

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ
ГОУ ВПО ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ПАРАМОНОВА М.П.

Под редакцией
СОЛОДУНОВОЙ Г.Н.

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ:

«ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАНОВ»

**(ДЛЯ СТУДЕНТОВ 3 КУРСА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ФАКУЛЬТЕТА)**

ВОЛГОГРАД 2007

Составители: ассистент Парамонова М.П.,
доцент Солодунова Г.Н.,

Методическое пособие по фармацевтической химии для студентов 3 курса
фармацевтического факультета.

Рецензент: Сысуев Б.Б. канд.фарм.наук, доцент кафедры фармацевтической
технологии и биотехнологии Волгоградского государственного
медицинского университета.

Рекомендовано к изданию УМК фармацевтического факультета
Протокол №___ от _____ г.
Волгоградский государственный медицинский университет
400131, г.Волгоград, пл. Павших борцов, 1

УЧЕБНО-ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ

Цель настоящего методического пособия в соответствии с задачами фармацевтической химии заключается в изучении:

Галогенопроизводные углеводородов алифатического ряда.

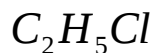
Галогенопроизводные углеводородов алифатического ряда представляют собой группу производных предельных углеводородов, в молекулах один или несколько атомов водорода замещены галогенами (фтором, хлором, бромом или иодом). Каждый из этих галогенов оказывает свое, особое влияние на химические, физические и фармакологические свойства вещества.

Физиологическое действие галогенопроизводных углеводородов основано на том, что обладая способностью растворяться в жирах, они вызывают физические и коллоидальные изменения в липоидах нервной ткани и производят анестетический эффект. Этот эффект уменьшается в ряду хлор- > бром- > иод-производные.

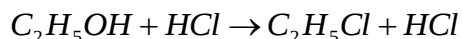
Сила наркотического действия и токсичность зависит от степени галогенирования углеводорода. С увеличением числа галогенов возрастают наркотические свойства и токсичность.

По химическим свойствам галогенопроизводные очень реакционноспособны. Галогены в них могут быть замещены различными радикалами, но они не дают реакции с нитратом серебра.

В настоящее время в медицине применяются жидкие галогенопроизводные в качестве средств для ингаляционного наркоза: хлорэтил, хлороформ, фторотан (галотан), и в качестве антисептического средства для наружного применения – иодоформ, твердое галогенопроизводное.

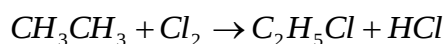
Хлорэтил.***Aethylii chloridum*****Получение:**

1. Сухой хлористый водород при нагревании до 110-120⁰С пропускают в абсолютный этиловый спирт в присутствии водоотнимающих средств (серная кислота, безводный хлорид цинка или кальция):

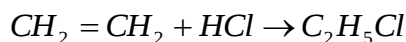


После остывания хлорэтил отгоняют и очищают от примесей.

2. В промышленных масштабах получают хлорированием этана в газовой среде. Реакцию ведут в условиях радикального замещения, при облучении реакционной смеси ультрафиолетовым светом или при высоких температурах:

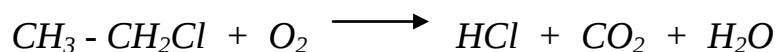


3. Гидрохлорирование этилена. Процесс протекает в газовой фазе при высокой температуре и давлении:

**Физические свойства:**

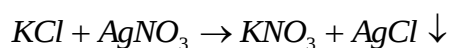
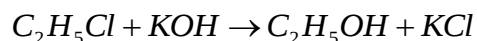
Бесцветная, прозрачная жидкость, легко летучая, со своеобразным фруктовым запахом. $T_{кип}=12-13^0C$. Труднорастворим в воде, но смешивается во всех соотношениях со спиртом и эфиром, растворим в жирных маслах.

