

ФБГОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

СОЛОДУНОВА Г.Н.

СПИРТЫ И ЭФИРЫ

Занятие 2
VI семестр

Волгоград 2024

СПИРТЫ И ЭФИРЫ

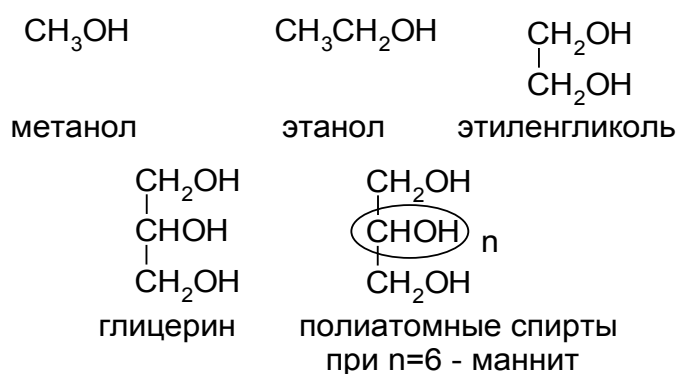
VI семестр ЗАНЯТИЕ № 2

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Общая характеристика спиртов.
2. Спирт этиловый – получение, фармакопейный анализ. Применение йодоформной пробы при анализе спиртов.
3. Глицерин (глицерол). Получение и полный фармацевтический анализ.
4. Эфиры. Эфир медицинский. Полная характеристика. Реакции окисления эфира медицинского, условия хранения препарата.
5. Димедрол. Синтез и очистка препарата. Подлинность. Доброкачественность и количественная оценка.
6. Нитроглицерин. Получение и полный фармацевтический анализ. Взрывоопасность, меры предупреждения, условия хранения.
7. Амилнитрит. Синтез. Подлинность, доброкачественность и количественная определение.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПИРТОВ.

Спирты представляют собой производные алифатических или алициклических углеводородов с общей формулой R-OH. В зависимости от числа гидроксильных группировок различают спирты одноатомные, двухатомные (гликоли), трехатомные (глицерины) и полиатомные (манит – шестиатомный спирт).



Между химическим строением и физическими свойствами существует определенная связь. Так, низкомолекулярные одноатомные спирты представляют легколетучие жидкости, смешивающиеся с водой. По мере удлинения цепи растворимость падает и уже бутанол мало растворим в воде. С увеличением длины цепи и количества гидроксильных групп в цепи увеличивается вязкость жидкостей от пропанола к пропандиолу и глицерину, причем самым вязким является глицерин. Четырехатомные и выше, а также разветвленные спирты (например пентаэритрит) являются твердыми веществами. Высшие

спирты сами по себе малоприменимы в медицине, но используются в виде различных производных и вспомогательных веществ (сорбит, манит, эритрит). Зато они очень широко используются для получения порохов и ракетных топлив.

Введение гидроксила в молекулу углеводорода значительно повышает его физиологическую активность, в данном случае его наркотические свойства, увеличение числа гидроксильных групп ведет к уменьшению наркотической активности. Так, в отличие от этанола, глицерин и манит не имеют никаких наркотических свойств, хотя тот же одноатомный спирт пропанол или изопропанол обладают ярко выраженной наркотической активностью.

На физиологическую активность
влияют также следующие факторы:

1. Длина углеродной цепи. Установлено, что физиологическое действие и токсичность нормальных первичных спиртов возрастает с удлинением углеродной цепи до 6-8 атомов, а затем уменьшается. Спирты содержащие около 16 углеродных атомов совершенно инертны в физиологическом отношении. Несколько выпадает из этого ряда метанол, являющийся сильнейшим ядом.
2. Разветвление углеродной цепи. Физиологическая активность спиртов усиливается с разветвлением углеродной цепи. Так изопропиловый спирт более наркотически активен, чем пропиловый.
3. Введение галогенов в спирт усиливает их активность.

2. СПИРТ ЭТИЛОВЫЙ. ПОЛУЧЕНИЕ, ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ. ПРИМЕНЕНИЕ ЙОДОФОРМНОЙ ПРОБЫ ПРИ АНАЛИЗЕ СПИРТОВ.



Spiritus aethylicus

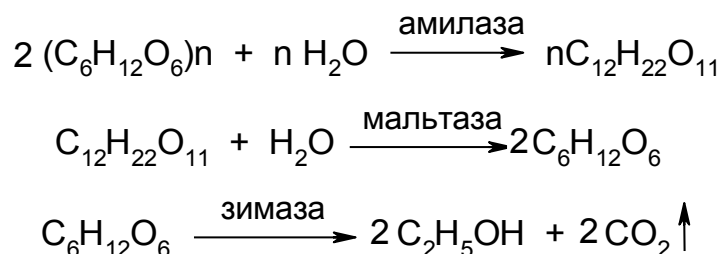
Этиловый спирт (этанол, винный спирт) -бесцветная, летучая жидкость с характерным запахом, жгучая на вкус (пл. 0,813—0,816, т. кип. 77—77,5 °С). Этиловый спирт горит синеватым пламенем, смешивается во всех соотношениях с водой, диэтиловым эфиром и многими другими органическими растворителями, перегоняется с водяным паром.

