:

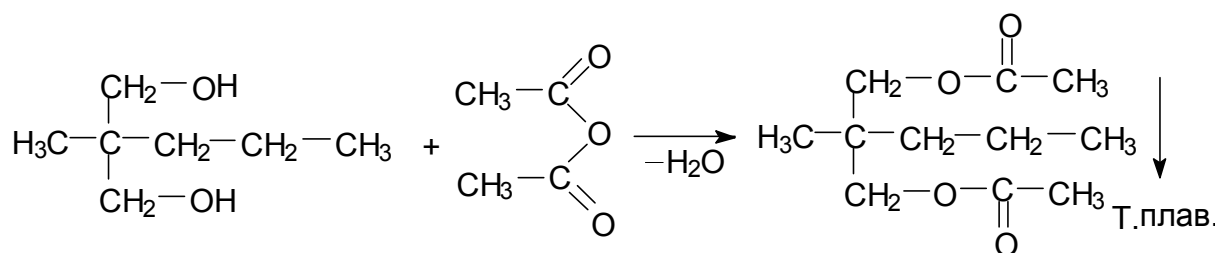
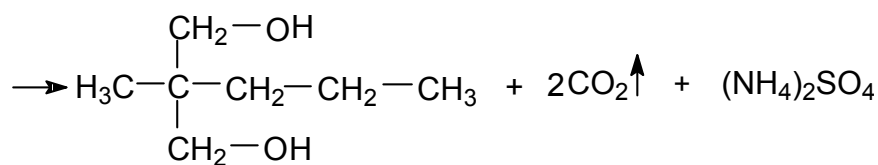
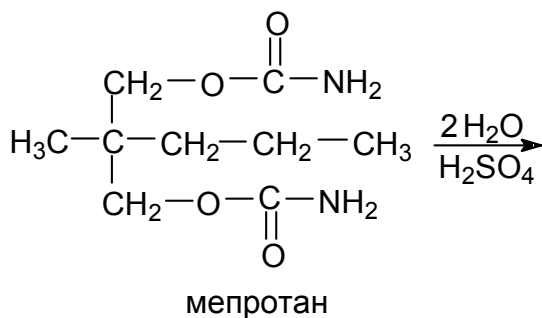
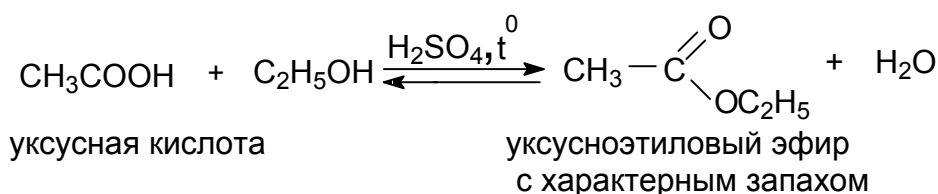
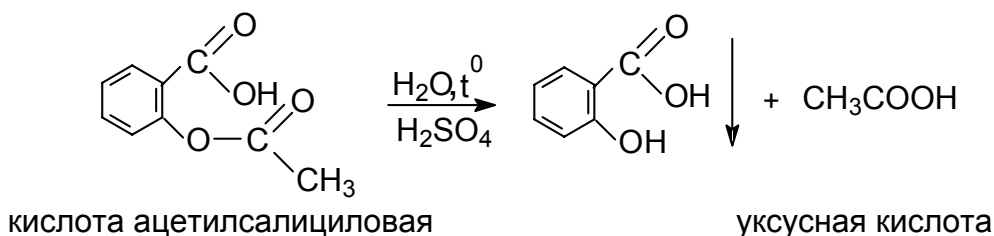


Гидролиз в присутствии кислоты применяется для идентификации сложных эфиров салициловой кислоты (кислоты ацетилсалициловой, метилсалицилата, фенилсалицилата). Образовавшиеся продукты гидролиза идентифицируют с помощью соответствующих реакций, органолептически (по запаху) или по температуре плавления. Например, при гидролитическом разложении фенилсалицилата в присутствии хлороводородной кислоты и при повышенной температуре образуется фенол, который обнаруживают по запаху, и салициловая кислота в виде осадка белого цвета, который отделяют, промывают и определяют температуру плавления:



Продукты гидролиза фенолсалицилата можно также обнаружить с помощью соответствующих цветных реакций.

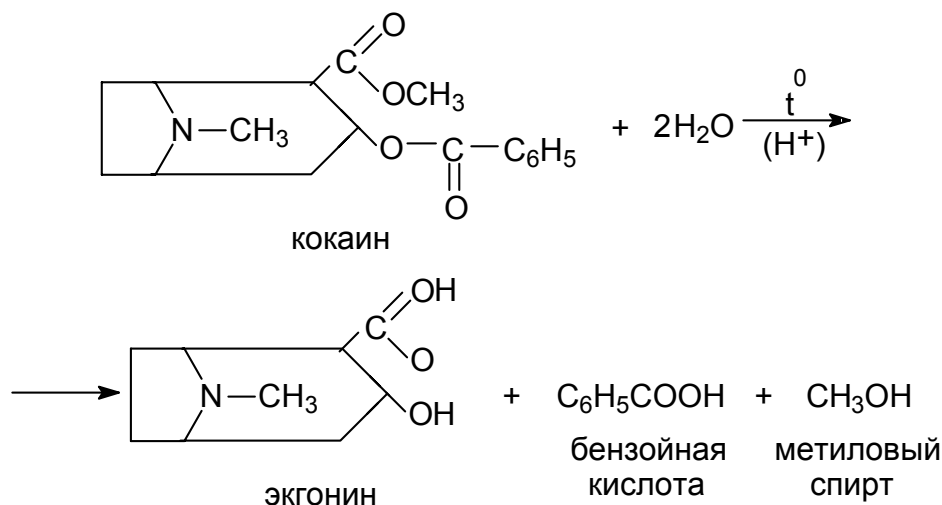
Иногда для идентификации сложных эфиров их вначале подвергают кислотному гидролизу, а затем осуществляют этерификацию образовавшейся органической кислоты спиртом (амилнитрит, кислота ацетилсалициловая) или, наоборот, выделившегося спирта - кислотой (мепротан).



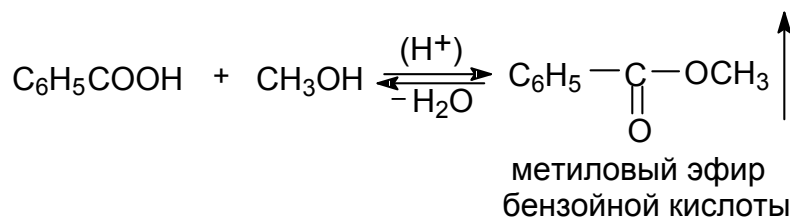
диуксусный эфир 2 - метил -
2 - пропилпропандиола - 1, 3

Возможен также вариант, когда образовавшиеся при гидролизе двойного эфира спирт и кислота взаимодействуют между собой с образованием сложного эфира. Полученные сложные эфиры обнаруживают по характерному запаху или по температуре плавления. Например, при гидролитическом разложении

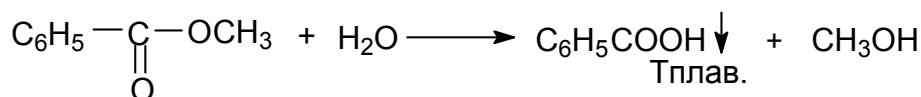
кокаина, который содержит две сложноэфирные группы, образуются гидроксикислота - эггонин, бензойная кислота и метиловый спирт:



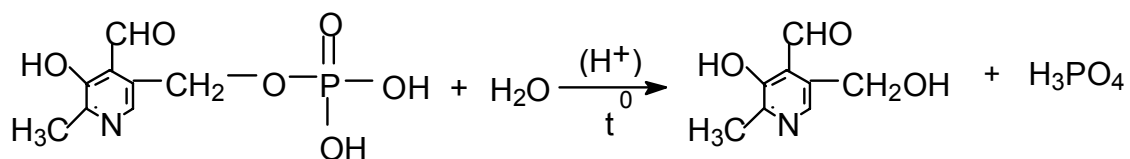
Бензойная кислота, вступая в реакцию этерификации с метиловым спиртом, образует сложный эфир, который определяют по запаху:



При стоянии полученный эфир подвергается гидролизу с образованием кристаллического осадка бензойной кислоты с определённой температурой плавления:

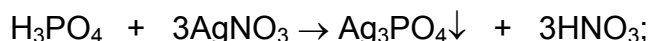


При кислотном гидролизе пиридоксальфосфата образуется фосфорная кислота и соответствующий спирт:

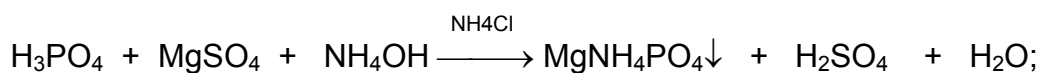


Фосфорную кислоту идентифицируют:

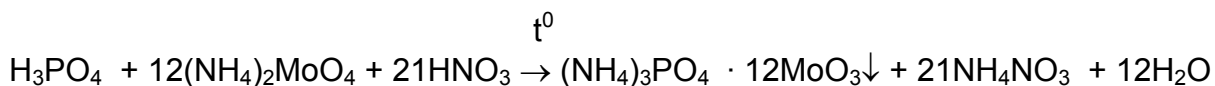
- с серебра нитратом по образованию жёлтого осадка серебра фосфата:



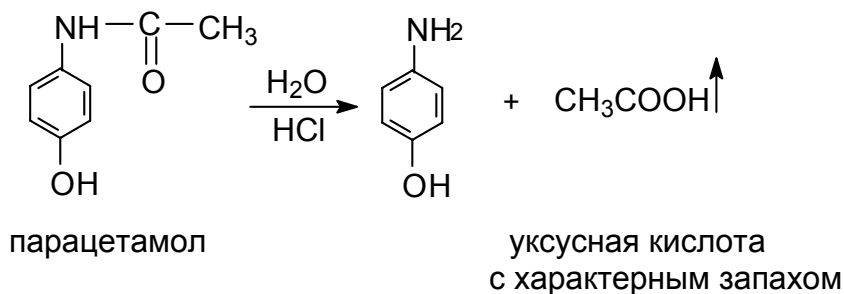
- с магниальной смесью по образованию белого осадка двойной соли - магния-аммония фосфата:



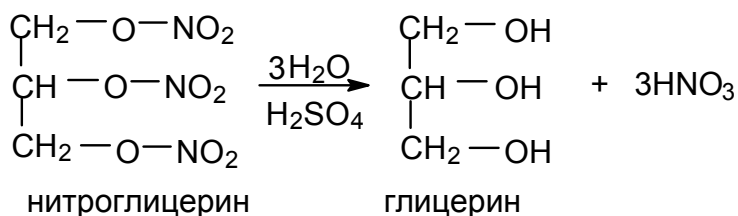
- с аммония молибдатом в азотнокислой среде по образованию жёлтого кристаллического осадка.



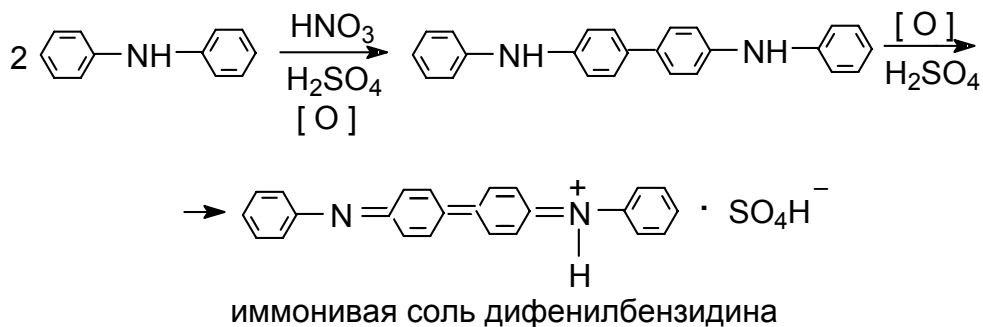
ГФ X рекомендует методики испытания подлинности, основанные на гидролизе ацетильных производных (фенацетин, парацетамол, ацетилхолина хлорид), сопровождающемся выделением уксусной кислоты, которую обнаруживают по запаху:



Сложные эфиры азотной кислоты (нитроглицерин, нитранол, эринит) образуют при кислотном гидролизе нитраты, которые затем обнаруживают, используя в качестве реактива дифениламин:



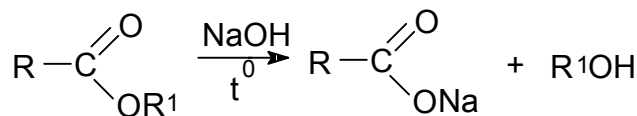
В присутствии нитратов дифениламин окисляется с образованием иммониевой соли дифенилбензидина, которая имеет голубую краску:



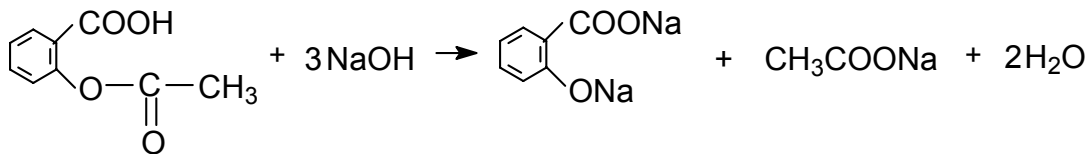
2. Каким образом реакции щелочного гидролиза могут быть использованы для идентификации различных лекарственных веществ, содержащих сложноэфирную группу?

Ответ:

Щелочной гидролиз также используется в анализе лекарственных веществ, имеющих сложноэфирную группу и протекает по схеме:

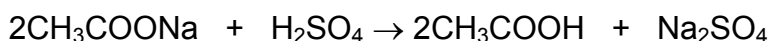
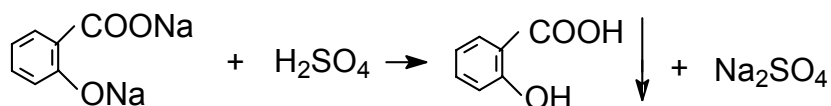


Для идентификации сложных эфиров салициловой кислоты (кислота ацетилсалициловая, метилсалицилат, фенолсалицилат), кроме кислотного гидролиза, можно применять и гидролиз в присутствии щелочи:

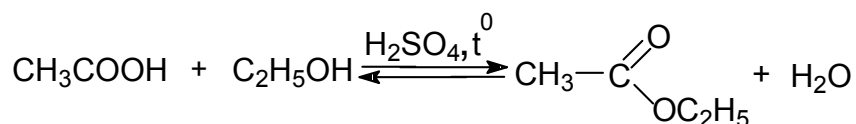


кислота ацетилсалициловая

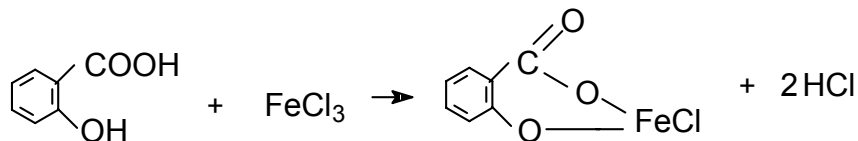
Гидролизат подкисляют разведённой серной кислотой и наблюдают образование белого кристаллического осадка салициловой кислоты:



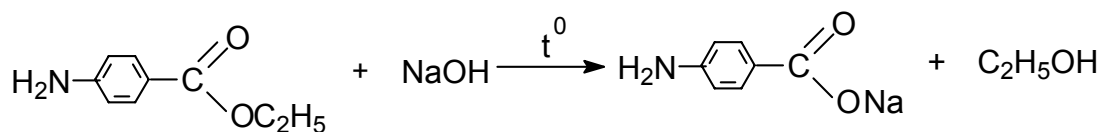
К фильтрату, содержащему уксусную кислоту, прибавляют этиловый спирт и концентрированную серную кислоту - образуется уксусноэтиловый эфир, имеющий характерный запах:



Салициловую кислоту, содержащуюся в осадке, идентифицируют с помощью железа (III) хлорида по образованию сине-фиолетового окрашивания, исчезающего от прибавления небольшого количества хлороводородной кислоты и сохраняющегося в присутствии уксусной кислоты:



По продуктам щелочного гидролиза также можно различить производные п-аминобензойной кислоты (анестезин, новокаин, дикаин). Например, для установления подлинности анестезина используется реакция омыления препарата в растворе натрия гидроксида:

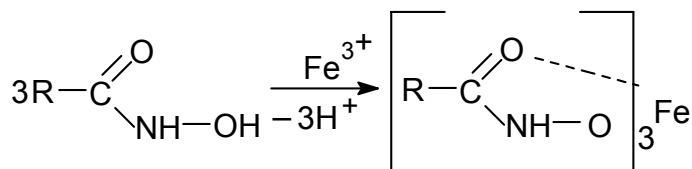
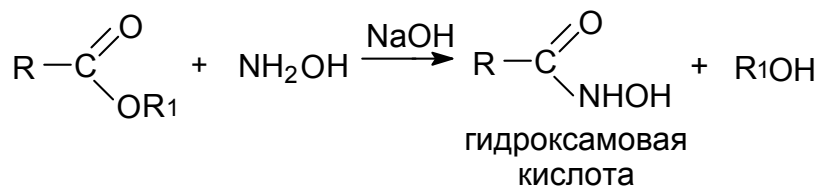


Выделившийся этиловый спирт можно затем обнаружить по реакции образования йодоформа. Новокаин и дикаин также образуют продукты омыления, однако йодоформная проба в этих случаях отрицательная.

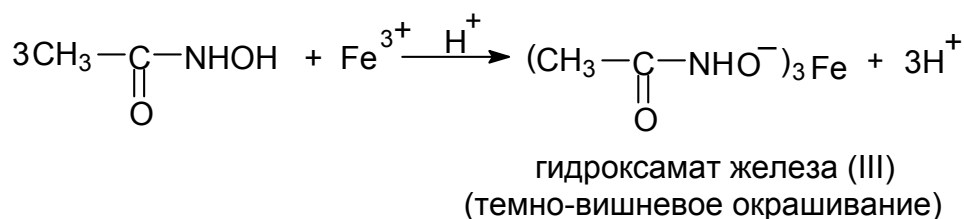
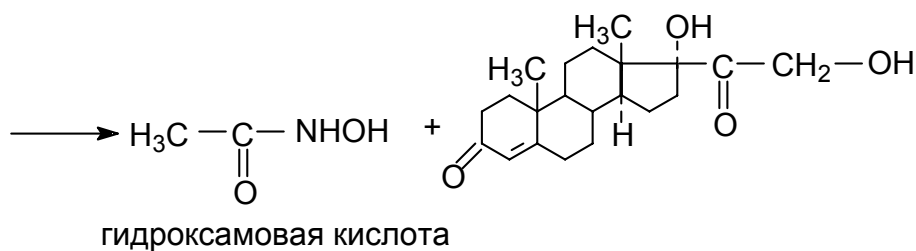
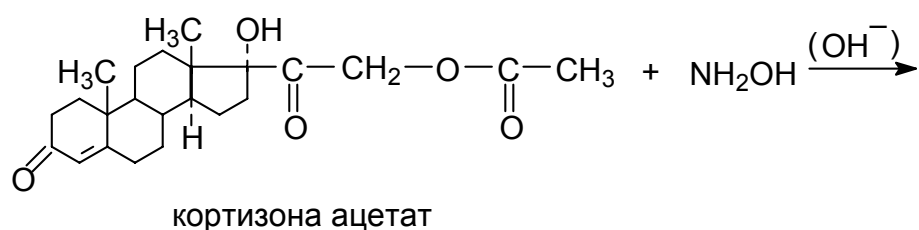
3. На чём основана гидроксамовая реакция и как она может быть использована для идентификации и количественного анализа лекарственных веществ, содержащих сложноэфирную группу?

Ответ:

Гидроксамовая реакция основана на взаимодействии сложных эфиров с гидроксиламином в щелочной среде с образованием гидроксамовых кислот, которые с ионами Fe^{3+} и Cu^{2+} в кислой среде образуют окрашенные комплексные соли - гидроксаматы.



Реакция является фармакопейной для ацеклидина, оксилидина, кортизона ацетата:

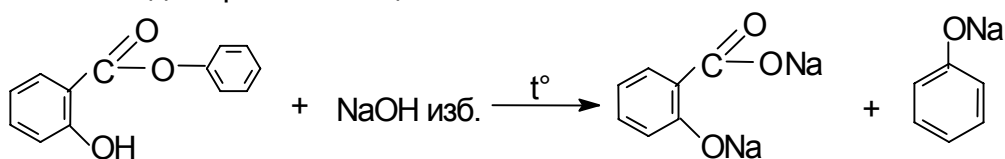


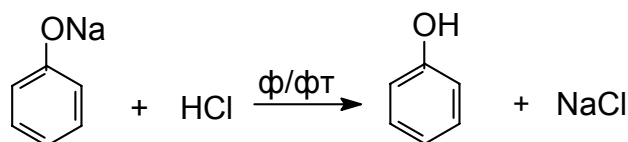
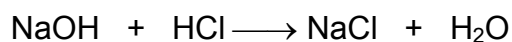
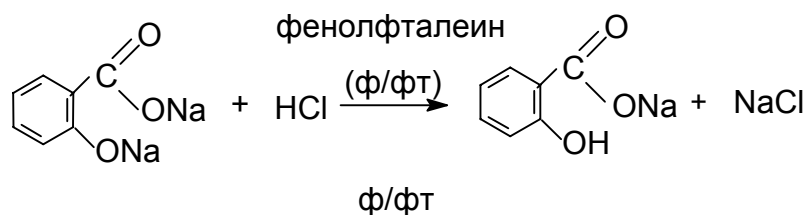
Гидроксамовую реакцию можно использовать для фотоэлектроколориметрического и спектрофотометрического методов количественного определения.

4. В основе какого метода количественного определения сложных эфиров лежит реакция щелочного гидролиза?

Ответ:

Реакция щелочного гидролиза лежит в основе алкалиметрического метода количественного определения лекарственных веществ, содержащих сложноэфирную группу (способ обратного титрования). Процесс проводят в присутствии избытка титрованного раствора натрия гидроксида, который далее оттитровывают кислотой. Параллельно проводят контрольный опыт. Метод является фармакопейным для фенолсалицилата.





$$f = 1.$$

Расчётная формула обратного титрования:

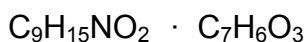
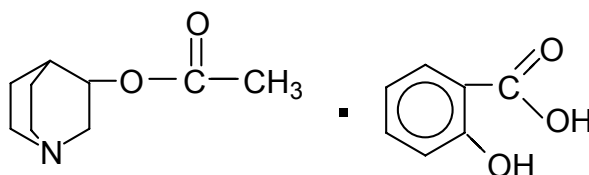
$$W\% = \frac{(V_{\text{NaOH}} \times k - V_{\text{HCl}} \times k) \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

Расчётная формула с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{HCl}}^{\text{к.о.}} - V_{\text{HCl}}^{\text{пр-т}}) \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

ПРИЛОЖЕНИЕ

Aceclidinum Ацеклидин



М. м. 307, 35

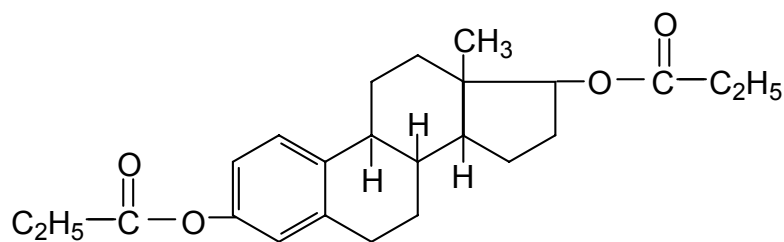
Описание. Белый кристаллический порошок.

Растворимость. Легко растворим в воде, растворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире.

Подлинность. 0,2 г препарата помещают в маленькую делительную воронку, растворяют в 1 мл разв. серной кислоты и выпавший осадок извлекают эфиром (3 раза по 5 мл). Водный слой переносят в пробирку, прибавляют 1 мл щелочного раствора гидроксилamina, встряхивают и оставляют на 5 мин, прибавляют 1 мл разведенной хлороводородной кислоты и 0,5 мл 10% раствора железа (III) хлорида в 0,1 мл растворе хлороводородной кислоты, появляется красно-бурое окрашивание.

Oestradioli dipronionas
Эстрадиола дипропионат

ФС 42 - 1661 - 81



$C_{24}H_{32}O_4$

М. м. 384, 52

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха.

Растворимость. Легко растворим в хлороформе, трудно растворим в 95% спирте, трудно и медленно растворим в растительных маслах, практически нерастворим в воде.

Подлинность. 0,2 г препарата кипятят с 10 мл 10% спиртового раствора калия гидроксида с обратным холодильником в течение 40 мин. После охлаждения к раствору прибавляют 15 мл разведённой хлороводородной кислоты и оставляют смесь на 2 часа до полного выделения эстрадиола. Осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат при 100 - 105°C. Температура плавления выделенного эстрадиола 173 - 179°C.

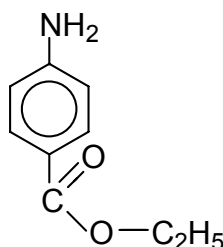
Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная масса) помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют точно 25 мл 0,1 м/л спиртового раствора калия гидроксида и кипятят с обратным холодильником в течение часа. Холодильник промывают 25 мл воды. Полученный раствор охлаждают и титруют 0,1 м/л раствором хлороводородной кислоты (индикатор - фенолфталеин).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 м/л спиртового раствора калия гидроксида соответствует 0,01923 г $C_{24}H_{32}O_4$, которого в препарате должно быть не менее 98,0% и не более 101,0%

Хранение. **Список Б.** В сухом, защищенном от света месте.

Anaesthesinum
Анестезин



Этиловый эфир п - аминобензойной кислоты

$C_9H_{11}NO_2$

М. м. 165, 19

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Вызывает на языке чувство онемения.

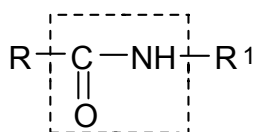
Растворимость. Легко растворим в хлороформе, эфире, спирте, трудно растворим в жирных маслах и разведённой хлороводородной кислоте, практически нерастворим в воде.

Подлинность. 0,05 г препарата нагревают с 5 мл раствора натрия гидроксида и приливают 0,1 мл раствор йода до исчезающего жёлтого окрашивания, при этом появляется запах йодоформа.

Методы исследования соединений, содержащих амидную группу

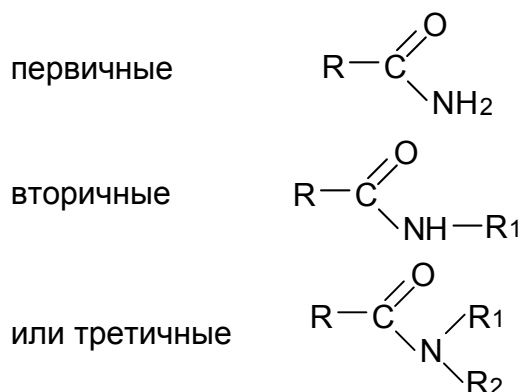
Мотивационное введение

Амидная группа включает остаток кислоты и амина (ароматического или алифатического):



Соединения, содержащие амидную группу, можно рассматривать, с одной стороны, как ацилированный аммиак или амин, с другой - как кислоту, гидроксил карбоксильной группы которой замещён на аминогруппу.

Амиды могут быть:



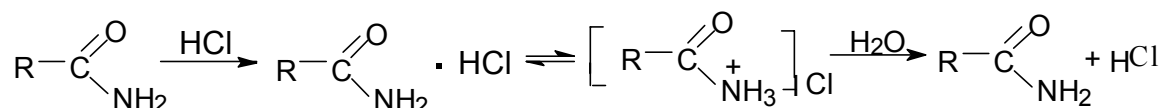
Амидную группу содержат лекарственные вещества, производные салициловой кислоты (салициламид, оксафенамид), п - аминофенола (парацетамол, фенацетин), анилиды аминокарбоновых кислот (ксикаин, тримекаин), производные никотиновой кислоты (никотинамид, никодин, диэтиламид никотиновой кислоты) и др.

Вопросы

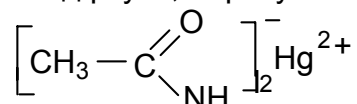
1. Объясните химические свойства амидов и укажите реакции, в которые они вступают.

Ответ:

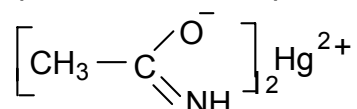
Амиды представляют собой нейтральные вещества, так как основные свойства аммиака ослаблены замещением в нем атома водорода кислотным остатком. Поэтому аминогруппа в амидах с трудом образует аммониевый катион; с сильными минеральными кислотами в неводной среде образует соли, мгновенно гидролизующиеся при взаимодействии с водой с образованием исходного амида:



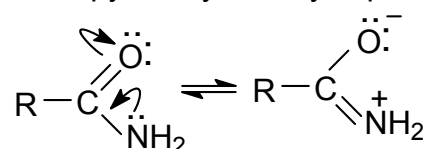
Амиды обладают также слабокислым характером. Водород аминогруппы амида легче, чем в аммиаке и в аминах, замещается на металл. Например, ацетамид легко растворяет оксид ртути, образуя соединение:



Возможно, что при этом происходит изомеризация амида



Таким образом, в амидной группе существует $p - \pi$ -сопряжение:



На основе химических свойств амидной группы в анализе содержащих её лекарственных веществ используются следующие реакции:

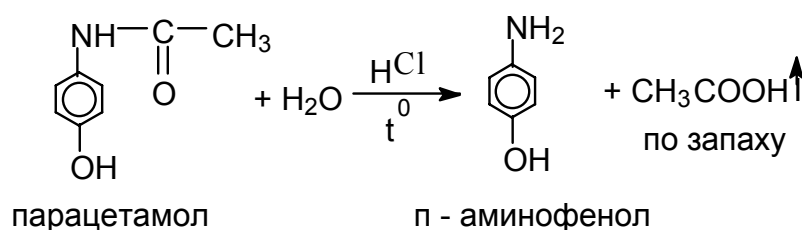
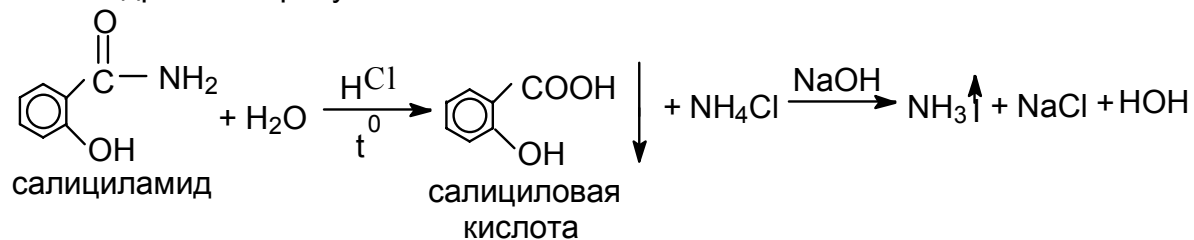
- реакция гидролиза;
- гидроксамовая реакция;
- реакция отличия N-незамещенных амидов алифатических кислот от соответствующих ароматических кислот;
- ксантогидрольная реакция.

2. Каким образом реакции гидролиза в присутствии кислоты или щелочи могут использоваться для идентификации лекарственных веществ, содержащих амидную группу?

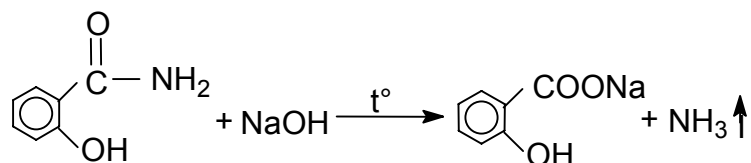
Ответ:

При кипячении с минеральными кислотами или щелочами происходит гидролиз с образованием карбоновых кислот и аммиака или амина, которые идентифицируют известными реакциями. Если образовавшийся амин летуч, то его определяют по запаху или с помощью лакмусовой бумажки.

1. Гидролиз в присутствии кислоты:



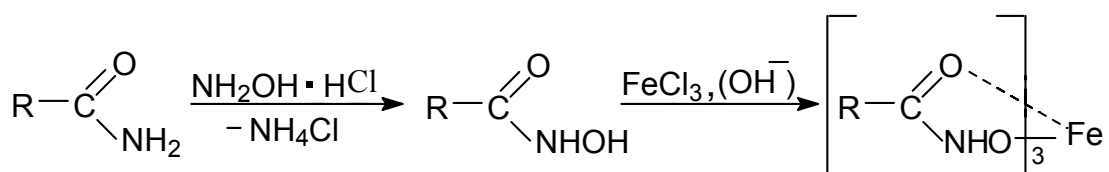
2. Гидролиз в присутствии щелочи:



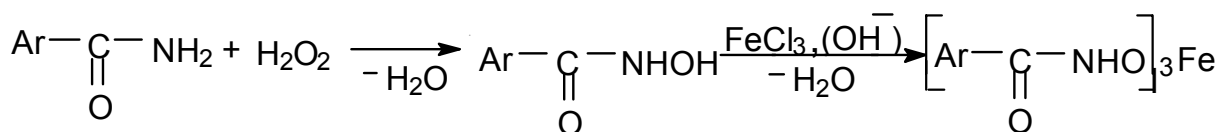
3. В чём заключается реакция образования гидроксаматов (гидроксамовая проба) и в чём заключается различие её протекания для алифатических и ароматических амидов?

Ответ:

Алифатические амиды превращаются в гидроксамовые кислоты при обработке гидроксиламином в водном или спиртовом растворе, ароматические амины в этих условиях реагируют с трудом:



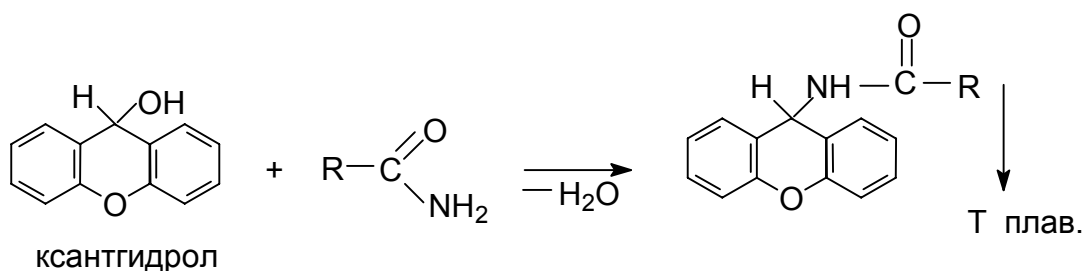
Ароматические амиды в отличие от алифатических образуют гидроксамовые кислоты при действии пероксида водорода:



4. В чём заключается ксантгидрольная реакция, в которую вступают амиды?

Ответ:

Амиды в уксуснокислой среде конденсируются с ксантгидролом с образованием N - ксантильных производных, определяемых по температуре плавления:

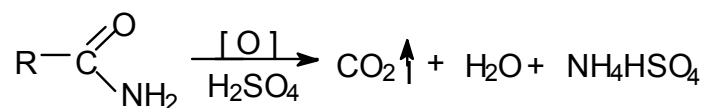


5. Какой метод количественного определения используется для анализа лекарственных веществ, содержащих амидную группу? Укажите недостатки и способ его преодоления.

Ответ:

Фармакопейным методом определения азота в органических соединениях является метод Кьельдаля. Он основан на сочетании минерализации органического вещества с последующим применением кислотно-основного титрования. Применяют метод Кьельдаля для количественного анализа азотсодержащих органических веществ, а также лекарственных средств, содержащих амидный и

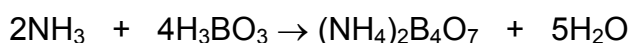
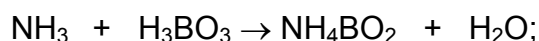
гетероциклический азот. Метод включает несколько последовательно выполняемых стадий. Вначале осуществляют минерализацию образца нагреванием с концентрированной кислотой серной в колбе Кьельдаля:



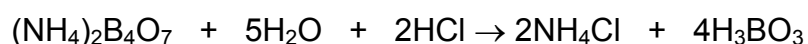
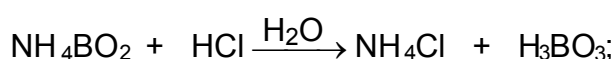
Затем действуют на аммония гидросульфат натрия гидроксидом и выделяющийся аммиак отгоняют с водяным паром в приёмник, содержащий раствор борной кислоты:



Так как борная кислота реагирует с аммиаком с образованием солей метаборной и тетраборной кислот, то в приёмнике получают метаборат и тетраборат аммония:



Далее собранный отгон, содержащий весь образовавшийся аммиак в виде аммония мета- и тетрабората, титруют раствором хлороводородной кислоты:



Параллельно проводят контрольный опыт. Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{(V_{\text{HCl}}^{\text{пр-т}} - V_{\text{HCl}}^{\text{к.о.}}) \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

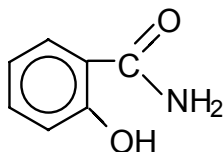
ГФ Х рекомендует метод Кьельдаля для количественного определения оксафенамида.

Самый существенный недостаток этого метода - его трудоёмкость. Поэтому для определения некоторых лекарственных веществ, содержащих легкогидролизирующуюся в щелочной среде амидную группу (салициламид, диэтиламид никотиновой кислоты, салюзид растворимый, прозерин), используют упрощённый вариант метода Кьельдаля, исключая стадию минерализации. Методика определения сводится к разрушению препарата 30% раствором натрия гидроксида в колбе Кьельдаля и отгонке выделяющегося аммиака (или диалкиламина) в приёмник и далее действуют по вышеуказанной схеме.

Упрощённый вариант метода Кьельдаля ГФ рекомендует для количественного анализа салициламида, диэтиламида никотиновой кислоты.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Salicylamidum Салициламид



C₇H₇NO₂

М. м. 137, 14

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха. При нагревании возгоняется.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, растворим в 95% спирте, мало растворим в хлороформе.

Подлинность. К 0,05 г препарата прибавляют 5 мл 30% раствора натрия гидроксида и кипятят 1 мин; выделяется аммиак, обнаруживающийся по запаху и по посинению влажной красной лакмусовой бумажки.

Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная масса) заворачивают в пакетик из фильтровальной бумаги и помещают в колбу Кьельдаля. Колбу присоединяют к прибору для определения азота, прибавляют 40 мл 30% раствора натрия гидроксида и отгоняют аммиак в приемник, содержащий 15 мл раствора борной кислоты. Собирают 2 отгона (400 и 200 мл), которые титруют 0,1 м/л раствором хлороводородной кислоты по смешанному индикатору (смесь метилового красного и метилового синего в соотношении 2:1).

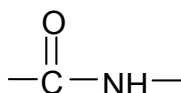
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 м/л раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,01371 г C₇H₇NO₂, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

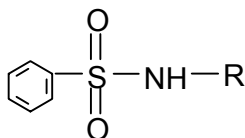
Методы исследования соединений, содержащих имидную группу и сульфамидную группы

Мотивационное введение

Имидная группа входит в структуру производных пиримидин - 2, 4, 6 - триона - барбитуратов (барбитал, фенобарбитал, барбамил, бензонал), пиримидин - 2, 4 - диона (метилурацил, фторурацил, фторафур), ксантина (теобромин), 5 - нитрофурана (фурадонин):



Сульфамидная группа входит в структуру бензолсульфониламидов и их производных (сульфацил - натрий, норсульфазол, фталазол, бактрим), производных амида хлорбензолсульфоновой кислоты (фуросемид, дихлотиазид), замещённых сульфонилмочевины (бутамид, глибенкламид):

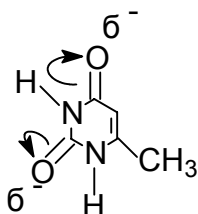


Вопросы

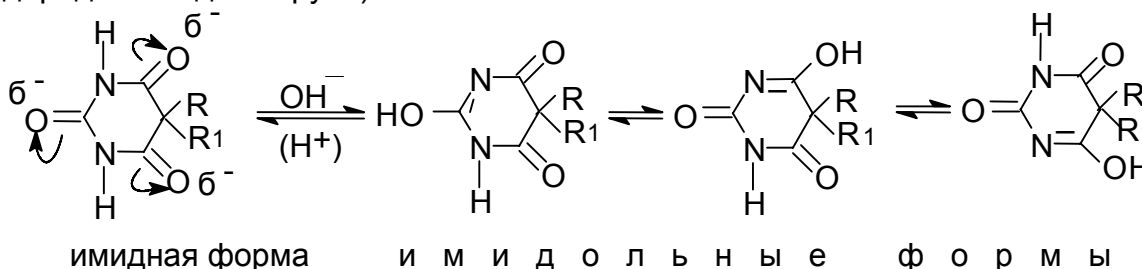
1. Объясните особенности химических свойств веществ, содержащих имидную и сульфамидную группы на основе электронного строения.

Ответ:

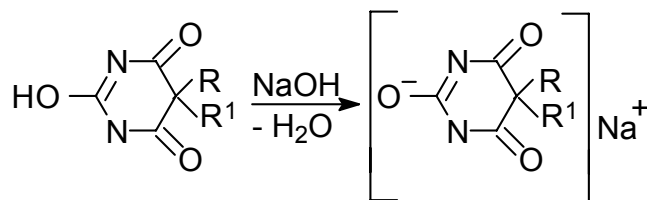
Лекарственные вещества, содержащие имидную группу, обладают слабыми NH - кислотными свойствами, т. к. электронная плотность с атома азота смещена к атомам кислорода карбонильных групп, вследствие чего водород при нём приобретает подвижность:



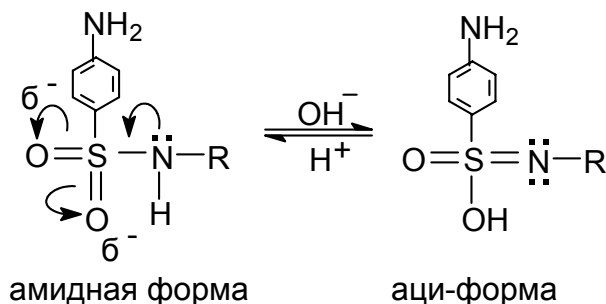
Структура молекул обуславливает особенности химических свойств барбитуратов. Производные барбитуровой кислоты ввиду наличия двух заместителей в положении 5 способны проявлять имидо-имидольную таутомерию (за счёт водородов имидных групп):



Имидольная или аци-форма обуславливает кислотный характер производных барбитуровой кислоты. В присутствии гидроксид-ионов они диссоциируют как кислоты и образуют соли с катионами металлов:



Лекарственные вещества, содержащие сульфамидную группу, также являются слабыми NH-кислотами, что обусловлено электроакцепторными свойствами сульфогруппы и связанным с этим перераспределением электронной плотности. Поэтому сульфамиды могут существовать в виде двух таутомерных форм:



В анализе лекарственных веществ, содержащих имидную и сульфамидную функциональные группы, используются реакции, в основе которых лежат кислотные свойства этих препаратов.

2. В чём заключаются реакции взаимодействия лекарственных веществ, содержащих имидную и сульфамидную группы, с ионами тяжелых металлов, и каким образом эти реакции могут использоваться для идентификации?

Ответ:

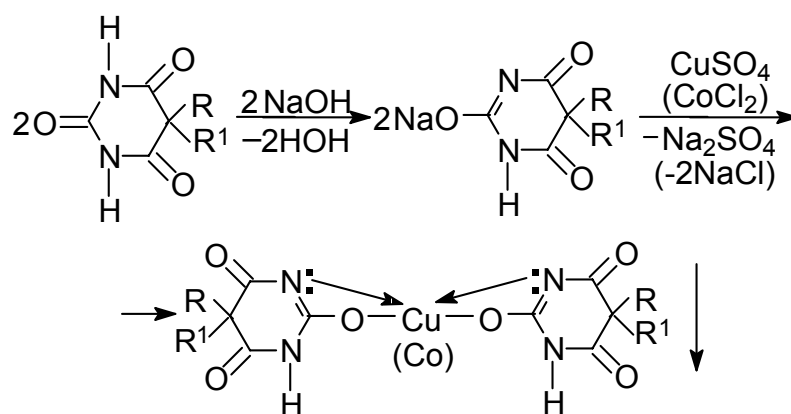
При взаимодействии соединений, содержащих имидную и сульфамидную группы, с ионами тяжелых металлов образуются, как правило, труднорастворимые комплексные соли. Эти реакции являются фармакопейными, широко используются во внутриаптечном контроле лекарственных форм, содержащих барбитураты и сульфаниламиды. В качестве ионов тяжелых металлов можно использовать ионы меди (II), кобальта (II), серебра. Различная окраска медных солей позволяет дифференцировать барбитураты и сульфаниламиды по окраске осадка (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Реакция барбитуратов и их натриевых солей с раствором меди (II) сульфата

Название лекарственного вещества	Результат реакции
Барбитал, барбитал-натрий	Синее окрашивание, затем выпадает осадок красно-сиреневого цвета
Фенобарбитал	Осадок бледно-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии
Бензонал	Серо-голубой осадок
Барбамил	Осадок розовато-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии
Этаминал-натрий	Осадок голубого цвета
Гексенал	Голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, затем выпадает белый осадок
Тиопентал-натрий	Желто-зелёное окрашивание со взвешенным осадком

При выполнении реакции кислотные формы предварительно растворяют в растворе натрия гидроксида (не должно быть избытка, так как впоследствии могут образовываться осадки гидроксидов металлов), а затем прибавляют раствор соответствующего реактива; солевые формы растворяют в воде:

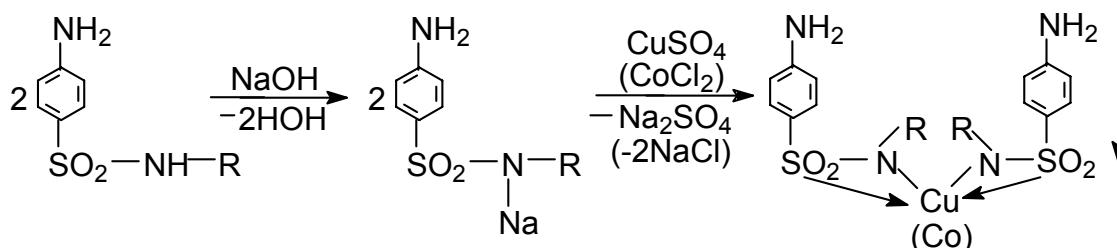


Все барбитураты и их натриевые соли образуют с ионам кобальта комплексные соединения, окрашенные в сине-фиолетовый цвет.

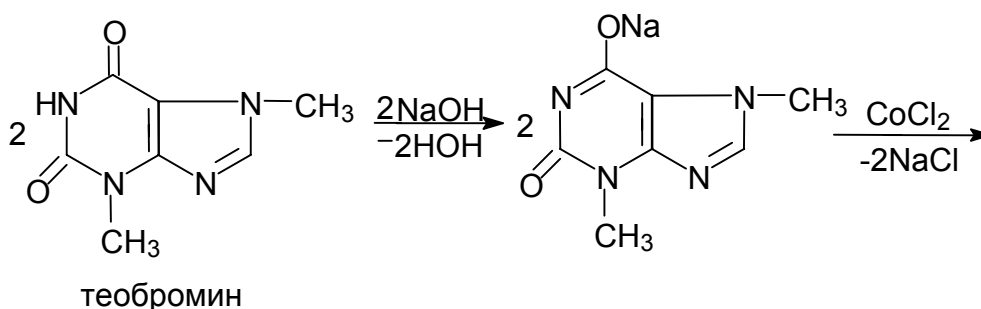
Таблица 2

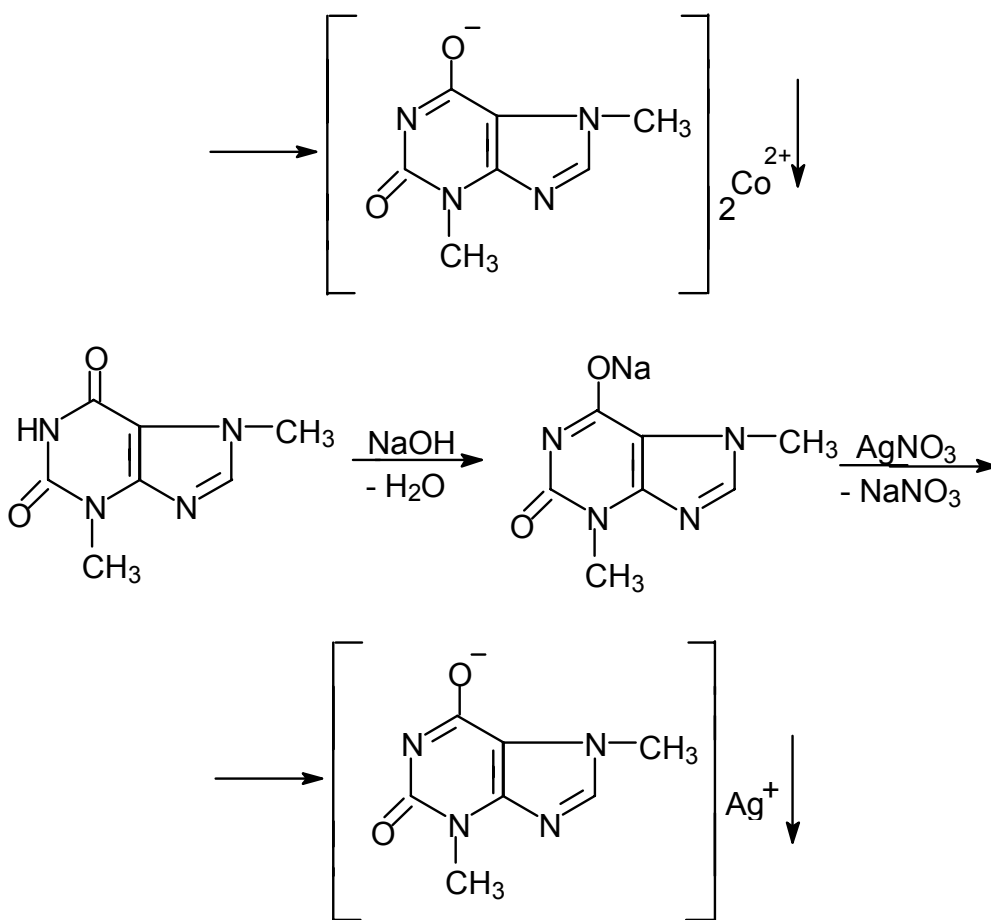
Реакция сульфаниламидов и их натриевых солей с раствором меди (II) сульфата

Название лекарственного вещества	Результат реакции
Стрептоцид	Раствор голубого цвета
Сульфацил-натрий	Осадок голубовато-зелёного цвета, не изменяющийся при стоянии
Норсульфазол	Осадок грязно-фиолетового цвета
Сульфадимезин	Осадок желтовато-зелёного цвета, переходящего в коричневый
Этазол	Осадок травянисто-зелёного цвета, переходящего в чёрный
Сульфадиметоксин	Аморфный осадок грязно-желтого цвета с зеленым оттенком
Сульфален	Осадок грязно-зелёного цвета, переходящего в зеленовато-голубой
Салазопиридазин	Осадок зелёного цвета
Фтазин	Осадок зеленовато-голубого цвета



Реакции с солями кобальта и серебра рекомендованы ГФ X для идентификации теобромина, теофиллина и для отличия их от кофеина. Теобромин, содержащий имидную группу, с кобальта хлоридом дает быстро исчезающее фиолетовое окрашивание, затем осадок серовато-голубого цвета; с серебра нитратом образует густую желатиноподобную массу, которая разжижается при нагревании и снова застывает при охлаждении:

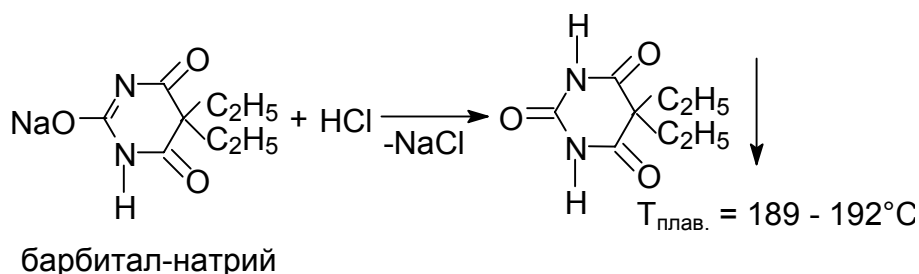




3. Для каких лекарственных веществ характерна реакция вытеснения кислотной формы и как она может быть использована в качественном анализе?

Ответ:

Реакция вытеснения кислотной формы основана на вытеснении слабой органической кислоты из её соли. Используется в фарманализе для идентификации натриевых солей барбитуратов (барбитал-натрий, этаминал-натрий, гексенал). Выделяющиеся органические кислоты отделяют, высушивают и определяют их температуру плавления:



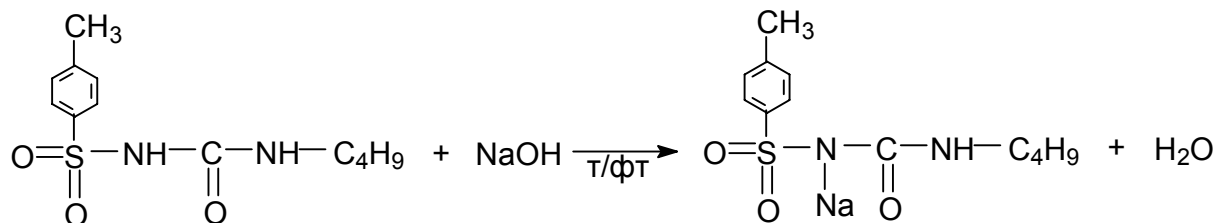
Эта же реакция может быть положена в основу ацидиметрического метода количественного определения.

4. В чём заключается алкалиметрический метод количественного определения лекарственных веществ, содержащих имидную или сульфамидную группы?

Ответ:

Алкалиметрический метод количественного определения (способ прямого титрования) основан на кислотных свойствах лекарственных веществ, содержащих имидную или сульфамидную группы. Определение проводят в водно-спиртовом или в водно-ацетоновом растворе.

Этот метод является фармакопейным для бутамида:

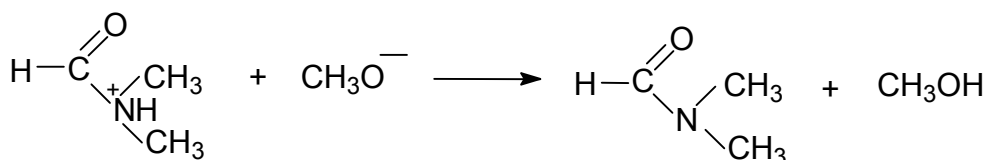
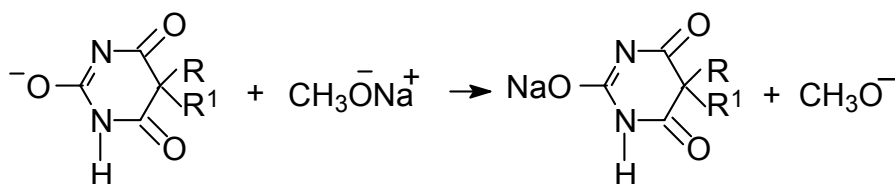
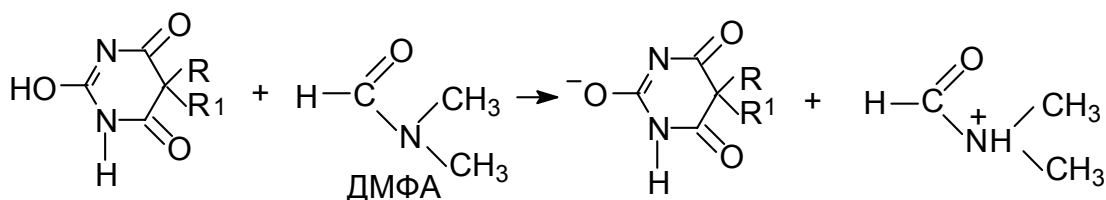


$$f = 1.$$

Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{NaOH}} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

При анализе соединений, обладающих очень слабыми кислотными свойствами ($K_{\text{дисс.}} < 10^{-9}$), определение проводят в среде протопфильного растворителя - диметилформамида (ДМФА). Метод применяется в фармакопейном анализе барбитуратов и производных урацила.



$$f = 1.$$

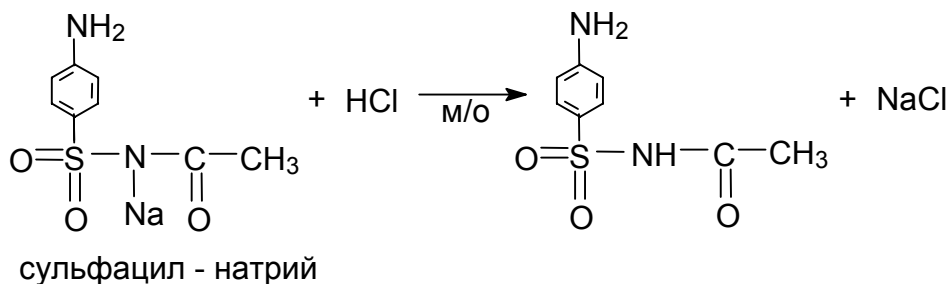
Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{CN}_3\text{ONa}} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

5. Для каких лекарственных веществ, содержащих имидную или сульфамидную группы, используется ацидиметрический метод количественного определения?

Ответ:

Ацидиметрический метод количественного определения основан на вытеснении слабых органических кислот из их солей минеральной кислотой (титрант). Метод используется в количественном определении солевых форм препаратов в фармакопейном анализе (барбитал-натрий, этаминал-натрий) и при внутриаптечном контроле (сульфацил-натрий, барбитал-натрий).



$$f = 1.$$

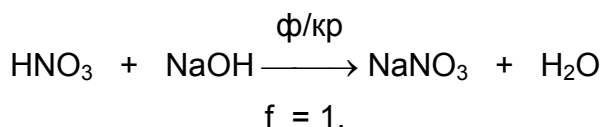
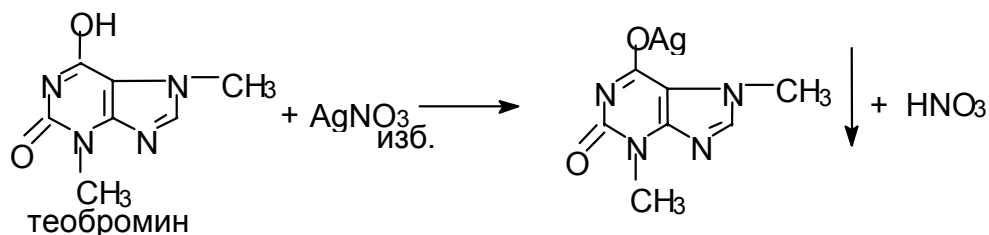
Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{HCl}} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

6. В чём заключается метод косвенной нейтрализации и каким образом он используется в количественном анализе веществ, содержащих имидную группу?

Ответ:

Метод косвенной нейтрализации основан на способности соединений, содержащих атом водорода в имидной группе, образовывать труднорастворимые соли серебра, что сопровождается выделением эквивалентного количества азотной кислоты, которую определяют алкалиметрически. Метод является фармакопейным для теобромина и теофиллина.

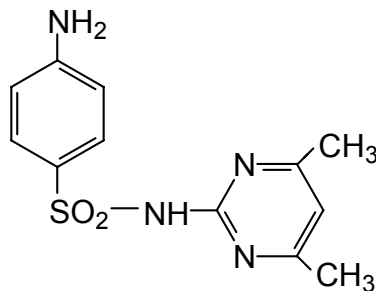


Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{NaOH}} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

ПРИЛОЖЕНИЕ

Sulfadimezinum Сульфадимезин



2 - (п-Аминобензолсульфамино) - 4, 6-диметилпиримидин

$C_{12}H_{14}N_4O_2S$

М. м. 278,33

Описание. Белый или слегка желтоватый порошок без запаха.

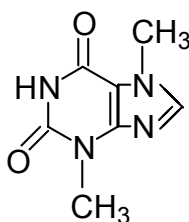
Растворимость. Практически нерастворим в воде, хлороформе и эфире, мало растворим в 95% спирте, легко растворим в разведенных минеральных кислотах и щелочах.

Подлинность. 0,1 г препарата взбалтывают с 3 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида; к фильтрату прибавляют 1 мл раствора меди (II) сульфата; образуется осадок желтовато-зелёного цвета, быстро переходящий в коричневый (отличие от других сульфамидных препаратов).

Количественное определение. Нефармакопейным методом является алкалиметрическое титрование в неводных средах. Около 0,05 г препарата (точная масса) растворяют в 10 мл диметилформамида, нейтрализованного непосредственно перед титрованием по тимоловому синему, и титруют 0,1 м/л раствором натрия гидроксида в смеси метилового спирта и бензола до получения синего окрашивания (индикатор - тимоловый синий).

1 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,02783 г $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Theobrominum Теобромин



3, 7 - Диметилксантин

$C_7H_8N_4O_2$

М. м. 180,17

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, мало растворим в горячей воде, трудно растворим в 95% спирте, хлороформе, легко растворим в разведенных кислотах и щелочах.

Подлинность. К 0,1 г препарата прибавляют 2 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида, встряхивают в течение 2 - 3 мин и фильтруют. К фильтрату прибавляют 3 капли 2% раствора кобальта (II) хлорида и перемешивают; появляется быстро исчезающее интенсивное фиолетовое окрашивание и почти сразу же образуется осадок серовато-голубого цвета (отличие теofilлина и кофеина).

0,05 г препарата растворяют в смеси 3 мл воды и 6 мл раствора натрия гидроксида, добавляют 1 мл раствора аммиака и 2 мл 5% раствора серебра нитрата. После встряхивания образуется густая желатинообразная масса, которая разжижается при нагревании до 80°C и снова застывает при охлаждении.

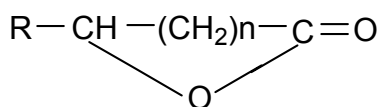
Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная масса) помещают в коническую колбу емкостью 250 - 300 мл, прибавляют 100 мл кипящей воды (предварительно прокипяченной в течение 5 мин) и кипятят на сетке до полного растворения препарата. К горячему раствору прибавляют 25 мл 1 м/л раствора серебра нитрата, перемешивают, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1 - 1,5 мл раствора фенолового красного и титруют 0,1 м/л раствором натрия гидроксида до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г $C_7H_8N_4O_2$, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

Методы исследования соединений, содержащих лактонную группу

Мотивационное введение

Лактоны образуются из гидроксикислот и являются внутримолекулярными (циклическими) эфирами:



Лекарственные вещества, содержащие лактонную группу: кислота аскорбиновая, фепромарон, пилокарпина гидрохлорид, фуразолидон.

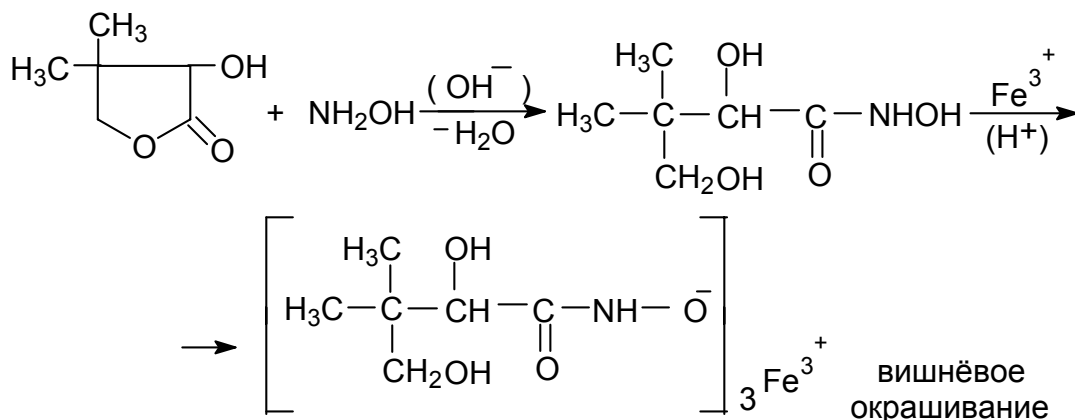
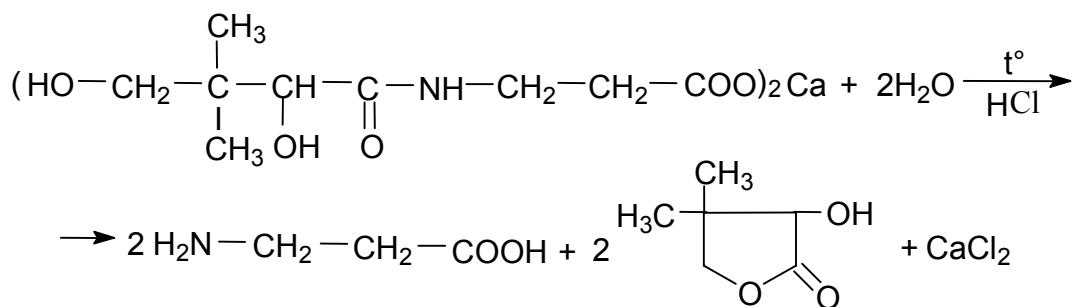
Вопрос

Какие реакции характерны для лекарственных веществ, содержащих лактонную группу, и каким образом они используются в фармацевтическом анализе?

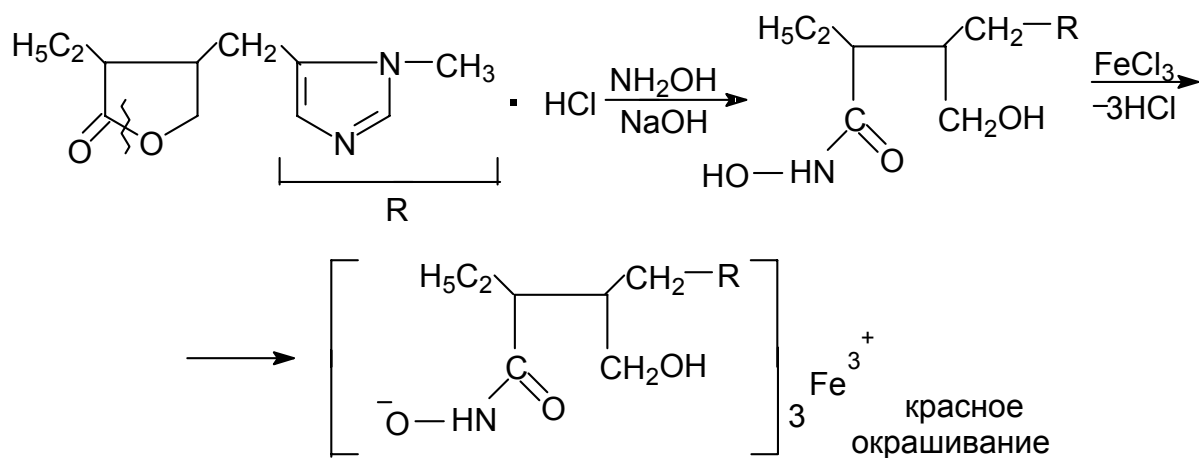
Ответ:

Лекарственные вещества, содержащие лактонную группу, обладая свойствами сложных эфиров, дают характерные реакции гидролитического разложения и гидроксамовую реакцию. Но в фармацевтическом анализе эти реакции мало используются для препаратов с лактонной группой, обычно их идентифицируют с помощью специфических реакций.

Гидроксамовая реакция применяется для идентификации лактона, образующегося после гидролиза пантотената кальция:



Гидроксамовая реакция может быть использована для идентификации пилкарпина гидрохлорида в лекарственных формах:



Гидроксамовая реакция может быть положена в основу фотоэлектроколориметрического и спектрофотометрического методов количественного определения лекарственных веществ, содержащих лактонную группу.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Лактоны можно обнаружить гидроксамовой пробой. Этот метод часто используется для определения лактонов в растительном сырье с использованием хроматографии в тонком слое. Для этого извлечение хроматографируют на пластинках в подходящей системе, нагревают в сушильном шкафу при температуре 100 - 103°C в течение 2 мин и обрабатывают реактивом 1, вновь помещают в сушильный шкаф при тех же условиях, после чего обрабатывают реактивом 2. На хроматограмме обнаруживаются пятна фиолетового цвета.

Реактив 1. 7,0 г гидроксиламина гидрохлорида растворяют в этаноле в мерной колбе вместимостью 100 мл. Полученный раствор смешивают с 0,1 м /л раствором натрия гидроксида в соотношении 1:1. Реактив применяют свеже-приготовленным.

Реактив 2. 1,0 г железа (III) хлорида растворяют в этаноле в мерной колбе вместимостью 100 мл . Полученный раствор смешивают с 0,1 м/л раствором кислоты хлороводородной в соотношении 1:1 . Реактив годен в течение одного месяца.

Методы исследования аминокислот

Мотивационное введение

Аминокислоты широко используются в качестве лекарственных средств. Классифицировать их можно как алифатические, ароматические и гетероциклические соединения, некоторые содержат в своём составе серу.

Аминокислоты характеризуются наличием двух функциональных групп: аминогруппы, обуславливающий основной характер, и карбоксильной, придающий кислотные свойства. Поэтому аминокислоты являются амфотерными органическими соединениями.

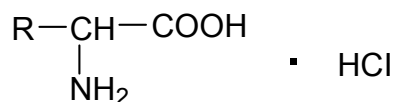
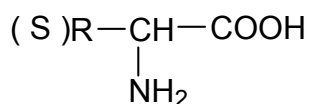
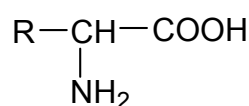
К числу алифатических аминокислот, применяемых в качестве лекарственных препаратов, относятся глицин, изолейцин, аминалон, глутаминовая, ε-аминокапроновая кислоты; из числа серосодержащих можно назвать метионин, цистеин; представителями ароматических аминокислот являются леводопам, метилдофа; к числу гетероциклических относится триптофан.

Как амфотерные соединения, аминокислоты способны образовывать два рода солей: по карбоксильной и аминогруппе. Представителями солей по карбоксильной группе служат аспаркам, пантотенат и гомопантотенат кальция; солями по аминогруппе являются фенибут, сарколизин, трийодтиронина гидрохлорид.

Вопросы

1. Напишите общие структурные формулы лекарственных веществ группы аминокислот.

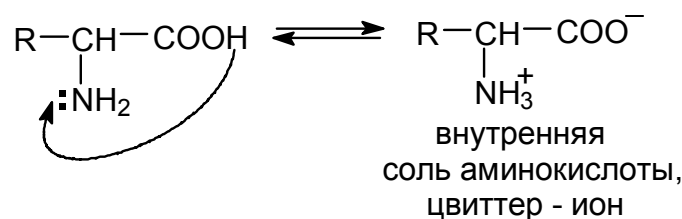
Ответ:



2. Объясните причину хорошей растворимости аминокислот в воде.

Ответ:

Аминокислоты, как правило, растворимы в воде, т. к. благодаря наличию в молекуле кислотной (карбоксильной) и основной (амино-) групп они существуют в водных растворах в виде диполярных ионов (внутренних солей):

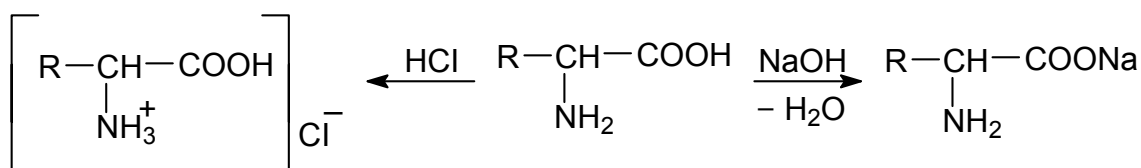


На степень растворимости в воде оказывает также влияние наличие липофильных групп в радикалах.

3. Какими реакциями можно доказать амфотерные свойства аминокислот?

Ответ:

Амфотерные свойства аминокислот можно доказать реакциями образования солей как с кислотами, так и со щелочами:

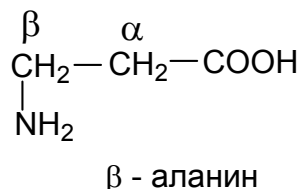
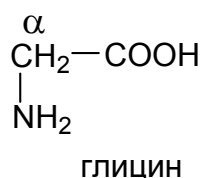


4. Как можно классифицировать аминокислоты по взаимному расположению карбоксильной и аминогрупп?

Ответ:

В зависимости от взаимного расположения карбоксильной и аминогрупп различают α -, β -, γ -, δ -, ϵ -аминокислоты.

Например:

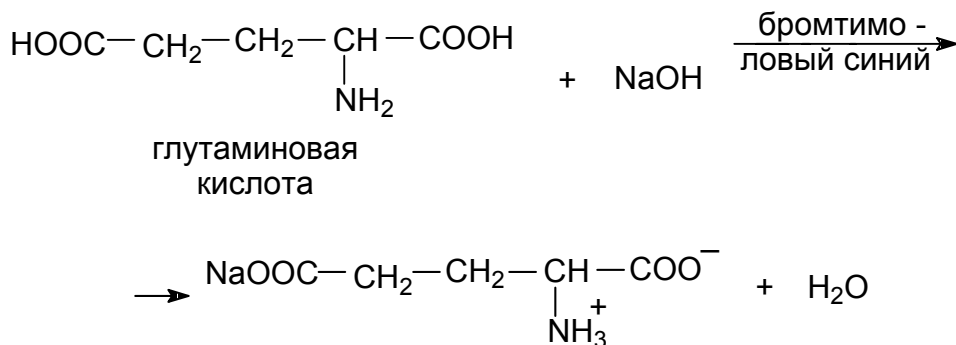


5. Какие реакции и методы исследования аминокислот обусловлены наличием карбоксильной группы?

Ответ:

Карбоксильная группа обуславливает реакции нейтрализации, солеобразования, этерификации.

Реакция нейтрализации может быть положена в основу количественного определения в водных средах:

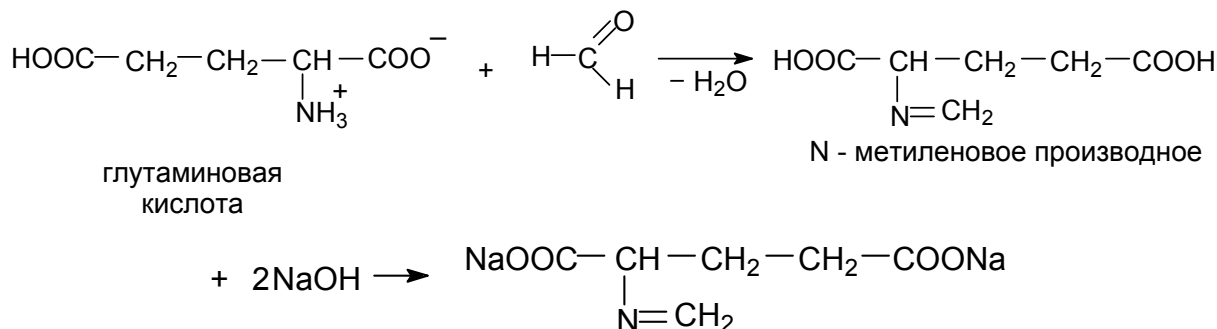


$$f = 1.$$

Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{NaOH}} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

В случае анализа аминокислот со слабыми кислотными свойствами ранее прибегали к методу формольного титрования по Сёренсену. Метод основан на образовании с формальдегидом N - метиленового производного. Это соединение обладает более сильными кислотными свойствами и может быть оттитровано раствором натрия гидроксида по фенолфталеину:

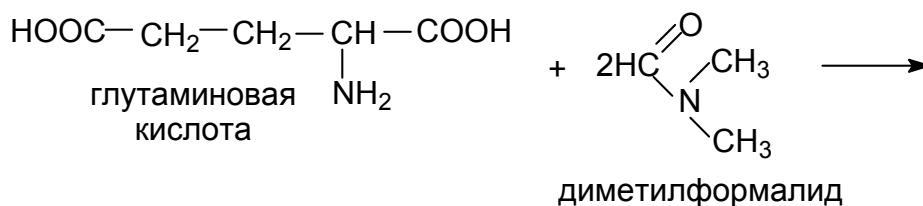


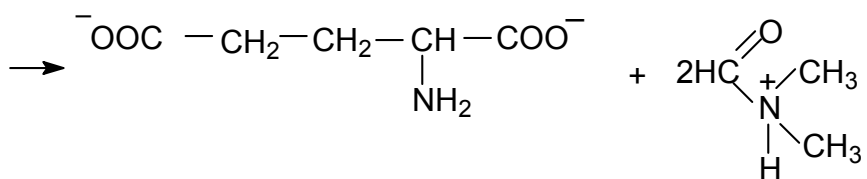
$$f = 1/2.$$

Расчётная формула прямого титрования:

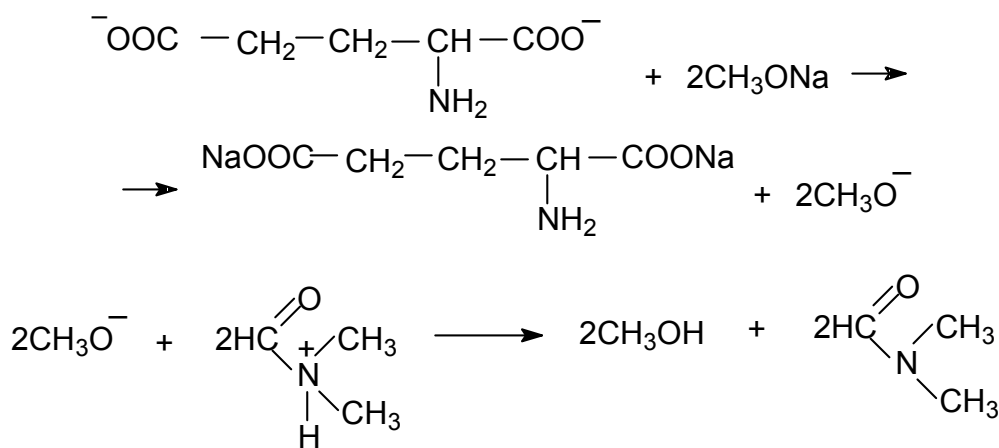
$$W\% = \frac{V_{\text{NaOH}} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

В случае слабокислотных свойств соединения можно также воспользоваться алкалиметрическим методом количественного определения в неводных средах:





Титрантом может служить раствор натрия гидроксида в смеси метилового спирта и бензола, натрия или лития метилат:

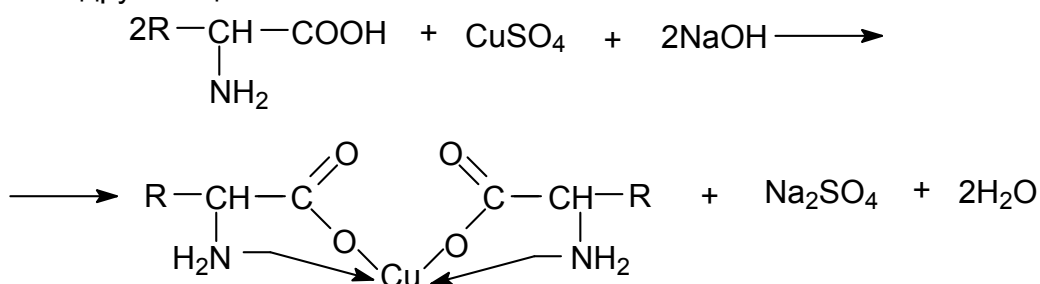


$$f=1/2$$

Расчётная формула прямого титрования:

$$W\% = \frac{V_{\text{CH}_3\text{ONa}} \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

Для аминокислот характерна реакция солеобразования с меди (II) сульфатом; в медных солях ион меди связан дополнительными координационными связями с электронами атома азота, при этом образуются комплексы темно-синего или другого цвета:



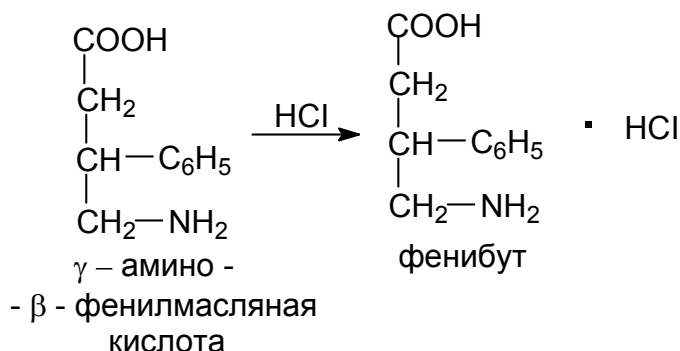
Реакция образования сложных эфиров со спиртами аналитического значения не имеет.

6. Какие реакции и методы исследования аминокислот обусловлены наличием аминогруппы?

Ответ:

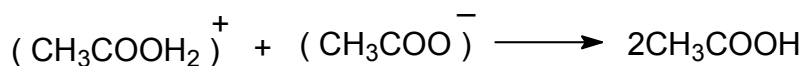
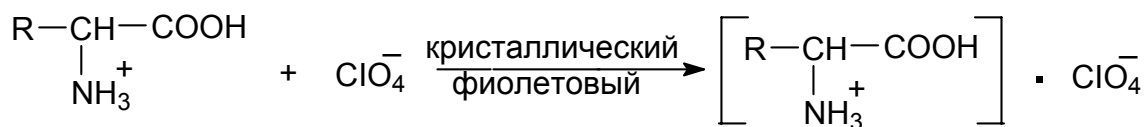
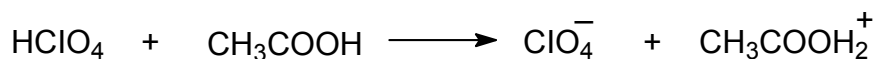
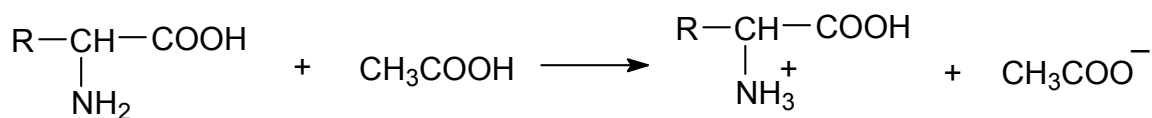
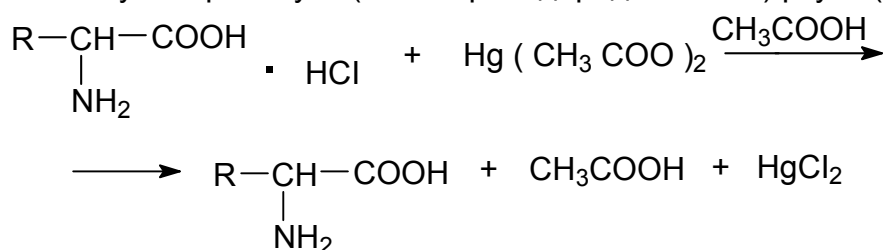
Аминогруппа, придавая веществам основной характер, обуславливает реакции соле- и комплексообразования, присоединения, замещения, которые имеют ограниченное аналитическое значение.

Примером практической реализации реакции солеобразования может служить получение фенибута, применяемого в виде гидрохлорида:



Также не исключена возможность проведения реакций с группой «общесадительных» реактивов на вещества основного характера (реактивы Драгендорфа, Бушарда, Вагнера, Люголя и др.)

А количественное определение для аминалона, изолейцина, кислоты ϵ -аминокапроновой, фенибута проводят ацидиметрией в неводных средах с добавлением в случае фенибута (как хлороводородной соли) ртути (II) ацетата:



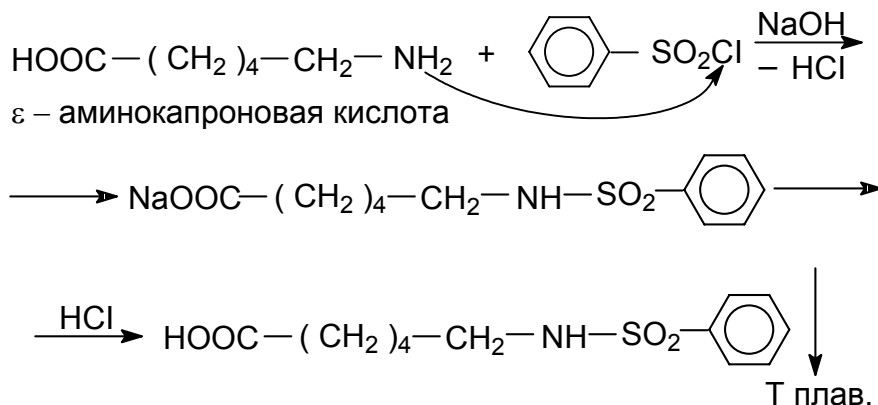
$f=1$

Расчётная формула прямого титрования:

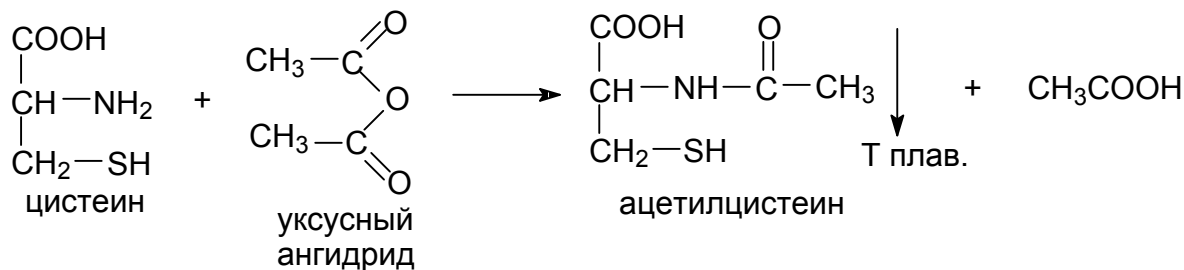
$$W\% = \frac{\overset{\text{пр-т}}{(V_{\text{HClO}_4} - V_{\text{HClO}_4})} \times \overset{\text{к.о.}}{k} \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

Из реакций присоединения для ϵ -аминокапроновой кислоты предложена реакция идентификации с бензолсульфохлоридом в щелочной среде. При по-

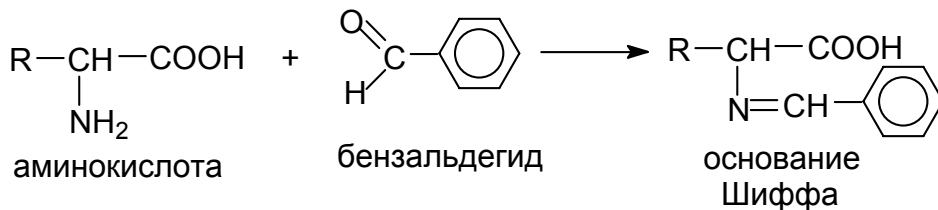
следующем подкислении образуется осадок N-бензол-сульфон-ε-аминокапроновой кислоты, определяемой по температуре плавления:



В качестве аналогичного реактива можно использовать 2, 4-динитрофторбензол. Получение ацетилцистеина основано также на способности аминокислот ацетилироваться по аминогруппе:



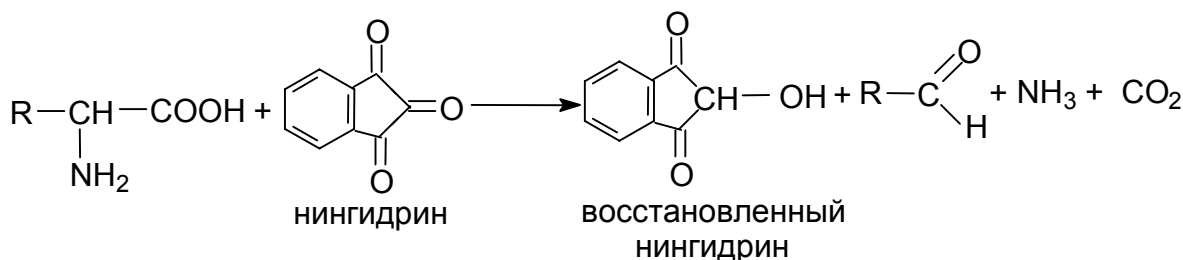
Из реакций на аминогруппу следует отметить методы, основанные на образовании оснований Шиффа. Аминокислоты, как соединения с первичной аминогруппой, могут взаимодействовать с альдегидами. Чаще всего для этой цели используют бензальдегид, салициловый альдегид:



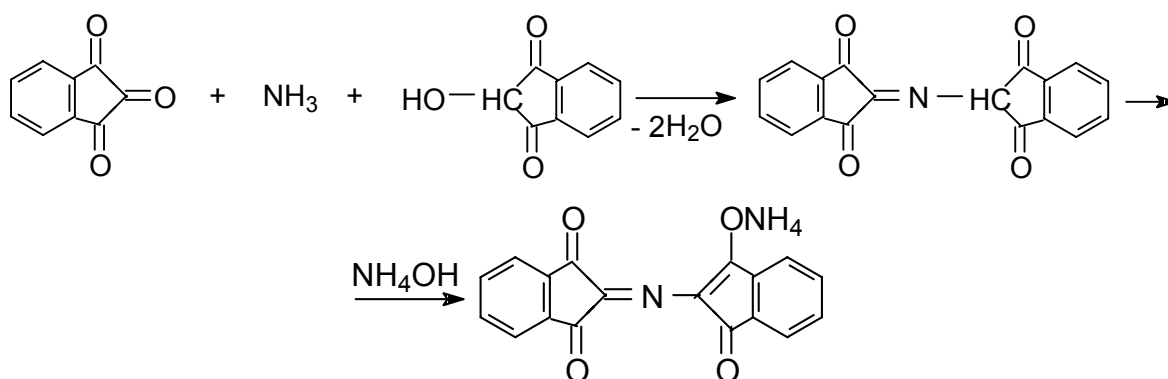
7. Какая из реакций считается в наибольшей степени специфичной для аминокислот? С какой целью она используется?

Ответ:

Групповой реакцией на аминокислоты является реакция с нингидрином. При этом сначала происходит восстановление нингидрина и окисление аминокислоты, которое сопровождается декарбосилированием и дезаминированием:



Избыток нингидрина и восстановленный нингидрин реагирует далее с образовавшимся аммиаком, образуя окрашенный в сине-фиолетовый цвет продукт конденсации - бис -1, 3- дикетоинденил в виде аммонийной соли:

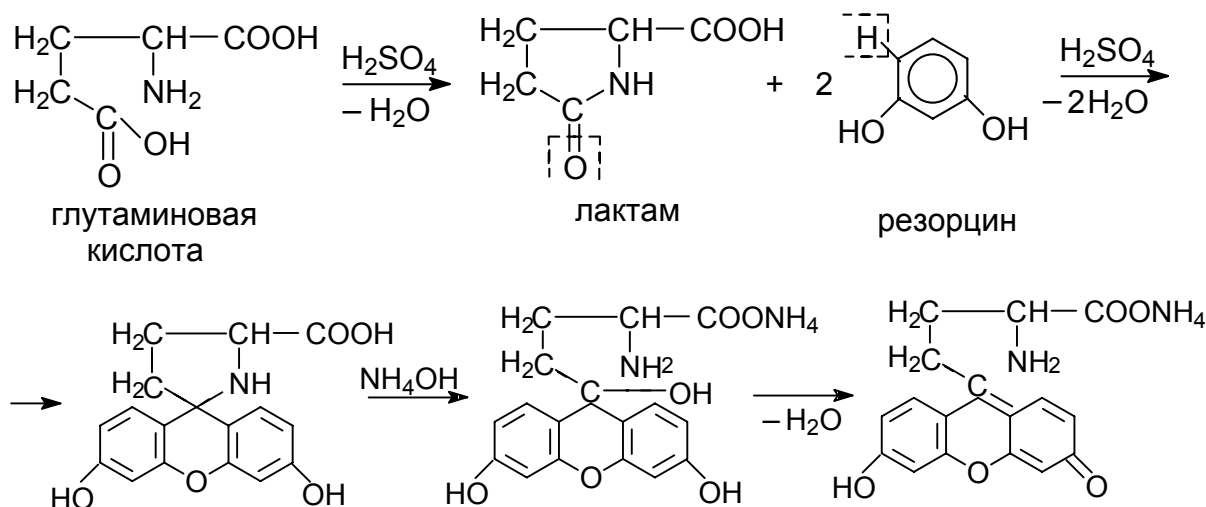


Эта реакция, как правило, закладывается в нормативную документацию для идентификации аминокислот, в том числе и при хромато-графических методах исследования. Необходимо отметить, что нингидрин не является специфическим реактивом на аминокислоты, т. к. он образует окрашенные продукты реакции с первичными аминами (вторичные и третичные амины не реагируют с нингидрином), с гидразидами кислот и рядом других веществ. Например, с мезатоном и эфедрином нингидрин образует продукты, окрашенные в сине-фиолетовый цвет, с рибофлавином - в зелёный цвет, с изониазидом - в красный, переходящий в оранжевый.

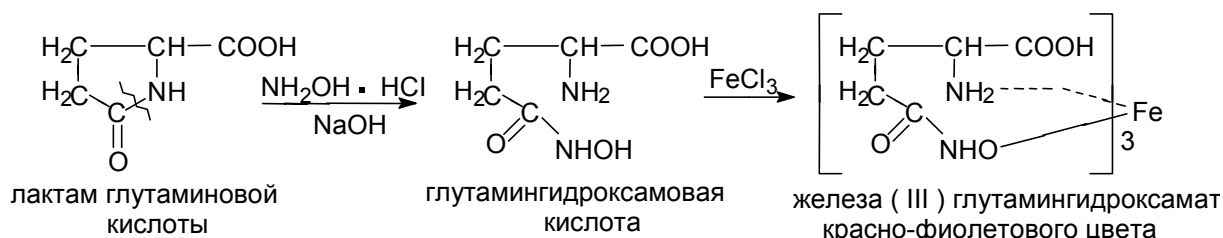
8. Какая реакция является групповой для аминокислот, содержащих аминокислотную группу в γ - и далее положениях? В каких целях она используется?

Ответ:

Для аминалона, глутаминовой, ϵ -аминокапроновой кислоты и других аминокислот, содержащих аминокислотную группу в γ - и далее положениях, характерна реакция конденсации с резорцином в присутствии концентрированной кислоты серной при нагревании, при этом образуется продукт зелено-коричневого цвета, после обработки аммиаком появляется красно-фиолетовое окрашивание с зелёной флюоресценцией. С другой стороны, это реакция является характерной для фенолов, вступающих в конденсацию с ангидридами кислот, лактамами:



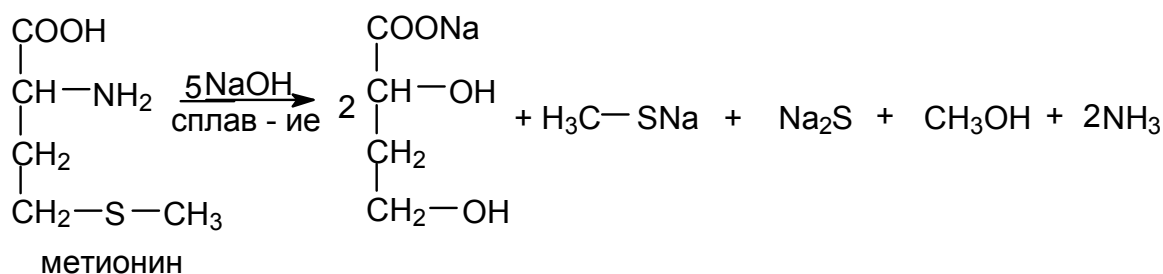
Образовавшийся на первой стадии лактам можно обнаружить гидроксамовой пробой. Для этого лактам нагревают со щелочным раствором гидроксиламина солянокислого и обрабатывают железом (III) хлоридом, в результате образуется глютамингидроксамат железа (III) красно-фиолетового цвета:



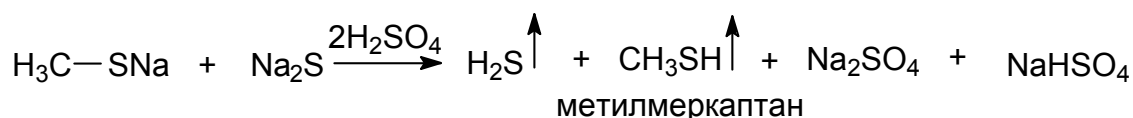
9. В чём заключаются особенности методов исследования серосодержащих аминокислот, обусловленных наличием серы?

Ответ:

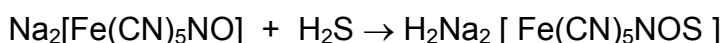
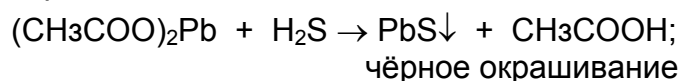
Подтвердить наличие серы в случае идентификации серосодержащих аминокислот можно сплавлением с натрия гидроксидом:



При добавлении к сплаву разбавленной серной кислоты появляется запах сероводорода и меркаптана:



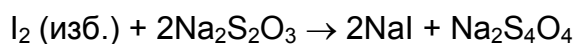
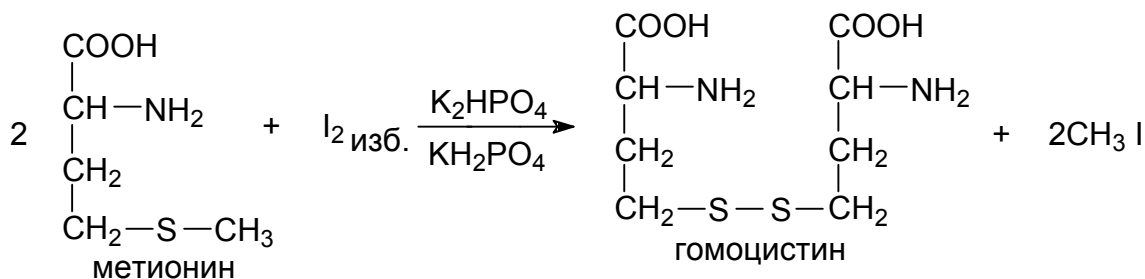
Если пробирку закрыть фильтровальной бумагой, смоченной свинца ацетатом или натрия нитропруссидом, то бумага окрашивается соответственно в черный или красно-фиолетовый цвет:



Количественное определение серосодержащих аминокислот осуществляется окислительно-восстановительными методами. Цистеин и ацетилцистеин титруют в кислой среде 0,1 м/л раствором йода. Определение основано на окислении сульфгидрильных групп по следующей схеме:



В основу йодиметрического метода определения метионина положено окисление в среде фосфатного буфера:



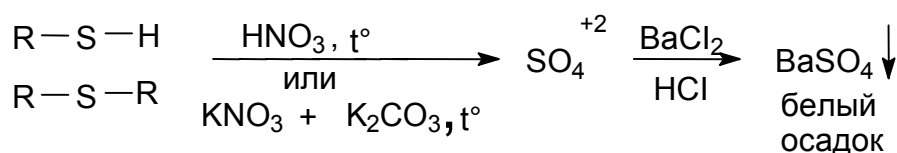
Параллельно проводят контрольный опыт.

$$f = 1/2.$$

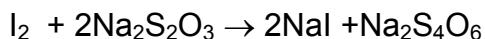
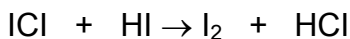
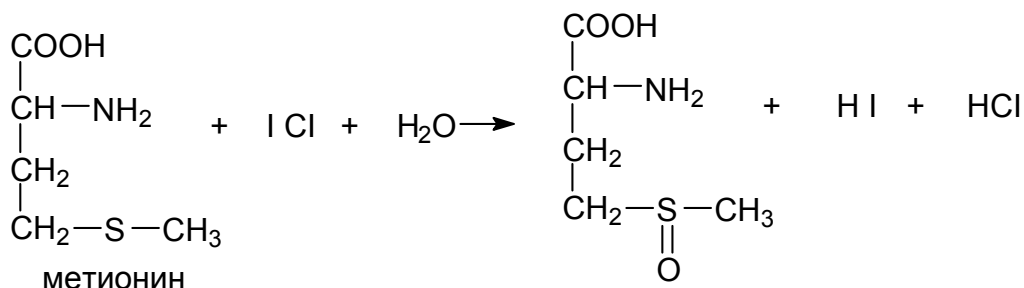
Расчётная формула обратного титрования с учётом контрольного опыта:

$$W\% = \frac{(V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}) \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

В случае окислительной минерализации окисление серосодержащего вещества проводят путём нагревания сухого препарата с конц. азотной кислотой или сплавлением с окислительной смесью (калия нитрат + калия карбонат). В процессе минерализации органическая часть молекулы окисляется до воды и углерода диоксида, а ковалентно-связанная сульфидная сера образует сульфат-ион, который определяется с бария хлоридом:



При йодхлорометрическом определении метионин окисляется до соответствующего сульфоксида:



$$f = 1/2.$$

Расчётная формула обратного титрования:

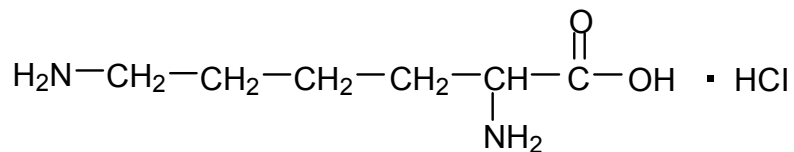
$$W\% = \frac{(k V_{\text{ICl}} - k V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}) \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

ПРИЛОЖЕНИЕ

DL - Lysini hydrochloridum

DL - Лизина гидрохлорид

ВФС 42-1970-90



DL - α , ϵ - диаминокапроновой кислоты гидрохлорид

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

М.м. 182, 65

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым специфическим запахом.

Растворимость. Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 95%.

Подлинность. 0,1 г препарата растворяют в 10 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют 1 мл реактива нингидринового и нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 мин; появляется фиолетовое окрашивание. 0,02 г препарата дает характерную реакцию на хлориды (ГФ XI, вып. 1, с. 165).

Угол вращения. Не более $0,05^\circ$ (в пересчёте на сухое вещество, 10% раствор в 1 мл/л растворе кислоты хлороводородной (ГФ XI, вып. 1, с. 30).

Количественное определение. Около 0,1 г препарата (точная масса), высушенного при температуре от 100 до 105°C в течение 3 ч, переносят в стакан из термостойкого стекла вместимостью 100 мл, растворяют в 2 мл муравьиной кислоты, прибавляют пипеткой 15 мл 0,1 м/л раствора хлорной кислоты и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин. Раствор охлаждают, прибавляют 30 мл уксусной ледяной кислоты, 0,1 мл раствора кристаллического фиолетового и титруют при перемешивании магнитной мешалкой 0,1 м/л раствором натрия ацетата в уксусной ледяной кислоте до перехода окраски из желтой в сине-зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 м/л раствора кислоты хлорной соответствует 0,009133 г $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$.

Solutio Acidi aminocaprolici 5% pro injectionibus

Раствор кислоты аминакапроновой 5% для инъекций

ФС 42- 1814-91

Состав. Кислоты аминакапроновой (ФС 42 - 1789 - 82) - 50 г, натрия хлорида (ФС 42 - 2572 - 88) - 9 г, воды для инъекций (ФС 42 - 2620 -89) - до 1 л.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость.

Подлинность. 2 мл препарата нейтрализуют 1 м/л раствором натрия гидроксида (индикатор - 0,1 мл раствора фенофталеина) , прибавляют 3 капли раствора нингидрина 0,25% и нагревают до кипения; появляется сине-фиолетовое окрашивание (кислота аминакапроновая). 2 мл препарата нейтрализуют 0,5 мл натрия гидроксида до появления отчётливой красной окраски (индикатор - 0,1 мл раствора фенофталеина), прибавляют 2 капли раствора формальдегида,

предварительно нейтрализованного до слабо-розовой окраски, и взбалтывают; раствор при этом обесцвечивается (карбоксильная группа).

Tabulettae Aminaloni 0, 25 obductae
Таблетки Аминалона 0, 25 г, покрытые оболочкой

ФС 42- 1042-87

Состав на одну таблетку:

- аминалона (ФС 42 - 1903 - 82) - 0,25;
- вспомогательных веществ (сахар, магния стеарат) - до получения таблетки массой 0, 28 г (без оболочки);
- вспомогательных веществ (сахар, мука пшеничная, магния карбонат основной) - достаточное количество для покрытия таблетки оболочкой методом наращивания

Описание. Таблетки, покрытые оболочкой, белого или белого с кремовым оттенком цвета. На поперечном разрезе видны два слоя с заметной границей между ними. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ X, с. 654.

Подлинность. 0,1 г порошка растёртых таблеток встряхивают с 2,5 мл 70% спирта и фильтруют через складчатый фильтр, предварительно смоченный 70% спиртом. 0,005 мл (100 мкг) полученного фильтрата наносят на линию старта пластинки «Силуфол» УФ -254 размером 7,5 × 15 см. Рядом, в качестве свидетеля, наносят 0,005 мл (100 мкг) 2% раствора аминалона (ФС 42 - 1003 - 82) в 70% спирте. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 5 мин и хроматографируют восходящим методом в камере со смесью растворителей изобутиловый спирт (ГОСТ 6016 - 77) - муравьиная кислота (ГОСТ 5848 - 73, ч. д. а.) - вода (5:1:1). Когда фронт растворителей пройдёт от 10 до 12 см, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин, опрыскивают 0,25% раствором нингидрина в 95% спирте и нагревают в сушильном шкафу в течение от 5 до 10 мин при температуре от 100 до 110°C.

Пятно на хроматограмме испытуемого препарата должно быть расположено на том же уровне, что и пятно свидетеля.

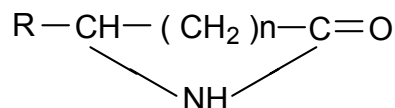
Количественное определение. 10 таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл воды и перемешивают до полного распада таблеток. Прибавляют 0,5 мл 95% спирта, доводят объём раствора водой до метки, фильтруют, отбрасывая первые 25 мл фильтрата. 10 мл фильтрата переносят в колбу, нейтрализуют 0,1 м/л раствором кислоты хлороводородной по фенолфталеину; затем прибавляют 10 мл раствора формальдегида, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину до слабо-розового окрашивания и титруют 0,1 м/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,0131 г $C_4H_9NO_2$ (аминалона), которого должно быть от 0,237 до 0,260 г в одной таблетке.

Методы исследования лекарственных веществ, содержащих лактамную группу

Мотивационное введение

Лактамы образуются из аминокислот и являются внутримолекулярными (циклическими) амидами



Лекарственные вещества, содержащие лактамную группу - антибиотики группы β -лактамов (бензилпенициллина натриевая, калиевая, новокаиновая соль, феноксиметилпенициллин, оксациллина натриевая соль, ампициллин, цифалексин, цефалотин).

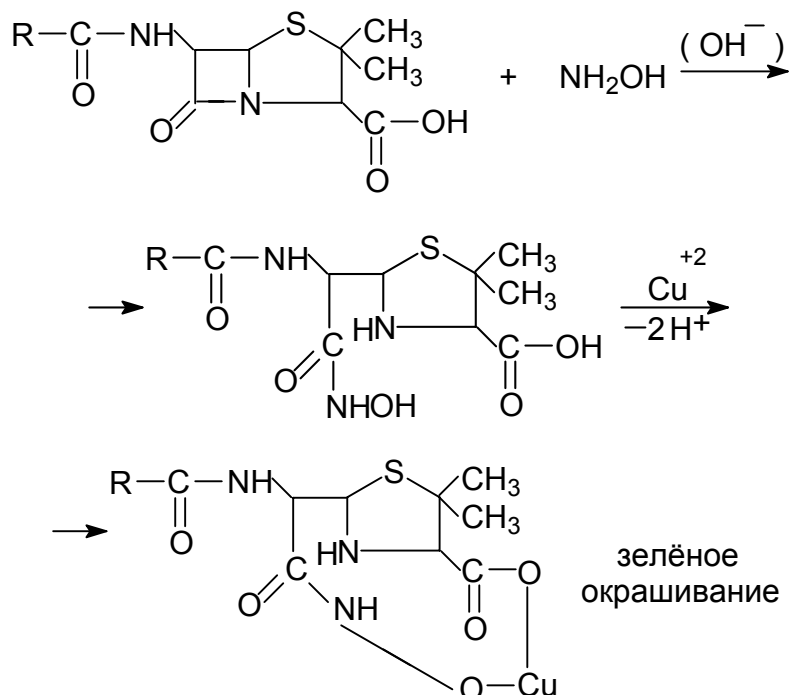
Вопросы

1. Какие реакции характерны для лекарственных веществ, содержащих лактамную группу, и могут ли они использоваться для идентификации?

Ответ:

Лекарственные вещества, содержащие лактамную группу, более реакционно способны, чем амиды, поэтому реакции гидролитического разложения и гидроксамовая реакция протекают легче и даже при комнатной температуре.

Гидроксамовая реакция является фармакопейной для антибиотиков β -лактамной группы - гидроксамовую кислоту определяют по образованию меди (II) гидроксамата:

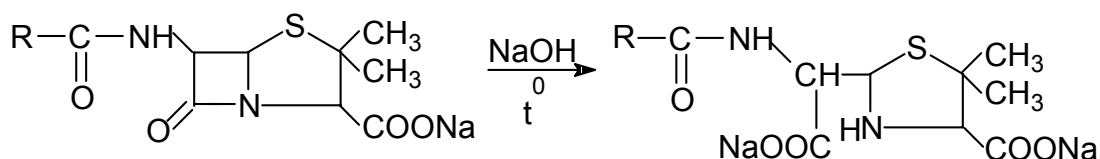


Гидролитическое разложение в присутствии кислоты или щелочи для идентификации препаратов, содержащих лактамную группу, не используются, но находят применение в количественном анализе.

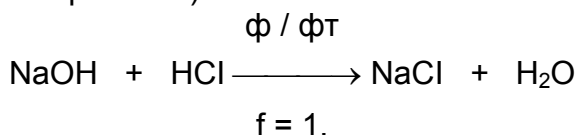
2. Какой метод количественного определения может быть использован в анализе лекарственных веществ, содержащих лактамную группу?

Ответ:

В анализе лекарственных веществ, содержащих лактамную группу, используется алкалиметрический метод количественного определения (способ обратного титрования). Этим методом определяют сумму полусинтетических пенициллинов в натриевых солях метициллина и оксациллина, в основе которого лежит количественно происходящий при нагревании на водяной бане процесс инактивации препаратов раствором натрия гидроксида до образования производных пенициллоиновой кислоты:



Избыток натрия гидроксида оттитровывают раствором хлороводородной кислоты (индикатор фенолфталеин):



Расчётная формула обратного титрования:

$$W\% = \frac{(V_{\text{NaOH}} \times k - V_{\text{HCl}} \times k) \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

ПРИЛОЖЕНИЕ

Benzylpenicillinum - kalium Бензилпенициллина калиевая соль

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{KN}_2\text{O}_4\text{S}$

М. м. 372, 49

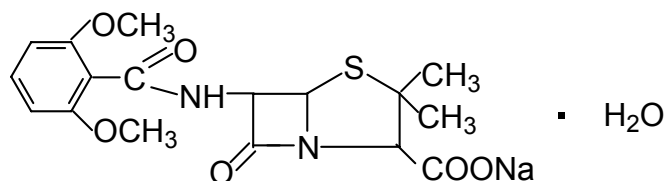
Описание. Белый мелкокристаллический порошок горького вкуса, слегка гигроскопичен. Легко разрушается при действии кислот, щелочей и окислителей при нагревании в водных растворах, а также при действии пенициллиназы. Медленно разрушается при хранении в растворах при комнатной температуре.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, растворим в этиловом и метиловом спиртах.

Подлинность. Несколько кристаллов препарата помещают на предметное стекло или в фарфоровую чашку, прибавляют 1 каплю раствора, состоящего из 1 мл 1 м/л раствора гидроксиламина гидрохлорида и 0,3 мл 1 м/л раствора натрия гидроксида. Через 2 - 3 мин к смеси прибавляют 1 каплю 1 м/л раствора уксусной кислоты, перемешивают, затем прибавляют 1 каплю раствора меди (II) нитрата; выпадает осадок зеленого цвета.

Хранение. **Список Б.** В сухом месте, при комнатной температуре.

Methicillinum - natrium
Метициллина натриевая соль



Натриевой соли 2, 6 - диметоксифенилпенициллина моногидрат



М м. 420, 4

Описание. Белый мелкокристаллический порошок. Устойчив к действию пенициллиназы. Медленно разрушается при хранении в растворах при комнатной температуре.

Растворимость. Очень легко растворяется в воде, трудно растворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире.

Количественное определение. Сумма пенициллинов. Около 0,5 г препарата (точная масса) растворяют в 25 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, предварительно подщелоченной по фенолфталеину 0,01 м/л раствором натрия гидроксида. После растворения точной массы раствор нейтрализуют 0,01 м/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания. Добавляют 50 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида и нагревают раствор на кипящей водяной бане в течение 20 мин. Затем раствор охлаждают, предохраняя его от поглощения углерода диоксида из воздуха (натронной известью), и избыток натрия гидроксида оттитровывают 0,1 м/л раствором хлороводородной кислоты (индикатор - фенолфталеин).

Параллельно проводят контрольный опыт.

Разность между титрованиями представляет собой количество 0,1 м/л раствора натрия гидроксида, пошедшее на реакцию с метициллином.

1 мл 0,1 м/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,04204 г C₁₇H₁₉N₂NaO₆S · H₂O.

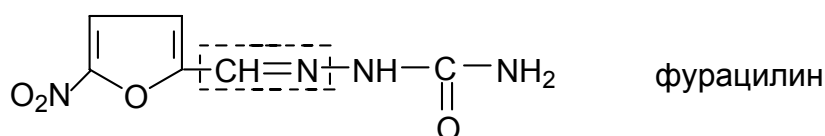
Хранение. **Список Б.** В сухом месте, при комнатной температуре.

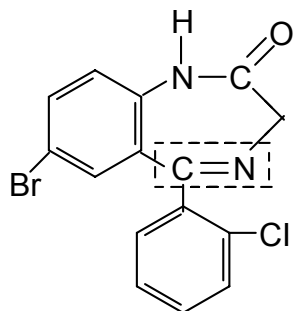
Методы исследования соединений,
содержащих азометиновую группу

Мотивационное введение

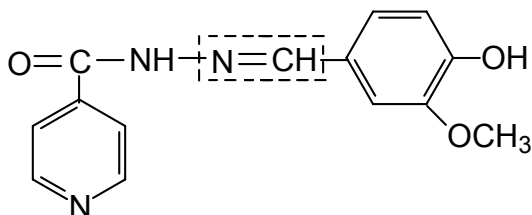
Азометиновая группа - CH = N- образуется в лекарственных соединениях на одной из стадий синтеза в результате взаимодействия промежуточных продуктов, содержащих альдегидную или кетонную группу и первичную ароматическую или алифатическую аминогруппы.

Азометиновую группу содержат лекарственные вещества, производные 5 - нитрофурафуrolа (фурацилин), бензодиазепина (феназепам), гидразоны изоникотиновой кислоты (фтивазид):





феназепам



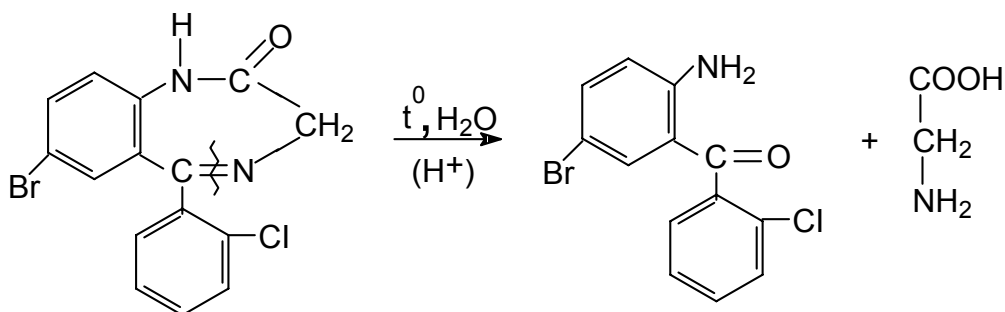
фтивазид

Вопросы

1. Какая реакция лежит в основе идентификации лекарственных веществ, содержащих азометиновую группу?

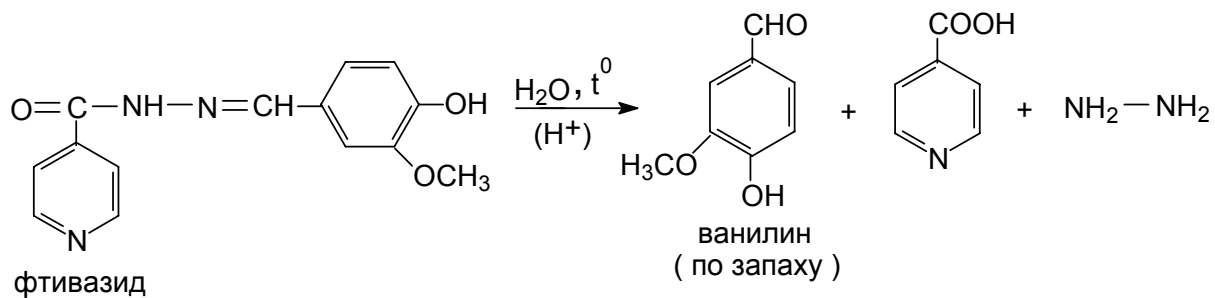
Ответ:

Для идентификации лекарственных веществ, содержащих азометиновую группу, используется характерное свойство этой функциональной группы - гидролитическое разложение по двойной связи азот - углерод с образованием исходных продуктов - аминопроизводного и альдегида или кетона, которые определяют соответствующими реакциями, например:



феназепам

Образовавшееся соединение с первичной ароматической аминогруппой определяют по реакции образования азокрасителя, а аминокислоту - с нингидрином.

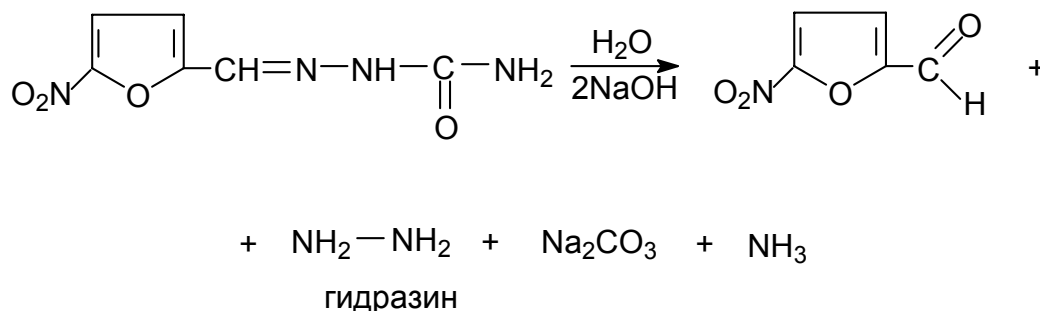


фтивазид

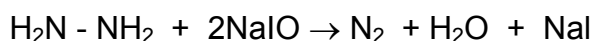
2. Каким образом реакция гидролиза используется в количественном анализе лекарственных веществ, содержащих азометиновую группу?

Ответ:

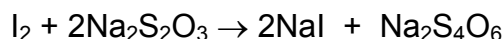
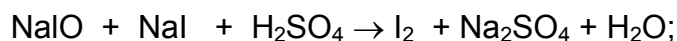
В количественном анализе реакции гидролиза по азометиновой связи выступают как промежуточные стадии, на которых образуются соединения, определяемые затем подходящим титриметрическим или физико-химическим методом. Например, йодиметрический метод определения фурацилина основан на окислении йодом гидразина, образующегося при гидролизе этого лекарственного вещества в щелочной среде:



Затем добавляют титрованный раствор йода:



После окончания процесса окисления препарата раствор подкисляют и титруют выделившийся избыток титрованного раствора йода раствором натрия тиосульфата.



Параллельно проводят контрольный опыт

$$f = 1/4.$$

Расчётная формула обратного титрования:

$$W\% = \frac{(V_{\text{I}_2} \times k - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \times k) \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

или с учётом контрольного опыта:

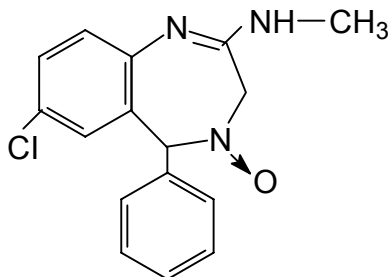
$$W\% = \frac{(V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{к. о.}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{пр-т}}) \times k \times T \times 100}{m_{\text{навески}}}$$

Образующийся при гидролизе феназепама (см. выше) ароматический кетон, содержащий первичную ароматическую аминогруппу, можно определить нитритометрически, либо фотоэлектроколориметрическим и спектрометрическим методами после получения азокрасителя или основания Шиффа (см. соответствующие разделы).

ПРИЛОЖЕНИЕ

Chlozepidum Хлозепид

Chlordiazepoxidum
Хлордiazепоксид
Elenium - элениум



7 - хлор - 2 - метиламино - 5 - фенил - 3Н -1,4- бензодиазепина - 4 -оксид

$C_{15}H_{14}ON_2Cl$

М. м. 273, 5

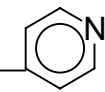
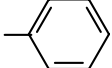
Описание. Белый или светло-жёлтый мелкокристаллический порошок.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте.

Подлинность. К 0,02 г препарата прибавляют 2 мл разв. хлороводородной кислоты и кипятят 2-3 мин. После охлаждения прибавляют 1 - 2 капли раствора натрия нитрита, перемешивают, затем прибавляют 2 мл свежеприготовленного 2% щелочного раствора резорцина; появляется красное окрашивание.

Методы исследования соединений, содержащих пиридиновый цикл, ароматический радикал

Мотивационное введение

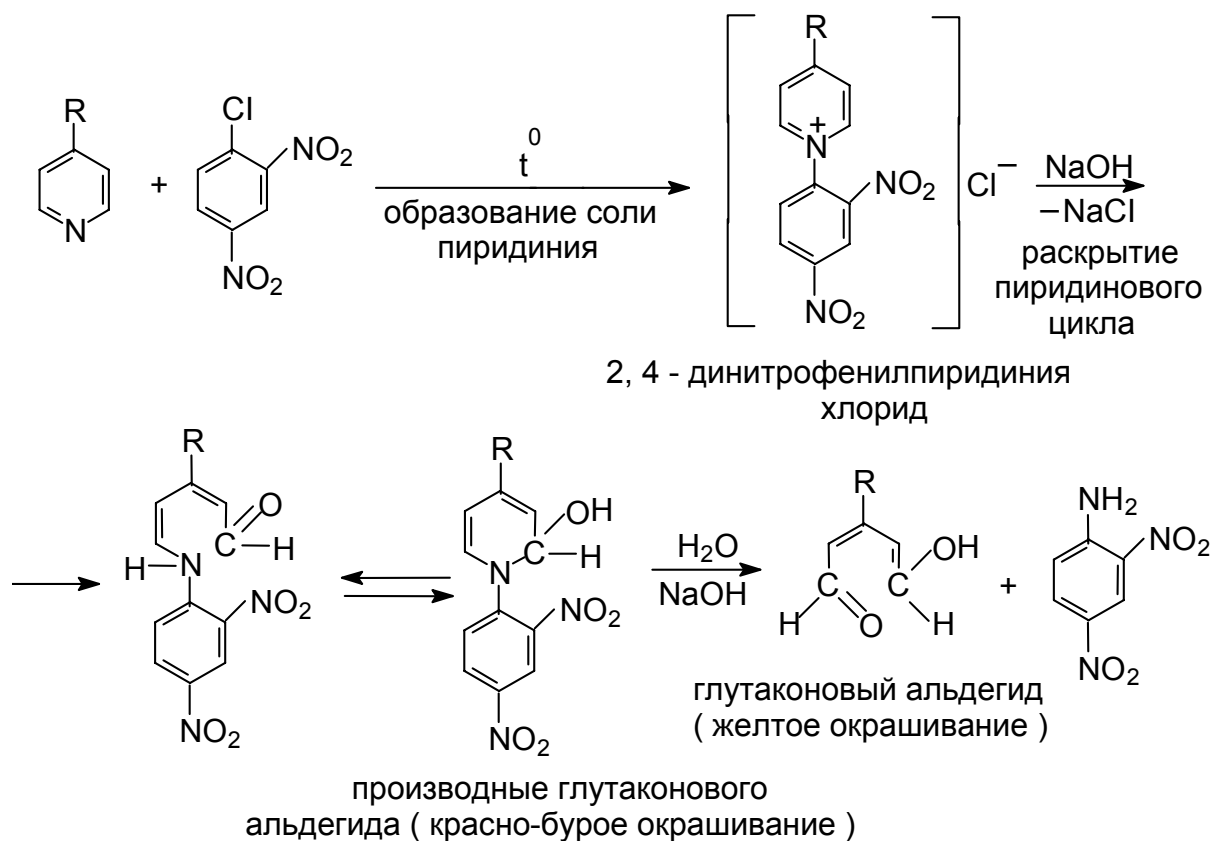
Пиридиновый цикл - остаток пиридина . Его содержат производные никотиновой и изоникотиновой кислот (никотиновая кислота, её амиды, никотин, изониазид, фтивазид и т. д.). Ароматический радикал  может быть замещённым или незамещённым. Его содержит большое количество лекарственных веществ.

Вопросы

1. Какая реакция используется для анализа пиридиносодержащих лекарственных веществ?

Ответ:

Присутствие пиридинового цикла определяют по реакции образования производного глутаконового альдегида, которая основана на раскрытии пиридинового кольца в щелочной среде при нагревании в присутствии 2, 4-динитрохлорбензола:

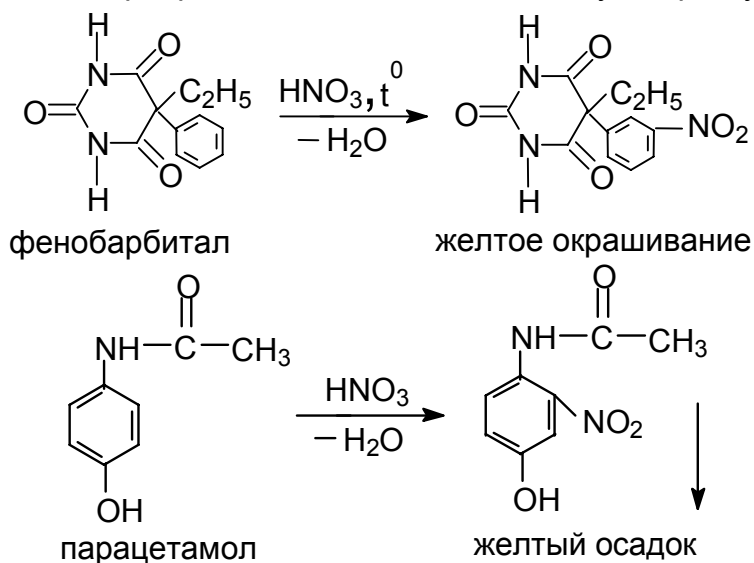


Реакция может быть также использована для количественного определения производных пиридина методом фотоэлектроколориметрии или спектрофотометрии.

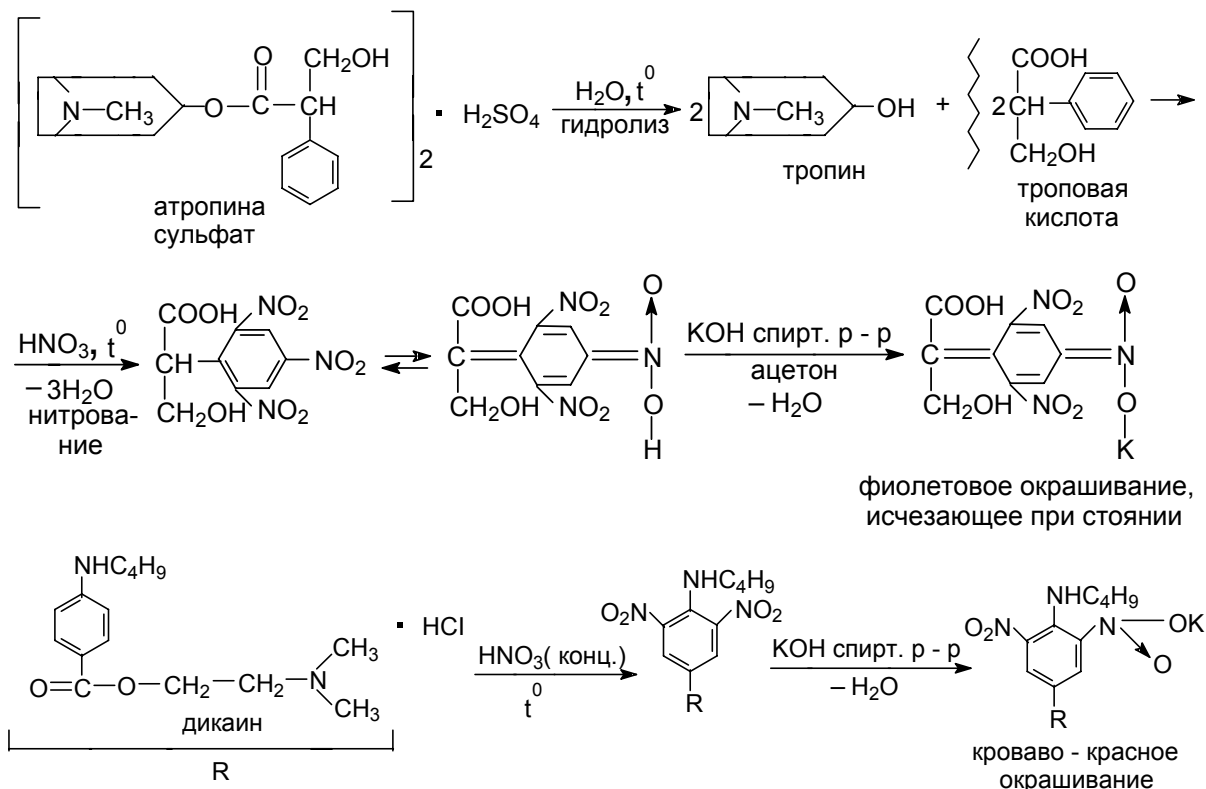
2. Каким образом реакции обнаружения ароматического радикала можно использовать в анализе лекарственных веществ ароматической природы?

Ответ:

Для доказательства присутствия ароматического радикала в молекуле исследуемого соединения используют реакцию нитрования, которая сопровождается образованием нитропроизводных, имеющих жёлтую окраску:



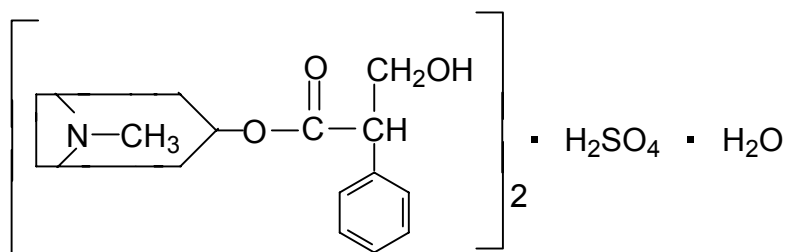
В некоторых случаях нитропроизводное можно идентифицировать на основе его способности образовывать окрашенные ацисоли при действии раствора щёлочи, чаще в неводных растворителях (спирте, ацетоне, диметилформамиде). Например, такая реакция является фармакопейной для атропина сульфата, дикаина (реакция Витали - Морена):



Реакция нитрования с последующим образованием окрашенной соли может быть также использована в количественном анализе лекарственных веществ, содержащих ароматический радикал, методом фотоэлектроколориметрии или спектрофотометрии.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Atropini sulfas Атропина сульфат



Тропинового эфира d, l - троповой кислоты сульфат моногидрат
 $(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ М. м. 694,8

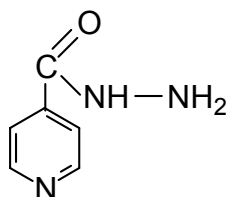
Описание. Белый кристаллический или зернистый порошок без запаха.

Растворимость. Легко растворим в воде и спирте, практически нерастворим в хлороформе и эфире.

Подлинность. 0,01 г препарата смачивают в фарфоровой чашке 1 мл конц. азотной кислоты и выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют несколько капель 0,5 м/л спиртового раствора калия гидроксида и ацетона; появляется фиолетовое окрашивание, исчезающее при стоянии.

Isoniazidum
Изониазид

Tubazidum
Тубазид



$C_6H_7N_3O$

М. м. 137, 14

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

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

Подлинность. К нескольким кристаллам препарата прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл 95% спирта и кипятят 1 - 1,5 мин. После охлаждения прибавляют 2 капли раствора натрия гидроксида; появляется бурокрасное окрашивание, быстро переходящее в красновато-коричневое.

Литература

1. *Беликов В. Г.* Фармацевтическая химия. - М.: Высш. шк., 1985. - 768 с.
2. *Беликов В. Г.* Фармацевтическая химия. Ч. 1. Общая фармацевтическая химия. - М.: Высш. шк., 1993. - 432 с.
3. *Беликов В. Г.* Фармацевтическая химия. Ч. 2. Специальная фармацевтическая химия. - Пятигорск, 1996. - 608 с.
4. *Беликов В. Г.* Лабораторные работы по фармацевтической химии. - М.: Высш. шк., 1989. - 375 с.
5. *Государственная фармакопея СССР.* Изд. X. - М.: Медицина, 1968. - 1066 с.
6. *Государственная фармакопея СССР:* вып. 1. Общие методы анализа. 11-е изд. - М.: Медицина, 1987. - 334 с.
7. *Государственная фармакопея СССР:* вып. 2. Общие методы анализа. 11-е изд. - М.: Медицина, 1985. - 400 с.
8. *Коренман И. М.* Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. - М.: Химия, 1975. - 360 с.
9. *Мелентьева Г. А.* Фармацевтическая химия. - М.: Медицина, 1978. - Т. 1. - 478 с.; Т. 2. - 829 с.
10. *Методы анализа лекарств / Н. П. Максютин, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко, Ф. А. Митченко.* - Киев: Здоровье, 1984. - 222 с.
11. *Методы идентификации лекарственных препаратов / Н. П. Максютин, Ф. Е. Качан, Ф. А. Митченко и др.* - Киев: Здоровье, 1978. - 240 с.
12. *Погодина Л. И.* Анализ многокомпонентных лекарственных форм: Учеб. пособие для фак. усоверш. провизоров. - Минск.: Высш. шк., 1985. - 240 с.
13. *Полюдек - Фабини Р., Бейрих Т.* Органический анализ. - Л.: Химия, 1981. - 624 с.
14. *Сиггиа С., Ханна Дж. Г.* Количественный органический анализ по функциональным группам: Пер с англ. - М.: Химия, 1983. - 672 с.
15. *Файгель Ф.* Капельный анализ органических веществ. - М.: ГНТИ химическая литература, 1962. - 836 с.
16. *Черонис Н. Д., Ма Т. С.* Микро- и полумикрометоды органического функционального анализа. - М.: Химия, 1973. - 576 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Методы исследования соединений основного характера и их солей	4
Методы исследования соединений кислотного характера и их солей	15
Методы исследования соединений, содержащих двойную связь	23
Методы исследования соединений, содержащих ковалентно-связанный галоген	25
Методы исследования соединений, содержащих ароматическую нитро-группу	40
Методы исследования соединений, содержащих первичную и вторичную ароматическую аминогруппу	45
Методы исследования соединений, содержащих спиртовый гидроксил	53
Методы исследования соединений, содержащих фенольный гидроксил	59
Методы исследования соединений, содержащих ковалентно-связанную серу	73
Методы исследования соединений, содержащих альдегидную и кетонную группы	76
Методы исследования соединений, содержащих енольную группу	86
Методы исследования соединений, содержащих сложноэфирную группу	94
Методы исследования соединений, содержащих амидную группу	102
Методы исследования соединений, содержащих имидную группу и сульфамидную группы	106
Методы исследования соединений, содержащих лактонную группу	114
Методы исследования аминокислот	116
Методы исследования лекарственных веществ, содержащих лактамную группу	127
Методы исследования соединений, содержащих азометиновую группу	129
Методы исследования соединений, содержащих пиридиновый цикл, ароматический радикал	132
Литература	136

*Владимир Владимирович Дудко
Людмила Александровна Тихонова*

**АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
ПО ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ГРУППАМ**

Редактор *Н.И.Шидловская*
Верстка *Д.В.Фортес*

Налоговая льгота по К-ОКП ОК-005-93, код продукции 953470

Изд. лиц. ИД № 04000 от 12.02.2001. Подписано к печати 05.04.2002.
Формат 60 × 84 ¹/₁₆. Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Arial».
Усл. п. л. 8,02. Уч.-изд. л. 8,98. Тираж 200 экз. Заказ № .

ЗАО «Издательство научно-технической литературы»
634050, Томск, пр. Ленина, 34а, тел. (382-2) 53-33-35