Хлорэтил горит зеленым пламенем с образованием углекислоты, воды и хлористого водорода:

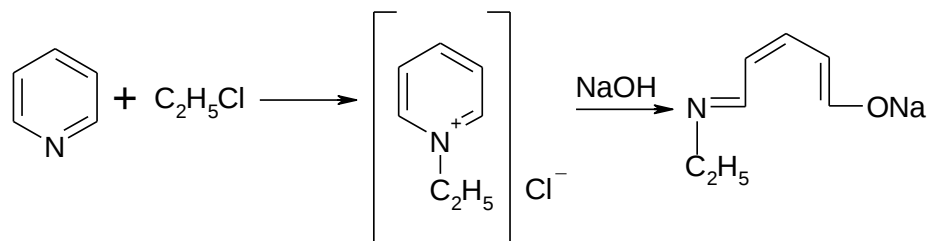
**Подлинность:**

Подлинность устанавливают по физическим константам и по наличию атома галогенида:

1. Для перевода галогена в ионизированное состояние кипятят со спиртовым раствором щелочи, при этом хлорэтил разрушается с образованием хлорид-иона, который открывают по реакции с нитратом серебра (белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака и карбоната аммония):

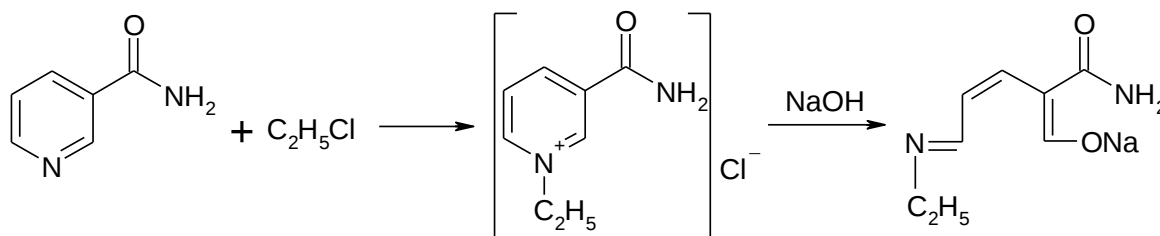


2. «Пиридиновый тест» или реакция К.Фудживара. Основан на образовании окрашенного в красно-фиолетовый цвет соединения после нагревания галогенопроизводного со смесью 10% раствора гидроксида натрия и пиридина.

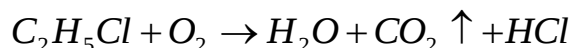


после добавления уксусной кислоты окраска исчезает.

3. Обнаружение никотинамида осуществляют по аналогичной реакции :



4. Хлористый этил с воздухом образует взрывоопасные смеси, горит зеленым пламенем с удушливым запахом.



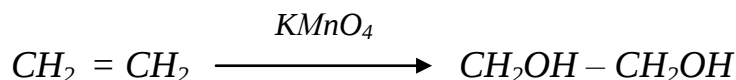
Доброкачественность:

1. Отсутствие спирта, определяют по йодоформной пробе:



В присутствии щелочного раствора иода не должно наблюдаться желтого осадка.

2. Отсутствие примеси этилена, препарат не должен обесцвечивать $KMnO_4$. Этилен образуется при взаимодействии водоотнимающих агентов со спиртом, путем дегидратации.



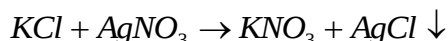
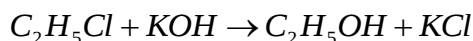
3. Отсутствие органических примесей: при добавлении концентрированной серной кислоты не должно происходить побурение раствора препарата.
4. ГФ устанавливает предел кислотности, т.к. при отгонке хлорэтил может увлекать за собой HCl : после встряхивания препарата с

ледяной водой в присутствии индикатора бромтимолового синего и добавления 2 капель раствора едкого натра окраска раствора не должна измениться.

Количественное определение:

1. Аргентометрическое титрование.

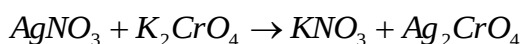
Определение выполняется после дегалогенирования при нагревании со спиртовым раствором щелочи и последующего определения образовавшегося хлорид-иона:



Точку эквивалентности устанавливают в зависимости от способа титрования.

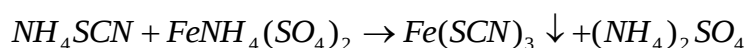
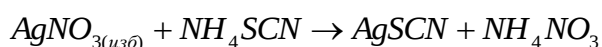
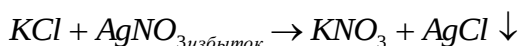
а) Метод МОРА (прямое титрование).

Определение идёт в присутствии индикатора – хромата калия, при взаимодействии лишней капли рабочего раствора с индикатором происходит изменение цвета от белого до оранжево-красного, вследствие образования окрашенного осадка хромата серебра:



б) Метод ФОЛЬГАРДА (обратное титрование).