Получение

1. Брожение природных продуктов

Спирт этиловый был известен уже в XIII веке, как продукт образующийся при брожении виноградного сока. Источником получения спирта являются природные продукты, содержащие глюкозу или ее

производные (ди- и полисахариды: сахарозу, крахмал, целлюлозу). Способы получения спирта из сырья, содержащего крахмал заключается в запаривании измельченного сырья, обработке полученного раствора (клеястера) солодовым ферментом АМИЛАЗОЙ, которая расщепляет крахмал до мальтозы, которая под действием фермента дрожжей *Saccharomyces* МАЛЬТАЗЫ расщепляется до глюкозы, преобразующейся в свою очередь по действием фермента ЗИМАЗЫ в спирт этиловый:

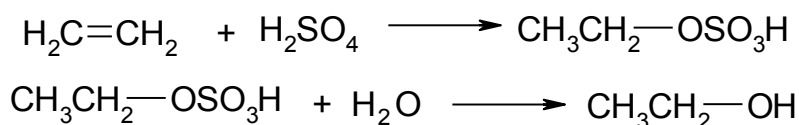


В результате брожения получают бражку с содержанием от 10 до 14 % этилового спирта, при более высоком содержании спирта идет инактивация дрожжей.

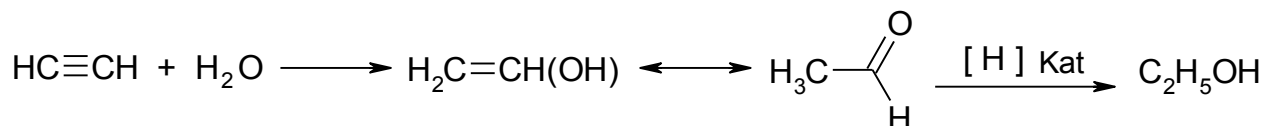
Для получения из бражки спирта ее подвергают многократной ректификации, включающей бражную колонну, альдегидную колонну, метанольную колонну и собственно спиртовую ректификационную колонну, на выходе из которой получают 96% по объему этиловый спирт. Использование кроме двух колонн альдегидной и метанольной позволяет отделять сопутствующие примеси: эфиры, альдегиды, высшие спирты (сивушные масла), метанол.

2. Гидратация непредельных углеводов

Другой способ получения этилового спирта заключается в гидратации этилена (или ацетилен):



Из ацетилен по реакции Кучерова. Реакцию проводят в воде или спиртовом растворе. Катализаторами являются соли ртути (Hg^{2+}) в кислой среде (например, HgSO_4 в H_2SO_4 , $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ в CH_3COOH)



Физические свойства

Прозрачная, бесцветная, подвижная, летучая жидкость с характерным спиртовым запахом и жгучим вкусом. Спирт этиловый смешивается во всех отношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном, глицерином. Кипит

при 78 °С. Легко воспламеняется, горит синеватым слабосветящимся бездымным пламенем.

Подлинность

Для испытания подлинности спирта этилового используют следующие реакции:

1. Иодоформная проба:

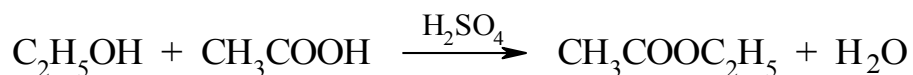
При обработке спирта этилового раствором иода в щелочной среде образуется иодоформ, который плохо растворим в воде и выпадает в виде блестящих жёлтых пластинчатых кристаллов, имеющих характерный “больничный” запах:



Методика: 0,5 мл препарата смешивают с 5 мл раствора едкого натра, прибавляют 2 мл 0,1 мл раствора йода; появляется запах йодоформа и постепенно образуется жёлтый осадок йодоформа.

2. Реакция этерификации:

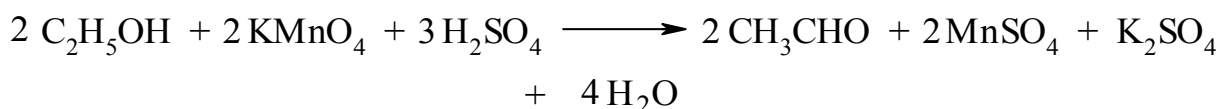
При обработке смеси этилового спирта и ледяной уксусной кислоты в присутствии концентрированной серной кислоты образуется уксусноэтиловый эфир (этилацетат), обладающий своеобразным фруктовым запахом:



Методика: 2 мл препарата смешивают с 0,5 мл ледяной уксусной кислоты и 1 мл концентрированной серной кислоты и нагревают до кипения; обнаруживается характерный запах этилацетата.

3. Реакция окисления:

При обработке этилового спирта перманганатом калия в присутствии концентрированной серной кислоты образуется ацетальдегид (уксусный альдегид) с характерным запахом свежих яблок:



Методика: 0,5 мл препарата смешивают с 2 мл раствора калия перманганата калия, прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты и перемешивают – образуется специфический фруктовый запах.

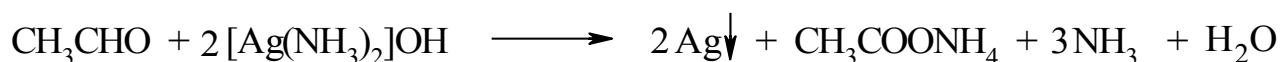
Доброкачественность

Спирт этиловый может содержать примеси различных веществ, образовавшихся в процессе производства или хранения. Поэтому спирт этиловый подвергают на содержание примесей:

- восстанавливающих веществ (ацетальдегид);
- органических оснований;
- метилового спирта;
- фурфурола – продукт разложения целлюлозы;
- сивушные масла, дубильные и другие экстрактивные вещества;
- кислотность – наличие уксусной кислоты.

1. Обнаружение ацетальдегида **реакция серебряного зеркала**

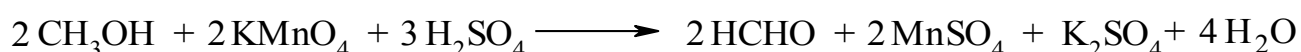
При действии аммиачного раствора серебра на этиловый спирт, содержащий альдегиды, серебро восстанавливается до свободного состояния в виде чёрного аморфного осадка или в виде тонкой плёнки на стенках пробирки – “эффект зеркала”:



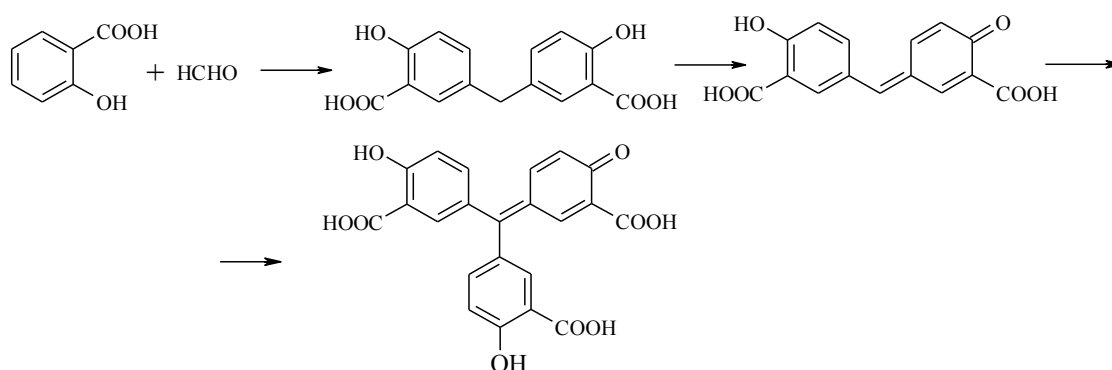
Методика: К 10 мл препарата, 10 мл воды и 1 мл раствора нитрата серебра прибавляют по каплям раствор аммиака до исчезновения образующегося вначале осадка. Смесь должна оставаться бесцветной и прозрачной при стоянии в тёмном месте в течении 12 часов.

2. Обнаружение метилового спирта

Примесь метанола можно обнаружить, используя реакцию окисления перманганатом калия в кислой среде:



Образующийся формальдегид может вступать в реакцию конденсации с салициловой или хромотроповой кислотой с образованием продукта хиноидной структуры красно-фиолетового цвета:



Методика: К 0,5 мл спирта прибавляют 4,5 мл воды, 2 мл перманганата калия и 2 мл концентрированной серной кислоты, встряхивают и через 5

минут добавляют насыщенный раствор бисульфита натрия до обесцвечивания раствора и затем добавляют 0,5 г салициловой кислоты и медленно ещё 2 мл концентрированной серной кислоты (порциями) и перемешивают. Не должно появиться фиолетово-красного окрашивания.

3. Обнаружение дубильных и других экстрактивных веществ

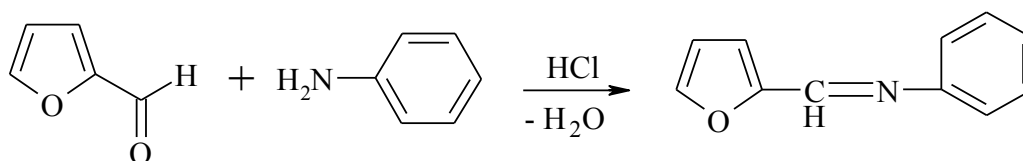
Методика: К 4 мл препарата добавляют 1 мл раствора аммиака. Полученный раствор должен быть бесцветным и прозрачным.

4. Обнаружение живучих масел

Методика: Полоску фильтровальной бумаги смачивают, состоящей из 0,1 мл препарата 0,1 мл воды и 0,2 мл глицерина. После испарения жидкости не должен ощущаться посторонний запах.

5. Обнаружение фурфурола

При разложении целлюлозы (синтез спирта) может образоваться фурфурол – ароматический альдегид. Его обнаруживают по цветной реакции с анилином в присутствии концентрированной соляной кислоты. При конденсации фурфурола и анилина образуется основание Шиффа розового цвета:



Методика: В цилиндр с притёртой пробкой вносят свежеперегнанного анилина, 3 капли концентрированной соляной кислоты и 9 мл испытуемого этанола. В течении 10 мин жидкость должна оставаться бесцветной.

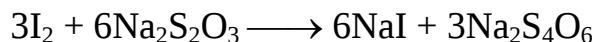
Количественное определение

1. Определение физических констант

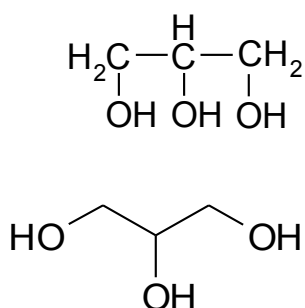
Количественное содержание спирта этилового определяют с помощью ареометра или спиртометра, а в жидких лекарственных формах, в соответствии с требованиями ГФ XI (вып. 1, с.26) — по плотности отгонов или по температуре кипения водно-спиртовых смесей. В последние годы для этой цели все шире используют методы ГЖХ и ВЭЖХ.

2. Иодометрическое титрование

Количественное содержание спирта этилового определяют также химическим методом, основанным на окислении спирта до ацетальдегида с помощью 0,1 М раствора дихромата калия. Избыток



3. ГЛИЦЕРИН (ГЛИЦЕРОЛ) ПОЛУЧЕНИЕ И ПОЛНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

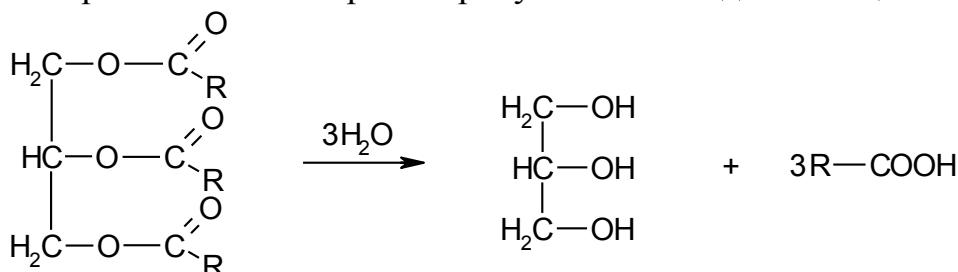


Глицерин широко распространен в живой природе. Он играет важную роль в процессах обмена в организмах животных, входит в состав большинства липидов – жиров и других веществ, содержащихся в животных и растительных тканях и выполняющих в живых организмах важнейшие функции. Глицерин – это бесцветная, вязкая, сиропообразная жидкость, сладкая на вкус. Не ядовит. Глицерин не имеет запаха.

Получение глицерола

1. Омыление жиров

Глицерин впервые был получен в 1779 году Карлом Вильгельмом Шееле при омылении жиров в присутствии оксидов свинца.

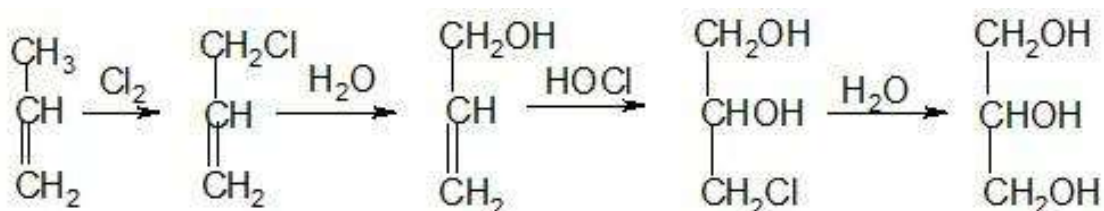


Процесс омыления можно проводить в присутствии щелочей или катализаторов образуются глицерол и высокомолекулярные жирные кислоты.

Глицерол высокой степени чистоты и практически со 100%-ным выходом получают способом, разработанным инженерами П.В. Науменко, М.В. Иродовым и П.И. Чуковым. Процесс проводят при нагревании жира в автоклаве с одновременной подачей перегретого пара при давлении 2200 кПа и температуре 220 °С. В этих условиях расщепление жиров происходит без катализатора.

2. Окислительное хлорирование пропилена

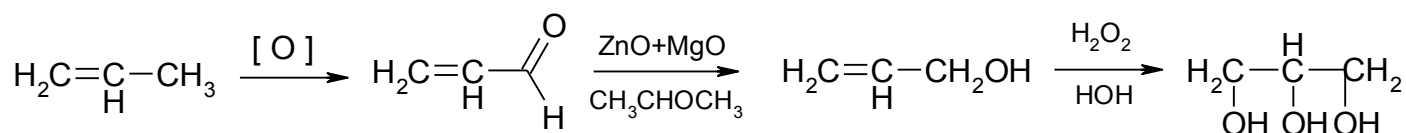
Второй способ, химический, заключается в хлорировании пропилена – продукта пиролиза нефтей с последующим окислительным хлорированием:



Большинство синтетических методов получения глицерина основано на использовании пропилена в качестве исходного продукта. Хлорированием пропилена при 450-500 °С получают аллилхлорид, при присоединении к последнему хлорноватистой кислоты образуются хлоргидрины, например, $\text{CH}_2\text{ClCHONCH}_2\text{Cl}$, которые при омылении щёлочью превращаются в глицерин.

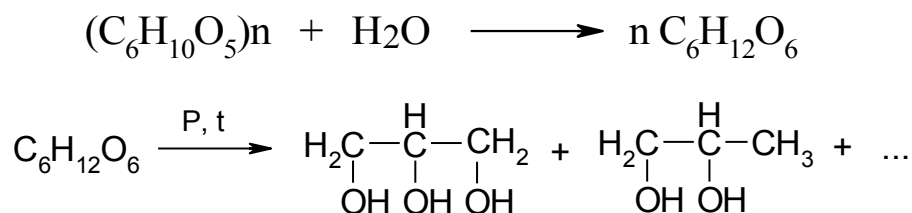
3. Окисление и гидратация акролеина

Известен метод получения глицерина окислением пропилена в акролеин; при пропускании смеси паров акролеина и изопропилового спирта через смешанный ($\text{ZnO}+\text{MgO}$) катализатор образуется аллиловый спирт. Он при 190-270 °С в водном растворе перекиси водорода превращается в глицерин.



4. Гидролиз сахароподобных веществ

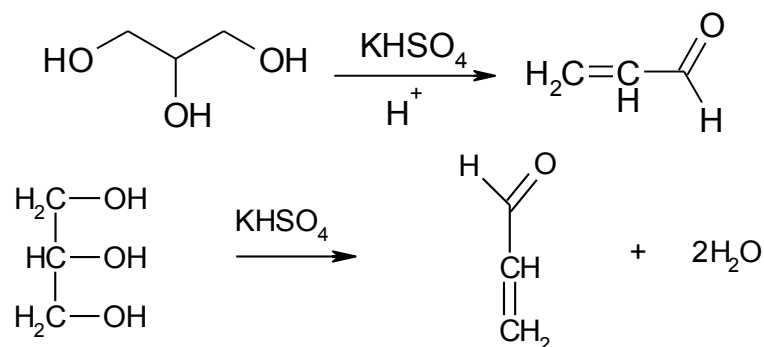
Глицерин можно получить также из продуктов гидролиза крахмала, древесной муки, гидрированием образовавшихся моносахаридов или гликолевым брожением сахаров. Можно вести гидрогенизацию углеводов при 235-250 °С при высоком давлении с медно-алюминиевым или медно-никелевым катализатором. Образуется смесь продуктов: 40-46 % пропиленгликоля, 22-29 % глицерина и 7-9 % глицероподобных продуктов.



Подлинность глицерола

1. Дегидратация

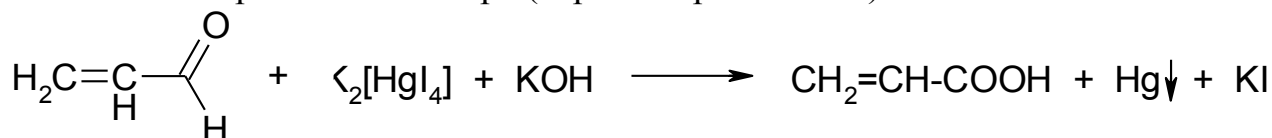
Подлинность глицерола устанавливают по образованию непредельного альдегида — акролеина под действием водоотнимающих веществ (например, гидросульфата калия):



Акролеин имеет неприятный раздражающий запах. Образование акролеина происходит также при нагревании смеси глицерола с борной кислотой.

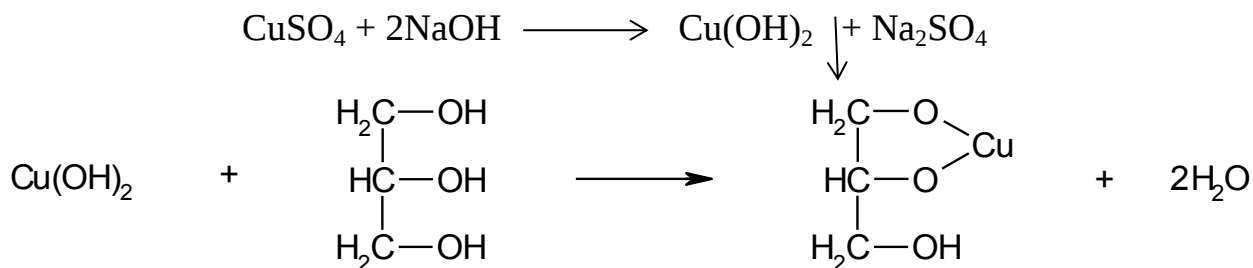
Выделяющийся акролеин, как и ацетальдегид, можно обнаружить с помощью цветных реакций на альдегиды. Реактивами смачивают фильтровальную бумагу, которой накрывают пробирку с реакционной смесью. Такими реактивами могут быть

- раствор нитропруссид натрия в присутствии пиридина (синее окрашивание) или
- фуксинсернистая кислота (красное окрашивание),
- реактив Несслера (черное окрашивание):



2. Образование глицерата меди.

Открывают глицерол с помощью реакции образования глицерата меди. Смешивают предварительно 5%-ный раствор сульфата меди с раствором гидроксида натрия. К выпавшему голубому осадку гидроксида меди прибавляют несколько капель глицерола. Осадок растворяется с образованием тёмно-синего раствора глицерата меди, не изменяющегося при кипячении:



3. Взаимодействие с бихроматом калия.

МФ рекомендует для установления подлинности глицерола цветную реакцию с бихроматом калия. При наслаивании его раствора на смесь глицерола с азотной кислотой, на границе слоев жидкостей появляется голубое кольцо не диффундирующее в нижний слой.

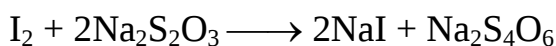
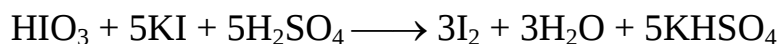
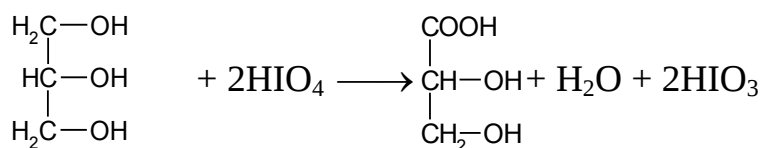
Доброкачественность

1. При оценке чистоты глицерола устанавливают кислотность и щёлочность, содержание воды (11,5-15,5%), эфирное число (не более 0,65), примеси акролеина и других восстанавливающих, а также легко обугливающих органических веществ.

Количественное определение

1. Окисление глицерина с иодометрическим окончанием:

ФС рекомендует выполнять количественное определение глицерола путём его окисления иодной кислотой до образования глицериновой кислоты (выдерживают 10 мин в защищённом от света месте). Образовавшуюся иодноватую кислоту определяют методом иодометрии после добавления иодида калия и серной кислоты:

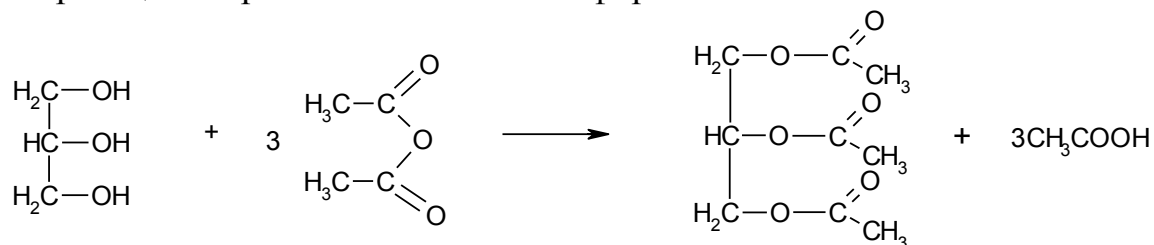


2. Нейтрализация

Методика количественного определения, рекомендуемая МФ, отличается тем, что образующуюся глицериновую кислоту титруют 0,1М раствором гидроксида натрия, используя рН-метр (до рН 8,1) и параллельно выполняя контрольный опыт.

3. Этерификация с последующим гидролизом

Для количественного определения глицерола можно использовать реакцию образования сложного эфира:



Содержание глицерола рассчитывают либо по избытку уксусного ангидрида, либо по количеству титрованного раствора щелочи, израсходованного на гидролиз выделенного из реакционной смеси уксусно-глицеринового эфира.

Хранение, применение

Спирт этиловый и глицерол хранят в хорошо закупоренной таре (спирт — вдали от огня), в прохладном месте, учитывая летучесть спирта и способность глицерола поглощать пары воды, содержащиеся в воздухе.

Спирт этиловый при приеме внутрь вызывает наркотический эффект. Спирт этиловый применяют наружно как антисептическое и раздражающее средство для обтираний, компрессов и т. п. Спирт этиловый — один из наиболее широко употребительных органических растворителей для получения настоек, экстрактов, лекарственных форм для наружного применения.

Глицерол в виде 84–88%-ной смеси с водой при наружном применении оказывает смягчающее действие. Глицерол входит в состав основ для приготовления мазей, мылец и других лекарственных форм.

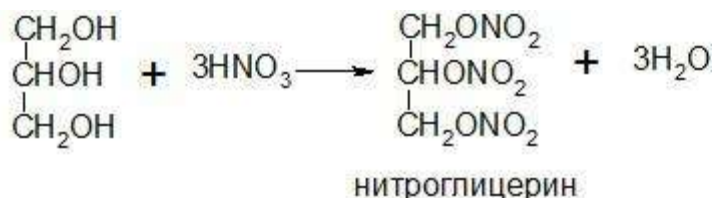
НИТРОГЛИЦЕРИН

Асканью Собrero проводя серию опытов, в 1846 году в реакции глицерина с азотной и серной кислотами впервые синтезирован тринитрат глицерина, известный сегодня как нитроглицерин. Альфред Нобель вместе с отцом начал поиски способа уменьшить способность нитроглицерина спонтанно детонировать, результатом чего явилось изобретение динамита — смеси нитроглицерина с сорбентами, которая может относительно безопасно храниться и взрываться, когда это нужно (с помощью запатентованного Нобелем детонатора). Позже, поняв разрушительную силу нитроглицерина, Собrero писал: «думая о том, сколько людей погибло и еще погибнет от взрывов нитроглицерина, я почти стыжусь, что мне принадлежит его открытие». Сам Собrero пострадал от взрыва, который изуродовал его лицо.

Он же впервые сообщил, что обладающий сладковатым острым вкусом нитроглицерин при помещении на язык в минимальных количествах в течение минуты вызывает ужасную головную боль, которая продолжается несколько часов. Указанные симптомы, как мы понимаем сегодня, связаны со снижением артериального давления и уменьшением кровоснабжения головного мозга после приема нитроглицерина.

Получение нитроглицерина

В лаборатории получают этерификацию глицерина смесью концентрированной азотной и серной кислот. Кислоты и глицерин должны быть очищены от примесей. Для обеспечения безопасности процесса и хорошего выхода по глицерину кислотная смесь должна иметь малое содержание воды.



В промышленности получают непрерывным нитрованием глицерина нитрующей смесью в специальных инжекторах. Полученную смесь сразу разделяют в сепараторах. После промывки нитроглицерин используют в виде водной эмульсии, что упрощает и делает более безопасным его транспортировку между цехами.

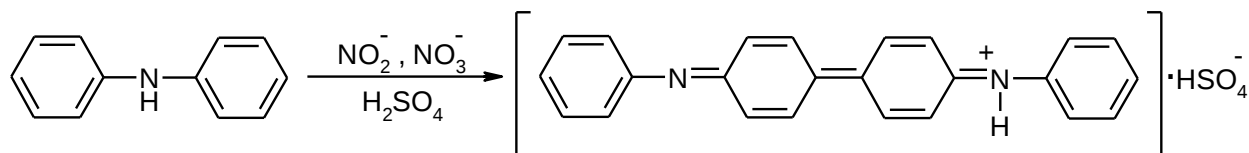
По физическим свойствам нитроглицерин – тяжелая маслянистая жидкость. Препарат чрезвычайно взрывоопасен.

Подлинность

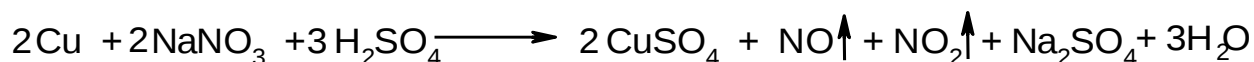
Все реакции подлинности глицерина можно применить при определении нитроглицерина.

1. Определение нитро-группы

Подлинность устанавливают по нитрат-ионам, которые образуются при гидролизе. В качестве реактива используют раствор дифениламина. Который нитратами окисляется до имониевой соли дифенил-бензидина, имеющего голубую окраску:

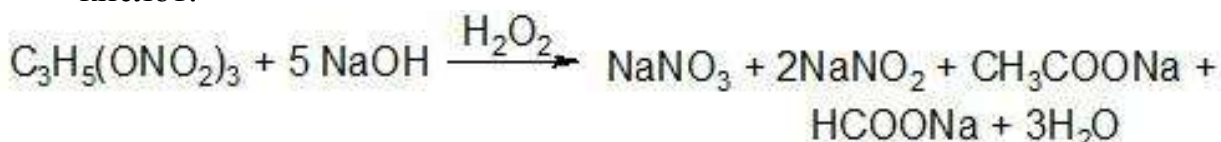


- ✓ Соли нитраты являются сильными окислителями. В кислой среде они окисляют металлы с образованием бурых паров – продуктов восстановления азота:



Количественное определение

- Количественное определение нитроглицерина проводят с помощью реакции омыления, которую выполняют в присутствии окислителя – перекиси водорода. Одна молекула нитроглицерина взаимодействует с пятью молекулами едкого натра. Три из них идут на омыление, а две расходуются на нейтрализацию образующихся муравьиной и уксусной кислот:



Хранение, применение

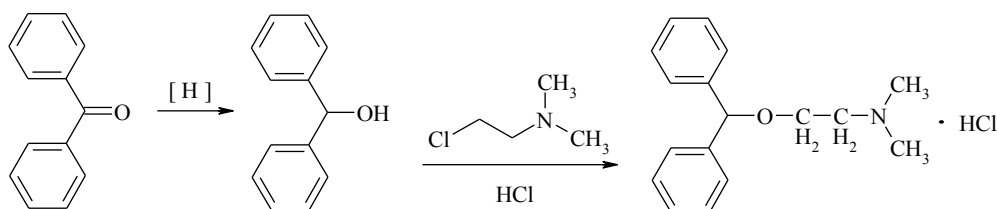
При работе с растворами нитроглицерина необходимо соблюдать предосторожность. Сами растворы 4% в спирте невзрывоопасны. Однако при испарении спирта возможно образование опасной концентрации нитроглицерина. Поэтому при проливе раствора необходимо обработать все поверхности раствором щелочи.

4. ДИМЕДРОЛ. СИНТЕЗ И ОЧИСТКА ПРЕПАРАТА. ПОДЛИННОСТЬ. ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА.

ДИМЕДРОЛ

Получение димедрола

Исходным для синтеза димедрола был взят дифенилкетон, который окислили до дифенилкарбинола (бензгидрола). Затем полученный спирт конденсировали с диметиламинохлорэтиленом-2. Основание димедрола обрабатывали хлористоводородной кислотой с образованием препарата димедрола:



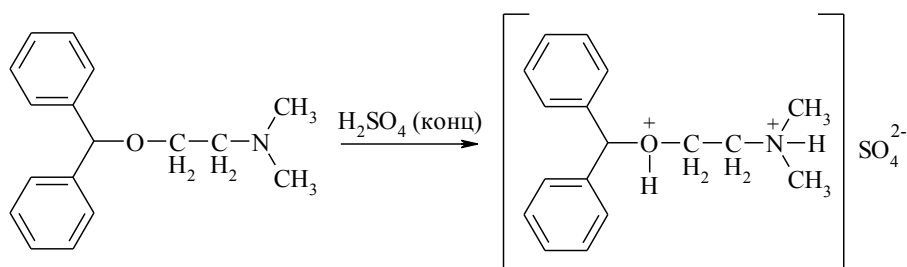
Идентификация димедрола

1. Спектрофотометрическое определение:

УФ – спектр 0,05% водного раствора димедрола в этаноле имеет максимумы поглощения при 252, 257 и 263 нм.

2. Образование оксониевых солей.

При обработке раствора препарата концентрированной серной кислотой, образуется оксониевая соль, окраска которой из ярко-жёлтой постепенно переходит в кирпично-красную:



При добавления воды, окраска исчезает.

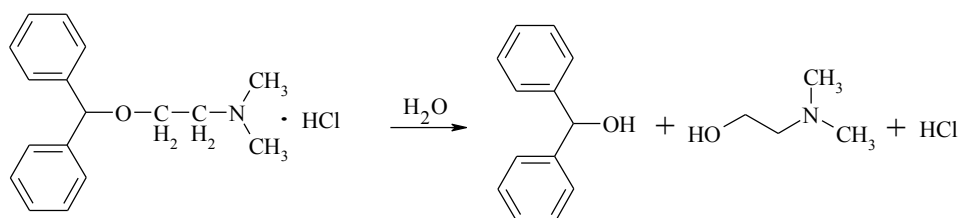
При добавлении смеси концентрированной серной и азотной кислот появляется красное окрашивание, которое при добавлении воды переходит в коричневое, жёлтое, а затем в коричневое. При последующем взбалтывании с хлороформом, его слой окрашивается в фиолетовый цвет.

3. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами:

При действии реактива Фреде димедрол дает жёл-тое окрашивание, переходящее при нагревании в красное; а с реактивом Марки – оранжевое, перехо-дящее при нагревании в красное, а затем в оранжевое

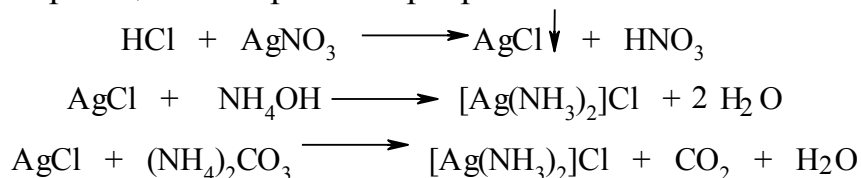
4. Гидролиз препарата:

При кипячении препарата с разведённой соляной кислотой происходит гидролиз с образованием бензги-дрола, температура которого составляет 62 – 67 °С:



5. Обнаружение хлорид-иона.

Наличие хлорид-иона в димедроле после гидролиза определяют по реакции с нитратом серебра:

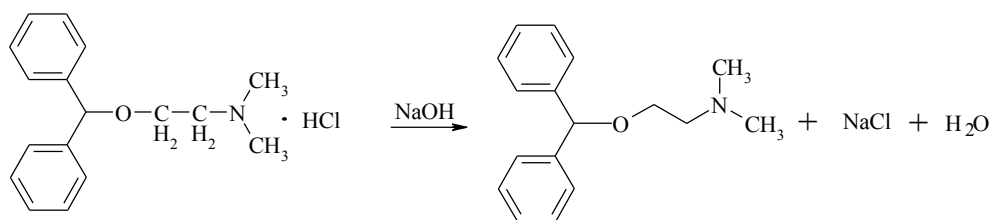


Образующийся при этом осадок хлорида серебра растворяется в растворе аммиака и карбонате аммония, но не растворим в азотной кислоте:

Количественное определение димедрола

1. Метод нейтрализации (алкалиметрическое титрование).

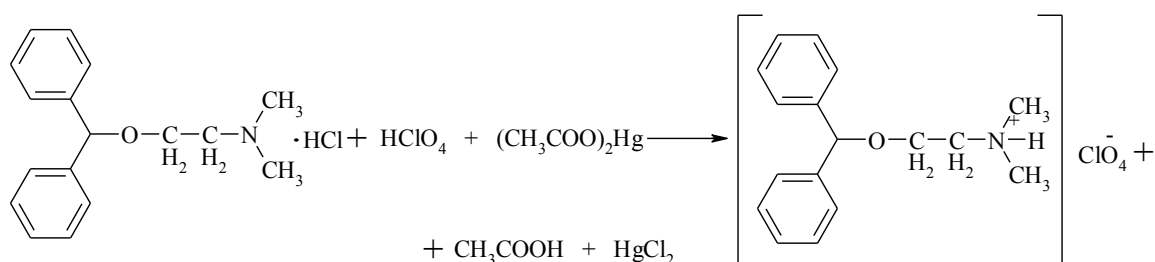
Препарат растворяют в воде. Раствор титруют 0,1 н. раствором соляной кислоты до розового окрашивания (индикатор метил-оранж):



Для того, чтобы осадок основания не мешал определению, в раствор добавляют диэтиловый эфир.

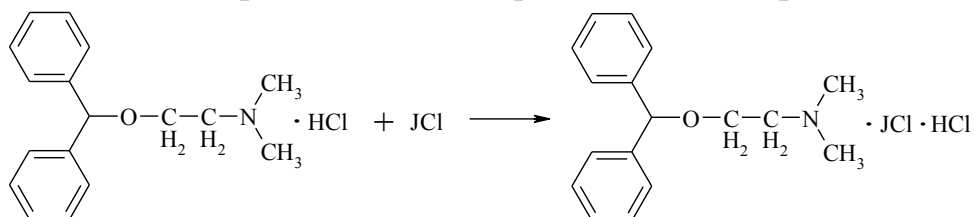
2. Неводное титрование.

Титруют димедрол в среде уксусного ангидрида раствором 0,1 М хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Титрование проводят в присутствии ацетата ртути, подавляющего диссоциацию галогенид-иона:



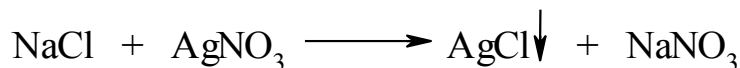
3. Иодхлорметрическое определение.

Иодхлорметрическое определение основывается на образовании комплекса с монохлоридом иода, которое основано на реакции:



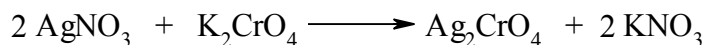
4. Осадительное титрование. Аргентометрия.

Аргентометрическое определение димедрола основано на определении хлорид-иона:



а) метод Мора:

Это прямое титрование. Точку эквивалентности определяют индикатором хроматом калия:

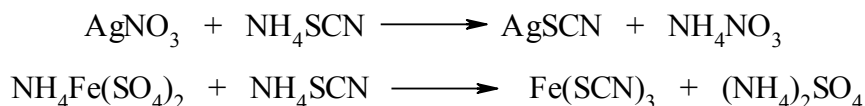


Образующийся хромат серебра окрашен в яркий

оранжево-красный цвет.

б) Метод Фольгарда:

Это обратное титрование. Избыток рабочего раствора нитрата серебра оттитровывается рабочим раствором роданида аммония в присутствии индикатора – железоаммонийных квасцов. В точке эквивалентности раствор окрашивается в кроваво-красный цвет:



Хранение применение

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Анафилактические и анафилактоидные реакции (в комплексной терапии); отек Квинке, сывороточная болезнь, другие острые аллергические состояния (в комплексной терапии и в тех случаях, когда использование таблетированной формы невозможно).

Оказывает местноанестезирующее, спазмолитическое и умеренное ганглиоблокирующее действие. При приеме внутрь вызывает седативный и снотворный эффект, оказывает умеренное противорвотное действие, а также обладает центральной холинолитической активностью.