

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И АМИНЫ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

Введение

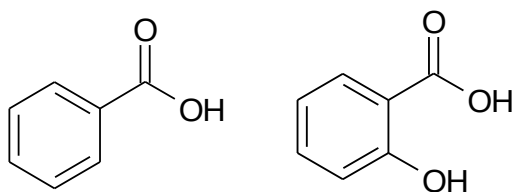
Ненаркотические анальгетики имеют широкое применение в повседневной медицинской практике. Ими широко пользуются при головной боли, невралгиях, миалгиях и т.д. Поскольку они обычно не только снимают боль, но и снижают температуру тела, их часто называют анальгетиками-антипиретиками.

Широкое распространение получил ряд препаратов, обладающих анальгетическим и жаропонижающим свойствами с одновременно особенно выраженной противовоспалительной активностью – нестероидные противовоспалительные препараты.

Все препараты этих двух групп оказывают антигиперимическое, противоотечное, анальгезирующее и антипирическое действие, т.е. влияют на все основные признаки воспаления.

Ароматические кислоты – производные ароматических углеводородов, в бензольном кольце которых один или несколько атомов водорода замещены карбоксильными группами.

В качестве лекарственных препаратов и исходных продуктов получения различных производных наибольшее значение имеют ароматическая кислота бензойная и ароматическая оксикислота салициловая:



Наличие карбоксильной группы в ароматическом ядре усиливает кислотные свойства вещества, поэтому бензойная кислота более сильная ($K = 6,3 \cdot 10^{-5}$), чем уксусная ($K = 1,8 \cdot 10^{-5}$). Ввиду наличия кислых свойств бензойная кислота при взаимодействии со щелочами способна образовывать соли.

Аналогичными свойствами обладает салициловая кислота, однако наличие фенольного гидроксила в ее молекуле повышает константу диссоциации до $1,06 \cdot 10^{-3}$ и расширяет круг аналитических реакций, которые могут быть использованы для качественного и количественного анализа.

Ароматические кислоты, так же как неорганические и алифатические, оказывают антисептическое действие. Кислоты

могут оказывать на ткани также раздражающее и при-жигающее действие, связанное с образованием альбуми-натов. Эффект зависит от степени диссоциации кислоты.

Цель занятия:

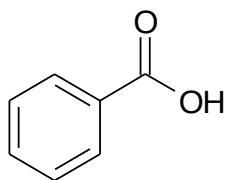
- Ознакомиться с теоретическими основами комплексонометрического метода количественного определения лекарственных веществ.
- Научиться определять количество лекарственного вещества в препарате методом комплексонометрии.

Вопросы к семинару:

1. Дайте определение комплексонометрическому методу.
2. Что такое комплексон, какие виды вы знаете.
3. Соли каких металлов образуют комплексные соединения с комплексонами. Зарисуйте общий вид комплекса для двух-, трехвалентных металлов.
4. Условия комплексонометрического титрования.
5. Какие индикаторы применяются в комплексонометрическом титровании.
6. Требования к индикаторам.
7. Какие существуют методы комплексонометрического титрования. Дайте каждому характеристику.
8. Применение комплексонометрии в фармацевтическом анализе.

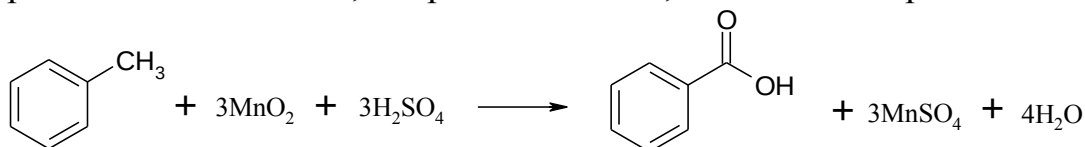
Практические знания и умения:

- Уметь пользоваться фармакопейными статьями на лекарственные препараты;
- Уметь проводить комплексонометрический метод количественного определения лекарственных веществ.

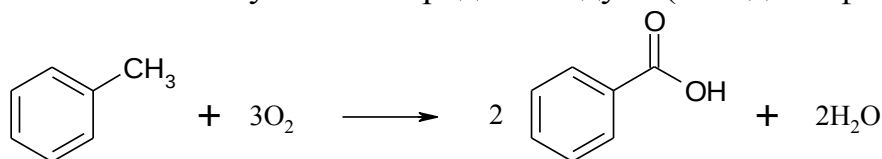


Получение.

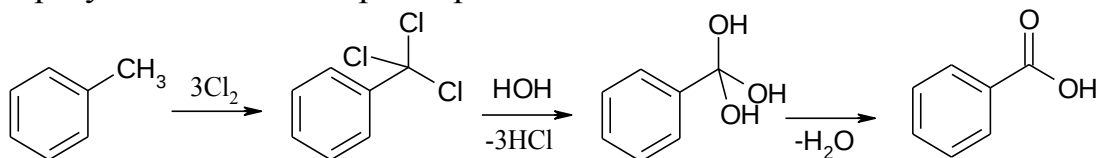
1. Окисление толуола различными окислителями: азотной или хромовыми кислотами, дихроматом калия, диоксидом марганца:



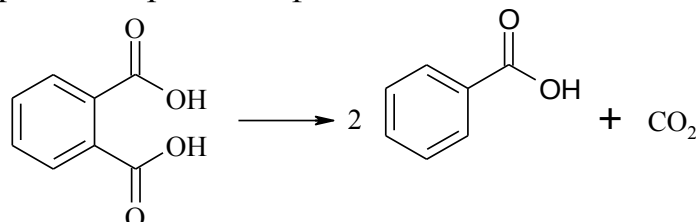
2. Окисление толуола кислородом воздуха (в жидкой фазе):



3. Хлорирование толуола с последующим омылением образующегося бензотрихлорида:



4. Декарбоксилирование фталевой кислоты:

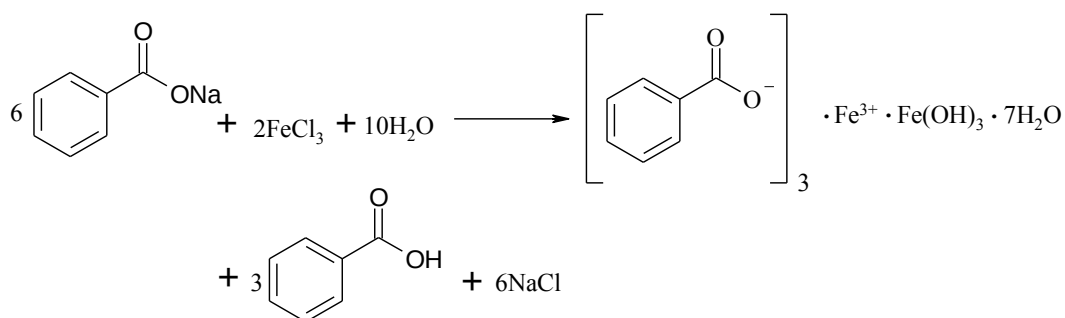


Физические свойства.

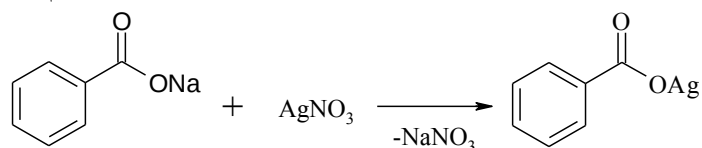
Бесцветные игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок. При нагревании возгоняется; перегоняется с водяным паром. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, легко растворим в спирте, хлороформе, эфире и бензоле, растворим в жирных маслах. Температура плавления 122-124,5⁰С.

Испытания подлинности.