Возможно применение обратного аргентометрического титрования. При этом добавляется избыток рабочего раствора нитрата серебра, который оттитровывается роданидом (тиоцианатом) аммония в присутствии индикатора железоаммониевых квасцов (ЖАК), до появления красного окрашивания:



2. Фотометрическое определение.

Определение основано на реакции К.Фудживара «пиридиновый тест», при этом идёт измерение интенсивность окраски пиридинового слоя при длине волны 540нм.

Хранение

Хранят этилхлорид по списку Б, в специальных ампулах или склянках с затвором в прохладном, защищенном от света месте. Он огнеопасен и требует осторожного обращения. Через 6 месяцев хранения его подвергают повторной проверке.

Применение. В качестве ингаляционного (кратковременного) наркоза и местного охлаждения тканей.

Хлороформ

Chloroformium



Хлороформ впервые был открыт в 1831 г. французскими химиками Либихом и Субейраном почти одновременно и независимо друг от друга. Его формула была установлена Дюма в 1835 г. Хлороформ не сразу нашел применение в медицине. В Англии в начале XIX века были в моде так называемые хлороформные вечера, когда гости усаживались вокруг кубка с хлороформом и вдыхали его до тех пор, пока не наступало полубессознательное состояние. Такое действие хлороформа послужило толчком для применения его в качестве анестезирующего средства.

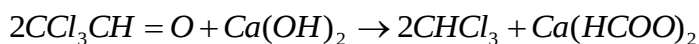
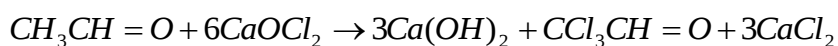
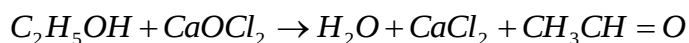
В качестве анестезирующего средства при хирургических операциях хлороформ впервые применил англичанин Симпсон в 1848 г. В России хлороформ как средство для общего наркоза впервые употребил Н.И. Пирогов.

В Государственной фармакопее приводится два препарата хлороформа: хлороформ и хлороформ для наркоза, который специально очищен и предназначен для ингаляционного наркоза. Основное их различие в степени чистоты.

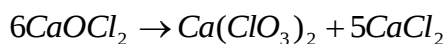
Получение:

1. Синтез по методу Либиха.

а) При действии хлорной извести на этиловый спирт. Хлорная известь окисляет спирт до ацетальдегида, который взаимодействуя с хлорной известью хлорируется и получается трихлорацетальдегид (хлораль). При действии щелочи $Ca(OH)_2$ получается хлороформ:



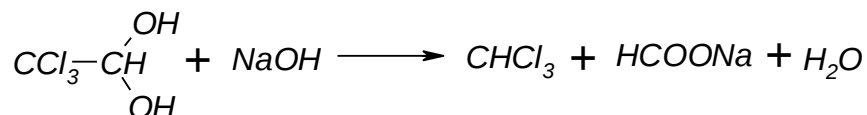
В процессе реакции происходит выделение тепла и температура реакционной смеси повышается. Необходимо следить, чтобы температура не поднималась выше 600, иначе хлорная известь разлагается с выделением нежелательных продуктов - хлората и хлорида кальция:



б) Более чистый хлороформ может быть получен, если вместо спирта применять ацетон. При взаимодействии его с хлорной известью образуется трихлорацетон, который разлагается далее гидроокисью кальция на хлороформ и ацетат кальция:

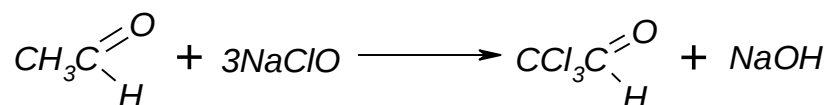
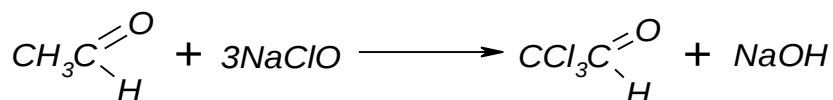
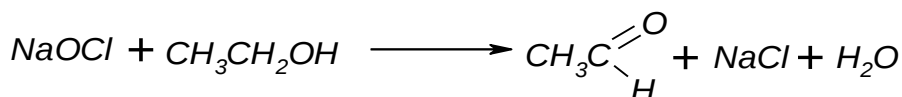
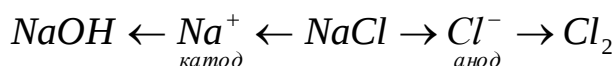
2. Щелочное разложение хлоралгидрата.

