

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

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

СОЛОДУНОВА Г.Н.

АЛЬДЕГИДЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

VI семестр
Занятие 3

Волгоград 2024

АЛЬДЕГИДЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

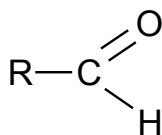
VI семестр
ЗАНЯТИЕ № 3

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Лекарственные препараты класса альдегидов.
Фармальдегид, хлоральгидрат.
2. Антисептический препарат – метенамин
(уротропин, гексаметиленetetраамин)
3. Гипогликемический препарат – глюкоза.

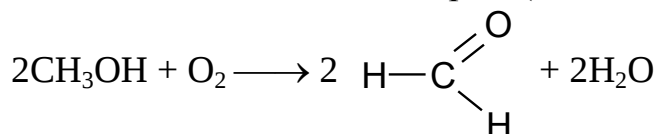
ФОРМАЛЬДЕГИД ХЛОРАЛЬГИДРАТ

Альдегиды представляют собой производные углеводородов с общей формулой



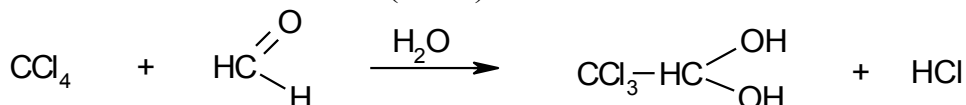
В медицинской практике применяют раствор формальдегида (формалин) и хлоральгидрат. Синтезируют альдегиды окислением первичных спиртов.

Формальдегид получают окислением метилового спирта кислородом воздуха. Смесь паров метилового спирта и воздуха пропускают через нагретые до 500–600°C трубки, наполненные катализатором (медь, серебро, кокс):



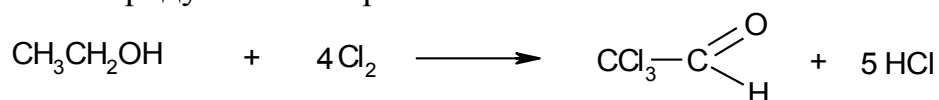
После охлаждения формальдегид (бесцветный газ с острым запахом) растворяют в воде до получения 36,5–37,5%-ного водного раствора, который называют *формалином*.

Один из способов получения хлоральгидрата основан на взаимодействии тетрахлорметана с формальдегидом при пропускании их паров над тонкоизмельчёнными металлами (медь):

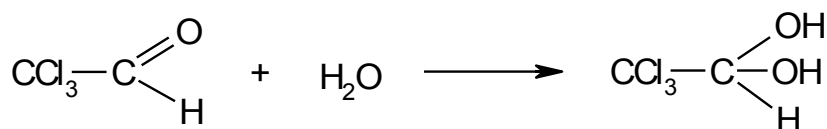


Хлоральгидрат может быть получен электрохимическим окислением этилового спирта в присутствии хлоридов натрия и калия. Электролиз приводит к образованию хлора (анод) и водорода (катод). Хлор,

взаимодействуя с этанолом в щелочной среде, превращает его через ряд промежуточных продуктов в хлораль:



Полученный хлораль — жидкость (т. кип. 97,7 °С), активно взаимодействует с водой, образуя кристаллическое вещество — хлоралгидрат. Для получения лекарственного вещества гидратацию осуществляют при взаимодействии 100 ч. хлорала с 12,2 ч. воды:



Один из применяемых в медицине альдегидов представляет собой водный раствор формальдегида, а другой — кристаллическое лекарственное вещество — хлоралгидрат (табл. 22.1). Оба имеют своеобразный острый запах. Хлоралгидрат образует с рядом веществ эвтектические смеси.

22.1. Свойства альдегидов

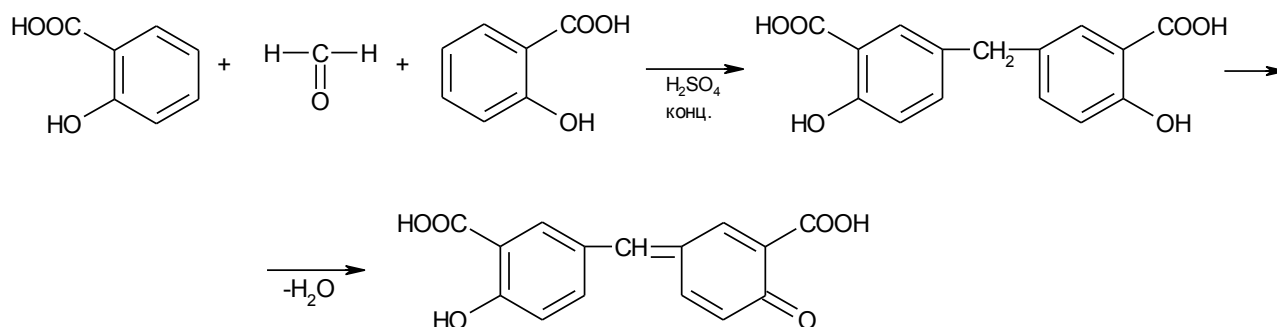
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Solutio Formaldehydi — раствор формальдегида Formalinum — формалин	$\text{HC} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{H} \end{array}$	Прозрачная бесцветная жидкость со своеобразным острым запахом, Пл. 1,078–1,093 г/см ³
Chloral hydrate — хлоралгидрат	$\text{CCl}_3-\text{CH} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{OH} \end{array}$ 2,2,2-трихлорэтан диол-1,1	Бесцветные прозрачные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок с характерным острым запахом. Т. пл. 49–55°С. Гигроскопичен. Медленно улетучивается на воздухе