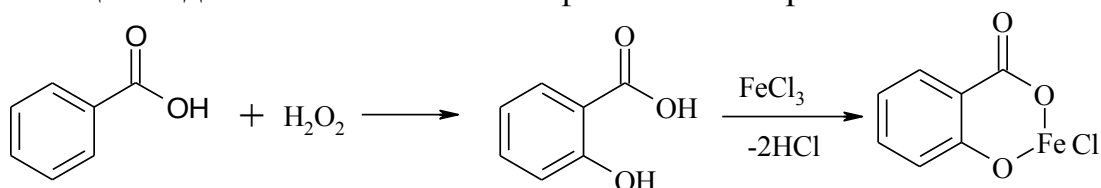
1. Кислота бензойная дает характерную реакцию с раствором хлорида железа (III). Кислоту бензойную предварительно растворяют в 0,1М растворе гидроксида натрия (до нейтральной реакции раствора). В результате реакции образуется нерастворимый в воде основной бензоат железа (III) розово-желтого цвета:



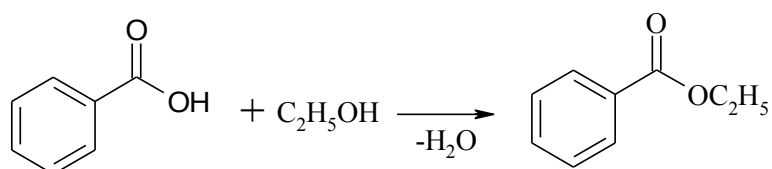
2. Вступает в реакции с другими солями тяжелых металлов. При взаимодействии с раствором нитрата серебра образуются осадки белого цвета:



3. Нагревают раствор кислоты бензойной с избытком карбоната натрия, фильтруют, к нейтральному фильтрату добавляют 0,3 %-ный раствор пероксида водорода и 1 %-ный раствор железоаммониевых квасцов; после нагревания в течение 5 минут на кипящей водяной бане появляется фиолетовое окрашивание.



4. Реакция этерификации: при добавлении спирта этилового происходит образование этилбензоата, имеющего характерный запах:

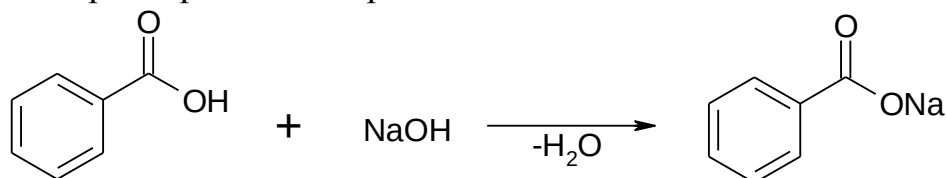


Доброкачественность.

Содержание хлоридов не более 0,005%, сульфатов не более 0,01% в препарате, восстанавливающих веществ, легко обугливающих примесей – в пределах эталона, сульфатной золы и тяжелых металлов - не более 0,001% в препарате.

Количественное определение.

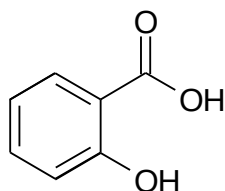
Препарат растворяют в спирте, нейтрализованном по фенолфталеину, и титруют с тем же индикатором 0,1 н. раствором едкого натра до розового окрашивания.



Хранение: в хорошо укупоренной таре.

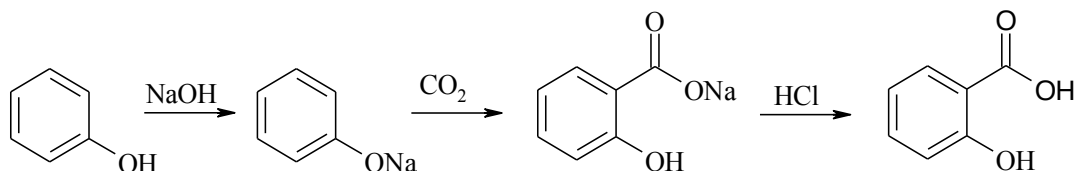
Применение: антисептическое средство.

Кислота салициловая



Получение.

В химической промышленности кислоту салициловую получают в основном путем карбоксилирования фенола по реакции Кольбе – Шмидта:



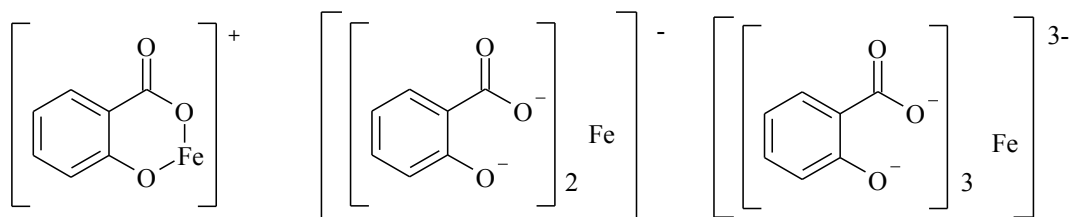
Выпаренную досуха смесь фенола с эквивалентным количеством едкого натра нагревают в автоклавах (130 °С) с углекислотой под давлением 4,5 – 5 атм. Продукт реакции растворяют в воде, подкисляют соляной кислотой и выделившуюся салициловую кислоту перекристаллизовывают.

Физические свойства.

Белые мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок, без запаха. Летуч с водяным паром. При осторожном нагревании возгоняется. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, легко растворим в спирте, эфире, трудно растворим в хлороформе. Температура плавления 158-161 °С.

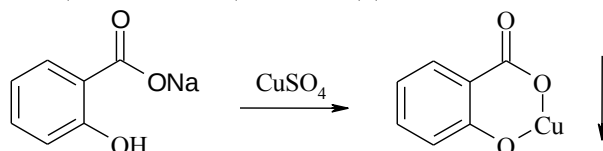
Реакции подлинности.

1. Кислота салициловая дает характерную реакцию с раствором хлорида железа (III). Окраска и состав образующихся комплексов непостоянны и зависят от соотношения препарата и реактива, а также от pH среды. При pH 2 – 3 образуется окрашенный в фиолетовый цвет моносалицилат железа (III), при pH 3 – 8 – дисалицилат красного цвета, а при pH 8 – 10 – трисалицилат желтого цвета:

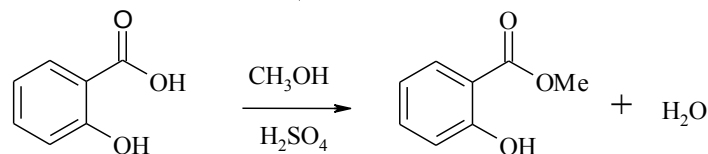


При добавлении минеральных кислот указанные комплексы разрушаются, окраска исчезает и выпадает белый осадок кислоты салициловой. В присутствии уксусной кислоты окраска сохраняется.

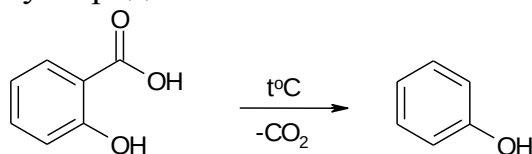
2. Вступает в реакции с другими солями тяжелых металлов. При взаимодействии с раствором нитрата серебра образуются осадки белого цвета. С раствором сульфата меди натрия салицилат образует зеленого цвета салицилат меди:



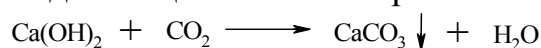
3. При нагревании кислоты салициловой с концентрированной серной кислотой и метанолом возникает резкий характерный запах метилсалицилата:



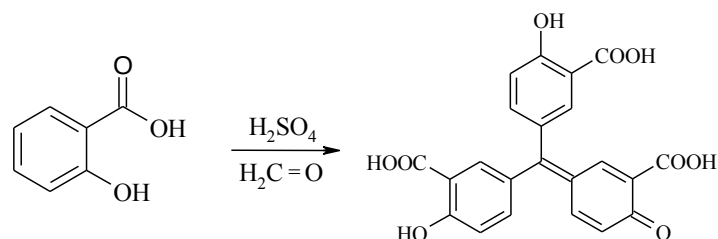
4. При прокаливании кристаллов кислоты салициловой или нагревании ее смеси с кристаллами солей органических кислот (цитрат натрия) происходит разложение с образованием фенола (запах) и диоксида углерода:



Образование диоксида углерода происходит и при нагревании кислоты салициловой с концентрированной серной кислотой. Диоксид углерода можно обнаружить по образованию опалесценции при пропускании выделяющегося газа через известковую воду:



5. Кислота салициловая образует окрашенное в красный цвет соединение (ауриновый краситель) при действии раствором формальдегида в присутствии концентрированной серной кислоты:



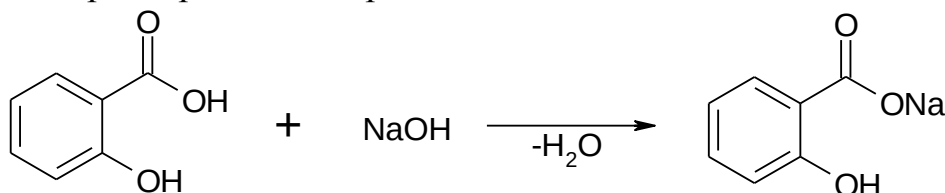
Доброкачественность.

Содержание хлоридов не более 0,004%, сульфатов не более 0,02% в препарате, органические примеси – в пределах эталона, оксидифенил не более 0,1%, сульфатной золы и тяжелых металлов – не более 0,001% в препарате.

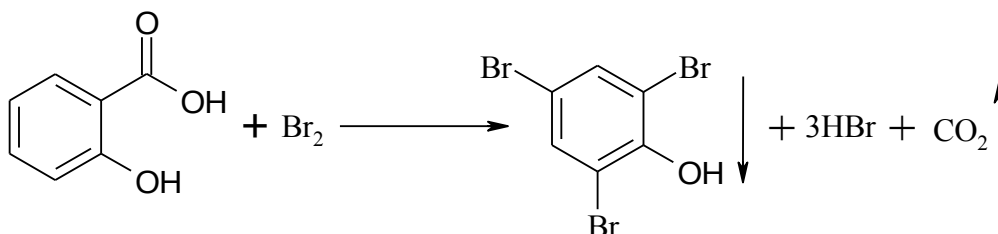
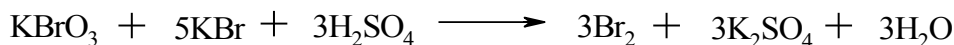
Количественное определение.

1. Метод нейтрализации.

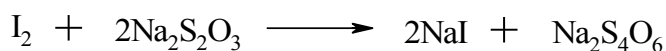
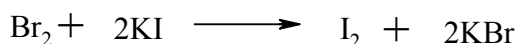
Препарат растворяют в спирте, нейтрализованном по фенолфталеину, и титруют с тем же индикатором 0,1 н. раствором едкого натра до розового окрашивания.



2. Броматометрический метод:



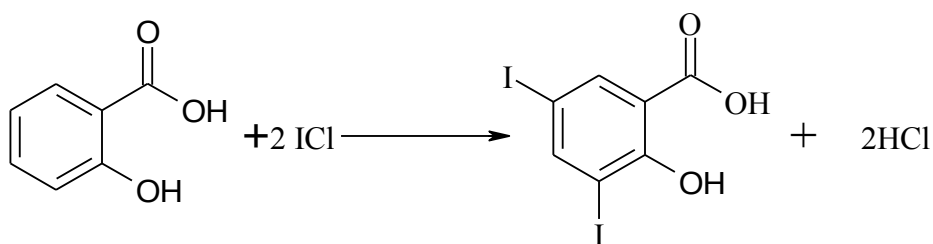
Избыток брома определяют иодометрическим методом:



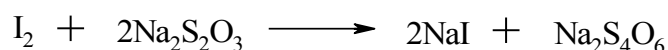
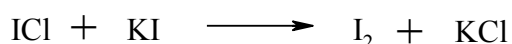
Индикатор – крахмал.

3. Иодхлорометрический метод.

Основан на иодировании в *орто*- и *пара*-положения до дииодпроизводных:



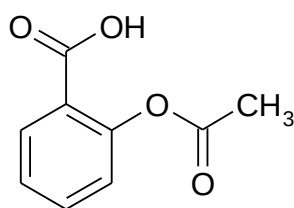
Затем прибавляют 10 %-ный раствор иодида калия, который взаимодействует с избытком иодмоноклорида и выделившийся иод оттитровывают 0,1 М раствором тиосульфата натрия:



Хранение: в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применение: антисептическое, кератолитическое средство.

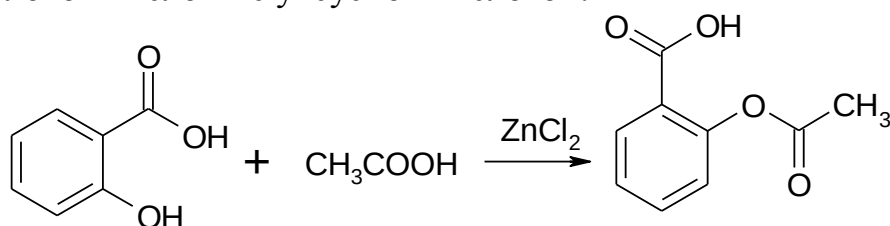
Кислота ацетилсалициловая



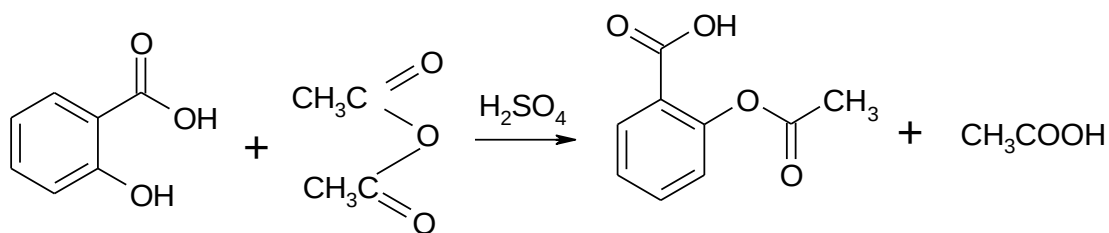
Получение.

1. Используют общие способы синтеза сложных эфиров, основанные на реакции этерификации.

Кислота ацетилсалициловая представляет сложный эфир, образующийся за счет взаимодействия фенольного гидроксила салициловой кислоты с уксусной кислотой:



2. В промышленности кислоту ацетилсалициловую получают путем нагревания смеси салициловой кислоты, уксусно-го ангидрида и концентрированной серной кислоты:



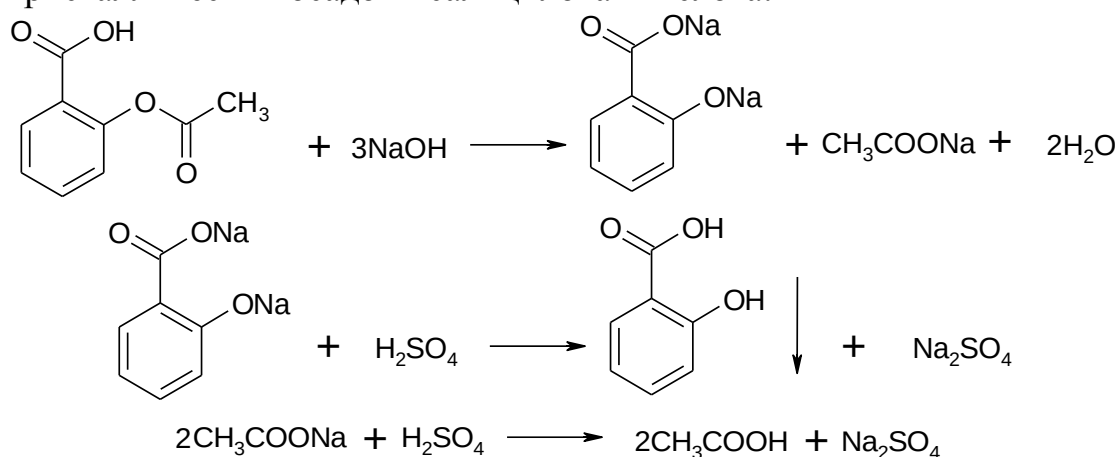
Физические свойства.

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом, слабокислого вкуса. Препарат устойчив в сухом воздухе, во влажном постепенно гидролизуетс с образованием уксусной и салициловой кислот. Температура плавления 133—138°.

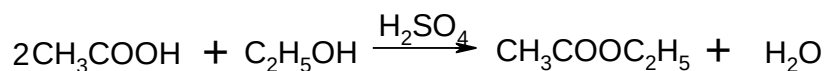
Испытания подлинности.

1.Щелочной гидролиз.

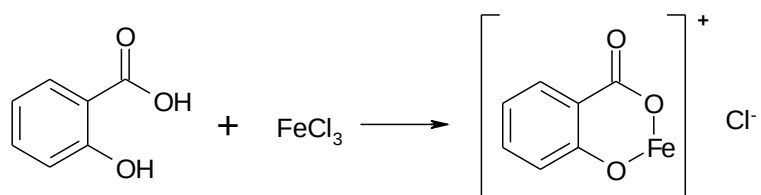
Препарат кипятят с раствором едкого натра, затем охлаждают и подкисляют разведенной серной кислотой; выделяется белый кристаллический осадок - салициловая кислота:



Раствор сливают в другую пробирку и добавляют к нему этанол и концентрированную серную кислоту; раствор имеет запах уксусноэтилового эфира.



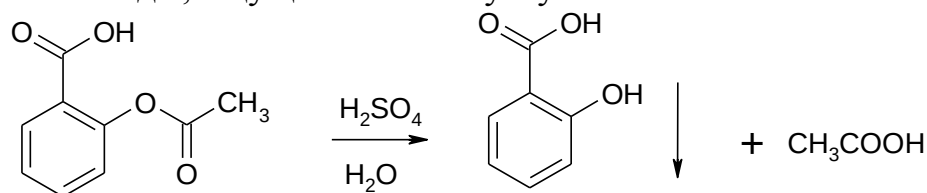
К осадку добавляют раствор хлорида окисного железа; появляется фиолетовое окрашивание.



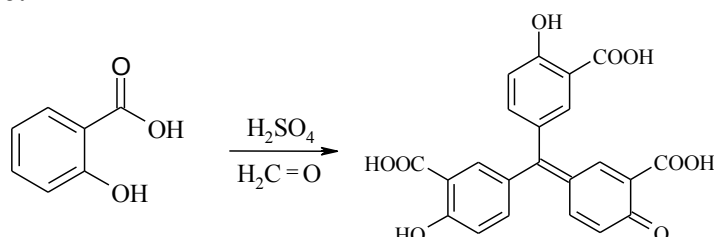
2. Кислотный гидролиз.

Препарат помещают в фарфоровую чашку, добавляют

концентрированную серную кислоту, перемешивают и добавляют 1—2 капли воды; ощущается запах уксусной кислоты.



Затем добавляют 1-2 капли формалина; появляется розовое окрашивание.



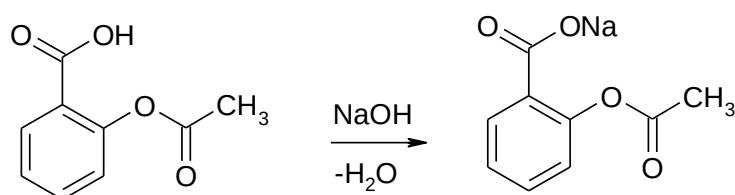
Доброкачественность.

Содержание хлоридов не более 0,004%, сульфатов не более 0,02% в препарате, свободной салициловой кислоты не более 0,05% восстанавливающих веществ, легко обугливающих примесей – в пределах эталона, сульфатная зола не должна превышать 0,1%, тяжелых металлов - не более 0,001% в препарате.

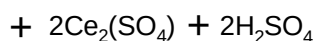
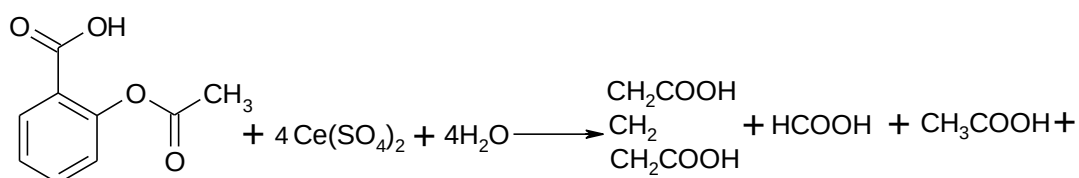
Количественное определение.

1. Метод нейтрализации.

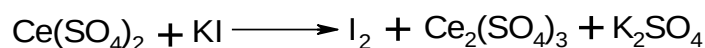
Препарат растворяют в нейтрализованном по фенолфталеину (5—6 капель) и охлажденном до 8—10° спирте. Раствор титруют с тем же индикатором 0,1 н. раствором едкого натра до розового окрашивания.

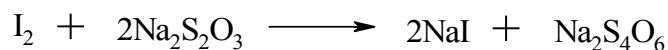


2. Цериметрический метод.



Избыток сульфата церия (IV) устанавливают иодометрически:

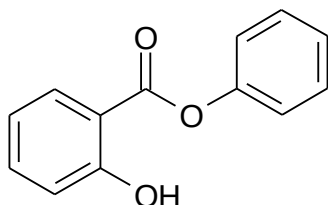




Хранение: в хорошо укупоренной таре.

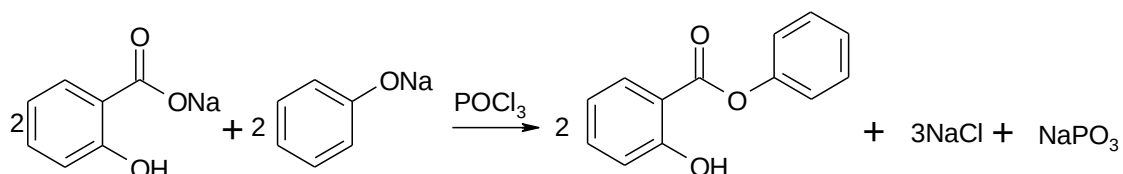
Применение: противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее средство

Фенилсалицилат



Получение.

Нагревают смесь салицилата натрия, фенолята натрия и трихлороксида фосфора:



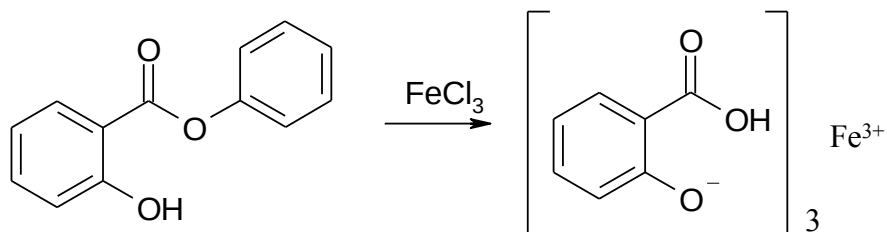
Препарат перекристаллизовывают из спирта.

Физические свойства.

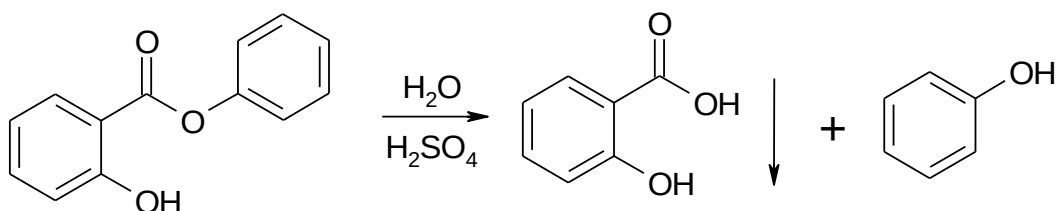
Белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте и растворах едких щелочей, легко растворим в хлороформе, очень легко — в эфире. Температура плавления 42—43°.

Испытания подлинности.

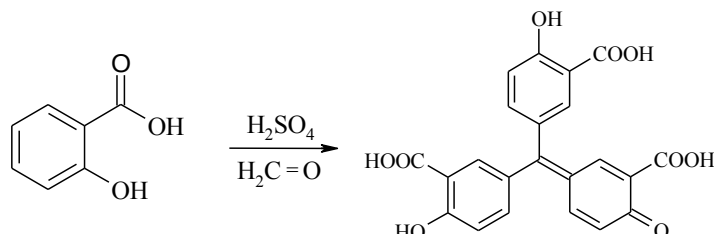
1. Препарат растворяют в спирте и прибавляют каплю раствора хлорида окисного железа; появляется фиолетовое окрашивание.



2. При добавлении к фенилсалицилату концентрированной серной кислоты и воды ощущается запах фенола:

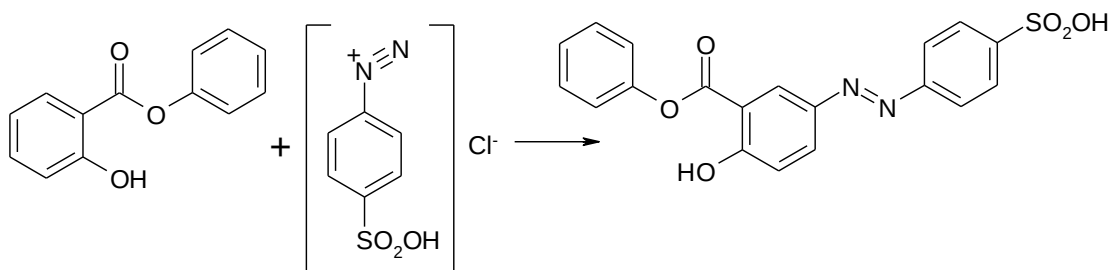


Выделяющуюся салициловую кислоту идентифицируют по образованию розовой окраски:



3. При добавлении реактива Марки образуется фиолетовое окрашивание:

4. Наличие свободного гидроксила дает возможность участвовать в реакции азосочетания с образованием азокрасителей желтого цвета:

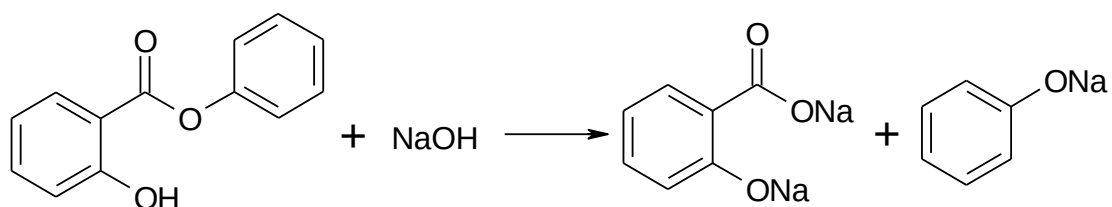


Доброкачествовость.

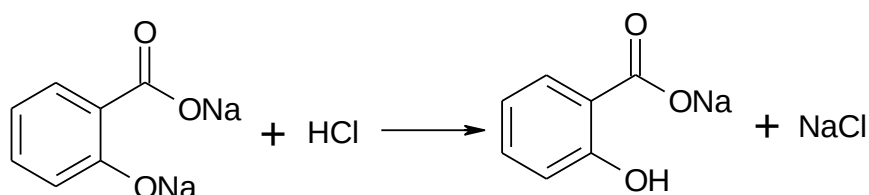
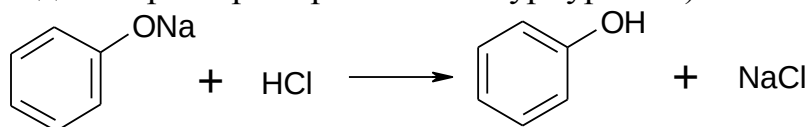
Содержание хлоридов не более 0,01% в препарате, сульфатов не более 0,05% в препарате, восстанавливающих веществ, легко обугливающих примесей – в пределах эталона, сульфатная зола не должна превышать 0,1 %, тяжелых металлов - не более 0,001 % в препарате.

Количественное определение.

Препарат помещают в коническую колбу, прибавляют 0,5 н. раствора едкого натра, соединяют колбу с обратным холодильником и, погрузив колбу в кипящую водяную баню, нагревают до исчезновения маслянистых капель.



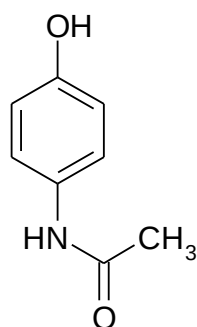
Раствор охлаждают и избыток щелочи и образовавшиеся при гидролизе фенолят натрия и фенолят салицилата натрия оттитровывают раствором соляной кислоты до устойчивой желтой окраски (индикатор—бромкрезоловый пурпуровый):



Хранение: в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

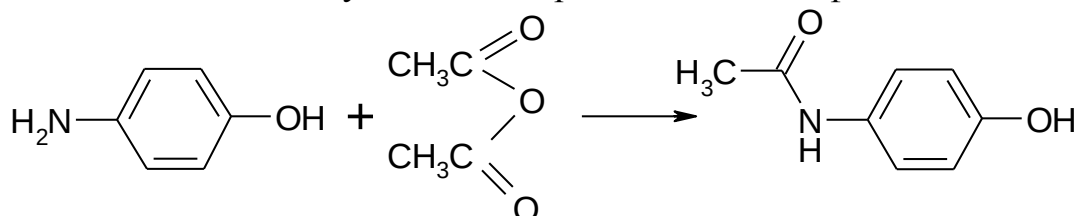
Применение: антисептическое средство, применяется внутрь.

Парацетамол



Получение.

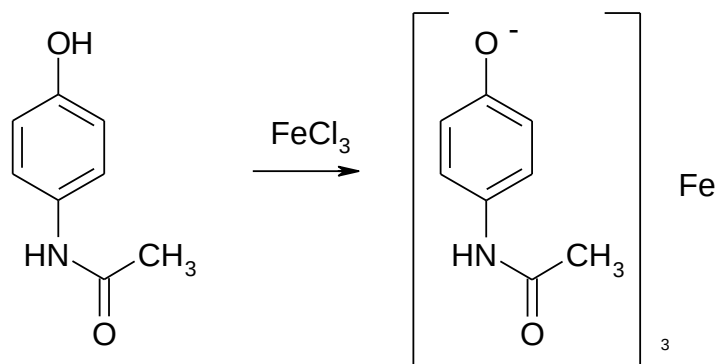
Выполняется путем ацетилирования *p*-аминофенола:



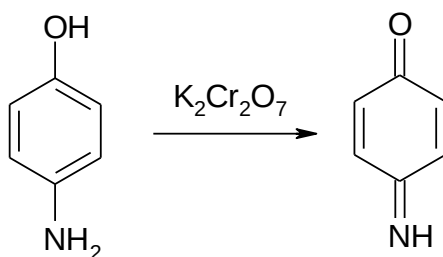
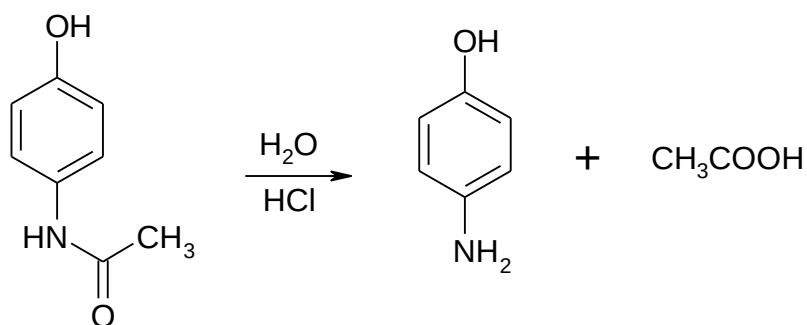
Физические свойства. Белый или белый с кремоватым или розоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Трудно растворим в воде, легко растворим в 95% спирте, растворим в ацетоне и растворах едких щелочей, практически нерастворим в эфире. Температура плавления 168—172° (в пределах 3°).

Испытания подлинности.

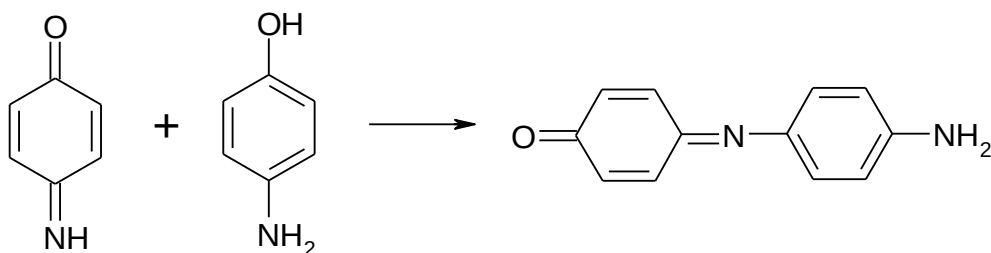
1. Препарат взбалтывают с водой и прибавляют несколько капель раствора хлорида окисного железа; появляется сине-фиолетовое окрашивание:



2. Препарат кипятят с разведенной соляной кислотой, прибавляют воду, охлаждают и прибавляют 1 каплю раствора бихромата калия; появляется фиолетовое окрашивание, не переходящее в красное (отличие от фенацетина).

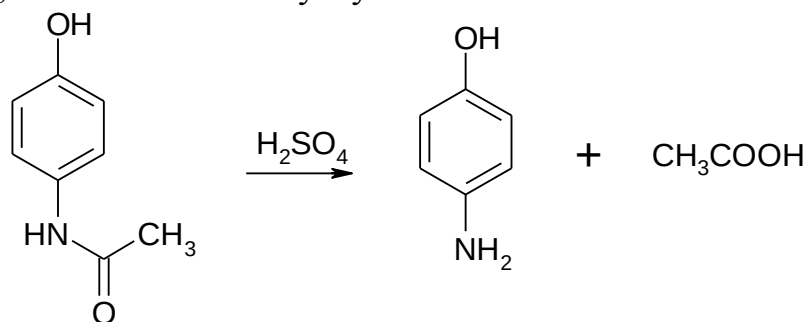


Непрореагировавший *n*-аминофенол при взаимодействии с хинонимином образует индофенол:



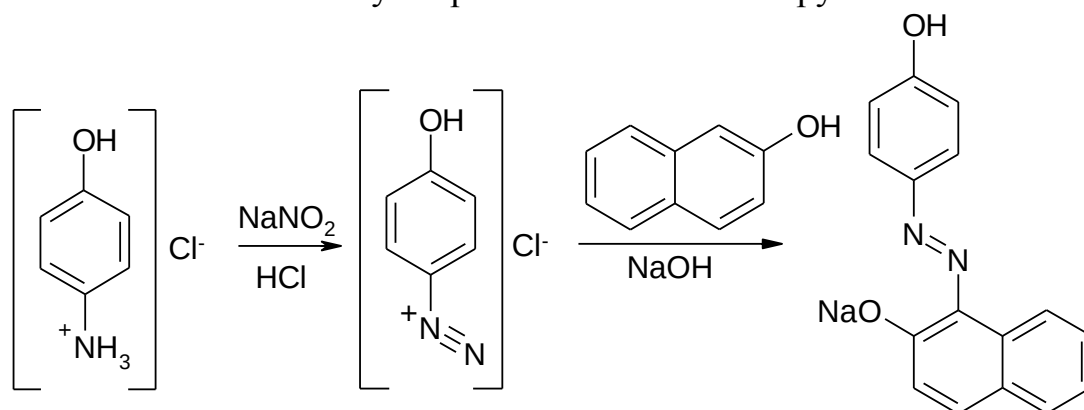
3. Препарат осторожно кипятят с разведенной серной

кислотой; появляется запах уксусной кислоты:

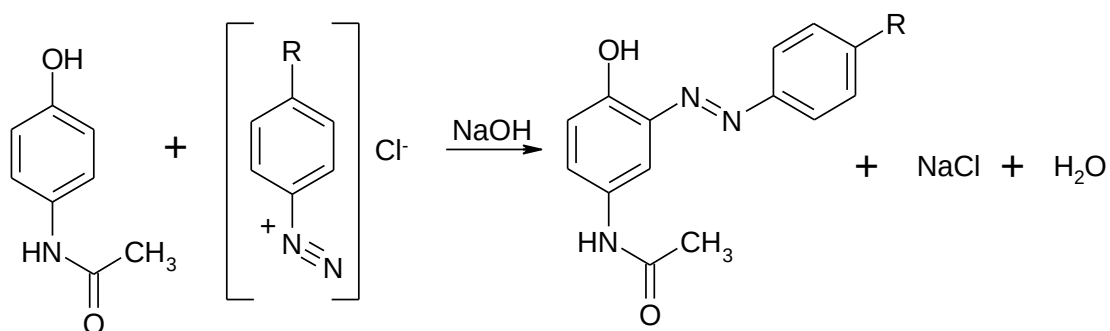


4. Под действием реактива Марки приобретает буро-красное окрашивание.

5. Образовавшаяся в результате гидролиза парацетамола соль ароматического амина после добавления нитрита натрия и щелочного раствора β-нафтола образует красного цвета соединение за счет наличия в молекуле ароматической аминогруппы:



6. Парацетамол образует также азосоединение красного цвета с диазореактивом за счет наличия в молекуле фенольного гидроксила:



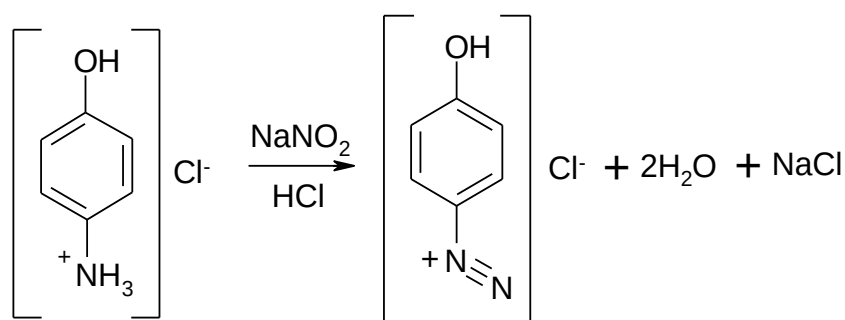
Доброкачественность.

Содержание хлоридов не более 0,01% в препарате, сульфатов не более 0,05% в препарате, *n*-аминофенол, легко обугливающих примесей – в пределах эталона, сульфатная зола не должна превышать 0,1 %, тяжелых металлов - не более 0,001 % в препарате.

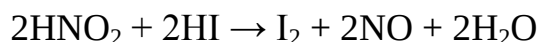
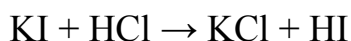
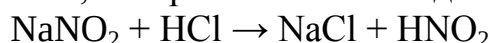
Количественное определение.

1. Парацетамол количественно определяют по продукту

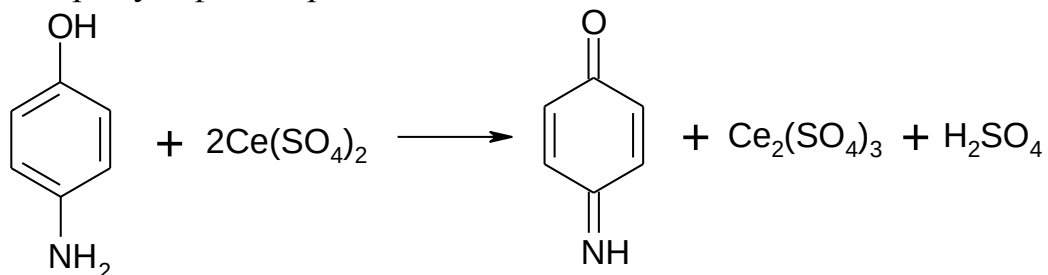
кислотного гидролиза - *n*-аминофенолу, используя нитритометрический метод.



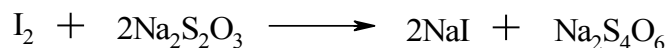
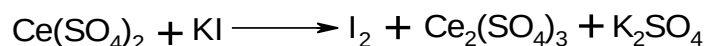
Конец титрования устанавливают потенциометрически или по йодкрахмальной бумаге, которая синее от выделившегося иода:



2. Цериметрический метод основан на предварительном кислотном гидролизе и последующем окислении избытком 0,1 М раствора сульфата церия:



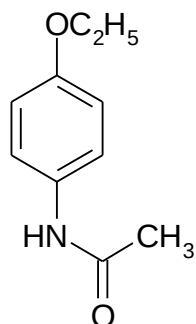
Избыток сульфата церия (IV) устанавливают иодометрически, индикатор - крахмал:



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

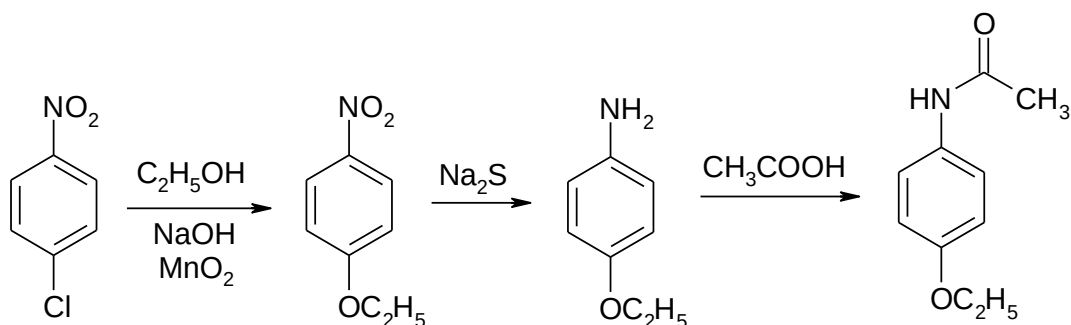
Применение: жаропонижающее, болеутоляющее средство.

Фенацетин

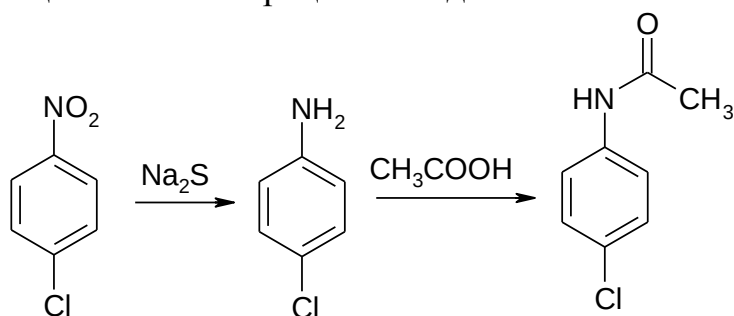


Получение.

Синтез осуществляют из *n*-нитрохлорбензола по следующей схеме:



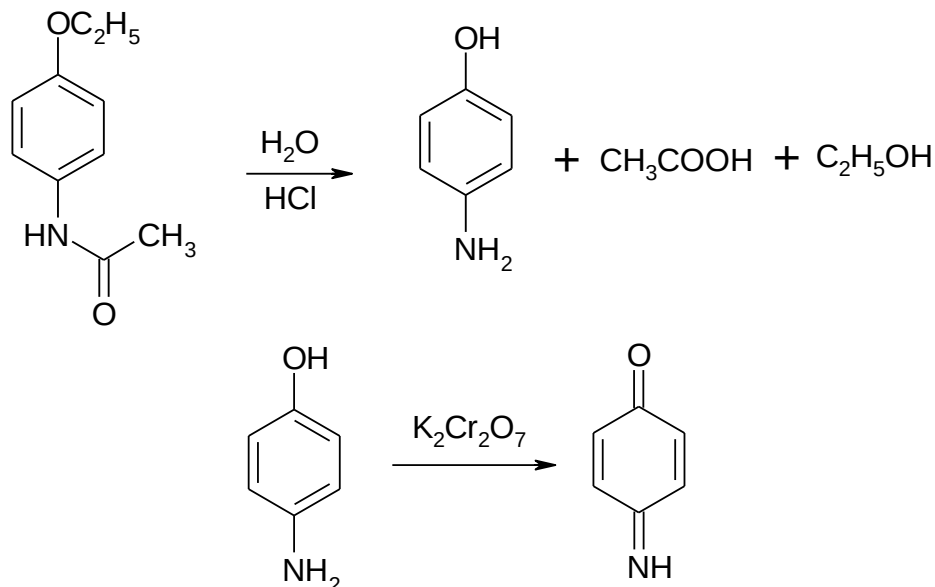
В процессе синтеза *n*-нитрохлорбензол этоксилируется на 95 %. Оставшиеся 5 % гидрируются и ацетируются, образуя токсичное вещество - *n*-хлорацетанилид:



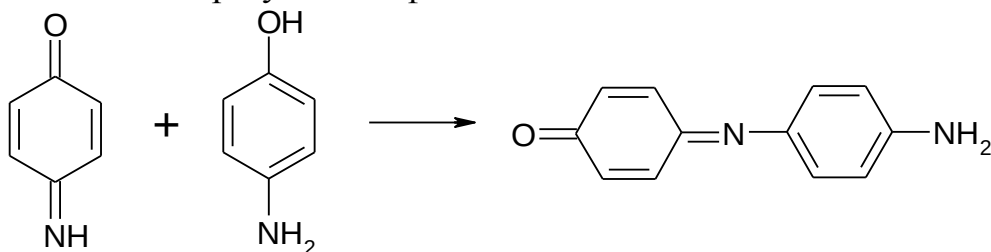
Физические свойства. Белый мелкокристаллический порошок без запаха, слегка горького вкуса. Очень мало растворим в воде, трудно растворим в кипящей воде, растворим в 95% спирте, мало растворим в эфире и хлороформе. Температура плавления 134—136°.

Испытания подлинности.

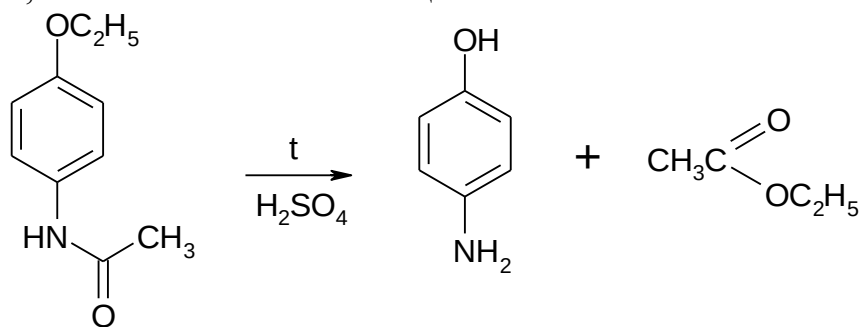
1. Препарат кипятят с разведенной соляной кислотой, прибавляют воду, охлаждают и прибавляют 1 каплю раствора бихромата калия; появляется фиолетовое окрашивание, переходящее в красное:



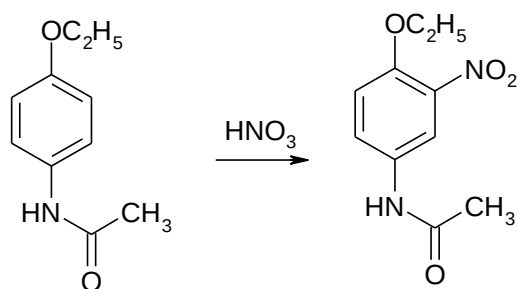
Непрореагировавший *p*-аминофенол при взаимодействии с хинониминном образует индофенол:



2. Препарат осторожно кипятят с концентрированной серной кислотой; появляется запах этилацетата:

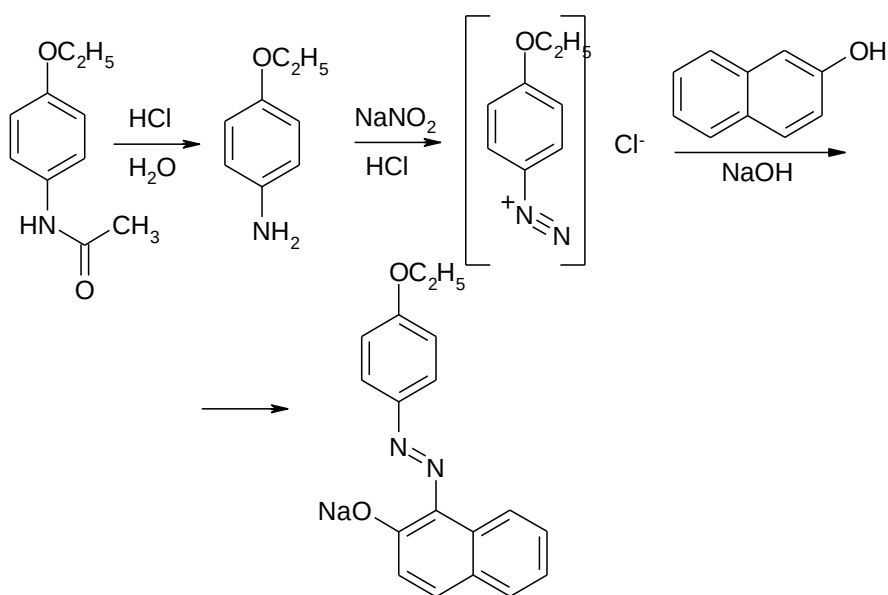


3. При действии разведенной азотной кислотой раствор фенаcetина окрашивается в желтый цвет:

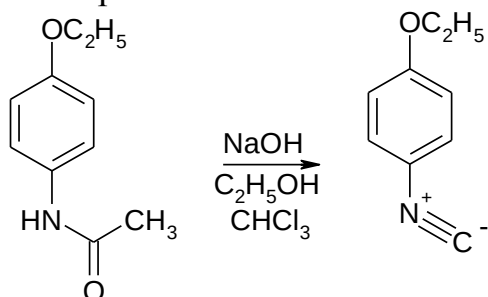


4. Под действием реактива Марки приобретает красное окрашивание.

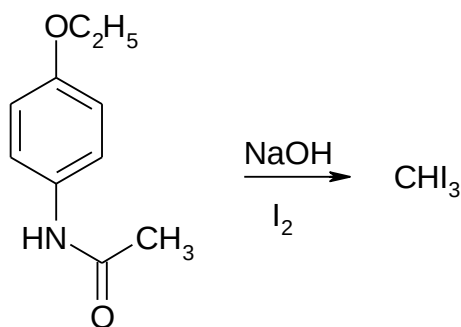
5. Образовавшаяся в результате гидролиза фенаcetина соль ароматического амина после добавления нитрита натрия и щелочного раствора β-нафтола образует красного цвета соединение за счет наличия в молекуле ароматической аминогруппы:



6. Изонитрильная проба:



7. Иодоформная реакция:

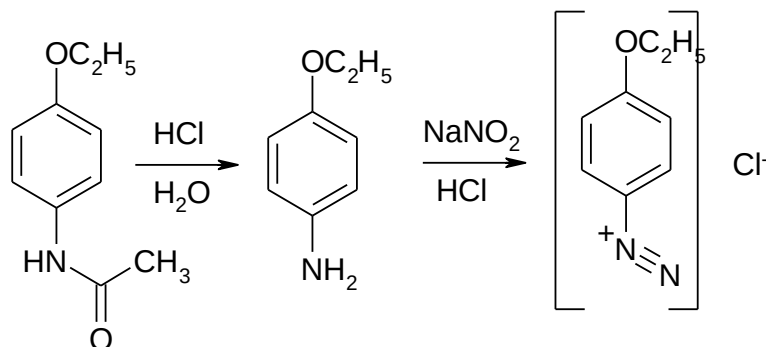


Доброкачествовость.

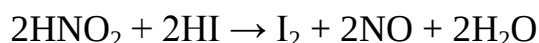
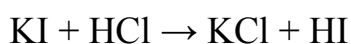
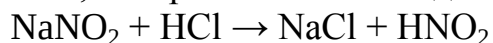
Должны отсутствовать ацетанилид, *n*-фенетидин, *n*-хлорацетанилид; определяют предел кислотности; органические примеси – в пределах эталона; тяжелых металлов - не более 0,001 % в препарате.

Количественное определение.

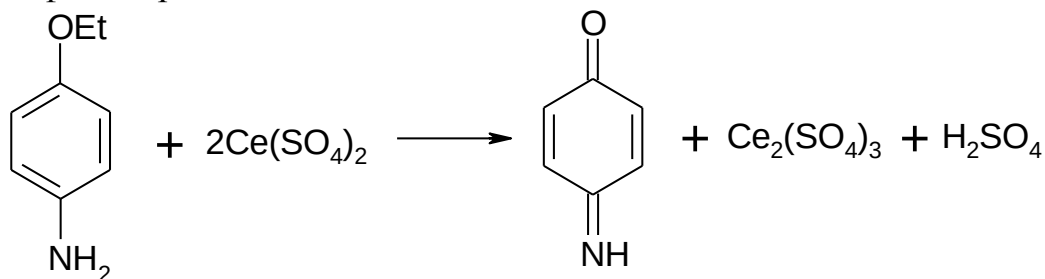
1. Фенацетин количественно определяют по продукту кислотного гидролиза - *n*-аминофенолу, используя нитритометрический метод.



Конец титрования устанавливают потенциометрически или по йодкрахмальной бумаге, которая синее от выделившегося иода:

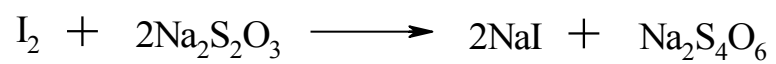


2. Цериметрический метод основан на предварительном кислотном гидролизе и последующем окислении избытком 0,1 М раствора сульфата церия:



Избыток сульфата церия (IV) устанавливают иодометрически, индикатор - крахмал:





Хранение: *список Б*. В хорошо укупоренной таре.

Применение: жаропонижающее, болеутоляющее средство.