По этому способу получают еще более чистый хлороформ. Синтез осуществляют при действии раствора щелочи на хлоралгидрат:

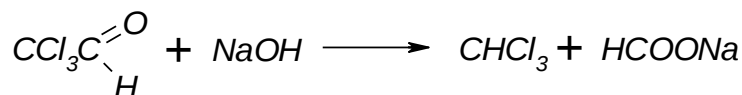


3. Электролиз водно-спиртового раствора натрия хлорида.

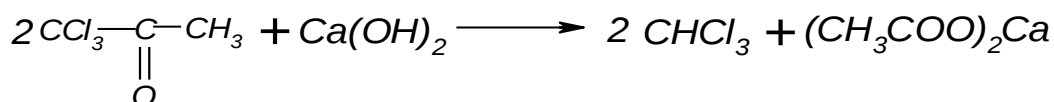
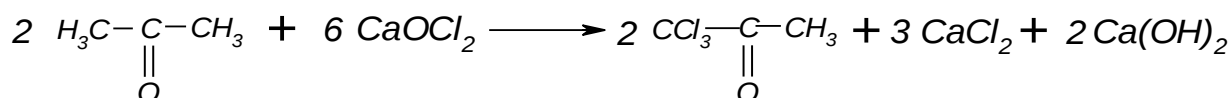
Современным способом получения хлороформа является электролиз. Спирт или ацетон смешивают с раствором хлорида калия или натрия, нагревают до 60° и подвергают электролизу. Под действием электрического тока NaCl переходит в NaOCl и NaOH, которые реагируют со спиртом (или ацетоном):



в щелочной среде происходит разложение хлорала с образованием хлороформа и натриевой соли муравьиной кислоты:



4. Аналогично протекает процесс при действии на ацетон хлорной известью:

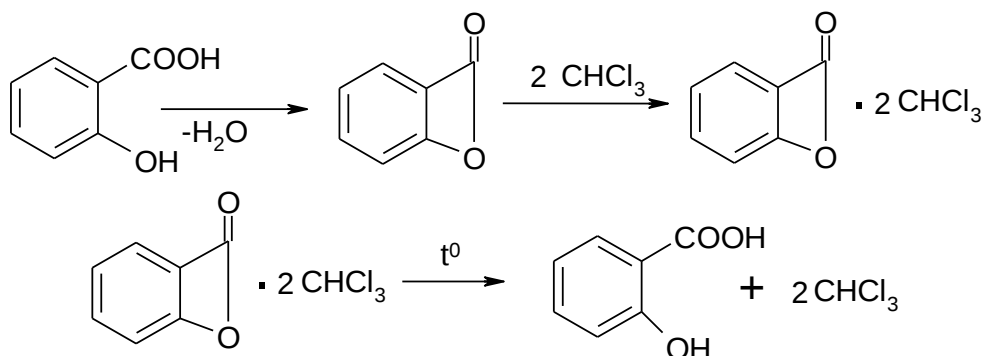


Очистка хлороформа.

Технический хлороформ для медицинских целей еще не пригоден, поэтому его подвергают очистке.

Хлороформ смешивают с равным количеством воды и перемешивают в течение 1,5 ч. После отстаивания нижний хлороформный слой сливают и к нему добавляют 40% раствор формалина и конц. серную кислоту. Смесь длительное время перемешивают и затем дают отстояться. Хлороформ собирается в верхнем слое, а серная кислота освобождает от органических примесей. Отстоявшийся хлороформ отгоняют, промывают водой и нейтрализуют остаток серной кислоты щелочью. Промытый хлороформ перегоняют. Сушат в осушителе, оставшуюся влагу удаляют с помощью прокаленного хлорида кальция.

Хлороформ для наркоза подвергают дополнительной очистке фракционной кристаллизацией при низкой температуре (-70°C) или предварительно получая непрочные соединения с производными салициловой кислоты. Примеси отмывают, а соединение разрушают на водяной бане:

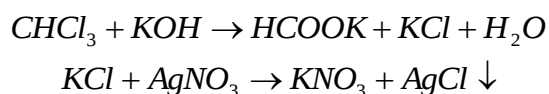


Подлинность

Подлинность хлороформа устанавливают по физическим константам и по наличию атома галогенида:

1. Ионизация и обнаружение галогенида.