Хлоралгидрат очень легко растворим в воде, этаноле и эфире, легко растворим в хлороформе. Раствор формальдегида смешивается с водой и этанолом.

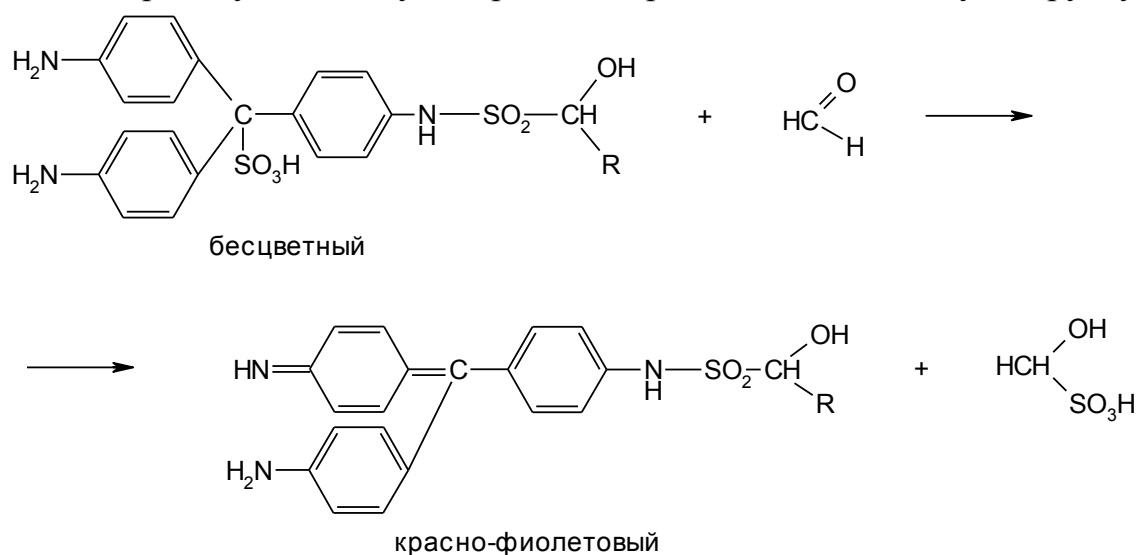
Для идентификации альдегидов широко используются цветные реакции с аминами и фенолами. Образующиеся продукты конденсации, имеют различную окраску, зависящую от структуры как альдегида, так и реагента. Поэтому альдегиды широко используют в качестве реактивов на производные фенолов и аминов.

Идентифицировать формальдегид можно с помощью реакций образования окрашенных продуктов взаимодействия с хромотроповой или салициловой кислотами в присутствии концентрированной серной кислоты. ФС рекомендует для этого использовать салициловую кислоту (появляется

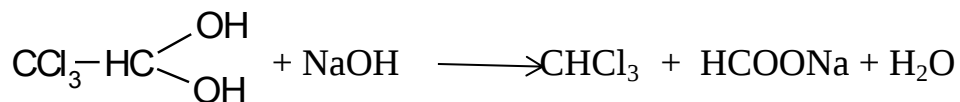
красное окрашивание). Образующееся окрашенное соединение называется *ауриновым (арилметановым) красителем*. Оно имеет *пара*-хиноидную структуру:



Формальдегид дает положительную реакцию с фуксинсернистой кислотой. Появляется красно-фиолетовое окрашивание, так как формальдегид связывает сернистую кислоту и переводит краситель в хиноидную структуру:



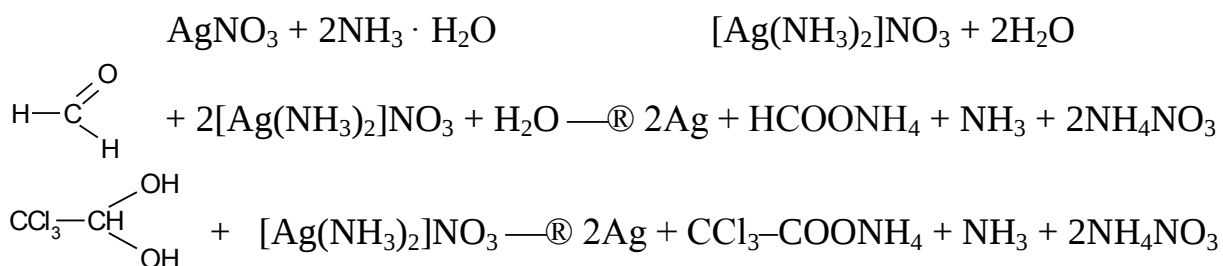
Подлинность хлоралгидрата можно установить по образованию хлороформа под действием гидроксида натрия (при комнатной температуре):



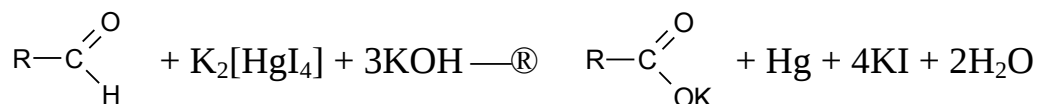
Выделившийся хлороформ обнаруживают по запаху, по помутнению жидкости или с помощью цветных реакций.

Эту же реакцию ФС рекомендует для количественного определения хлоралгидрата. Навеску растворяют в избытке 0,1 М раствора гидроксида натрия, перемешивают и через 2 мин оттитровывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор фенолфталеин).

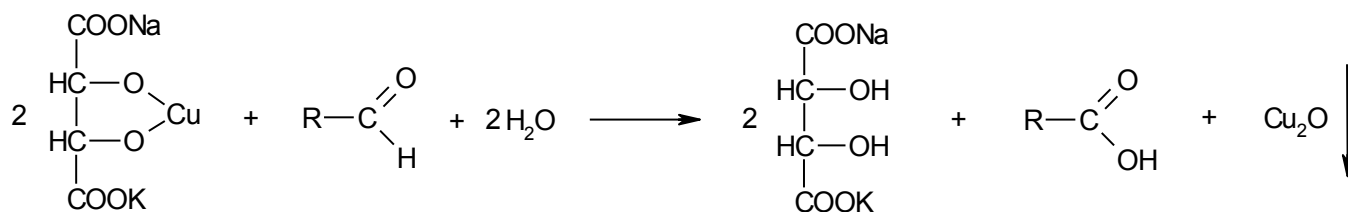
Для установления подлинности раствора формальдегида и хлоралгидрата ФС рекомендуют использовать общую на альдегиды реакцию восстановления серебра («реакцию серебряного зеркала»):



Общими для альдегидов являются и другие реакции окисления. Они дают положительную реакцию с реактивом Несслера, при нагревании происходит образование бурого осадка металлической ртути:



При взаимодействии с реактивом Фелинга (смесь водного раствора сульфата меди и щелочного раствора натрия-калия тартрата) после нагревания до кипения выпадает кирпично-красный осадок оксида меди (I):



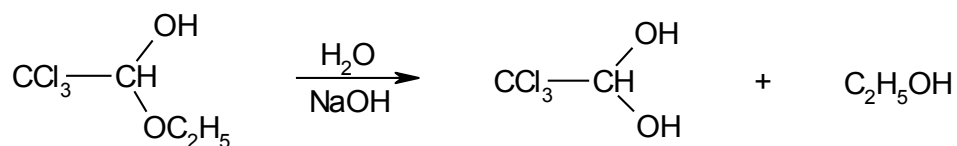
Альдегиды можно также идентифицировать по образованию окрашенных в желтый цвет шиффовых оснований при взаимодействии с первичными ароматическими аминами. Раствор хлоралгидрата при добавлении раствора сульфида натрия приобретает желтую окраску, переходящую при нагревании в красную с образованием желтого осадка.

Формальдегид с фенилгидразином и гексацианоферратом (III) калия в щелочной среде даёт цветную реакцию (красно-оранжевое окрашивание).

Метод основан на том, что при прибавлении фенилгидразина к раствору, содержащему формальдегид, в присутствии окислителя (гексацианоферрата (III) калия $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) происходит окисление фенилгидразина до фенилгидразона, причем промежуточный продукт этого окисления конденсируется с формальдегидом, образуя вещество, окрашенное в оранжево-красный цвет. Если эту реакцию проводить в щелочной среде, то все вещества, выделяющие формальдегид при разложении в кислой среде, не дают окраски.

При определении степени чистоты раствора формальдегида устанавливают предельное содержание в нем примеси муравьиной кислоты (методом нейтрализации). Муравьиная кислота образуется в процессе синтеза формальдегида в результате его окисления. ФС допускает содержание примеси муравьиной кислоты не более 0,2%.

