

ФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА

ГЕЙСМАН А.Н.

МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ ТЕРПЕНЫ ДИЦИКЛИЧЕСКИЕ ТЕРПЕНЫ

Занятие 15
VI семестр

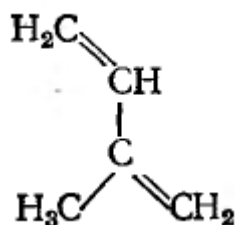
Волгоград 2022

МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ ТЕРПЕНЫ И ДИЦИКЛИЧЕСКИЕ ТЕРПЕНЫ

Терпенами называют углеводороды состава $C_{10}H_{16}$. Они встречаются в природе, особенно в смоле хвойных деревьев, а также во многих эфирных маслах растений.

Одновременно с терпенами в этих же смолах и эфирных маслах содержатся и их кислородные производные (спирты, альдегиды, кетоны и др.), а также большое количество родственных им соединений, содержащих разнообразные функциональные группы. Такие вещества называют терпеноидами.

В основе молекулы терпенов и терпеноидов лежит углеводород изопрен:



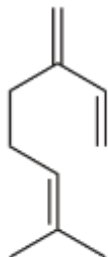
Терпены классифицируют по числу изопреновых звеньев, образующих углеродный скелет молекулы.

- Семитерпены C_5H_8 или гемитерпены - (изовалериановая кислота, тиглиновая кислота и ее изомер ангеликовая кислота, выделенная из корневищ дягиля).

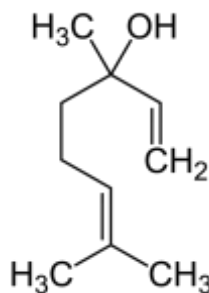
- Монотерпены (терпены) $C_{10}H_{16}$ Многие из соединений данной группы входят в состав эфирного масла. Так, монотерпены и монотерпеноиды являются основными компонентами многих эфирных масел, у хвойных монотерпены являются основными компонентами летучей фракции живицы — скипидара. К этой группе относятся множество монотерпенов, обладающих летучестью (ментол, гераниол, линалоол, цинеол, камфора, пинен и др.). Также в растениях содержится терпеноиды, не обладающие летучестью и растворимые в воде, которые не могут входить в состав эфирных масел. К ним относятся монотерпеновые гликозиды и иридоиды.

По структуре монотерпены делятся на две большие группы:

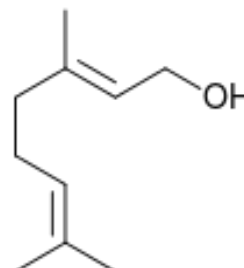
1) Ациклические - соединения с открытой углеродной цепью (например, мирцен из эфирных масел зонтичных, линалоол из масла шалфея, гераниол из масел розы и герани и т.д.)



Мирцен
Гераниол

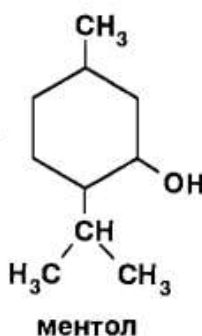


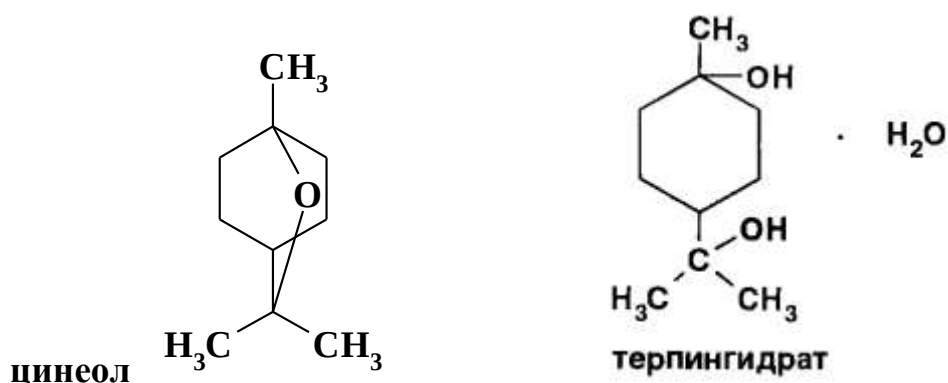
Линалоол



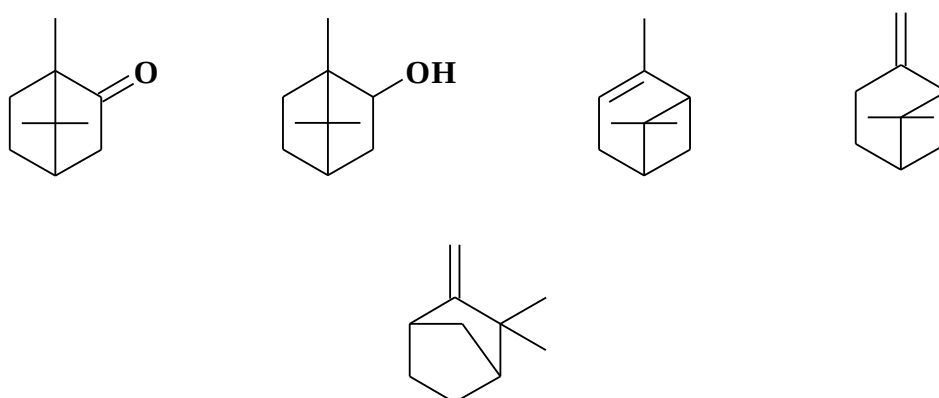
2) Циклические, которые подразделяют на моноциклические (лимонен, содержащийся в эфирных маслах цитрусовых и скипидаре; ментол из эфирного масла мяты, цинеол), так и несколько (фенхены; пинены, выделяемые из смолы хвойных и служащие источником для получения камфоры; камфены и борнеол, входящие в состав пихтового масла). Некоторые бициклические монотерпены содержат циклопропановые циклы (сабинен). Природную d-камфору (японскую камфору) получают из камфорного дерева, произрастающего в Японии и Китае.

Моноциклические монотерпены:

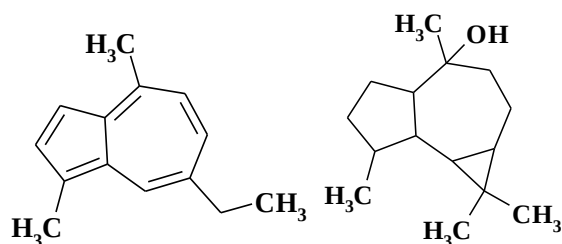




Бициклические монотерпены

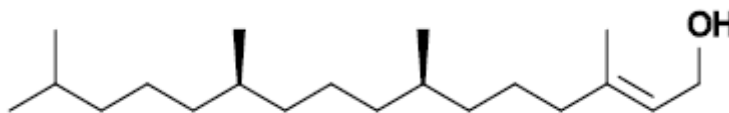


- Сесквитерпены (полутерпены) $C_{15}H_{24}$. Многие из соединений данной группы входят в состав эфирных масел и обеспечивают их биологическую активность (хамазулен цветков ромашки, ледол побегов багульника и т.д.). Как правило представляют собой вязкие жидкости или легкоплавкие кристаллические вещества со своеобразным, иногда приятным запахом, определяющим характерный запах растений.

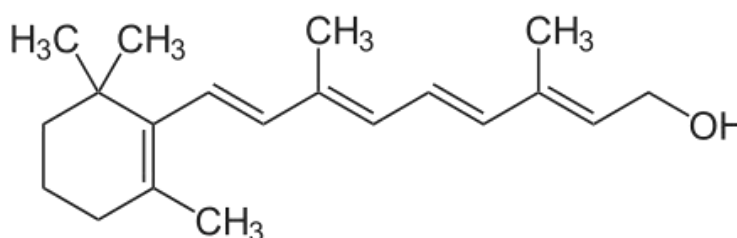


- Дитерпены $C_{20}H_{32}$, $(C_{10}H_{16})_2$ Нерастворимы в воде, растворимы в органических растворителях, особенно неполярных. Обладают большей молекулярной массой, чем моно- и сесквитерпены, поэтому имеют более высокую температуру кипения ($> 300\text{ }^{\circ}\text{C}$) и труднее

перегоняются с водяным паром. Входят в состав смол хвойных растений, камедей, эфирных масел. Среди ациклических дитерпенов наиболее распространён спирт фитол, входящий в состав молекулы хлорофилла, токоферолов, филлохинонов. К моноциклическим терпенам относят ретинол.



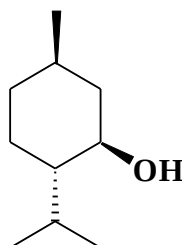
Фитол



Ретинол

- Тритерпены, $C_{30}H_{48}$, $(C_{10}H_{16})_3$. Соединения данной группы входят в состав тритерпеновых сапонинов.
- Тетратерпены $C_{40}H_{64}$, $(C_{10}H_{16})_4$. К данной группе терпеноидов относятся каротиноиды.
- Политерпены $(C_5H_8)_n$, где $n > 8$ (каучук, гуттаперча).