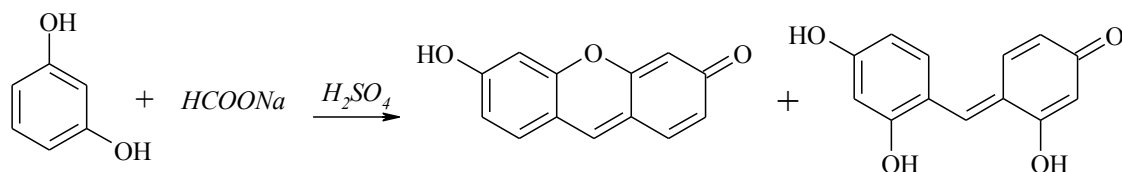
Для перевода галогена в ионизированное состояние кипятят со спиртовым раствором щелочи, при этом хлороформ разрушается с образованием хлорид-иона, который открывают по реакции с нитратом серебра (образуется белый творожистый осадок):



2. Конденсации с резорцином.

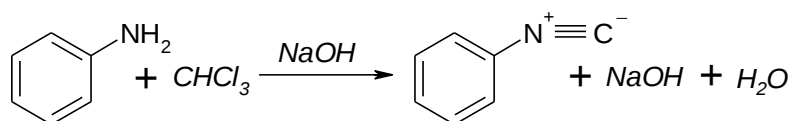
Реакция конденсации происходит после нагревания препарата со щелочью. Образовавшийся формиата калия конденсируется с резорцином,

образуя продукт красного цвета, обусловленный наличием хиноидной структуры:



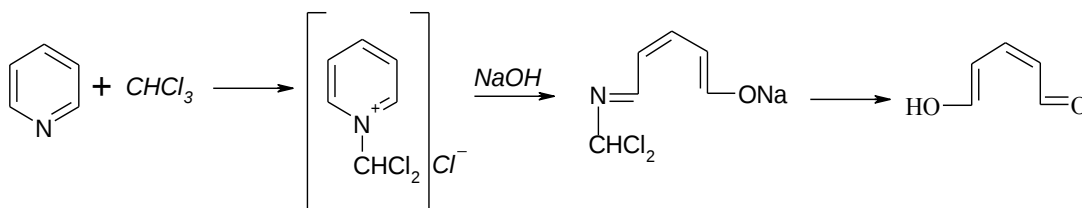
3. «Бензоизонитрильная проба».

Конденсация с анилином в присутствии едкой щелочи, появляется неприятный (тошнотворный) запах бензоизонитрила.



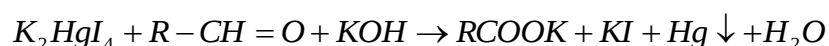
4. Реакция Фудживара.

Образование полиметиновых оснований. (красно-фиолетовое окрашивание):

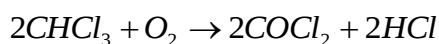


Доброкачественность:

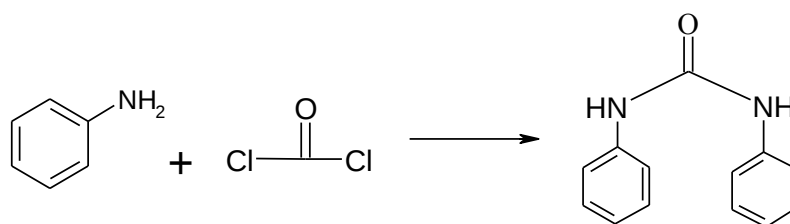
1. Отсутствие альдегидов определяется с помощью реактива Несслера (должно отсутствовать бурое окрашивание):



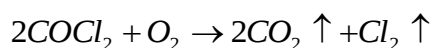
2. Отсутствие органических примесей с помощью концентрированной серной кислоты (отсутствие желтого окрашивания).
3. Отсутствие примесей кальция и натрия хлорида с помощью нитрата серебра.
4. Отсутствие фосгена, который образуется в препарате в результате окисления кислородом воздуха:



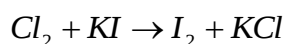
при наличии фосгена препарат дает реакцию с анилином, и образуется нерастворимое соединение дифенилмочевина.