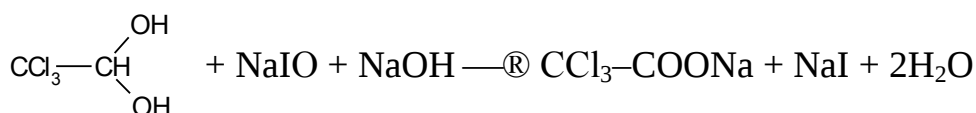
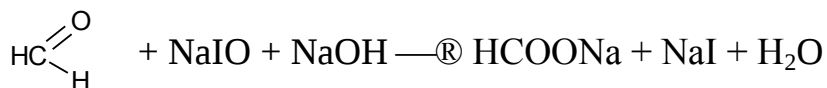
Примесью в хлоралгидрате может быть промежуточный продукт синтеза — трихлорполуацеталь (хлоралалкоголят), который обнаруживают по образованию иодоформа в щелочной среде при действии иодом:



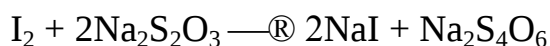
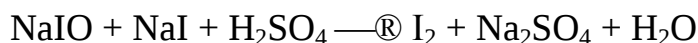
Количественное определение формальдегида в растворе и хлоралгидрата можно провести, используя реакцию окисления альдегидов иодом в щелочной среде. Иод при этом образует гипоиодит (сильный окислитель):



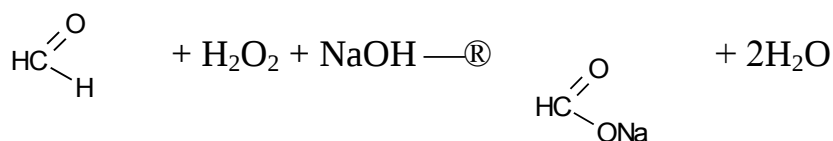
Гипоиодит окисляет альдегиды до кислот:



Затем добавляют избыток серной кислоты, непрореагировавший гипоиодит превращается в иод, который оттитровывают тиосульфатом натрия:

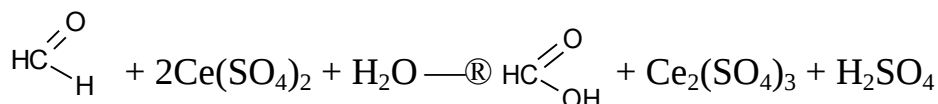


Аналогичный химический процесс происходит при окислении формальдегида пероксидом водорода в щелочной среде:



Эту реакцию используют для определения формальдегида. Окисление должно проводиться в присутствии точно отмеренного количества 1,0 М раствора гидроксида натрия. Эквивалентное его количество расходуется на нейтрализацию образующейся муравьиной кислоты, а избыток оттитровывают 1,0 М раствором хлороводородной кислоты.

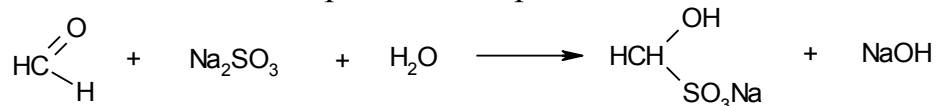
Окисление происходит и при цериметрическом определении формальдегида. Действуют избытком титрованного раствора сульфата церия (IV):



Избыток его оттитровывают раствором соли Мора:



Известен также сульфитный метод определения формальдегида, основанный на его взаимодействии с раствором сульфита натрия. Выделяется эквивалентное количество гидроксида натрия:

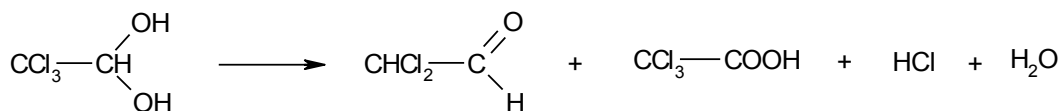


Его оттитровывают 1,0 М раствором хлороводородной кислоты. В условиях аптеки формальдегид в растворах определяют также рефрактометрическим методом, а в лабораторных условиях — методом ВЭЖХ.

Раствор формальдегида следует хранить в хорошо закрытых склянках при температуре не ниже +9°C. При более низкой температуре происходит полимеризация с образованием параформа (параформальдегида) $[\text{CH}_2\text{O}]_n$ — твердого белого вещества. Для предохранения от полимеризации к раствору добавляют до 1% метилового спирта.

Подобно формальдегиду хлораль постепенно полимеризуется в белую аморфную массу (парахлораль), нерастворимую в воде, разбавленных кислотах, органических растворителях.

Хлоралгидрат хранят по списку Б в сухом прохладном месте, в хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света, так как он гигроскопичен (особенно при повышенной влажности) и медленно улетучивается на воздухе. В водных растворах и на свету хлоралгидрат разлагается с образованием дихлоруксусного альдегида и трихлоруксусной кислоты:



Раствор формальдегида применяют наружно как антисептическое средство в виде 0,5–1%-ных растворов для дезинфекции рук, кожи, инструментов. Хлоралгидрат в дозах 0,2–0,5 г на прием оказывает успокаивающее, а в дозах 0,5–1,0 г снотворное и противосудорожное действие.

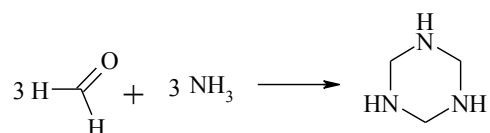
ГЕКСАМЕТИЛЕНТЕТРААМИН

Получение

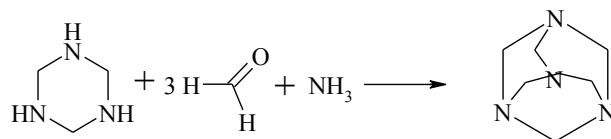
гексаметилентетраамина

1. Синтез гексаметилентетраамина состоит из двух стадий:

а) конденсация трех молекул аммиака и трех молекул формальдегида с образованием трииминопроизводного:



б) последующая конденсация с тремя молекулами формальдегида и одной молекулой аммиака:



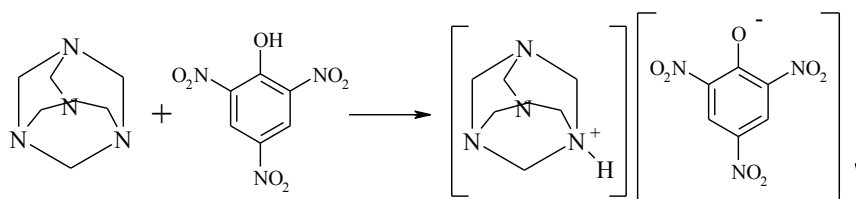
Далее препарат подвергают очистке активированным углём, кристаллизуют, выпаривая из водного раствора и перекристаллизуют из спирта.

Физические свойства гексаметилентетраамина:

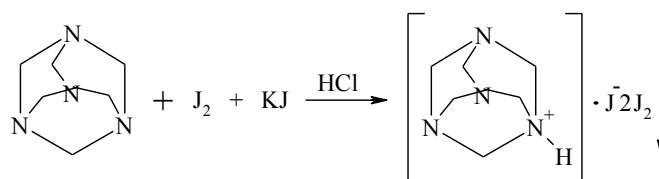
Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, жгучего и сладкого а затем горьковатого вкуса. Легко растворим в воде, но очень мало в эфире. Возгоняется без плавления.

Идентификация гексаметилентетраамина

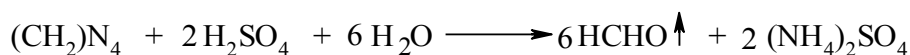
1. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами, например, с пикриновой кислотой образуется осадок жёлтого цвета:



2. При обработке уротропина раствором иода с иодидом калия в кислой среде образуется красно-бурый осадок (а при обработке бромной водой – жёлтый осадок):

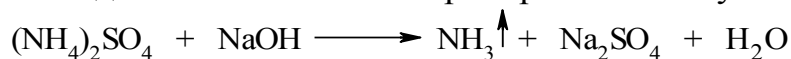


3. Водные растворы легко гидролизуются с образованием исходных продуктов. В кислой среде при нагревании гидролиз ускоряется:

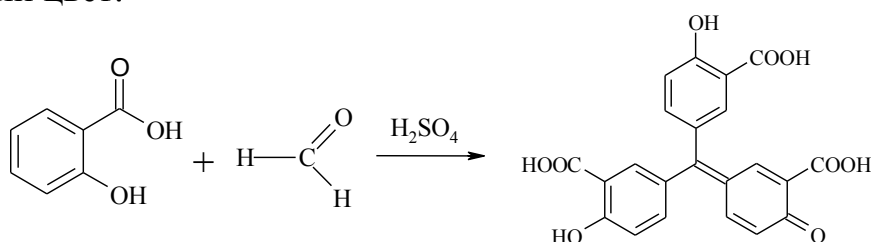


Образующиеся продукты легко обнаружить :

- а) выделяющийся формальдегид имеет резкий запах;
 б) если добавить избыток щелочи и немного нагреть, то появляется запах аммиака, наблюдается посинение мокройкрасной лакмусовой бумаги:



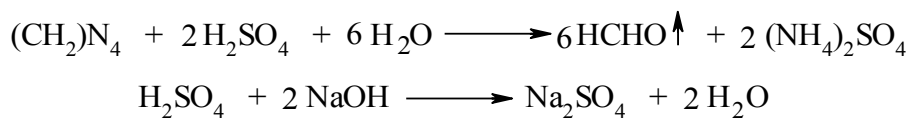
- в) выделяющийся формальдегид можно обнаружить действием салициловой или хромотроповой кислотами, например, салициловая кислота взаимодействует с формалином в присутствии концентрированной серной кислоты. Образующийся ауриновый краситель окрашен в розовый цвет:



Количественное определение гексаметилентетрамина (уротропина):

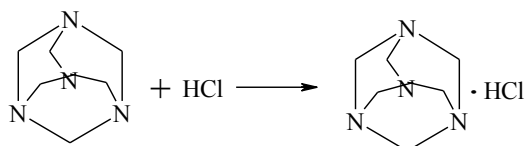
1. Метод нейтрализации.

Процесс гидролиза в кислой среде при нагревании протекает количественно. Навеску препарата кипятят с избытком 0,1 М раствором серной кислоты. Избыток кислоты оттитровывают 0,1 М раствором щелочи. Индикатор – метиловый красный:



2. Метод нейтрализации без гидролиза.

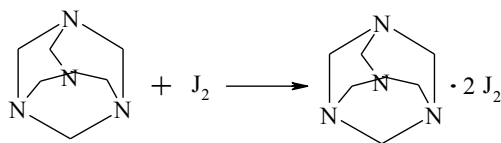
Навеску препарата растворяют в воде и титруют раствором соляной кислоты в присутствии индикатора (смесь метилового оранжевого и метиленового синего):



3. Иодометрическое определение.

Количественное определение этим методом основано на образовании полииодидов. При прямом титровании в присутствии крахмала

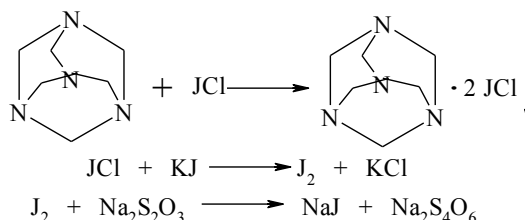
от лишней капли рабочего раствора исследуемый раствор окрашивается в синий цвет:



4. Иодхлорметрический метод.

Обратное титрование.

Рабочим раствором является иодмоноклорид, избытком которого осаждают уротропин, а затем, после отфильтровывания осадка комплекса уротропина с иодмоноклоридом, избыток рабочего раствора оттитровывается иодометрически:



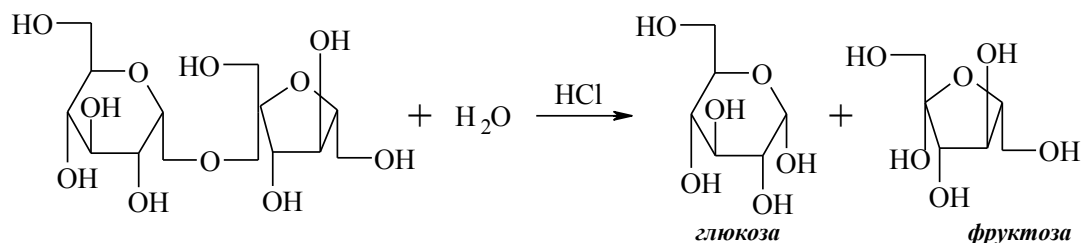
ГЛЮКОЗА

Получение глюкозы:

Основным источником получения глюкозы в промышленности является крахмал который гидролизуют в присутствии минеральных кислот:



Глюкозу можно получить из сахарозы с участием спиртового раствора хлороводорода:



Глюкоза выкристаллизовывается, а фруктоза остаётся в растворе

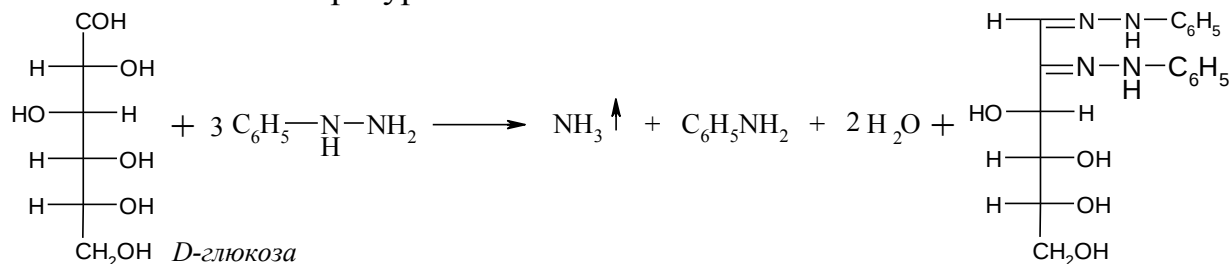
Физические свойства глюкозы:

Белый мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса, легко растворим в воде, трудно в этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Идентификация глюкозы

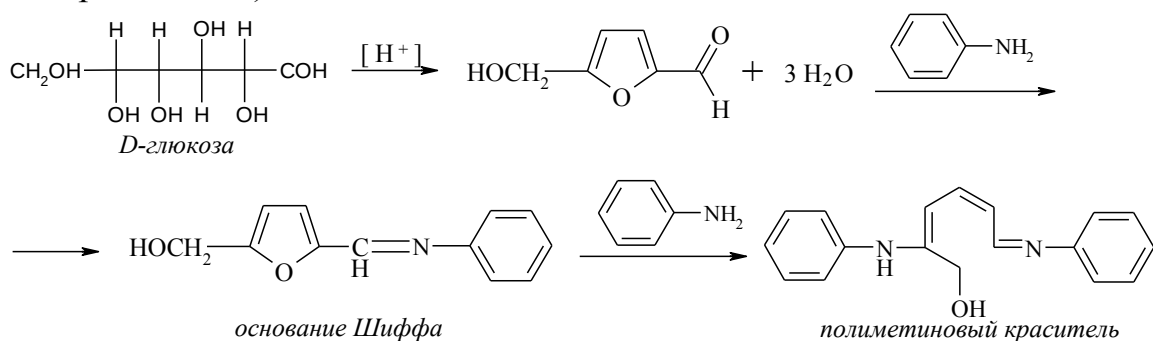
1. Образование озаонов:

Взаимодействие с фенилгидразином с образованием фенилгидразонов, которые при нагревании переходят в озаоны – осадок жёлтого цвета с чёткой температурой плавления:



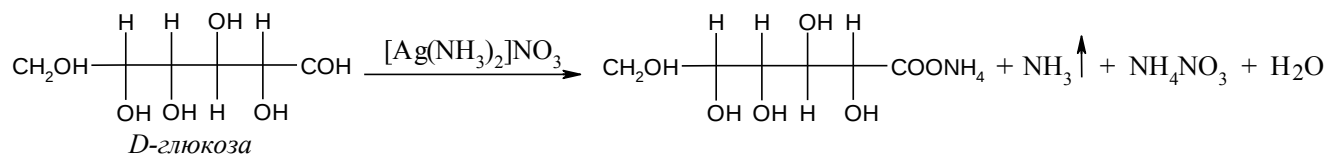
2. Получение оснований Шиффа из продуктов деградации глюкозы:

При действии минеральных кислот и нагревании из глюкозы образуется оксиметилфурфурол, который при взаимодействии с анилином дает основание Шиффа (светло-жёлтая окраска), а затем фурановый цикл раскрывается с образованием производного оксиметил-глутаконового альдегида (малиново-фиолетовое окрашивание):



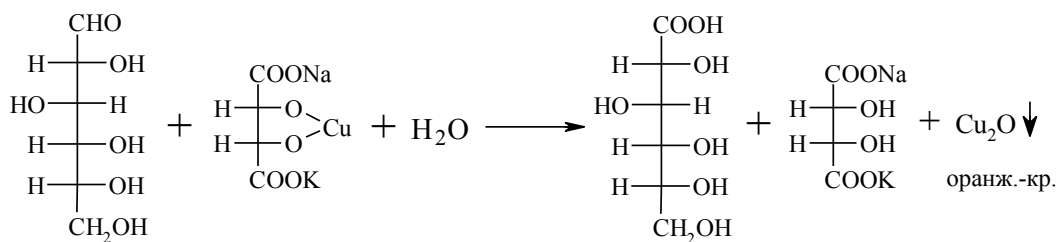
3. Взаимодействие с реактивом Толленса:

Реакция серебряного зеркала – восстановление серебра из аммиачного раствора нитрата серебра:



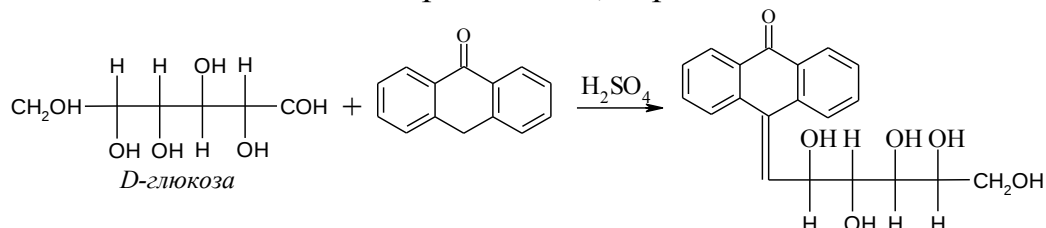
4. Взаимодействие с реактивом Феллинга:

Взаимодействие с реактивом Феллинга – восстановление меди (+2) до меди (+1):



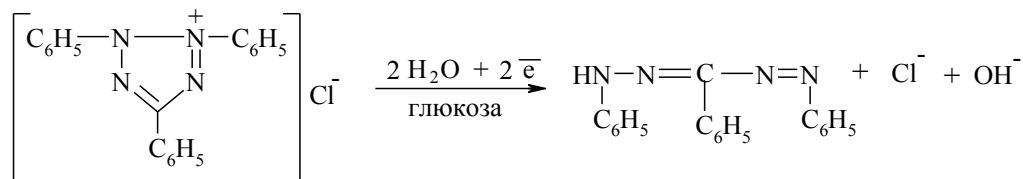
5. Конденсация с антроном:

Взаимодействие с антроном в концентрированной серной кислоте, при этом появляется зелёное окрашивание, переходящее в сине-зелёное:



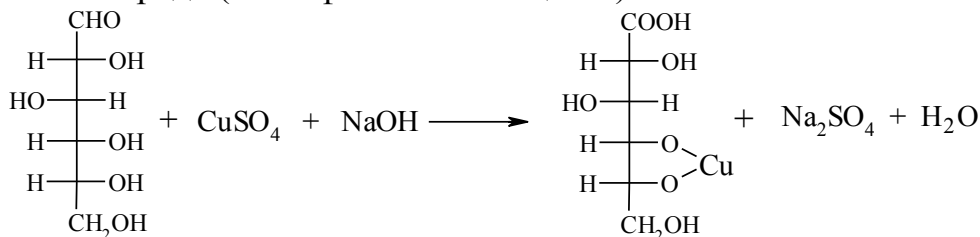
6. Цветная реакция с раствором хлорида трифенилтетразолия.

Цветная реакция с раствором хлорида трифенилтетразолия. В присутствии щёлочи и при нагревании выпадает красный осадок трифенилформаза:



7. Образование медного комплекса

Образование комплексного соединения с раствором сульфата меди в щелочной среде (сине-фиолетового цвета):

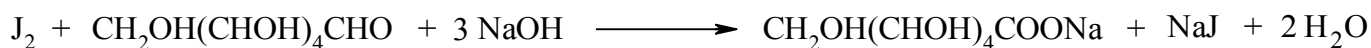


Количественное определение глюкозы

Количественное определение глюкозы НТД не предусмотрено, однако его можно осуществить различными способами.

1. Йодометрическое определение.

Определение основано на окислении альдегидной группы щелочным раствором иода до образования натриевой соли глюконовой кислоты:



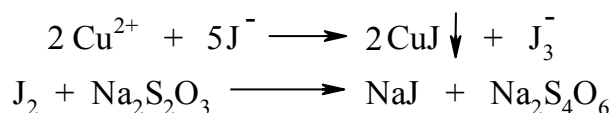
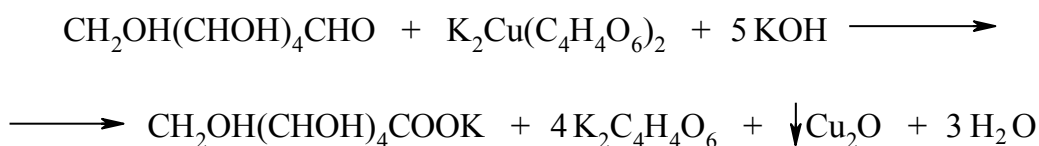
2. Поляриметрическое определение.

Поляриметрическое определение основано на измерении угла вращения луча поляризованного света. Угол вращения α (в градусах), измеряемый на поляриметре, и удельное вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ связаны уравнением:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 100 \cdot \alpha / l \cdot C$$

3. Обратное куприметрическое титрование

Метод основан на окислении альдегидной группы избытком реактива Феллинга с последующим восстановлением ионов меди (+2) в кислой среде, а выделившийся иод титруют тиосульфатом натрия в присутствии крахмала:



Применение

Глюкоза используется в медицине как укрепляющее и противошоковое вещество. Она находит применение в качестве подсластителя в пищевой промышленности. Также из глюкозы получают этиловый спирт, молочную кислоту, аскорбиновую кислоту (витамин С), лимонную кислоту, сорбит и другие полезные вещества.

Показания

Гипогликемия, недостаточность углеводного питания, токсикоинфекция, интоксикации при заболеваниях печени (гепатит, дистрофия и атрофия печени, в т. ч. печеночная недостаточность), геморрагический диатез, дегидратация (рвота, диарея, послеоперационный период), интоксикация, коллапс, шок.