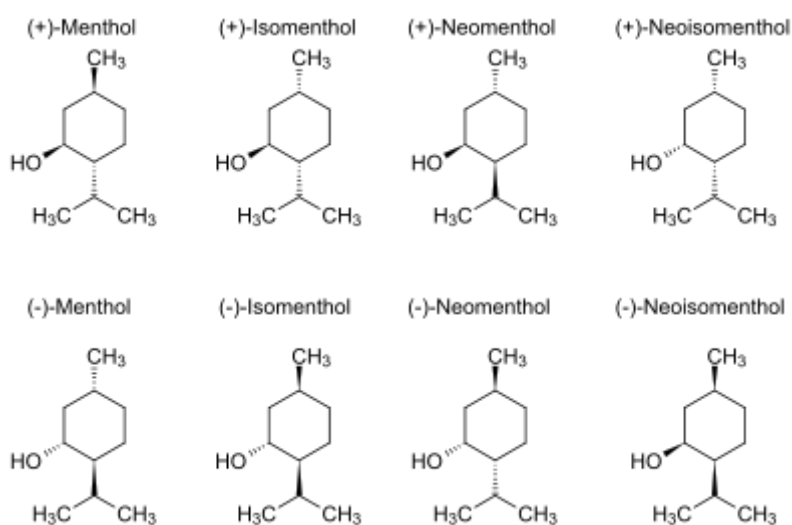
Ментол (Mentholum)



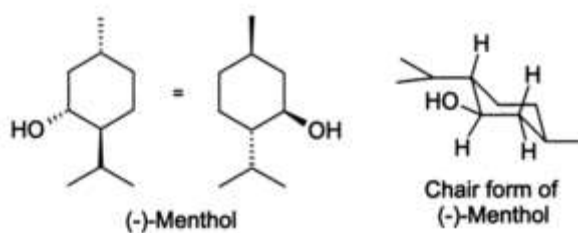
Бесцветные кристаллы с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом. Очень мало растворим в воде, очень легко — в 95% спирте, эфире, уксусной кислоте.

Ментол дает эвтектические смеси с веществами, имеющими альдегидную или фенольную группу (с хлоралгидратом, фенолом, нафтолом, резорцином, салолом, тимолом и др.).

Ментол обладает тремя асимметричными атомами углерода (C^1 , C^3 , C^4), поэтому он существует в виде восьми оптически активных изомеров и четырех рацематов, называемых $(\pm)$ -ментол, $(\pm)$ -неоментол, $(\pm)$ -изоментол и $(\pm)$ -неоизоментол. В природе чаще всего встречается один ($1R,2S,5R$)-энантиомер (см. внизу слева на рис.). Остальные 7 стереоизомеров:



В соединениях природного происхождения изопропильная группа *транс*-ориентирована по отношению к метильной и спиртовой группе (см. рис.):



Все 3 объёмные группы в конформации «кресло» находятся в наиболее удалённых друг от друга экваториальных положениях, что делает $(-)$ -ментол и его энантиомер — двумя наиболее стабильными изомерами из 8 возможных.

Существуют 2 кристаллические формы рацемического ментола с Тпл. $28\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $38\text{ }^{\circ}\text{C}$. Чистый $(-)$ -ментол имеет 4 кристаллические формы, наиболее стабильна α форма.

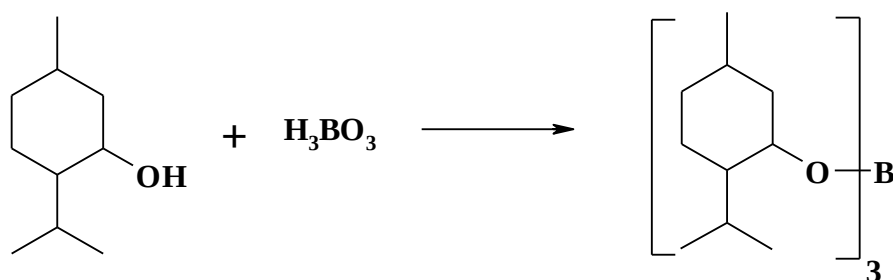
Получение.

Основным источником получения является масло мяты перечной. Ментол находится в эфирном масле, главным образом в свободном состоянии и частично в связанном в виде эфира уксусной кислоты. Содержание ментола в эфирном масле бывает различно и зависит от места произрастания мяты.

Получение ментола из мятного масла.

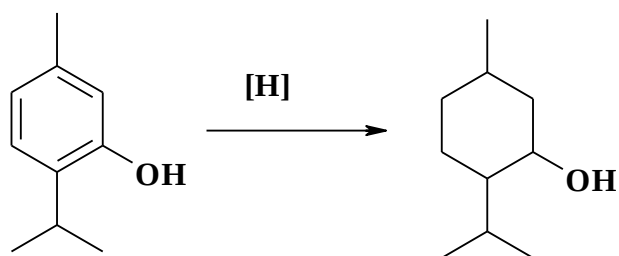
1. Метод вымораживания. Применяется для эфирного масла, содержащего до 80% ментола. Метод основан на том, что эфирное масло подвергают перегонке и фракцию, кипящую в пределах 208-212 °С, содержащую в основном ментол, вымораживают с помощью специальной охлаждающей смеси. Затем центрифугируют или фильтруют. После перекристаллизации образуется чистый кристаллический ментол. Таким способом получается 40-50% массы, содержащей остатки ментола и ментон, который выделяют в виде оксима, а затем смесь снова подвергают вымораживанию для получения новых порций ментола.

2. Боратный метод. Предназначен для сортов масла, содержащих 50-60% ментола. Эфирное мятное масло нагревается с борным ангидридом или борной кислотой под уменьшенным давлением. При этом образуется борный эфир ментола, имеющий высокую температуру кипения. Полученный борный эфир ментола перегоняется с водяным паром и уже при перегонке эфир омыляется и отгоняется сразу ментол.



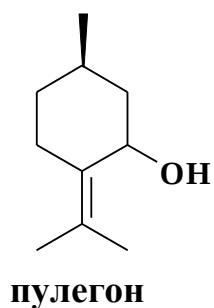
Синтетические методы получения ментола.

Наиболее распространен метод получения ментола из тимола путем гидрирования водородом под давлением в присутствии катализаторов: никеля, платины и др.

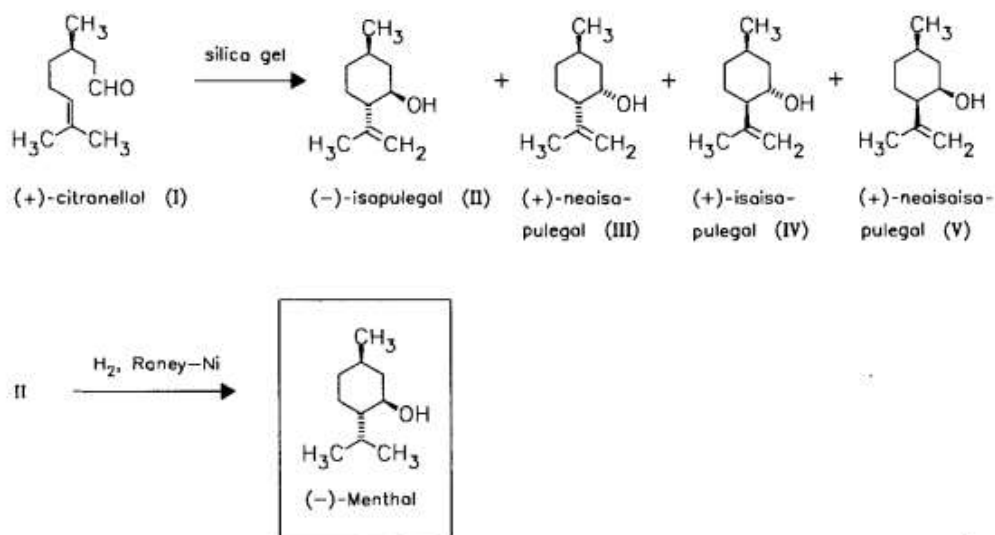


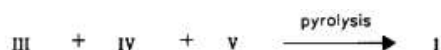
Ментол по этому методу получается в виде кристаллического рацемата d/l-ментола. В качестве примеси обычно бывает в небольшом количестве жидкий изоментол.

Помимо этого, ментол может быть получен гидрированием пулегона.

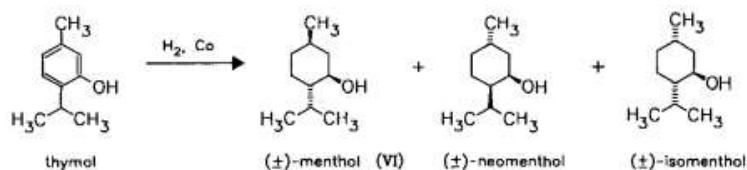


Существуют также методы получения ментола из *пара*-цимола, *пара*-крезола и др.

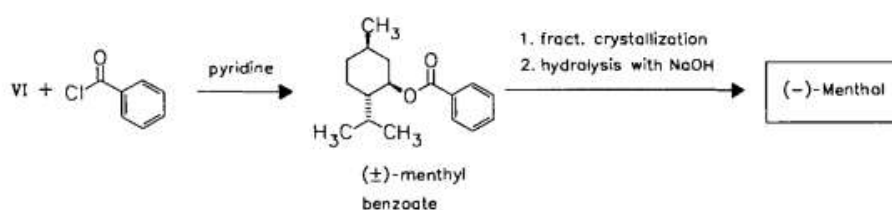




(c)



recycling: epimerization to the ratio
 ($\pm$)-menthol : ($\pm$)-neomenthol : ($\pm$)-isomenthol =
 6 : 3 : 1 under hydrogenation conditions;
 separation of ($\pm$)-menthol by distillation

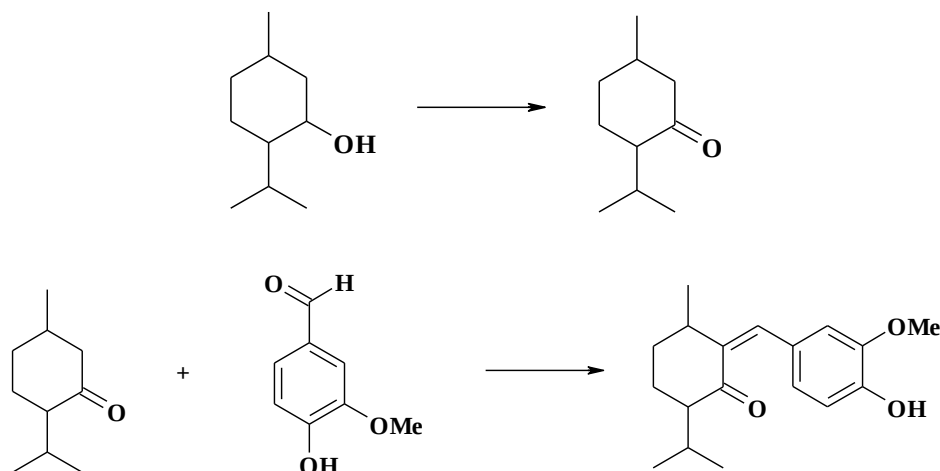


(+)-Menthol can be racemized under thymol hydrogenation conditions (also with Raney-Ni).

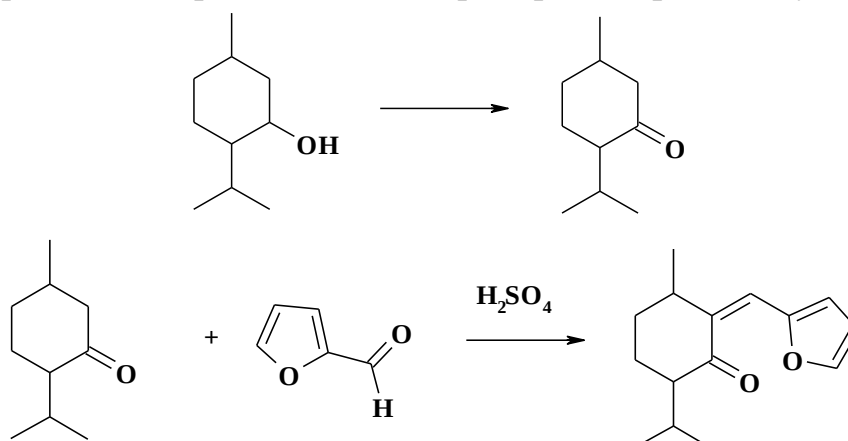
Подлинность.

1) Определение физических констант: температуры плавления, удельного вращения.

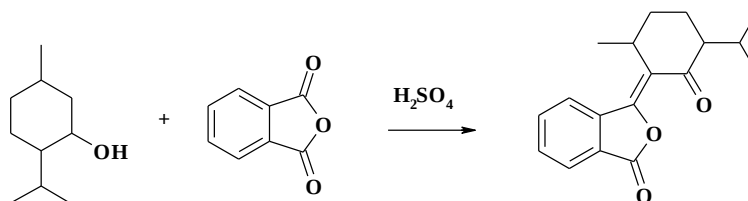
1) Цветная реакция с концентрированной серной кислотой в присутствии ванилина. Наблюдается появление желтого окрашивания, которое при добавлении воды переходит в малиново-красное. Реакция основана на окислении и взаимодействии активированной метиленовой группы ментола с ароматическим альдегидом:



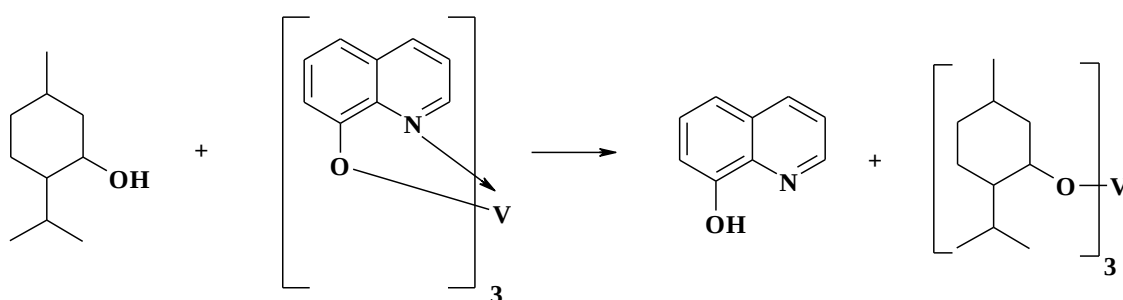
2) Спиртовой раствор фурфурола после смешения с ментолом и концентрированной серной кислотой приобретает фиолетовую окраску.



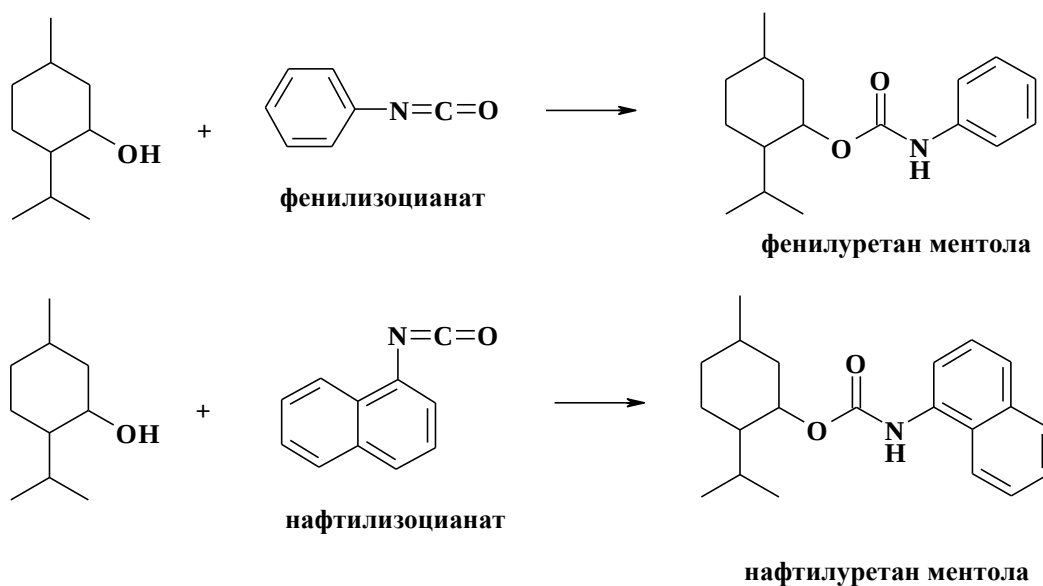
3) Ментол дает цветную реакцию с *o*-фталевым ангидридом; в присутствии концентрированной серной кислоты появляется оранжево-красное окрашивание.



4) При нагревании с бензольным раствором оксихинолината ванадия на водяной бане серо-зеленая окраска реактива при нагревании переходит в красную.



5) Для идентификации по температуре плавления ментола получают фенилуретан и α -нафтилуретан реакцией с избытком соответствующего изоцианата в петролейном эфире. Температура плавления фенилуретана ментола $112\text{ }^{\circ}\text{C}$, α -нафтилуретана ментола – $120\text{ }^{\circ}\text{C}$



Доброкачественность.

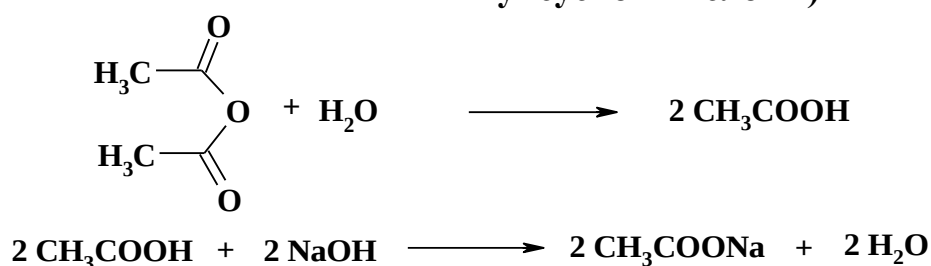
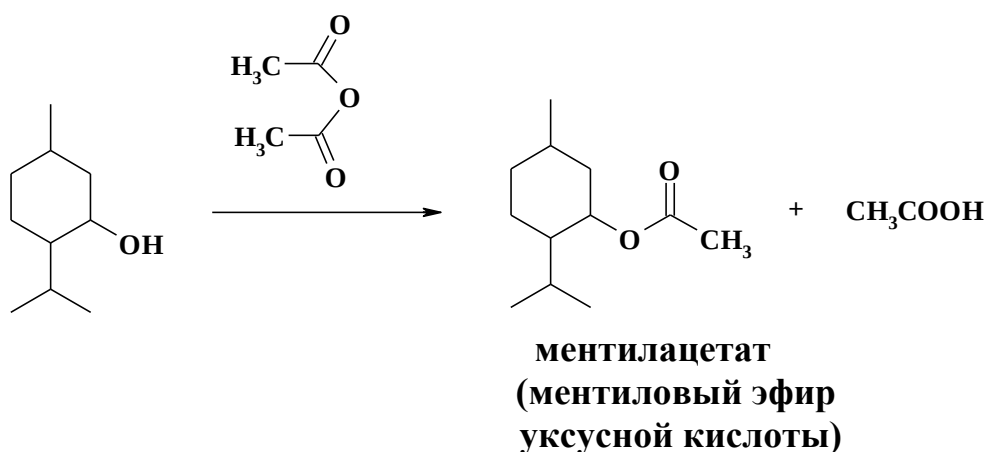
Примесь тимола (источник синтеза) в ментоле устанавливают реакцией со смесью концентрированной серной и азотной кислот.

Определяют также наличие примесей легкоокисляющихся веществ по реакции с раствором перманганата калия и нелетучий остаток (после нагревания до 100-105°C), который не должен превышать 0,05.

Ментол и валидол испытывают на микробиологическую чистоту, кислотность, прозрачность и цветность спиртовых растворов.

Количественное определение.

1) Определение суммы стереоизомеров ментола основано на ацетилировании уксусным ангидридом в среде безводного пиридина (при нагревании с обратным холодильником). Избыток уксусного ангидрида разлагают водой до уксусной кислоты и титруют ее 0,5 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин):



Параллельно проводят контрольный опыт. Общая сумма стереоизомеров ментола должна быть не менее 99%.

2) Метод ГЖХ. Данным методом одновременно определяют примеси изоментола и неоментола. Массовая доля этих примесей должна быть не более 30%. Расчеты выполняют по площадям пиков.

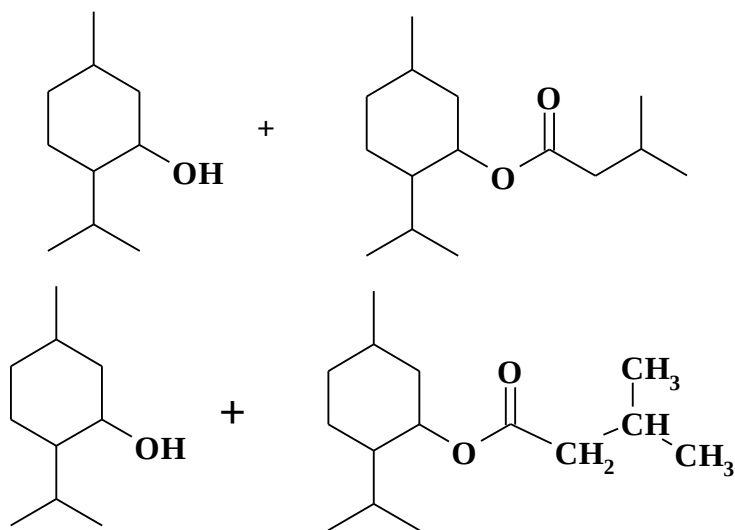
3) Ментол можно определить термонефелометрическим методом, а также фотоколориметрически на основе цветных реакций с альдегидами. Оптимальным реактивом является 1%-ный раствор п-диметиламинобензальдегида в концентрированной серной кислоте.

Хранение, применение.

Хранят в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 15 градусов.

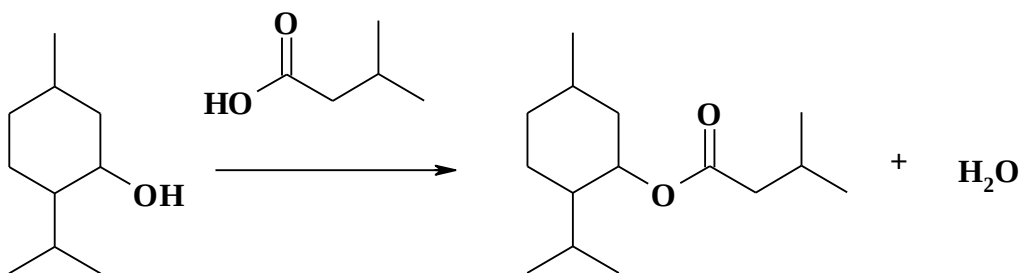
Ментол применяют наружно как успокаивающее, болеутоляющее и слабое антисептическое средство при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей в виде 0,5-5%-ных спиртовых и масляных растворов.

Валидол
(Validolum)

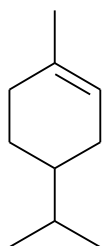


Препарат представляет собой 25%-ный раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Прозрачная маслянистая бесцветная или слегка окрашенная жидкость с запахом ментола. Пл. 0,894-0,907 г/см³. Показатель преломления от 1,4490 до 1,4515. Легко растворим в спирте, нерастворим в воде.

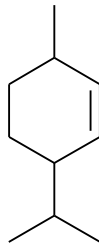
Получение.



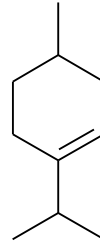
Проведенными исследованиями методом ГЖХ установлено, что валидол представляет собой более сложную смесь, содержащую кроме 22,2-25,7% ментола и 52,7-55,7% ментилового эфира изо вальериановой кислоты также 17,4-18,9% ментолового эфира 2-метилмасляной кислоты и 2,2-5,9% углеводов ментенового ряда:



ментен-1



ментен-2

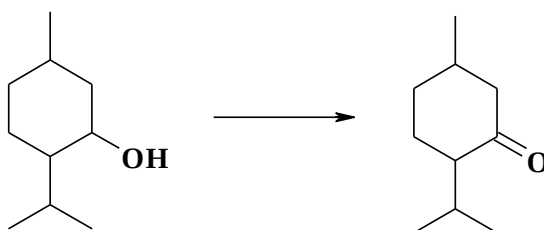


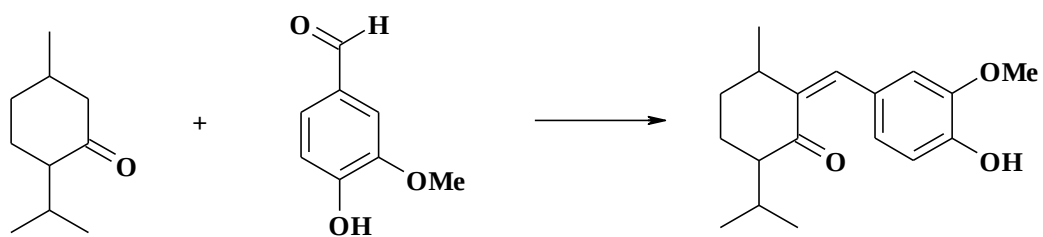
ментен-3

Определение подлинности.

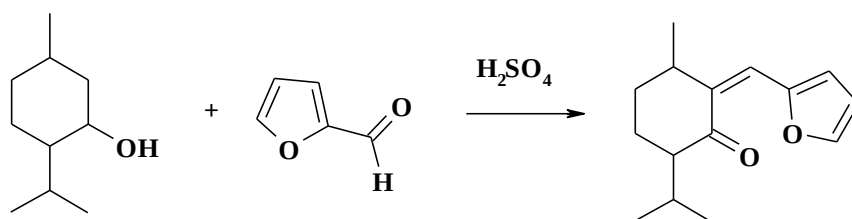
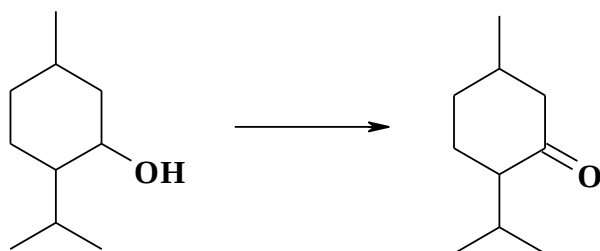
1) Метод ГЖХ, которым устанавливают наличие всех вышеуказанных компонентов, сравнивая относительные времена удерживания валидола и модельной смеси. Относительное время удерживания ментола принимают за единицу.

1) Цветная реакция с концентрированной серной кислотой в присутствии ванилина. Наблюдается появление желтого окрашивания, которое при добавлении воды переходит в малиново-красное (тимол этой реакции не дает). Реакция основана на окислении и взаимодействии активированной метиленовой группы ментола с ароматическим альдегидом:

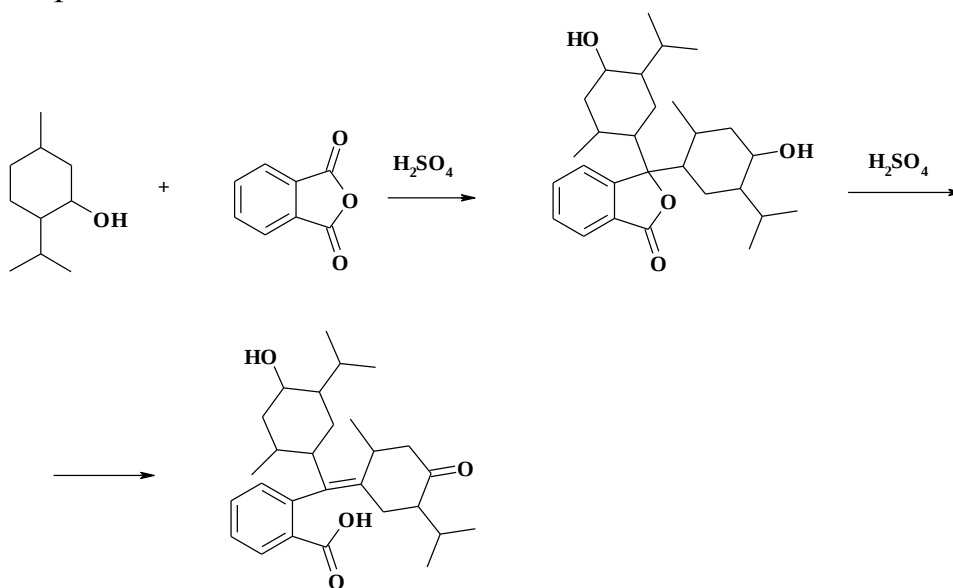




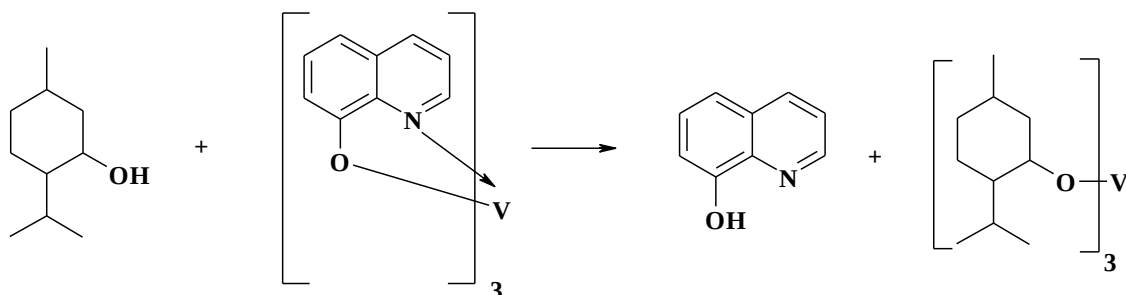
2) Спиртовой раствор фурфурола после смешения с ментолом и концентрированной серной кислотой приобретает фиолетовую окраску.



3) Ментол дает цветную реакцию с о-фталевым ангидридом; в присутствии концентрированной серной кислоты появляется оранжево-красное окрашивание.

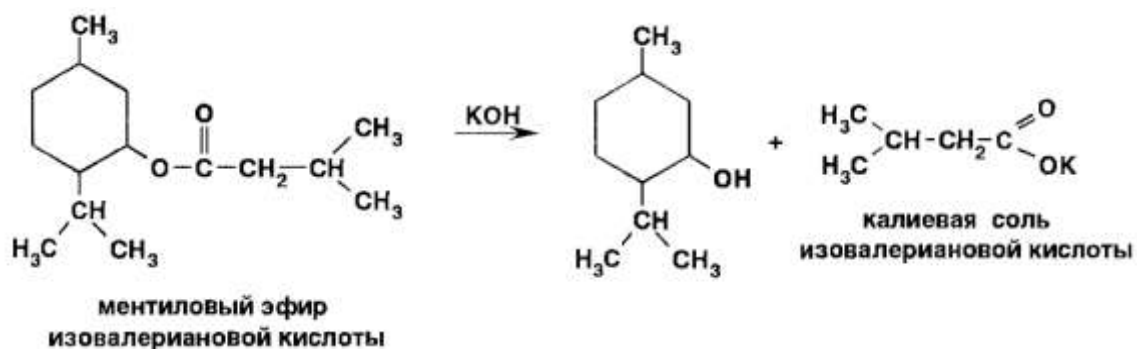
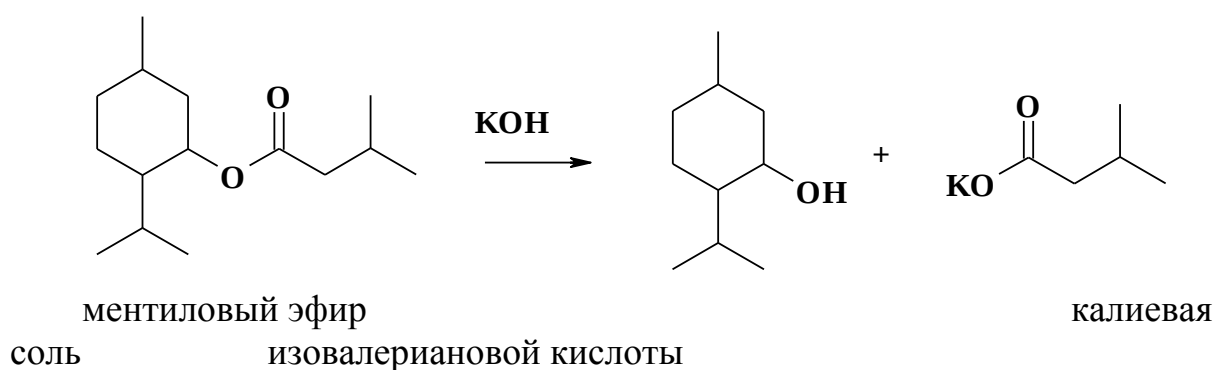


4) При нагревании с бензольным раствором оксихинолината ванадия на водяной бане серо-зеленая окраска реактива при нагревании переходит в красную.



Количественное определение

1. В валидоле количественно определяют содержание ментолового эфира изовалериановой кислоты, омыляя его 0,5 М спиртовым раствором гидроксида калия (кипятят 5 ч с обратным холодильником):



Избыток гидроксида калия оттитровывают 0,5 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор фенолфталеин).



2. Метод ГЖХ. Содержание ментола (17-28%) и суммы ментоловых эфиров изовалериановой и метилэтилуксусной кислот (68,5-75%) рассчитывают по отношению площади пика каждого компонента к сумме площадей всех пиков.

Доброкачественность.

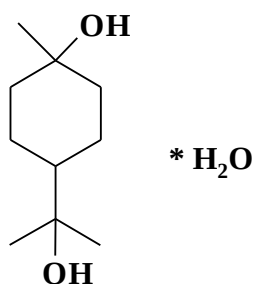
При испытании на чистоту валидола общее содержание примесей не должно быть более 6%. Допускается присутствие ментена-1, ментена-2, ментена-3, а также других неидентифицированных примесей. Их содержание определяют методом ГЖХ.

Хранение, применение.

Хранят в прохладном месте в хорошо закупоренных банках.

Применяется как спазмолитическое (сосудорасширяющее) средство при стенокардии, неврозах. Выпускается в виде таблеток и жидкости, которую назначают в каплях (на сахаре); 5—10% спиртовой раствор валидола применяют для успокоения кожного зуда.

Терпингидрат



пара-ментандиол-1,8 (гидрат)

4-(2-гидроксипроп-2-ил)-1-метилциклогексанол

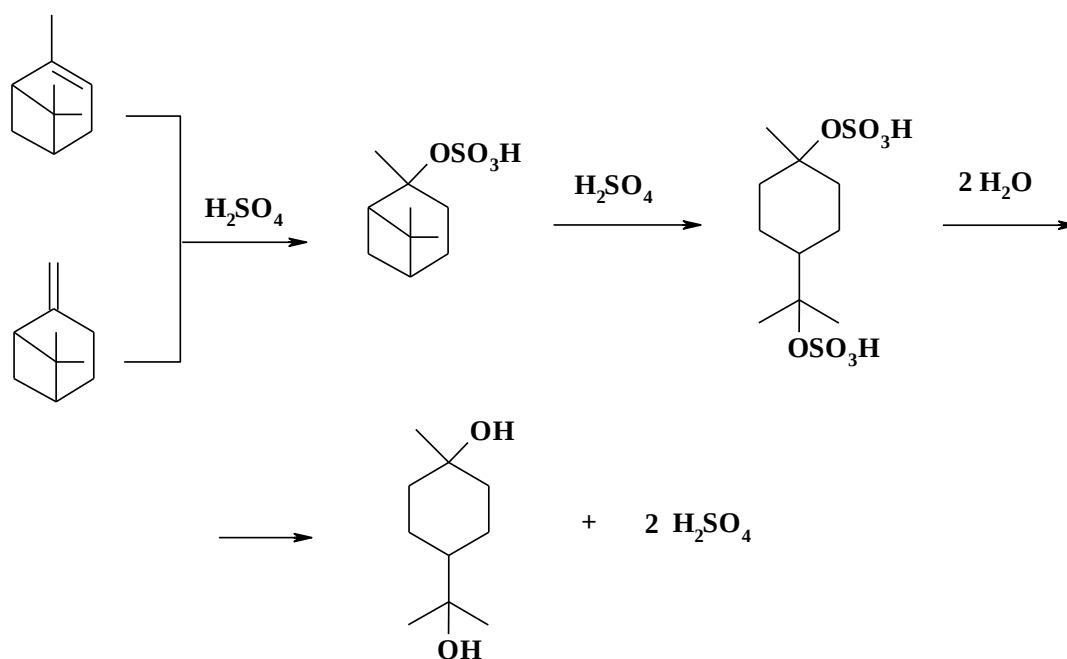
Терпингидрат представляет собой бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Мало растворим в воде, хлороформе, эфире и скипидаре. Трудно растворяется в кипящей воде, растворим в 95% спирте и еще легче — в кипящем спирте. При осторожном нагревании до 100°C терпингидрат возгоняется, образуя игольчатые кристаллы

Строение терпингидрата установлено Е. Е. Вагнером.

Получение.

Получается терпингидрат из скипидара, основной частью которого является α - и β -пинены. Путем гидратации пиненов получается терпингидрат. В качестве катализатора применяют серную кислоту, она же служит гидратирующим средством. Свежеперегнаный скипидар загружают с древесными опилками в оловянные чаны и хорошо перемешивают. Затем постепенно прибавляют 25% H_2SO_4 при температуре до 30°C ; реакционную смесь оставляют стоять на холоду в течение 10 - 14 дней в герметически закрытых чанах. Выпавшие кристаллы терпингидрата отделяют от жидкости, промывают водой и содой, затем перекристаллизовывают из воды, после чего получают чистые кристаллы терпингидрата. Их отфильтровывают и сушат в вакууме.

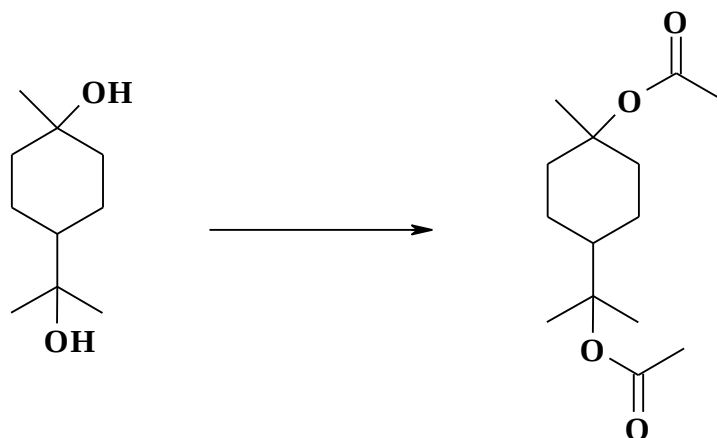
Гидратация пиненов в присутствии серной кислоты идет через промежуточный продукт — эфир серной кислоты:



Эфир непрочен — легко омыляется, образуя двутретичный терпингидрат.

Подлинность.

Растворы терпингидрата нейтральны на лакмус. Терпингидрат как двутретичный спирт (гликоль) может давать диацетильное производное:

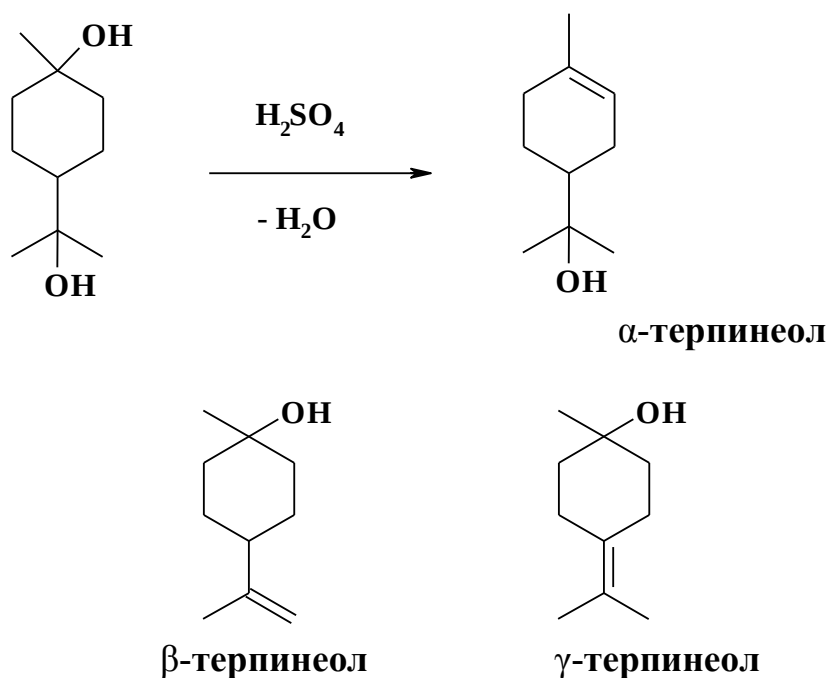


Терпингидрат может существовать в двух формах: цис- и транс-изомеров. Эта изомерия обусловлена наличием насыщенного шестичленного кольца, имеющего 2 заместителя в *пара*-положении:

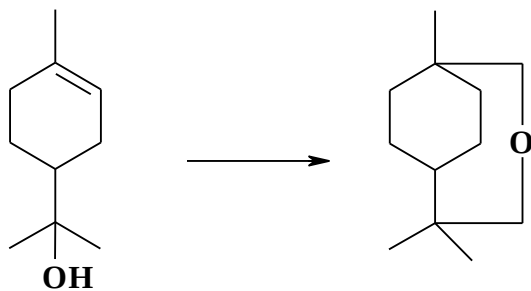
Цис-изомер образует гидрат с температурой плавления 115—117°C. Транс-изомер гидрата не образует.

При плавлении терпингидрат теряет воду и дает безводный цис-терпин с температурой плавления 104—105 °С. При стоянии на воздухе цис-терпин адсорбирует воду и снова превращается в терпингидрат.

1. Характерной реакцией на терпингидрат является реакция дегидратации его в присутствии серной кислоты. При этом образуется непредельный спирт α -терпинеол, обладающий запахом сирени. Помимо этого, могут образовываться его изомеры – β - (запах гиацинта) и γ -терпинеолы:



2. Терпинеол как ароматное вещество находит применение в парфюмерной промышленности для придания приятного запаха одеколону и мылам. При избытке серной кислоты реакция может идти дальше с образованием цинеола (эвкалиптола), при этом ощущается камфорный запах (цинеол входит в состав многих эфирных масел, особенно эвкалипта и цитварного семени):



Цинеол (эвкалиптол)

3. При добавлении к препарату 3% спиртового раствора FeCl_3 и выпаривании образуется карминово-красное, фиолетовое и зеленое окрашивание.

Поскольку окислители не действуют на терпингидрат, можно предполагать, что окрашивание происходит за счет образования продуктов расщепления. Бензол извлекает эти продукты, окрашиваясь в синий цвет.

Доброкачественность.

Для определения чистоты препарата определяют его физические константы, терпингидрат должен улетучиваться без запаха, быть нейтральным на лакмус, не обладать запахом.

Количественное определение.

ГФХ описывает два препарата терпингидрата: порошок и таблетки – *Tabulettae Terpinī hydratis* 0,25 aut 0,5. Для порошка ГФХ количественного определения не требует, а для таблеток рекомендуется весовой метод, согласно которому навеска растертых таблеток взбалтывается с 95% спиртом и фильтруется. Определенное количество фильтрата переносят в бюкс. Спирт испаряют на водяной бане, остаток высушивают до постоянного веса и взвешивают.

Колориметрическое определение терпингидрата основано на восстановлении фосфорномолибденовой кислоты по молибденовой сини

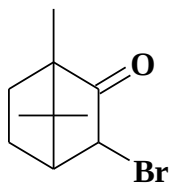
терпинеолами, образующимися при дегидратации; интенсивность окраски зависит от количества терпингидрата и сравнивается со стандартом.

Хранение, применение.

Выпускается препарат в порошке, и таблетках в сочетании с кодеином и содой. Хранится в хорошо закупоренных банках в прохладном месте.

Применяется препарат при хронических бронхитах как отхаркивающее средство по 0,2 – 0,5 г в день, иногда при отеках как мочегонное. Большие дозы токсичны и действуют раздражающе на почки.

Бромкамфора.

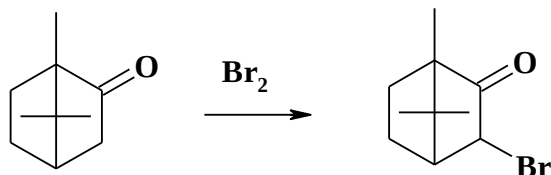


d,l-3-бром-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он

Бромкамфора представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок слабо камфорного запаха и вкуса с температурой плавления 74-76 °С. Бромкамфора очень мало растворима в воде, легко растворима в спирте, эфире, хлороформе и жирных маслах. Обладает правым вращением.

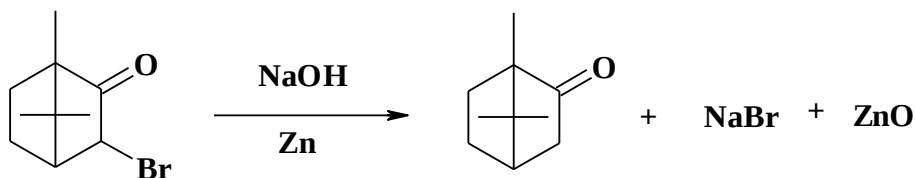
Получение.

Получают бромкамфору действием брома на камфору при нагревании в хлороформном растворе. Выделяющийся одновременно бромоводород улавливается водой.

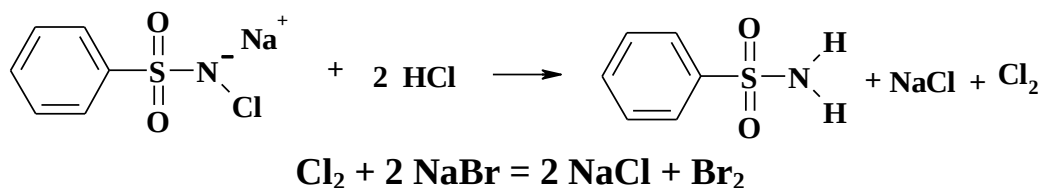


Подлинность.

Бромкамфоре присущи все реакции, характерные для камфоры, но отличительной реакцией служит реакция обнаружения брома после минерализации препарата, что достигается кипячением препарата с раствором щелочи и цинковой пыли.



После охлаждения в фильтрате определяют бромид-ион взаимодействием с нитратом серебра (выпадает желтоватый осадок бромида серебра, мало растворимый в растворе аммиака и нерастворимый в азотной кислоте), а также по реакции с хлорамином в присутствии концентрированной соляной кислоты и хлороформа (хлороформный слой окрашивается в оранжевый цвет вследствие выделения брома).



2. При нагревании бромкамфоры с концентрированной серной кислотой раствор приобретает красно-бурое окрашивание. После охлаждения и осторожного добавления воды жидкость сохраняет красно-бурый цвет.

Доброкачественность.

При испытании на доброкачественность препарата ГФ Х требует отсутствия галогеноводородных кислот и их солей. Для этого препарат взбалтывают с водой и фильтруют. Фильтрат не должен давать реакции на галогены, и реакция раствора должна быть нейтральной.

Наличие в бромкамфоре посторонних веществ определяют методом ГЖХ, устанавливая по площадям пиков присутствие дибромкамфоры и неидентифицированных примесей (не более 1%).

Количественное определение.

1. Количественно определяется содержание брома в препарате после минерализации аргентометрически (по Фольгарду).

2. Метод сжигания в колбе с кислородом. Поглотительным раствором служит раствор пероксида водорода. Образовавшийся бромид-ион определяют меркуриметрическим методом.

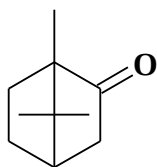
3. В лекарственных формах бромкамфору определяют рефрактометрическим и спектрофотометрическим методом при 306-308 нм (растворитель этанол).

Хранение, применение.

Хранить следует в хорошо закупоренных банках из оранжевого стекла в защищенном от света месте.

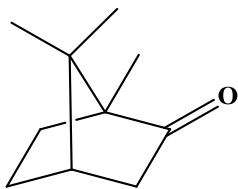
Бромкамфора оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему, улучшает сердечную деятельность. Исходя из этого, она применяется при повышенной нервной возбудимости, неврастении как успокаивающее и снотворное средство. Выпускается в порошке и таблетках по 0,15 и 0,25 г.

Камфора.

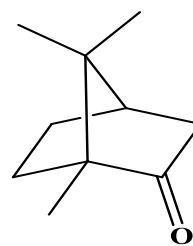


1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-он

Камфора существует в виде двух оптических изомеров – l- и d- камфоры.



l (-)-камфора



d (+)-камфора

Белые кристаллические куски, или бесцветный кристаллический порошок, или прессованные плитки с кристаллическим строением, слипающиеся в комки. Мало растворима в воде, легко растворима в спирте, эфире, жирных маслах. При растирании с фенолом, ментолом,

тимолом, хлоралгидратом камфора образует густые прозрачные жидкости (эвтектические смеси).

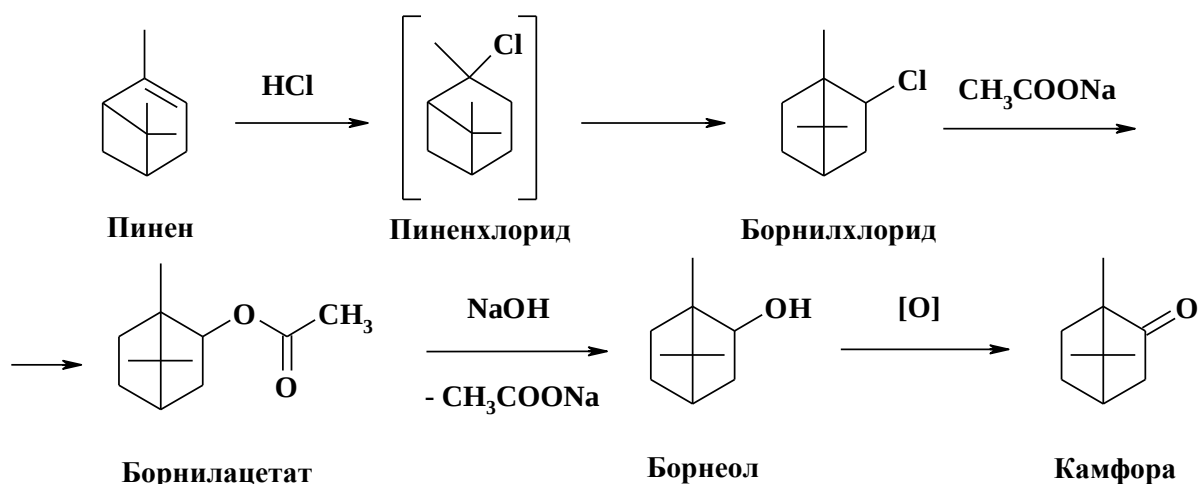
Исследованиям по установлению структурной формулы камфоры посвящено очень много работ. Было предложено около 30 формул ее строения в только в 1893 г. была принята структурная формула камфоры Бредта – Канонникова, которая затем была подтверждена синтезом.

Получение.

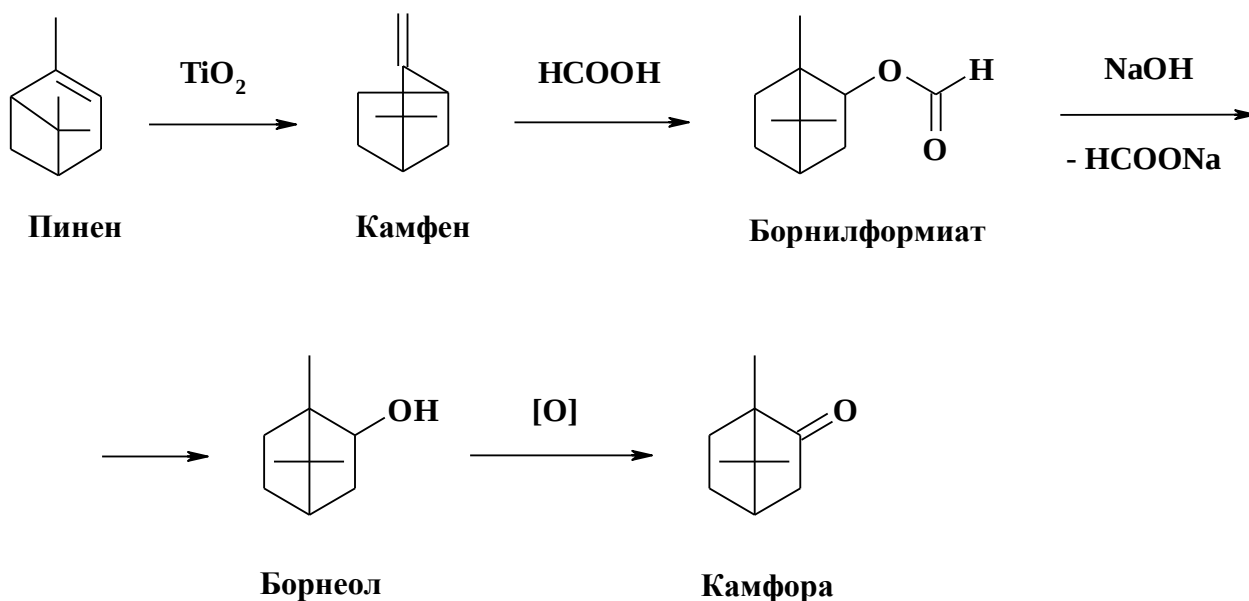
1. Природную d-камфору (японскую камфору) получают из камфорного дерева, произрастающего в Японии и Китае (в основном на острове Тайвань). Получение сводится к отгонке камфоры водяным паром из измельченной древесины. Затем камфору подвергают очистке возгонкой и отжимают на прессах.

Поскольку потребность в камфоре не удовлетворяется природными источниками, были разработаны синтетические и полусинтетические способы ее получения.

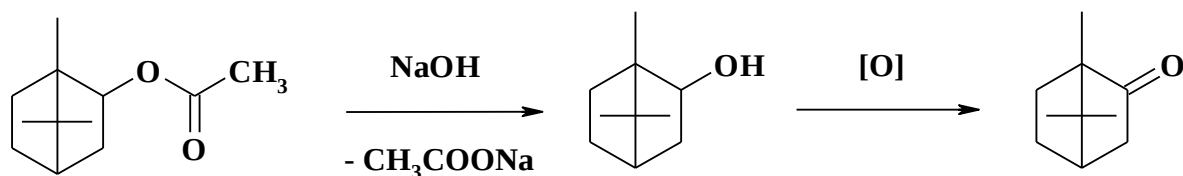
2. В нашей стране П.Г. Голубевым (Военно-медицинская академия) был разработан **борнилхлоридный метод** получения **синтетической (d, l)-камфоры**. В 1934 г. в Новосибирске на опытном заводе было организовано промышленное производство синтетической камфоры. В свежеперегнанную фракцию пинена при сильном охлаждении (-5°C) и помешивании пропускают сухой хлористый водород. При этом получается пиненхлорид. Полученное галогенопроизводное крайне неустойчиво и существует только при очень низких температурах. При обычной температуре оно легко изомеризуется, причем неустойчивое четырехчленное кольцо превращается в более устойчивое – пятичленное, что сопровождается перемещением атома хлора к соседнему углеродному атому. Полученное соединение называется борнилхлоридом. Борнилхлорид нагревают с ацетатом натрия и получают борнилацетат, который при омылении дает спирт борнеол:



2. Синтетическую камфору (рацемическую или (d,l)-форму) можно получить и способом, предложенным В.Е. Тищенко и Г.А. Рудаковым, из пинена, содержащегося в скипидаре. Пиненовую фракцию скипидара изомеризуют в камфен с помощью катализатора, содержащего оксид титана (IV). В качестве катализаторов можно применять мелкодисперсные глины, обработанные концентрированной соляной кислотой, от действия которой увеличивается степень дисперсности глины. Затем при взаимодействии с муравьиной кислотой получают борнилформиат (рацемическую форму). Последующий процесс получения камфоры идентичен способу, предложенному П.Г. Голубевым. Общая схема синтеза:



3. Исходным продуктом является пихтовое масло, которое перегоняют с водяным паром из «пихтовых лапок» (концов веток пихт). Пихтовое масло состоит из борнилацетата (30-40%), камфена (10-20%), пинена (10%) и других веществ. Пихтовое масло подвергают фракционной перегонке. Получают четыре фракции. Первая (до 156 °С) не представляет интереса. Вторая фракция (156—162 °С) содержит пинен и камфен. Пинен по методу Тищенко превращают в камфен и из всей массы камфена получают камфору. Третья фракция (163—180 °С) содержит фелландрен и ряд других терпенов; эта фракция также не представляет интереса. Четвертая фракция (после 180 °С) содержит борнилацетат, который и используется для получения камфоры: борнилацетат омыляют, а полученный борнеол и изоборнеол подвергают каталитическому дегидрированию:



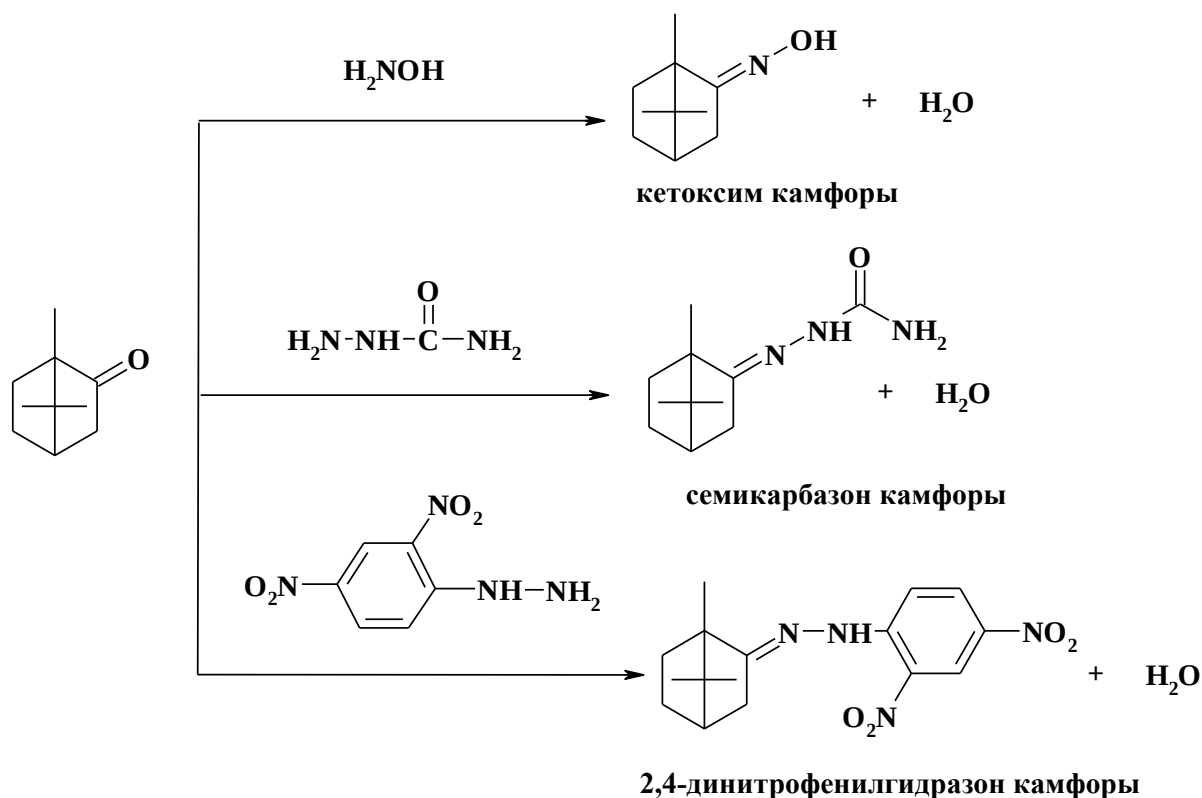
Из пихтового масла получается синтетическая l-камфора. Благодаря исследованиям, проведенным Н.А. Вершининым, доказана идентичность ее по терапевтическому действию японской d-камфоре.

В настоящее время камфора получается исключительно синтетическим или полусинтетическим путем.

Подлинность.

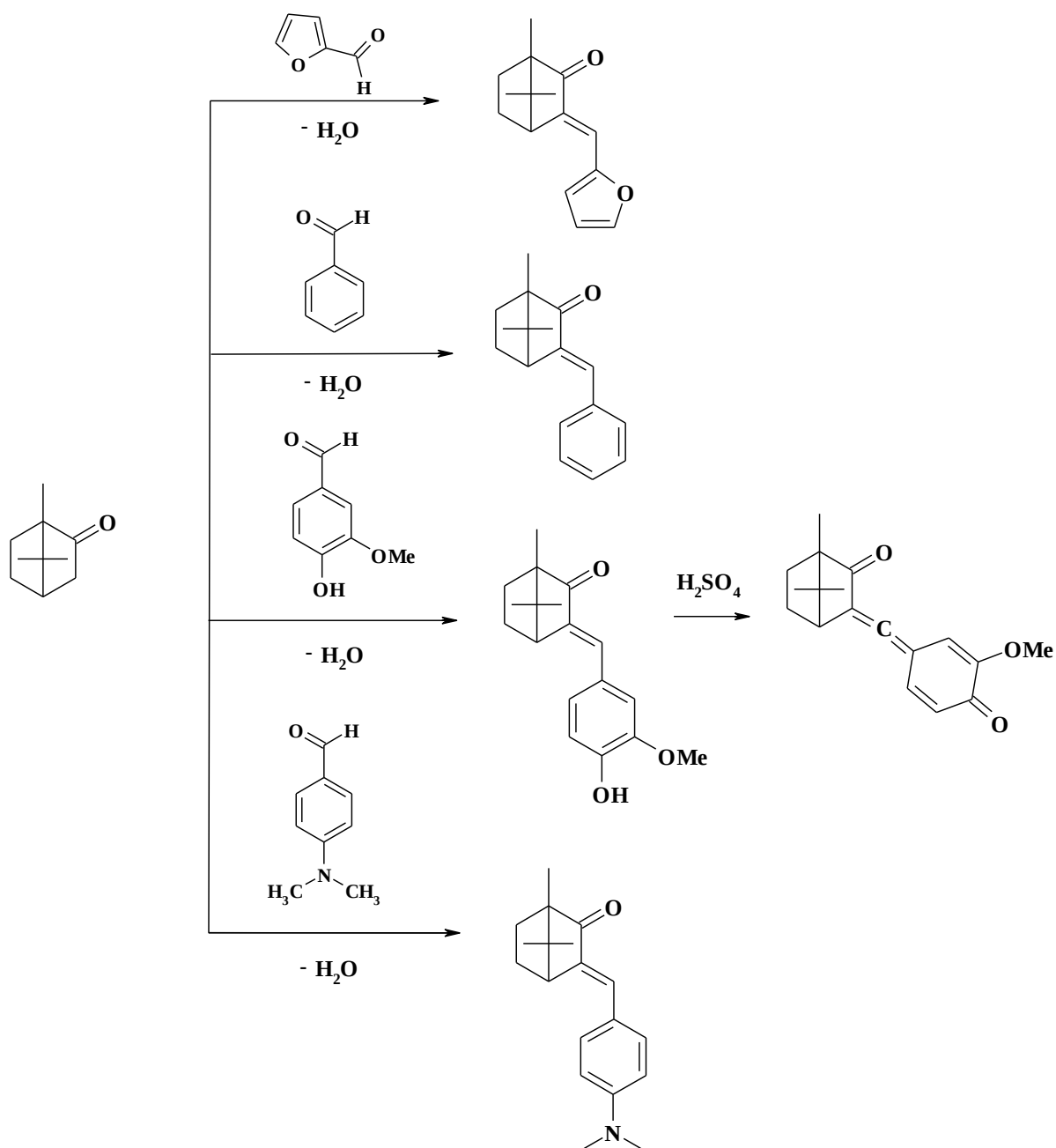
1. Реакции по кетогруппе в положении 2.

Имея в молекуле кетогруппу, камфора реагирует с гидроксиламином, образуя кетоксим (т. пл. 119,5 °С). Аналогично камфора реагирует с семикарбазидом, образуя семикарбазон (т. пл. 245 °С). При действии 2,4-динитрофенилгидразина образуется 2,4-динитрофенилгидразон (т. пл. 174 °С).



2. Реакции по метиленовой группе.

Для камфоры характерны реакции конденсации с ароматическими альдегидами в присутствии кислоты серной концентрированной. При конденсации камфоры с ванилином образуется продукт реакции аналогичного строения. При конденсации камфоры с другими альдегидами, например, пара-диметиламинобензальдегидом образуется продукт конденсации, окрашенный в красный цвет, с фурфуролом – в фиолетовый цвет:



3. Характерной константой камфоры является удельное вращение. Удельное вращение правовращающей камфоры от $+41^\circ$ до $+44^\circ$, левовращающей – от -39° до -44° (10% раствор в 95% спирте).

Доброкачественность.

Согласно ГФХ, камфора должна удовлетворять следующим требованиям.

1. При растворении 1 г камфоры в 4 мл спирта раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

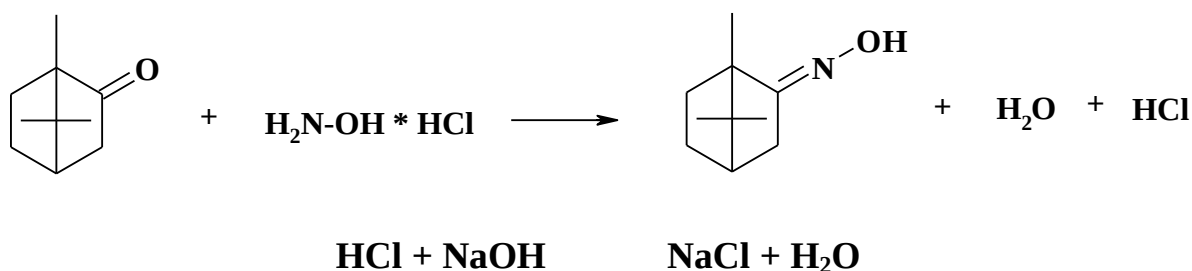
2. При растворении 1 г препарата в 10 мл петролейного эфира не должно быть помутнения (вода).

3. При отжимании препарата между листами белой писчей бумаги не должно возникать жирных пятен.

Количественное определение.

1. ГФХ не требует количественного определения камфоры в сухом препарате, но в масляном растворе камфоры для инъекций – *Solutio Camphorae oleosa 20% pro injectionibus* – рекомендуется определять количественное содержание камфоры весовым методом.

2. Можно применить для этой цели и объемный – оксимный – метод. Выделяющаяся в процессе реакции соляная кислота оттитровывается щелочью по бромтимоловому синему:



Нерастворимый в воде оксим можно также определить гравиметрическим методом

3. Количественное определение камфоры может быть также выполнено гравиметрическим методом по содержанию 2,4-динитрофенилгидразона, полученного при нагревании навески в течение 4 ч (с обратным холодильником) с 2,4-динитрофенилгидразином.

Хранение, применение.

Хранить камфору следует в хорошо закупоренных банках или запаянных ампулах.

Камфора применяется как стимулятор центральной нервной системы и в качестве кардиотонического средства при упадке сердечной и дыхательной деятельности, при отравлениях наркотическими веществами. Для этого камфору вводят в виде масляного 10% или 20% раствора под

кожу. Иногда применяется как мягкое раздражающее и антисептическое средство в спиртовом растворе или в мазях. При наружном применении она вызывает покраснение кожи со слабым раздражением кожных покровов. Камфору используют иногда как отхаркивающее вместе с бензойной кислотой при простудах и бронхитах.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,1 и 0,2 г, а также в ампулах по 1 мл 10% и 20% раствора и по 2 мл 20% раствора. Камфора малотоксична, но большим ее недостатком является нерастворимость в воде. Введение масляных растворов под кожу вызывает болезненные явления вследствие медленного всасывания (нарывы). В связи с этим созданы заменители камфоры – кордиамин, коразол, хорошо растворяющиеся в воде.