5. Отсутствие свободного хлора, который образуется при плохой очистке или при разложении фосгена:

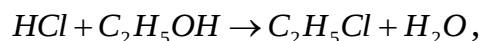
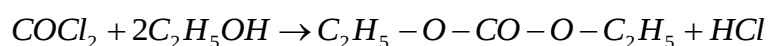


реакцией с иодидом калия (крахмал синеет).



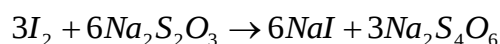
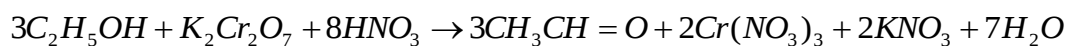
6. Обнаружение консерванта.

В качестве консерванта к хлороформу добавляют этиловый спирт в количестве 0,6-1% от веса хлороформа. В присутствии спирта фосген обезвреживается с образованием диэтилового эфира угольной кислоты:



поэтому ГФ требует его качественное (по реакции образования йодоформа) и количественное определение.

Для этой цели добавляют к определенному количеству хлороформа избыток титрованного дихромата калия и азотную кислоту, который определяют йодометрически (индикатор - крахмал).



Количественное определение

(См. хлорэтил).

Применение:

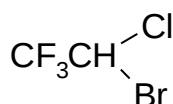
Хлороформ является средством для ингаляционного наркоза, он невоспламеняется и быстродейственен, но при этом достаточно токсичен. Для Нарезного применения в виде растираний в смеси со скипидаром.

Хранение:

Хранят препарат с осторожностью, в заполненных доверху и закупоренных бутылках из оранжевого стекла в прохладном месте. Хлороформ для наркоза выпускается в склянках из темного стекла емкостью 50 мл, рассчитанных на однократное употребление. Вскрытые склянки становятся непригодными для употребления.

Фторотан (галотан)

Phthorothanum

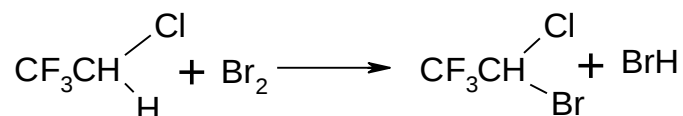


Фторотан представляет собой прозрачную бесцветную тяжелую подвижную легколетучую жидкость с запахом, напоминающим хлороформ, сладким и жгучим вкусом. Не горит и не взрывается, поэтому при операциях с данным наркозом применение рентгено- и электроаппаратуры безопасно.

В воде растворим мало, смешивается с безводным спиртом, эфиром, хлороформом, трихлорэтиленом, с летучими и нелетучими маслами.

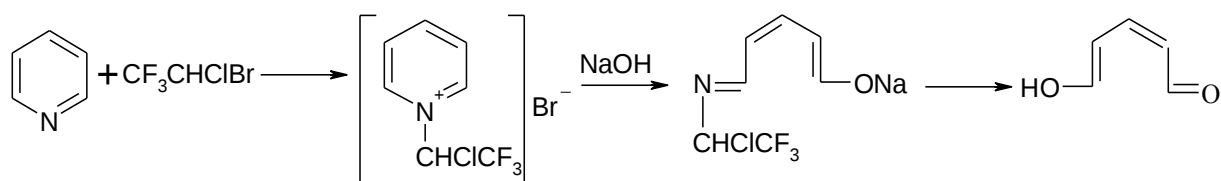
Получение:

Галотан получают путём бромирования 1,1,1-трифтор –2-хлорэтана при 465 °C:

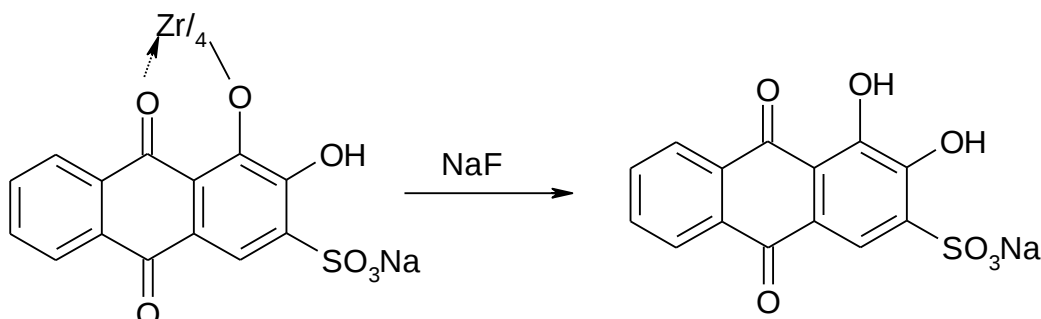
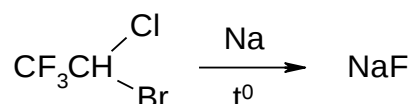


Подлинность:

1. Определяют физико-химические свойства температура кипения 49—51°C, плотность 1,865—1870 г/мл, показатель преломления 1,3695—1,3705, ИК-спектры.
2. Реакция Фудживара.
Образование глутаконового альдегида в присутствии пиридина в щелочной среде:



3. Открытие фторид иона в молекуле фторотана. Путем нагревания с металлическим натрием получают натрия фторид, который по реакции с комплексом азотнокислой соли циркония с ализариновым красным, имеющим красно-фиолетовое окрашивание, приводит к обесцвечиванию, вследствие выделения свободного красителя.



Доброкачествовость: примеси хлоридов, бромидов свободного хлора и брома в пределах эталона.

Хранение: Под действием света фторотан медленно разлагается, поэтому хранят его во флаконах из темного стекла. Для стабилизации препарата добавляют тимол (0,01% от веса препарата). Хранить следует, как и хлороформ, в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

Применение: Фторотан применяют для ингаляционного наркоза; действие его в 2 раза сильнее хлороформа и в 4 раза — эфира. Относительно мало токсичен. Применяется при различных хирургических операциях, особенно на органах грудной полости, так как не вызывает раздражения слизистых оболочек дыхательных путей. Применяют фторотан в смеси с кислородом или с закисью азота и кислородом.

Йодоформ

Iodoformium



Получение:

1. Окисление этанола щелочным раствором иода.

Схема синтеза йодоформа идентична хлороформу и в суммарном виде протекает по схеме:



2. Электролиз водно-спиртового раствора галогенидов щелочных металлов. (аналогично хлороформу)

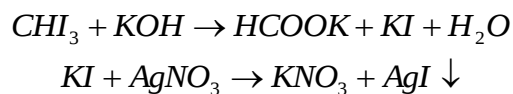
Физические свойства

Йодоформ представляет собой блестящие пластинчатые кристаллы лимонно-желтого цвета. Температура плавления 116-120° (с разложением). Имеет резкий, неприятный и очень навязчивый запах. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легче - в кипящем спирте. Растворим в эфире и хлороформе. Летуч даже при обычной температуре.

Подлинность:

1. Ионизация и обнаружение иодида.

После ионизации путём нагревания со щёлочью иодид ион обнаруживают реакцией с нитратом серебра:



2. Окисление концентрированной серной кислотой.

При добавлении серной кислоты выделяются фиолетовые пары йода.

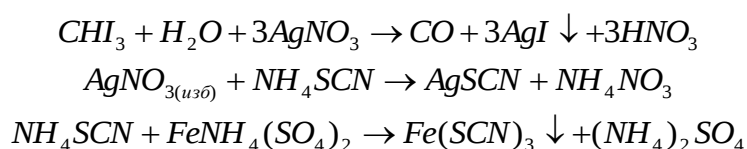


Доброкачественность:

1. Допускает содержание хлоридов, сульфатов в пределах эталона.
2. Не допускается наличие в препарате примесей минеральных солей, красящих веществ.

Количественное определение:

Аргентометрия по методу Фольгарда. Точную навеску препарата растворяют в спирте, прибавляют избыток титрованного раствора нитрата серебра, азотной кислоты и нагревают на водяной бане в течение 30 мин, защищая реакционную колбу от света. Выделяется осадок йодида серебра. Избыток раствора нитрата серебра оттитровывают роданидом аммония (индикатор железоаммониевые квасцы).

**Хранение:**

Хранят иодоформ в закупоренных банках из темного стекла или керамики, в прохладном, защищенном от света месте.

Применение:

Наружно как антисептическое средство в виде присыпок, мазей, тампонов больным с инфицированными ранами. Действие обусловлено окислением препарата до свободного йода, который оказывает антисептическое действие:

