

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Методические указания

к практическим занятиям по дисциплине
«Основы контроля качества БАВ»

для направления подготовки 18.03.01 Химическая технология
направленность (профиль) Химическая технология синтетических
биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и
косметических средств

Невинномысск 2023

Методические указания разработаны в соответствии с требованиями ФГОС ВО и рабочей программы дисциплины «Основы контроля качества БАВ». Указания предназначены для студентов очной/заочной формы обучения направления подготовки 18.03.01 Химическая технология.

Содержат основные разделы изучаемого теоретического материала, перечень вопросов необходимых для проработки, а также список рекомендуемой литературы.

Составители

Отв. редактор

Введение

Методические указания выполнены на современном научном уровне и рассчитано на студентов, обладающих достаточной подготовкой по разделам общей химии, физики и математики.

Методические указания составлены для проведения практических занятий курса «Основы контроля качества БАВ» с учетом требований стандарта ФГОС ВО для подготовки бакалавров направления 18.03.01 «Химическая технология».

Практическое занятие 1

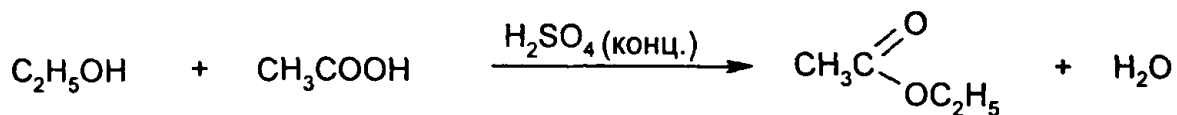
Спирты

Цель занятия: сформировать теоретические знания и приобрести практические умения и навыки контролю качества спиртов.

Теоретическая часть

Спирт этиловый 95%-ный легко воспламеняется и горит синеватым слабо светящимся бездымным пламенем. Спирт этиловый смешивается во всех соотношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном, глицеролом. Глицерол смешивается с водой и этанолом, но практически нерастворим в жирных маслах и очень мало растворим в эфире.

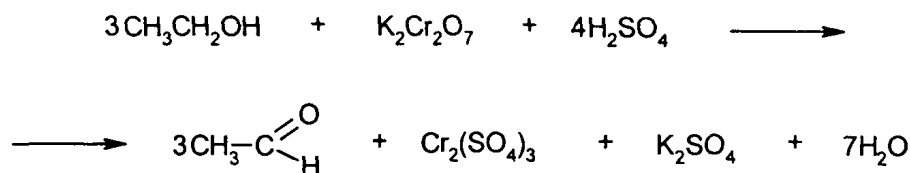
Для испытания на подлинность спирта этилового используют реакцию образования сложного эфира с уксусной кислотой:



Образующийся этилацетат имеет своеобразный фруктовый запах. Идентифицировать спирт этиловый можно также по реакции образования йодоформа (жёлтый осадок с характерным запахом):

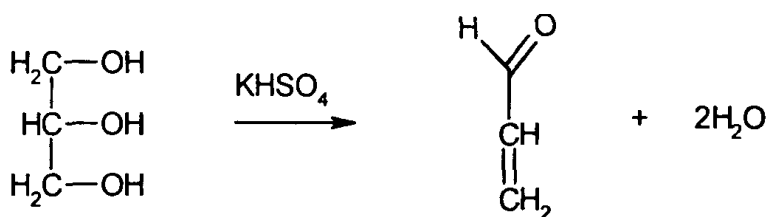


Этанол идентифицируют цветной реакцией с раствором дихромата калия. В присутствии серной кислоты происходит образование солей хрома (III), имеющих зеленое окрашивание, и появляется запах ацетальдегида:



Ацетальдегид образуется также при окислении этанола перманганатом калия в сернокислой среде. Если пробирку с реакционной смесью накрыть фильтровальной бумагой, смоченной раствором нитропруссиды натрия и пиперидином, то выделяющийся ацетальдегид приведет к появлению синего пятна.

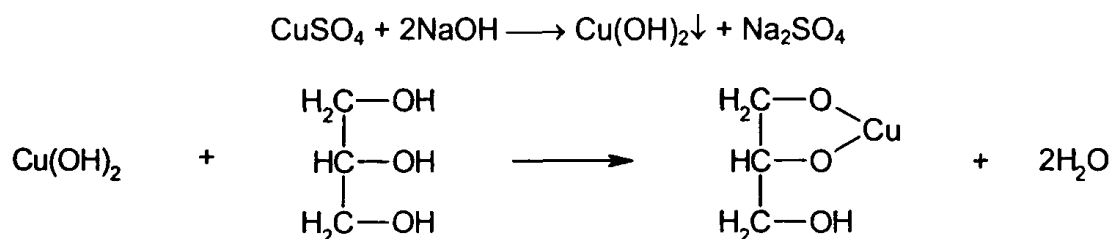
Подлинность глицерола устанавливают по образованию непредельного альдегида — акролеина под действием водоотнимающих веществ (например, гидросульфата калия):



Акролеин имеет неприятный раздражающий запах.

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 нитропруссиды натрия в присутствии пиридина (синее окрашивание) или фуксинсернистая кислота (красное окрашивание), реактив Несслера (черное окрашивание). Образование акролеина происходит также при нагревании смеси глицерола с борной кислотой.

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:



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.

Спирт этиловый и глицерол могут содержать примеси различных веществ, образовавшихся в процессе производства или хранения. Поэтому спирт

этиловый подвергают проверке на содержание примесей восстанавливающих веществ, органических оснований, альдегидов, сивушных масел, дубильных и других экстрактивных веществ, метилового спирта, фурфурола. Примесь метилового спирта и других летучих примесей определяют методом ГЖХ на приборе с пламенно-ионизационным детектором, используя в качестве внутреннего стандарта уксусный альдегид. Площадь пика метанола не должна превышать площадь пика стандарта более чем в три раза (не более 0,02%), а остальных пиков — не более 0,005%. Для определения метанола в этаноле использован метод ЯМР-спектроскопии. Способ основан на измерении соотношения величины сигналов ^1H протонов метильной группы метанола относительно сигнала ^{13}C углерода этанола.

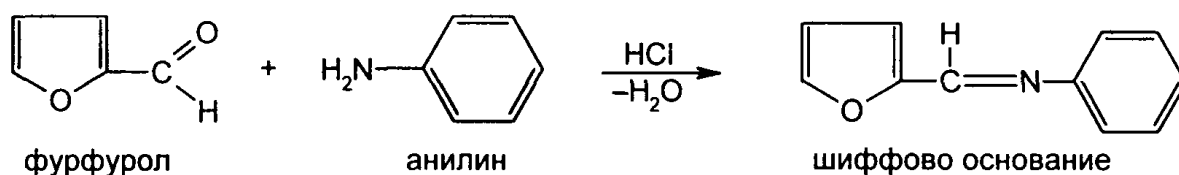
Примесь метанола можно обнаружить химическим методом, используя реакцию окисления перманганатом калия (МФ):



Образовавшийся формальдегид открывают с помощью хромотроповой кислоты (реакция должна быть отрицательной).

Восстанавливающие вещества обнаруживают по степени обесцвечивания 0,02% раствора перманганата калия (сравнение с эталоном). Допустимое содержание примеси альдегидов устанавливают по величине оптической плотности окраски продукта взаимодействия с фуксинсернистой кислотой при длине волны 536 нм (не более 0,25).

Фурфурол (продукт разложения целлюлозы) обнаруживают по цветной реакции с анилином в присутствии концентрированной хлороводородной кислоты (розовое окрашивание). Образуется *шиффово основание*:

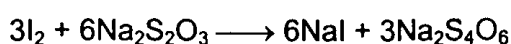
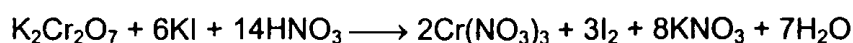
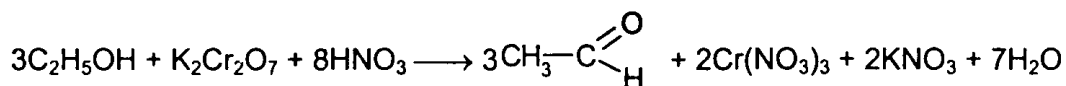


При оценке чистоты глицерола устанавливают кислотность и щёлочность, содержание воды (11,5-15,5%), эфирное число (не более 0,65), примеси

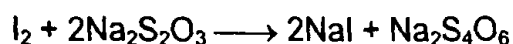
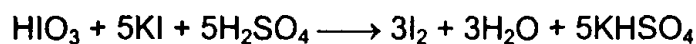
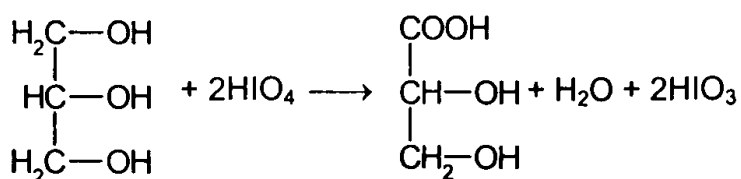
акролеина и других восстанавливающих, а также легко обугливающих органических веществ.

Количественное 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.

Количественное содержание спирта этилового определяют также химическим методом, основанным на окислении спирта до ацетальдегида с помощью 0,1 М раствора дихромата калия. Избыток последнего устанавливают иодометрическим методом (индикатор — крахмал):

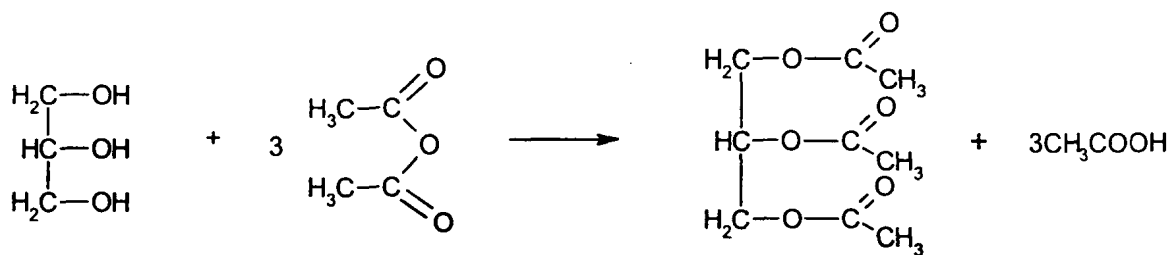


ФС рекомендует выполнять количественное определение глицерола путём его окисления йодной кислотой до образования глицериновой кислоты (выдерживают 10 мин в защищенном от света месте). Образовавшуюся йодноватую кислоту определяют методом иодометрии после добавления иодида калия и серной кислоты:



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.

Для количественного определения глицерола можно использовать реакцию образования сложного эфира:



Содер

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

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. Глицерол в виде 84-88%-ной смеси с водой при наружном применении оказывает смягчающее действие.

Спирт этиловый — один из наиболее широко употребительных органических растворителей для получения настоек, экстрактов, лекарственных форм для наружного применения. Глицерол входит в состав основ для приготовления мазей, мылец и других лекарственных форм.

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Какими химическими реакциями доказывают принадлежность анализируемых препаратов к спиртам? Напишите уравнение химических реакций.
2. Каковы условия хранения спиртов?
3. Какую информацию о качестве препаратов можно получить, определяя их растворимость по ГФ Х?
4. Для установления подлинности вещества необходимо взять навеску массой 0,2 г. Какие весы при этом следует использовать?

5. Какими химическими реакциями можно доказать наличие в метилового спирта?

Повышенный уровень

1. Какие физико-химические методы используют при анализе этилового спирта?
2. Какие физико-химические методы используют при анализе глицерина?
3. Какие химические методы используют при анализе этилового спирта?
- 4.. Какие химические методы используют при анализе глицерина?

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. 1. Маринкина, Г.А; Неорганическая и аналитическая химия Электронный ресурс : практикум / сост. Г.А. Маринкина. - Неорганическая и аналитическая химия,2018-05-30. - Новосибирск : Новосибирский государственный аграрный университет, 2012. - 113 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,
2. Ткаченко, С.В; Аналитическая химия. Химические методы анализа Электронный ресурс : учебное пособие / С.А. Соколова / С.В. Ткаченко. - Воронеж : Воронежский Государственный Аграрный Университет им. Императора Петра Первого, 2015. - 189 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,

Дополнительная литература:

- . Коровин, Н. В. Общая химия : учебник / Н. В. Коровин. - 13-е изд., перераб. и доп. - М. : Академия, 2011. - 496 с. : ил. - (Бакалавриат). - Рек. МОиН РФ. - Прил.: с. 461. - Библиогр.: с. 486. - ISBN 978-5-7695-8015-4
2. Башмаков, А. С; Расчет кривых кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования Электронный ресурс : Учебное пособие по дисциплине «аналитическая химия» для студентов фармацевтических и химических специальностей вузов / А. С. Башмаков. - Кемерово : Кемеровская государственная медицинская академия, 2004. - 50 с. - Книга находится в премиум-версии ЭБС IPR BOOKS. - ISBN 5-8151-0010-2,

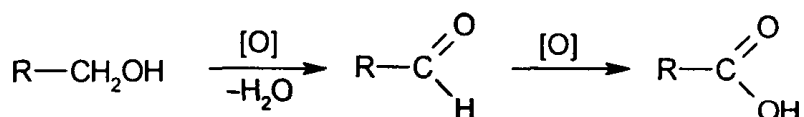
Практическое занятие 2

Карбоновые кислоты и их соли

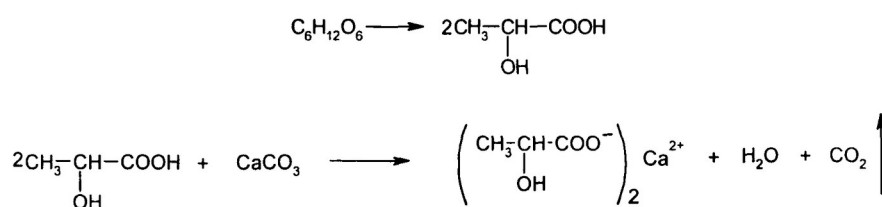
Цель занятия: сформировать теоретические знания и приобрести практические умения и навыки контролю качества карбоновых кислот и их солей.

Теоретическая часть

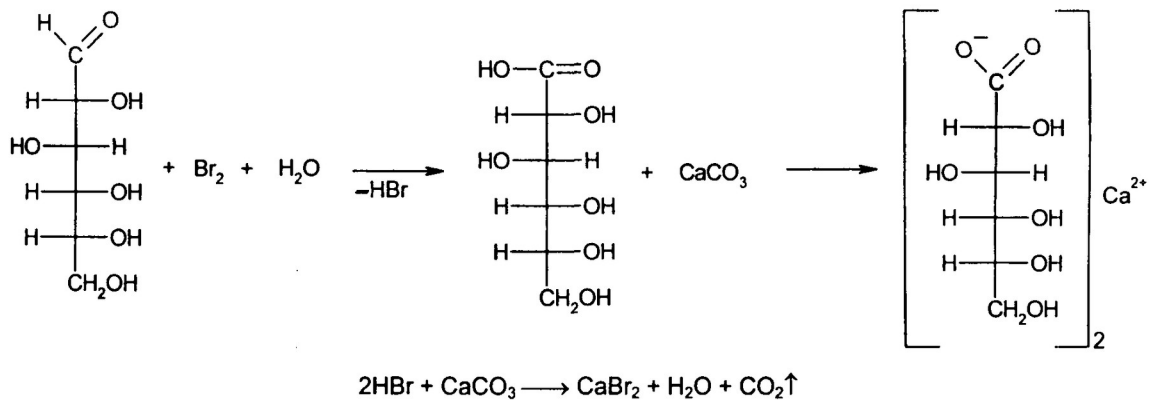
Карбоновые кислоты алифатического ряда представляют собой производные углеводородов, у которых один атом водорода замещен карбоксильной группой. Эту группу соединений можно также рассматривать как конечный продукт процесса окисления спиртов, не связанного с разрушением углеродной цепи:



Кальциевые соли молочной и глюконовой кислот получают окислением глюкозы в присутствии соединений кальция. Молочная кислота образуется в результате брожения глюкозы (или других сахаристых веществ). Процесс происходит под влиянием культур молочнокислых бактерий при 35-45°C. Образующуюся молочную кислоту нейтрализуют, добавляя карбонат кальция:



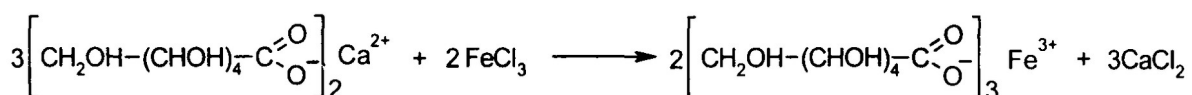
Кальция глюконат получают электрохимическим окислением глюкозы в присутствии бромида кальция и карбоната кальция. При электролизе бромида кальция на аноде выделяется свободный бром, который окисляет глюкозу до глюконовой кислоты. Глюконовая и бромоводородная кислоты нейтрализуются карбонатом кальция. Образующийся бромид кальция вновь подвергают электролизу. Общая схема происходящего процесса может быть выражена в виде следующих уравнений химических реакций:



Сравнительные данные о физических свойствах солей карбоновых кислот указывают на то, что они представляют собой белые кристаллические вещества, гигроскопичные (калия ацетат) или выветривающиеся на воздухе (кальция лактат, натрия цитрат) ввиду наличия кристаллизационной воды. Соли уксусной и лимонной кислот имеют солоноватый вкус, а калия ацетат — слабый запах уксусной кислоты. Соли щелочных металлов легко растворимы в воде.

Кальциевые соли медленно растворимы в воде, но в кипящей воде их растворимость значительно улучшается (кроме цитрата кальция). В этаноле растворим калия ацетат. Остальные соли в этаноле практически нерастворимы.

С помощью соответствующих аналитических реакций устанавливают в растворах солей карбоновых кислот наличие ионов калия, натрия и кальция. Анион глюконовой кислоты приобретает в тех же условиях светло-зеленое окрашивание.

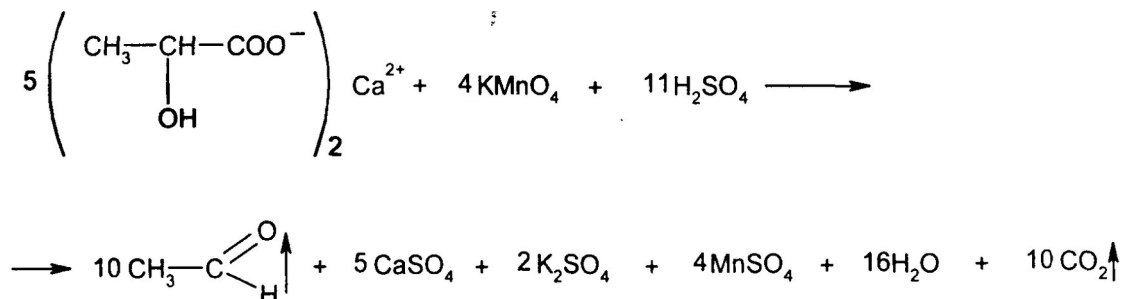


Для обнаружения глюконат-иона используют также реакцию образования фенилгидрида глюконовой кислоты, температура плавления которого около 200°C. Испытание выполняют, нагревая кальция глюконат на водяной бане в течение 30 мин со свежеперегнанным фенилгидразином и ледяной уксусной кислотой. Для более быстрой кристаллизации потирают стеклянной палочкой внутреннюю часть пробирки. Кальция глюконат восстанавливает нитрат

серебра при нагревании в нейтральном растворе. В кислой среде и в присутствии аммиака восстановления не происходит.

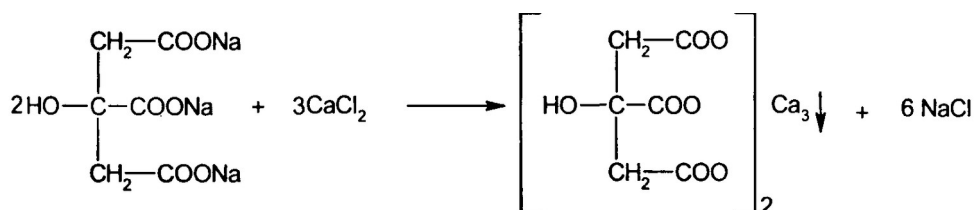
Лактатион идентифицируют разложением перманганатом калия в кислой среде.

Образуется ацетальдегид, имеющий характерный запах:



Образовавшийся ацетальдегид можно также обнаружить в парах по почернению полоски фильтровальной бумаги, смоченной реактивом Несслера, или по образованию синего пятна на полоске бумаги, смоченной смесью раствора нитропруссид натрия и пиперидина.

Испытание подлинности цитрат-иона основано на образовании цитрата кальция. Характерное свойство этой соли — уменьшение растворимости при нагревании раствора. Поэтому после добавления хлорида кальция раствор остается прозрачным, а при последующем кипячении выпадает белый осадок:

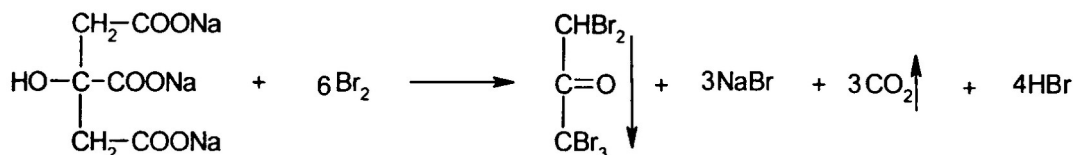


Выпавший осадок растворим в хлороводородной кислоте. Цитрат (гидроцитрат)-ион можно обнаружить действием раствора ванилина в концентрированной серной кислоте. После нагревания на водяной бане в течение 5 мин и последующего добавления воды возникает зеленое окрашивание.

При нагревании натрия цитрата с уксусным ангидридом и пиридином или несколькими кристаллами никотиновой кислоты появляется карминово-красное окрашивание. Винная кислота и ее соли в этих условиях приобретают зеленую окраску.

При сплавлении цитратов с мочевиной или резорцином образуются флуоресцирующие продукты.

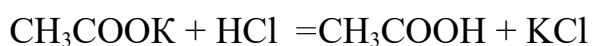
Прибавление к натрия цитрату бромной воды и нескольких капель разведенной азотной кислоты приводит к образованию белого кристаллического осадка пентабромацетона:



Эту химическую реакцию используют для гравиметрического определения натрия цитрата.

Учитывая, что способы получения солей карбоновых кислот основаны на взаимодействии карбоновых кислот с карбонатами, при испытании на чистоту устанавливают пределы кислотности или щелочности. Для выполнения испытаний используют определение рН растворов, титрование со специально подобранными индикаторами.

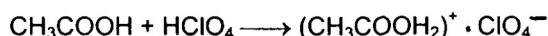
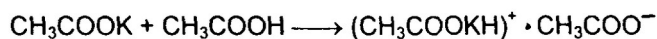
Количественно соли щелочных металлов можно определить методом кислотно-основного титрования. Калия ацетат, представляющий собой соль сильного основания и слабой кислоты, титруют в водной среде раствором хлороводородной кислоты:



Индикатором служит раствор тропеолина (рН перехода 1,3-3,2).

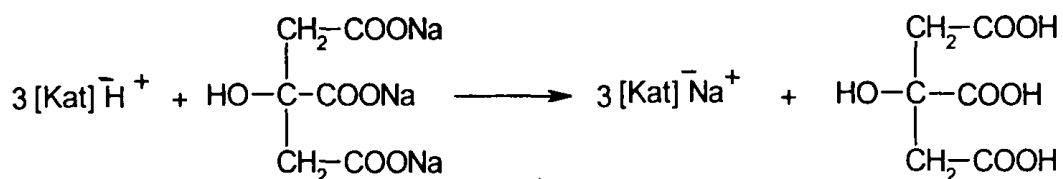
ФС рекомендует проводить титрование калия ацетата в неводной среде.

Навеску растворяют в ледяной уксусной кислоте и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



Аналогично в неводной среде определяют количественное содержание натрия цитрата и натрия вальпроата, используя в качестве индикатора 1-нафтолбензеин или кристаллический фиолетовый. Определить содержание натрия вальпроата можно в водной среде, титруя 0,5 М раствором хлороводородной кислоты (индикатор метиловый оранжевый).

Натрия цитрат определяют, используя ионообменную хроматографию в сочетании с алкалиметрией. Навеску натрия цитрата растворяют и пропускают через колонку с катионитом КУ-2 в Н-форме. Происходит обмен ионов:



Затем колонку промывают и фильтрат с промывными водами, содержащими лимонную кислоту, титруют 0,05 М раствором щелочи.

Метод обратного аргентометрического титрования натрия цитрата основан на образовании трудно растворимой трехзамещенной соли серебра:



К навеске натрия цитрата прибавляют в мерной колбе двойной избыток 0,1 М раствора нитрата серебра. Для уменьшения растворимости соли серебра в реакционную смесь добавляют этанол. Осадок отфильтровывают и избыток нитрата серебра титруют 0,1 М раствором тиоцианата аммония (индикатор железоаммониевые квасцы).

Известен также куприметрический метод определения натрия цитрата, основанный на образовании медноцитратного комплексного соединения с сульфатом меди (II). Анализ выполняют в слабощелочной среде, которую создают с помощью гидрокарбоната натрия или оксида магния. Титруют 0,05 М раствором сульфата меди в присутствии индикаторной смеси мурексида до исчезновения фиолетового и появления зеленого окрашивания.

Кальциевые соли карбоновых кислот (кальция лактат и кальция глюконат) количественно определяют комплексонометрическим методом. Методика идентична определению неорганических лекарственных веществ кальция.

Соли карбоновых кислот следует хранить в сухом месте в хорошо укупоренной таре, учитывая их гигроскопичность (калия ацетат) или возможность потери кристаллизационной воды (кальция лактат, кальция глюконат, натрия цитрат).

Натрия вальпроат хранят в сухом, прохладном, защищенном от света месте при температуре до 25 °С в хорошо укупоренной таре (расплывается на воздухе).

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Какими химическими реакциями можно доказать наличие в препарате катионов калия, кальция, натрия?
2. Как обнаружить в молекуле препарата ацетат-, лактат-, глюконат-, цитрат-ионы? Напишите уравнения реакций.
3. Как выполнить количественное определение калия ацетата методом неводного титрования? Какие химические реакции при этом происходят?
4. Какими методами по ГФ Х проводится количественное определение кальция глюконата и кальция лактата? Напишите уравнения химических реакций.
5. В чем сущность методики количественного определения натрия цитрата для инъекций с использованием ионообменной хроматографии?

Повышенный уровень

1. При каких заболеваниях применяют препараты, производные карбоновых кислот алифатического ряда? В виде каких "лекарственных форм они выпускаются?
2. Какими методами, кроме рекомендованных ГФ Х, можно выполнить количественное определение кальция глюконата и кальция лактата?
3. Будет ли подвергаться изменениям калия ацетат при хранении в неплотно укупоренной таре? Какие факторы внешней среды оказывают при этом влияние на качество препарата?
4. Происходят ли внешние и структурные изменения в молекулах кальция

лактата и натрия цитрата для инъекций при хранении в неплотно укупореженной таре?

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. Маринкина, Г.А; Неорганическая и аналитическая химия Электронный ресурс : практикум / сост. Г.А. Маринкина. - Неорганическая и аналитическая химия, 2018-05-30. - Новосибирск : Новосибирский государственный аграрный университет, 2012. - 113 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,
2. Ткаченко, С.В; Аналитическая химия. Химические методы анализа Электронный ресурс : учебное пособие / С.А. Соколова / С.В. Ткаченко. - Воронеж : Воронежский Государственный Аграрный Университет им. Императора Петра Первого, 2015. - 189 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,

Дополнительная литература:

- . Коровин, Н. В. Общая химия : учебник / Н. В. Коровин. - 13-е изд., перераб. и доп. - М. : Академия, 2011. - 496 с. : ил. - (Бакалавриат). - Рек. МОиН РФ. - Прил.: с. 461. - Библиогр.: с. 486. - ISBN 978-5-7695-8015-4
2. Башмаков, А. С; Расчет кривых кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования Электронный ресурс : Учебное пособие по дисциплине «аналитическая химия» для студентов фармацевтических и химических специальностей вузов / А. С. Башмаков. - Кемерово : Кемеровская государственная медицинская академия, 2004. - 50 с. - Книга находится в премиум-версии ЭБС IPR BOOKS. - ISBN 5-8151-0010-2,

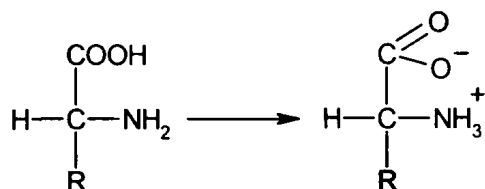
Практическое занятие 3

Аминокислоты алифатического ряда

Цель занятия: сформировать теоретические знания и приобрести практические умения и навыки контролю качества аминокислот.

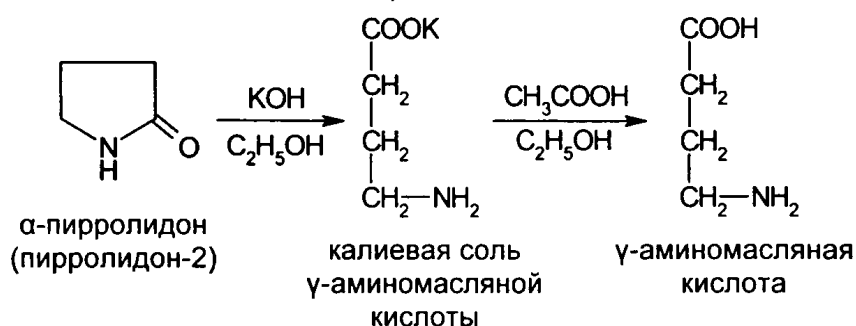
Теоретическая часть

Аминокислоты представляют собой производные карбоновых кислот, содержащие в молекуле одну или несколько аминогрупп. α -Аминокислоты являются структурными элементами белков и широко распространены в природе. Из белковых гидролизатов получено более 20 α -аминокислот. Они являются амфолитами (амфотерными соединениями) и образуют внутренние соли в виде биполярного иона (цвиттер-ион):



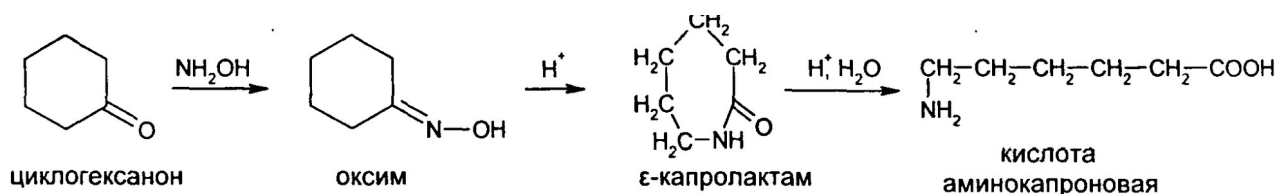
Наиболее часто применяют в качестве лекарственных веществ аминокислоты и их синтетические аналоги: кислоту гамма-аминомасляную (аминалон), кислоту аминокaproную, кислоту глутаминовую, цистеин, ацетил цистеин, пеницилламин, метионин.

В условиях промышленного производства кислоту гамма-аминомасляную получают расщеплением α -пирролидона гидроксидом калия в присутствии воды при 100-110°C в течение 2-3 ч. Затем уксусной кислотой из спиртового раствора (pH от 6,5 до 6,9) калиевой соли γ -аминомасляной кислоты при 60°C выделяют неочищенную кислоту:



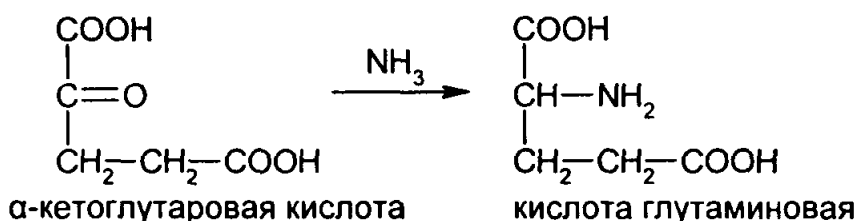
Технический продукт перекристаллизовывают из абсолютного этанола при температуре от 0 до +5°C и сушат при 70-80°C.

Источником синтеза аминокaproновой кислоты служит циклогексанон, из которого получают оксим, а затем осуществляют *бекмановскую перегруппировку*:

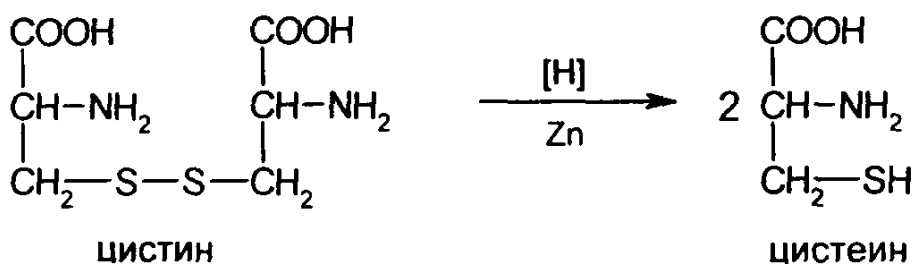


Кислоту глутаминовую и метионин получают гидролизом белковых веществ. В миозине, казеине, α-лактоглобулине содержится до 20% глутаминовой кислоты и до 3% метионина. Еще больше (до 45%) глутаминовой кислоты в пшеничном gliadine, который обычно служит источником ее получения. Выделяют аминокислоты из гидролизатов белков хроматографическим методом. Эти аминокислоты можно также синтезировать.

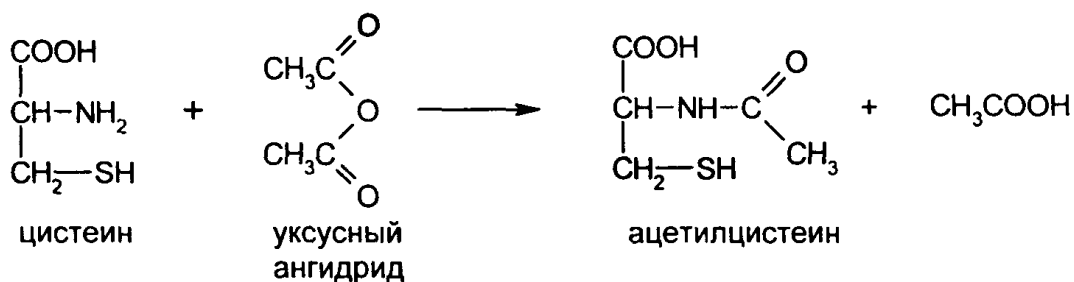
В настоящее время в промышленности кислоту глутаминовую получают микробиологическим синтезом из α-кетоглутаровой кислоты (по схеме, аналогичной биосинтезу):



Цистеин получают, восстанавливая водородом цистин, который можно выделить из рогов (6-7%) или волос (13-14%):



Получение ацетилцистеина основано на способности аминокислот ацетилироваться по аминогруппе:



Пеницилламин получают путём синтеза из 3,3-диметил-2-ацетиламиноакриловых кислот. Он представляет собой часть молекулы пенициллинов и является конечным продуктом их распада. Пеницилламин обладает в растворах оптической активностью. Наиболее активна D-форма (L-форма более токсична).

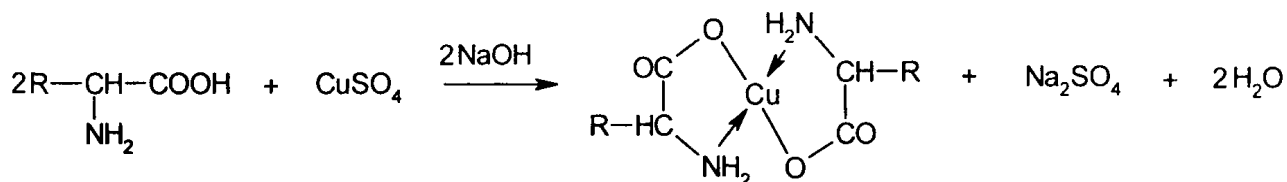
По физическим свойствам аминокислоты представляют собой белые кристаллические вещества. Большинство из них имеет слабый специфический запах (за исключением кислоты аминокaproновой). Для идентификации используют такие физические константы, как температура плавления и удельное вращение. Кислота гамма-аминомасляная, кислота аминокaproновая, пеницилламин, ацетилцистеин легко растворимы, а цистеин растворим в воде. Метионин умеренно растворим в воде, кислота глутаминовая растворима в горячей воде. В этаноле легко растворим ацетилцистеин, остальные аминокислоты в этаноле и в других органических растворителях практически нерастворимы или мало растворимы. Ввиду наличия амфотерных свойств большинство аминокислот легко растворимы в растворах гидроксидов щелочных металлов и кислот.

Метионин и кислоту глутаминовую идентифицируют с помощью ИК-спектров по совпадению полос поглощения в области $4000-400 \text{ см}^{-1}$ с прилагаемыми к ФС рисунками спектров. УФ-спектр поглощения цистеина имеет максимум поглощения при 236 нм, а ацетилцистеина — при 233 нм (растворитель 0,1 М раствор гидроксида натрия). Удельные показатели поглощения соответственно равны 690 и 353.

Для испытания на подлинность аминокислот используют общую цветную реакцию с нингидрином. В результате реакции образуется аммонийная соль

енольной формы дикетогидринденкетогидринамина, имеющая сине-фиолетовую окраску.

При взаимодействии с солями меди (II) аминокислоты образуют комплексные соединения, имеющие темно-синюю окраску:



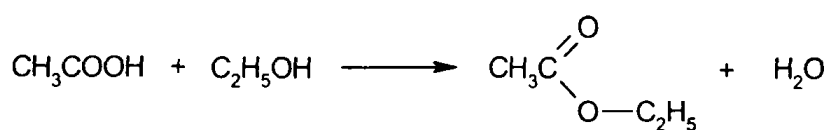
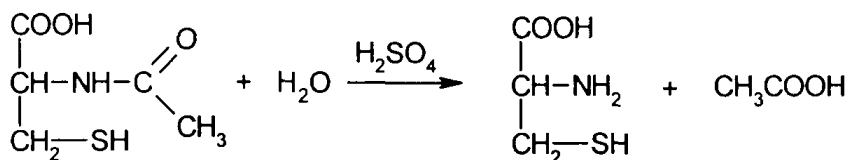
Подлинность кислоты гамма-аминомасляной устанавливают по образованию ярко-малинового окрашивания при нагревании с аллоксаном в среде диметилформаида на кипящей водяной бане. Спектрофотометрическое количественное определение выполняют в смешанном растворителе вода-диметилформамид (9:1) с тем же реактивом, измеряя оптическую плотность окрашенного продукта при длине волны 526 нм. Аллоксантин применяют в качестве цветореагента для испытания подлинности и спектрофотометрического анализа кислоты глутаминовой и метионина. Образуется окрашенный комплекс с максимумом поглощения при 480 нм.

Кислоту аминокaproную открывают нагреванием на водяной бане её смеси с 5%-ным раствором хлорамина в присутствии 1%-ного раствора фенола; появляется синее окрашивание, которого не образуют кислота гамма-аминомасляная, кислота глутаминовая, метионин, цистеин. Подлинность кислоты аминокaproной подтверждают также осаждением в виде N-бензолсульфон-ε-аминокaproновой кислоты, температура плавления которой должна быть 120-123°C.

Для испытания подлинности кислоты глутаминовой рекомендуют цветную реакцию с резорцином в присутствии концентрированной серной кислоты. Кислота глутаминовая при нагревании с этими веществами образует плав красного цвета, который при растворении в растворе аммиака приобретает красно-фиолетовое окрашивание с зеленой флуоресценцией. Реакция основана

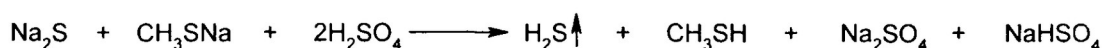
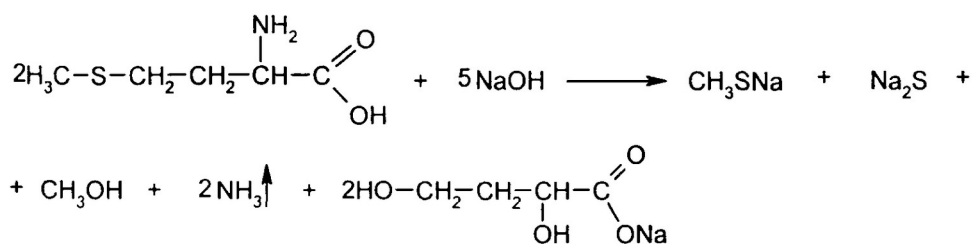
на дегидратации кислоты глутаминовой до пирролидонкарбоновой и конденсации последней с резорцином. Метионин этой реакции не дает.

Реакцию образования этилацетата используют для обнаружения ацетильной группы в ацетилцистеине. Его предварительно кипятят с раствором дихромата калия в серной кислоте, а затем добавляют этанол:



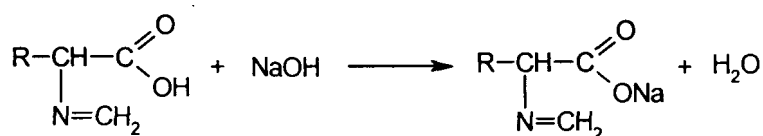
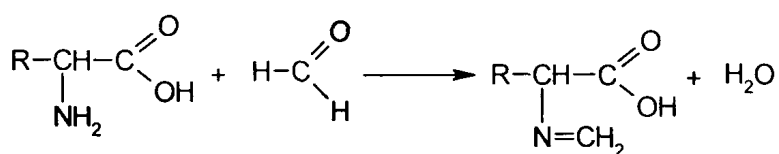
При добавлении к раствору пеницилламина раствора гидроксида натрия и 20 мг трикетогидриндена гидрата, тотчас появляется интенсивное синее или фиолетово-синее окрашивание.

Серосодержащие аминокислоты при установлении подлинности подвергаются некоторым дополнительным испытаниям. Наличие тиогруппы в молекуле цистеина можно установить цветной реакцией в щелочной среде с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание). Для обнаружения тиометильной группы в метионине его сплавляют с 30%-ным раствором гидроксида натрия. Происходит разрушение молекулы метионина с образованием производных меркаптана и сульфидов. Последние можно обнаружить цветной реакцией с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание) или по запаху сероводорода и меркаптана, образующихся после добавления серной кислоты:



Тиогруппу в молекуле цистеина и ацетилцистеина подтверждают цветной реакцией с хлоридом железа (III) по появлению синего быстро исчезающего окрашивания или используют в качестве реактива нитрит натрия в присутствии уксусной кислоты (красное окрашивание). При действии на растворы цистеина и ацетилцистеина селенистой кислотой выпадает красный осадок. Цистеин при действии м-динитробензолом в присутствии гидроксида натрия приобретает желтое окрашивание. Метионин с 10%-ным раствором ацетата натрия и 2,5%-ным раствором ацетата меди образует сиреневато-синий осадок. Цистеин в этих условиях дает черный осадок, а кислоты гамма-аминомасляная, аминокaproновая и глутаминовая не осаждаются. Цистеин и пеницилламин восстанавливают фосфорновольфрамную кислоту, появляется синее окрашивание.

Если водный раствор аминокислоты нейтрализовать 0,1 М раствором гидроксида натрия по фенолфталеину до розового окрашивания, а затем добавить нейтрализованный (по этому же индикатору) раствор формальдегида, то полученная смесь обесцветится. Такое испытание рекомендовано ФС для подтверждения подлинности некоторых аминокислот. Оно основано на связывании аминогруппы формальдегидом до образования N-метиленового производного (азометина) и демаскировании кислотных свойств аминокислоты:



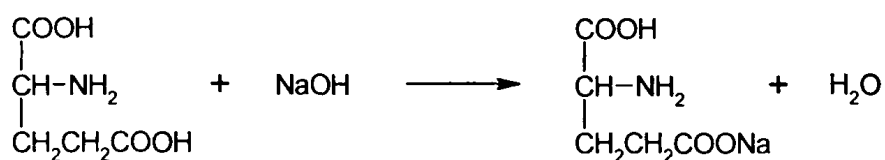
Эту реакцию (метод Серенсена) используют также для количественного определения аминокислот (формольное титрование).

Для количественного определения аминокислот и их синтетических аналогов могут быть использованы различные методы. Одним из них является метод,

основанный на определении азота в органических соединениях (метод Кьельдаля).

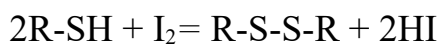
Количественное определение кислоты гамма-аминомасляной и кислоты аминапроновой выполняют по ФС методом неводного титрования. Титруют раствором хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Кислоту глутаминовую количественно определяют алкалиметрическим методом. Титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия с индикатором бромтимоловым синим (рН перехода 6,0-7,6). Титрант нейтрализует карбоксильную группу в γ-положении:

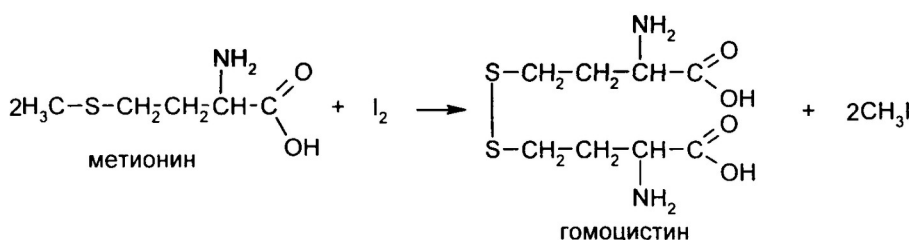


Аминокислоты можно количественно определять методом кислотного титрования в смешанных растворителях. Так, кислоту аминапроновую титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия в водно-ацетонной среде (5:25) с индикатором тимолфталеином. Метионин определяют в водно-спиртовой среде (10:20) с теми же индикатором и титрантом.

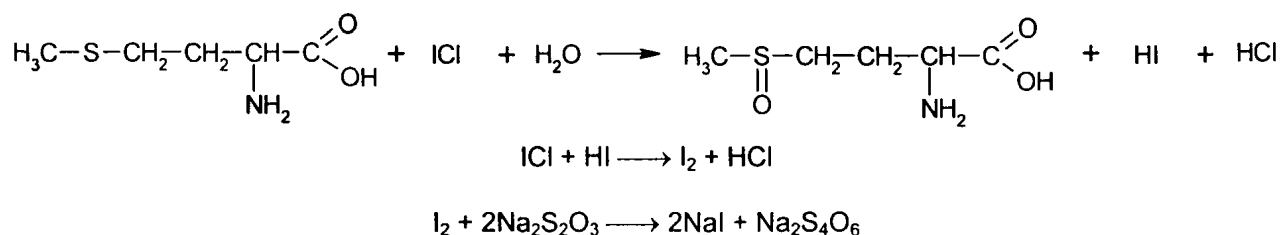
Серосодержащие аминокислоты определяют иодометрическим методом. Цистеин и ацетилцистеин титруют в кислой среде 0,1 М раствором иода. Определение основано на окислении сульфгидрильных групп по общей схеме:



Метионин (по ФС) предварительно растворяют в смеси растворов монокальцийфосфата и дикалийфосфата (одно и двухзамещенного фосфата калия) в присутствии иодида калия, а затем окисляют 0,1 М раствором иода по схеме:



NH₂ гомоцистин При иодхлорометрическом титровании метионин окисляется до соответствующего сульфоксида:



Для количественного определения аминокислот используется реакция с ионами меди (II), сопровождающаяся образованием хелатных комплексов. Выделяющиеся при этом ионы водорода нейтрализуют фосфатным или боратным буфером, избыток ионов меди удаляют в виде осадка малорастворимой соли или гидроксида. Затем устанавливают количество меди в образовавшемся комплексе с аминокислотой.

Образование хелатного комплекса с ионом ртути (II) лежит в основе меркуриметрического определения пенициллина по МФ. Титруют 0,02 М раствором нитрата ртути в щелочной среде (индикатор дитизон).

Цветные реакции аминокислот используют для фотоколориметрического определения.

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Аминокислоты алифатического ряда. Кислота γ-амино-масляная (аминалон). Кислота аминокaproновая. Синтез, фармацевтический анализ. Применение.
2. Серосодержащие аминокислоты. цистеин, ацетилцистеин. пеницилламин (купринил), метионин. Получение, подлинность, количественное определение. Применение.

Повышенный уровень

1. Запишите уравнения качественных реакций на серосодержащие аминокислоты
2. Запишите уравнения качественных реакций на γ-амино-масляную кислоту.
3. Запишите уравнения качественных реакций на аминокaproновую кислоту.

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. 1. Маринкина, Г.А; Неорганическая и аналитическая химия Электронный ресурс : практикум / сост. Г.А. Маринкина. - Неорганическая и аналитическая химия,2018-05-30. - Новосибирск : Новосибирский государственный аграрный университет, 2012. - 113 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,
2. Ткаченко, С.В; Аналитическая химия. Химические методы анализа Электронный ресурс : учебное пособие / С.А. Соколова / С.В. Ткаченко. - Воронеж : Воронежский Государственный Аграрный Университет им. Императора Петра Первого, 2015. - 189 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,

Дополнительная литература:

- . Коровин, Н. В. Общая химия : учебник / Н. В. Коровин. - 13-е изд., перераб. и доп. - М. : Академия, 2011. - 496 с. : ил. - (Бакалавриат). - Рек. МОиН РФ. - Прил.: с. 461. - Библиогр.: с. 486. - ISBN 978-5-7695-8015-4
2. Башмаков, А. С; Расчет кривых кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования Электронный ресурс : Учебное пособие по дисциплине «аналитическая химия» для студентов фармацевтических и химических специальностей вузов / А. С. Башмаков. - Кемерово : Кемеровская государственная медицинская академия, 2004. - 50 с. - Книга находится в премиум-версии ЭБС IPR BOOKS. - ISBN 5-8151-0010-2,

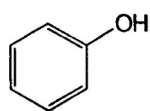
Практическое занятие 4

Фенолы и их производные.

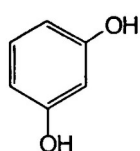
Цель занятия: сформировать теоретические знания и приобрести практические умения и навыки контролю качества фенолов и их производных.

Теоретическая часть

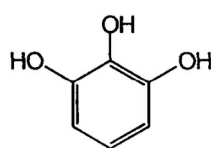
Фенолы представляют собой производные ароматических углеводородов, которые содержат в молекуле одну или несколько гидроксильных групп, непосредственно связанных с ароматическим ядром. По числу гидроксильных групп различают одноатомные, двухатомные и трехатомные фенолы:



фенол



резорцин



пирогаллол

Химические свойства фенолов обусловлены как наличием в молекуле гидроксильной группы с подвижным атомом водорода, так и ароматическими свойствами бензольного ядра. Вследствие взаимодействия электронной пары атома кислорода гидроксильной группы с π -электронами ароматического ядра фенолы проявляют (в отличие от спиртов) кислотные свойства. Однако эти свойства очень слабо выражены.

При растворении в растворах гидроксидов щелочных металлов фенолы образуют феноляты (феноксиды):



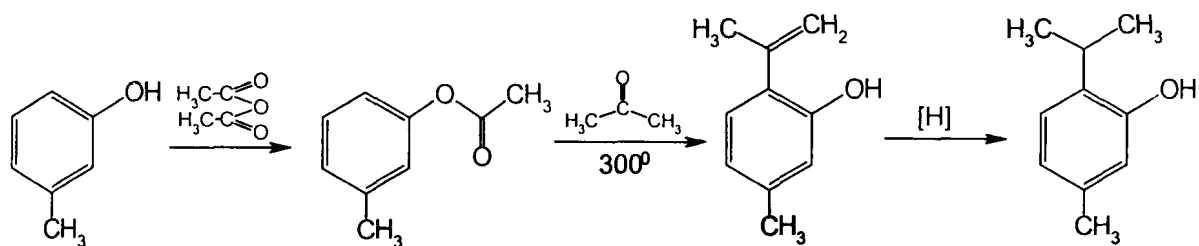
Растворы феноксидов в воде очень сильно гидролизуются и нейтрализуются даже диоксидом углерода, поэтому с карбонатами щелочных металлов феноксиды не образуются. Этим фенолы отличаются от кислот.

В медицинской практике применяют лекарственные вещества: фенол чистый, тимол, резорцин. Выпускают также фенол чистый жидкий.

Получение и свойства фенолов

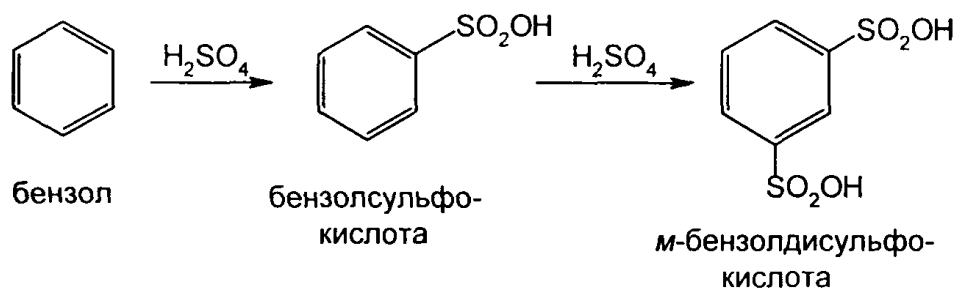
Лекарственные вещества, производные фенолов можно получить из природных источников и синтетическим путем. Источник получения фенола — каменноугольная смола. Фракцию смолы, кипящую при 170— 200°C, обрабатывают едкими щелочами. Фенолы превращаются при этом в феноксиды, переходя в водный раствор. Его отделяют, кипятят с кислотой и выделившиеся фенолы подвергают перегонке для получения фракции, кипящей при 180-200°C. Чтобы очистить от примеси крезолов, после обработки хромовой смесью и кристаллизации выделяют фракцию с еще более узким температурным интервалом (178—182°C), содержащую фенол.

Фенолы содержатся также в смолах (резорцин, пирокатехин), в эфирных маслах некоторых растений. Из эфирного масла чабреца, содержащего 25-50% фенолов, получают тимол. Тимол в эфирном масле находится в виде сложных эфиров. Их предварительно омыляют при нагревании со щелочью. Образовавшийся феноксид отделяют и подкисляют хлороводородной кислотой. Выделившийся тимол обезвоживают, подвергают фракционной кристаллизации, освобождая от примесей других фенолов, а затем очищают перекристаллизацией из этанола. Тимол может быть также получен из м-крезола, который ацилируют, конденсируют с ацетоном и гидрируют:

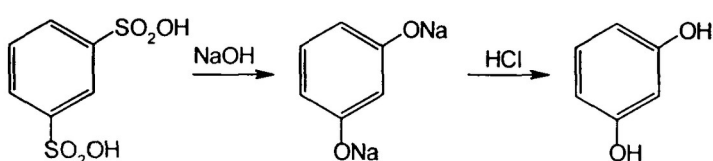


Исходный продукт синтеза фенолов — бензол. Пути превращения бензола в фенол и резорцин могут быть различными.

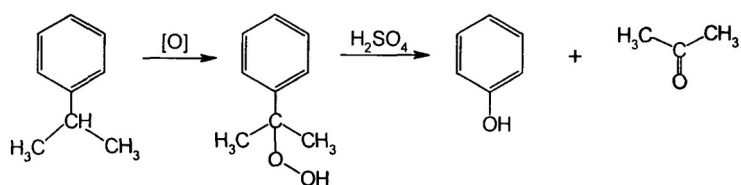
Сульфированием бензола, например, получают бензолсульфо кислоту и м-бензолдисульфокислоту:



При сплавлении бензолсульфо-кислоты со щелочью и последующем действии кислотой получают фенол, а если м-бензолдисульфо-кислоту сплавляют с гидроксидом натрия при 270°C и нейтрализуют хлороводородной кислотой, то резорцин:



Современный промышленный крупномасштабный метод синтеза одновременно фенола и ацетона основан на жидкофазном окислении изопропилбензола до гидропероксида изопропилбензола. Последний затем расщепляют действием серной кислоты:



Полученный резорцин или фенол извлекают органическими растворителями и очищают перегонкой в вакууме.

По физическим свойствам фенолы и их производные — бесцветные или белые кристаллические вещества. Под влиянием света и кислорода воздуха фенол и резорцин легко окисляются и приобретают розовое окрашивание. Фенолы имеют характерный запах, который в большей степени проявляется у одноатомных фенолов (фенол, тимол) и в меньшей у двухатомных (резорцин). Лекарственные вещества отличаются друг от друга по температуре плавления. Одним из свойств тимола является его способность в холодной воде погружаться, а при повышении температуры до 45°C

плавиться и подниматься на поверхность. Тимол при растирании с камфорой, ментолом, хлоралгидратом образует жидкости (эвтектические смеси), летуч с водяным паром.

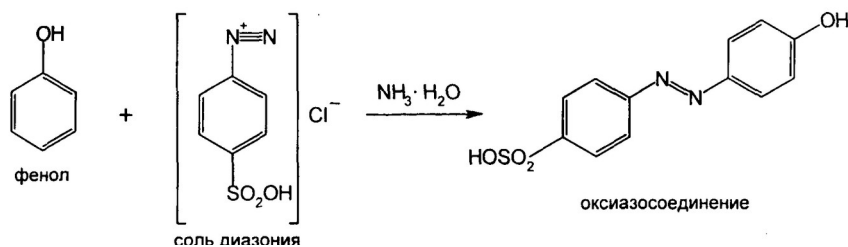
Фенол растворим, резорцин очень легко растворим в воде, а тимол очень мало растворим в воде. В этаноле фенол, тимол, резорцин легко растворимы или очень легко растворимы. В эфире, жирных маслах, растворах едких щелочей легко растворимы фенол, тимол и резорцин. Резорцин очень мало растворим в хлороформе, тимол и фенол легко в нём растворимы.

Испытания на подлинность и чистоту

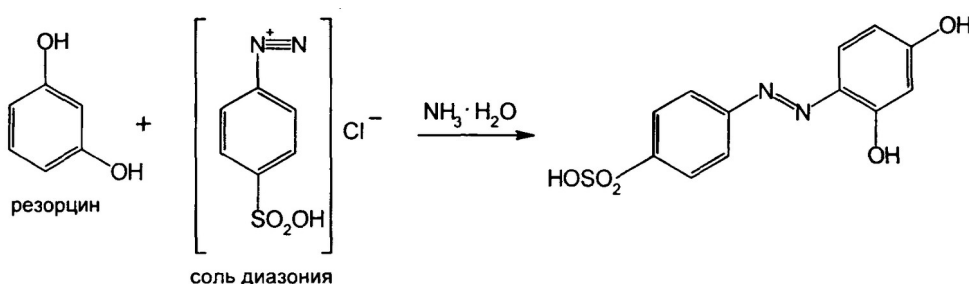
Подлинность фенолов устанавливают с помощью основанных на окислительно-восстановительных и кислотно-основных свойствах цветных и осадочных реакций, а также спектрофотометрическим методом. ФС рекомендует для установления подлинности резорцина использовать УФ-спектр его 0,003%-ного раствора в смеси этанол-вода (1:2) в области 250-350 нм. Он должен иметь один максимум поглощения при 275 нм; допускается наличие плеча от 278 до 280 нм.

Цветная реакция с хлоридом железа (III). Большинство фенолов образуют с хлоридом железа (III) окрашенные соединения. Окраска зависит от числа и расположения в молекуле фенольных гидроксиллов и других функциональных групп. Одноатомные фенолы окрашиваются в синий или фиолетовый цвет. Эта реакция используется для испытания подлинности фенолов и обнаружения их примеси в других лекарственных веществах. Двухатомные фенолы, в том числе резорцин, образуют синего цвета соединения. При добавлении 0,1 мл раствора аммиака окраска переходит в буровато-жёлтую. Тимол в спиртовой фазе образует с раствором хлорида железа (III) соединение светло-зеленого цвета.

Реакция образования оксиазосоединений. Это очень чувствительная цветная реакция, основанная на образовании окрашенных оксиазосоединений при сочетании фенолов с солями диазония в щелочной среде (pH 9,0— 10,0):

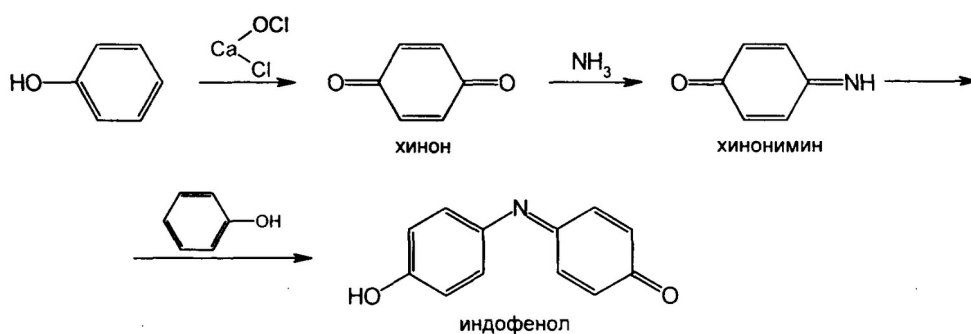


Азосочетание может идти также в *о*-положении по отношению к фенольному гидроксилу. Фенол образует оксиазосоединение ярко-оранжевого цвета, а резорцин в тех же условиях — краситель резорциновый жёлтый:



Реакция Либермана. Реакция основана на взаимодействии фенолов с алифатическими или ароматическими нитрозосоединениями. Выполняют реакцию сплавлением кристаллов фенола и нитрозосоединения. Затем добавляют концентрированную серную кислоту. Появляется вишнево-красное окрашивание, которое после добавления избытка гидроксида натрия переходит в темно-синее. Тимол и резорцин в тех же условиях после добавления щелочи приобретают фиолетовое окрашивание. Положительные результаты в этой реакции дают фенолы, не имеющие заместителей в *орто*- и *пара*-положениях. Серная кислота гидролизует нитрозосоединение до азотистой кислоты, которая нитрозирует фенол в *пара*-положении. Образовавшийся нитрозофенол конденсируется с избытком фенола. В результате получается окрашенный индофенол.

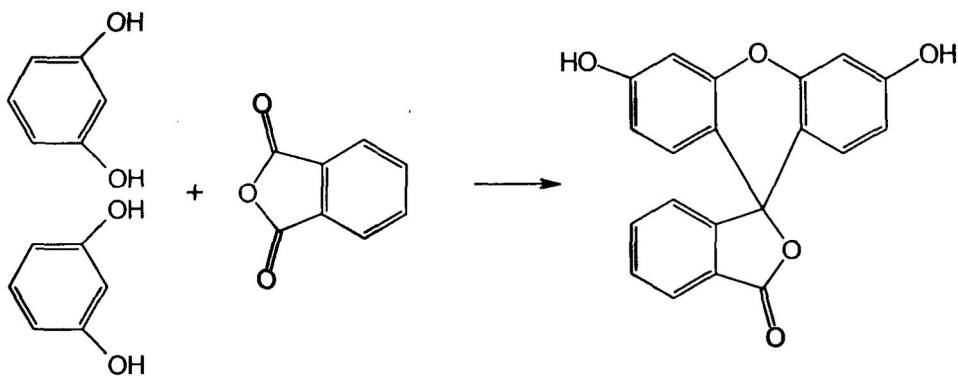
Реакции окисления. При окислении фенолов получают смесь окрашенных веществ. Так, при действии гипохлоритами или бромной водой в присутствии аммиака образуются хиноны, хинонимины, индофенолы. Например, при окислении фенола:



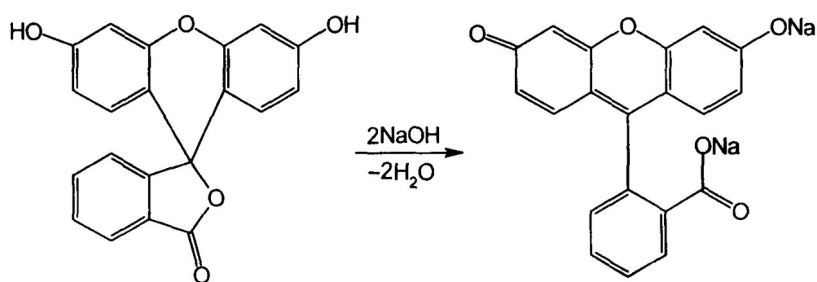
Эта реакция называется *индофенольной*. В результате её выполнения фенолы, как правило приобретают интенсивно-синее или сине-зеленое окрашивание. Тимол окрашивается в слабо-розовый, резорцин — в буровато-желтый цвет. После добавления кислот окраска переходит в красную (фенол, резорцин). Процесс окисления происходит при взаимодействии фенолов в слабощелочной среде с фосфорномолибденовой кислотой. Последняя при этом восстанавливается и образует в присутствии фенола соединение зеленого цвета, а тимола и резорцина — синего цвета.

При нагревании кристаллов резорцина и винной кислоты с несколькими каплями концентрированной серной кислоты появляется карминово-красное окрашивание. К числу реакций окисления следует отнести также цветную реакцию тимола с концентрированной серной кислотой (в присутствии ледяной уксусной и азотной кислот). В результате реакции образуется смесь, содержащая 4-нитротимол, п-тимохинон, индофенол-N-оксид, которые обуславливают темно-красную окраску в проходящем свете и сине-зелёное окрашивание в отражённом свете.

Реакции конденсации. Фенолы образуют продукты конденсации со спиртами, альдегидами, органическими кислотами, ангидридами кислот и т.д. К этой группе относится реакция образования *флуоресцеина*, которую используют для испытания подлинности резорцина. При сплавлении резорцина с фталевым ангидридом (или с гидрофталатом калия) образуется плав желто-красного цвета:

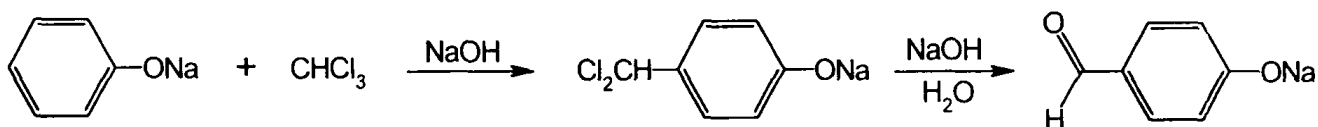


При растворении плава в растворе гидроксида натрия появляется интенсивная зеленая флуоресценция (ввиду образования в молекуле хиноидного цикла):

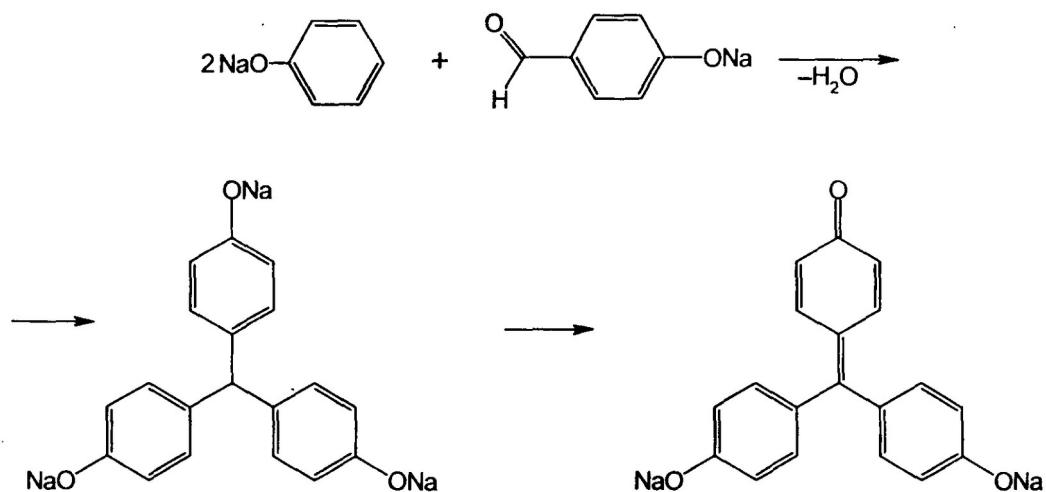


При взаимодействии фталевого ангидрида с фенолом образуется фенолфталеин, имеющий в щелочной среде пурпурное окрашивание, а тимол образует тимолфталеин, приобретающий в тех же условиях синее окрашивание. Реакция конденсации лежит в основе взаимодействия фенолов с ксантгидролом при нагревании в присутствии концентрированной хлороводородной кислоты и этанола. Фенол дает продукт малиново-красного цвета, тимол — красного, резорцин — сине-фиолетового.

К реакциям конденсации можно отнести получение *ауриновых красителей* при нагревании фенолов с хлороформом в присутствии гидроксида натрия. Вначале фенолят с хлороформом образует дихлорметилфенолят, который гидролизуется в альдегид:



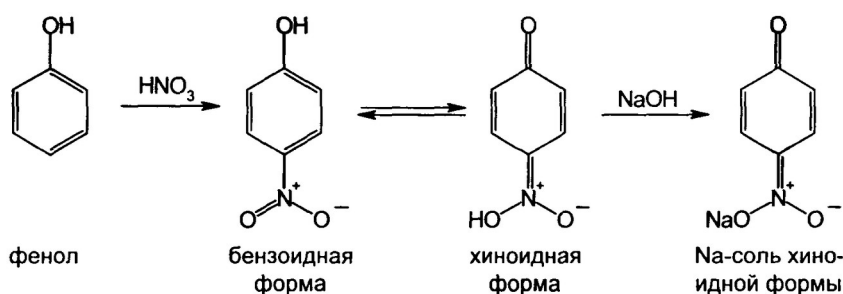
Полученный альдегид конденсируется с избытком фенолята, а затем превращается в имеющий хиноидную структуру ауриновый краситель:



Фенол образует ауриновый краситель желтого цвета, тимол — желтого, переходящего в фиолетовый, резорцин — красно-фиолетовый. ФС рекомендует выполнять это испытание, доказывая наличие в молекуле тимола фенольного гидроксила и ароматического цикла (желтовато-розовое окрашивание после нагревания на водяной бане и красно-фиолетовое окрашивание после добавления к подогретому раствору хлороформа). По аналогичной схеме протекает реакция взаимодействия фенола с формальдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты (реактив Марки). Образуется темно-вишневое окрашивание.

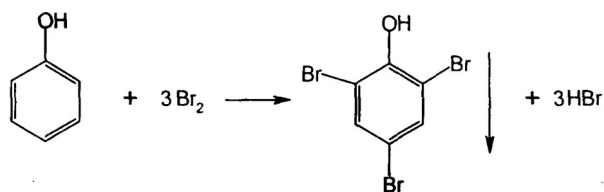
Реакции нитрозирования и нитрования. С азотистой кислотой фенол образует нитрозосоединения, имеющие коричневатозеленое (после подщелачивания — синезеленое), тимол — темно-зеленое, резорцин — синефиолетовое окрашивание. Тимол и резорцин дают цветную реакцию с α -нитрозо-*p*-нафтолом в присутствии концентрированной азотной кислоты и нитрита натрия (красно-бурое окрашивание).

При действии на фенол разведенной азотной кислотой образуется *p*-нитропроизводное фенола, которое может существовать в двух таутомерных формах: бензоидной (бесцветной) и хиноидной (желтого цвета). Интенсивность окраски зависит от pH среды. Добавление гидроксида натрия усиливает окраску до ярко-желтой ввиду образования хорошо диссоциирующей соли:

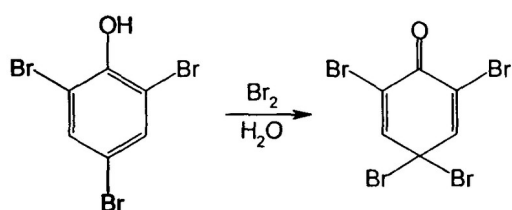


Реакции замещения. Наличие в молекуле фенольного гидроксила придает способность атомам водорода бензольного ядра очень легко замещаться в *пара* и орто-положении. Для испытания подлинности фенолов могут быть использованы различные реакции замещения (сульфирование, нитрование), но наибольшее распространение получили реакции галогенирования (бромирование, иодирование).

При действии бромной водой из раствора фенола выделяется белый осадок трибромфенола. Эту реакцию ФС рекомендует для испытания подлинности фенола:



При избытке брома происходит образование 2,4,4,6-тетрабромциклогекса-2,5-диенона:



Фенол, резорцин и тимол применяют в качестве антисептических средств.

Фенол — едкое вещество, вызывает ожоги кожи и слизистых оболочек.

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Определение понятия фенолы.
2. Классификация фенолов.
3. Применение фенолов.

4. Основные типы химических реакций, характерные для фенолов.
5. Кислотно-основные свойства фенолов. Использование их для подтверждения подлинности лекарственных веществ с фенольной функцией.

Повышенный уровень

1. Применение реакции О-ацилирования для установления подлинности лекарственных веществ из класса фенолов.
2. Реакции электрофильного замещения в анализе лекарственных веществ, содержащих фенольный гидроксил.
3. Реакция окисления в анализе фенолов.
4. Общие и отличительные реакции спиртов и фенолов, использование их для аналитических целей.
5. Методы количественного определения лекарственных веществ с фенольной функцией:
 - 5.1. Метод ацетилирования

5.2. Броматометрия

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. Маринкина, Г.А.; Неорганическая и аналитическая химия Электронный ресурс : практикум / сост. Г.А. Маринкина. - Неорганическая и аналитическая химия, 2018-05-30. - Новосибирск : Новосибирский государственный аграрный университет, 2012. - 113 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,
2. Ткаченко, С.В.; Аналитическая химия. Химические методы анализа Электронный ресурс : учебное пособие / С.А. Соколова / С.В. Ткаченко. - Воронеж : Воронежский Государственный Аграрный Университет им. Императора Петра Первого, 2015. - 189 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,

Дополнительная литература:

. Коровин, Н. В. Общая химия : учебник / Н. В. Коровин. - 13-е изд., перераб. и доп. - М. : Академия, 2011. - 496 с. : ил. - (Бакалавриат). - Рек. МОиН РФ. - Прил.: с. 461. - Библиогр.: с. 486. - ISBN 978-5-7695-8015-4

2. Башмаков, А. С; Расчет кривых кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования Электронный ресурс : Учебное пособие по дисциплине «аналитическая химия» для студентов фармацевтических и химических специальностей вузов / А. С. Башмаков. - Кемерово : Кемеровская государственная медицинская академия, 2004. - 50 с. - Книга находится в премиум-версии ЭБС IPR BOOKS. - ISBN 5-8151-0010-2,

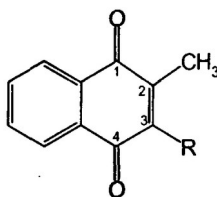
Практическое занятие 5

Природные витамины группы К и их синтетические аналоги.

Цель занятия: сформировать теоретические знания и приобрести практические умения и навыки контролю качества витамина К.

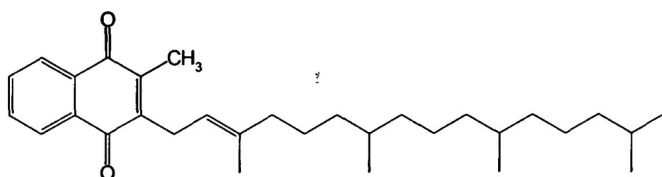
Теоретическая часть

Установлено, что К-витаминной активностью обладает несколько веществ, стимулирующих свёртывание крови. Они являются производными 2-метил-1,4-диоксонафталина и имеют общую формулу:



В зависимости от химической структуры природные витамины группы К условно делят на филлохиноны именахиноны.

Филлохинон (витамин К₁) по химической структуре представляет собой 2-метил-3-фитил-1,4-диоксо-нафталин. В положении 3 (радикал R) он содержит одну частично насыщенную изопреноидную цепь из 20 углеродных атомов:



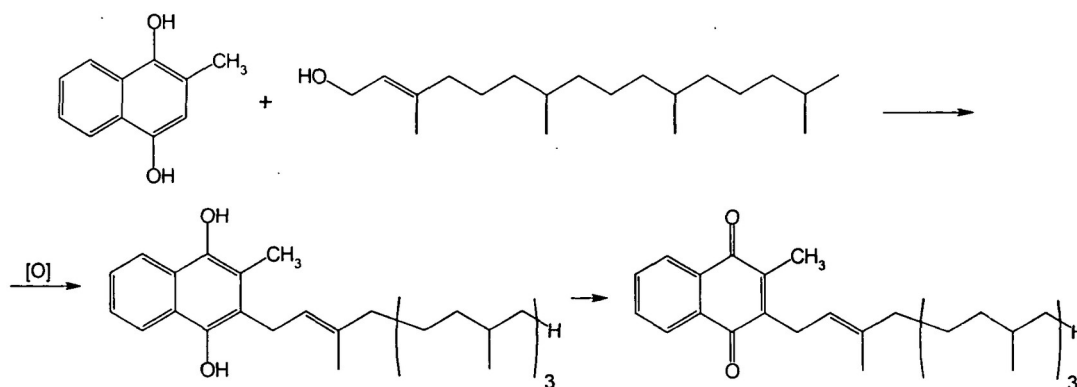
Заместители у двойной связи занимают транс-положение.

Филлохинон широко распространен в природе главным образом в зеленых частях растений (листьях люцерны, шпината, в цветной капусте, хвое, зеленых томатах, конопле и т.д.). Некоторые из них являются источниками получения филлохинона.

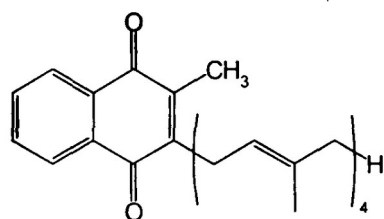
Синтетический витамин К₁ представляет собой смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 3:7. Биологической активностью обладает только *транс*-изомер.

Синтез основан на алкилировании 2-метил-1,4-дигидрокси-нафталина (или его

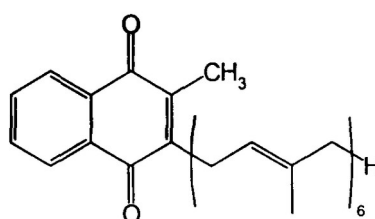
моноацетата) фитолом в присутствии катализатора (алюмосиликатов) с последующим окислением до 2-метил-3-фитил-1,4-диоксонафталина:



Менахиноны (витамины K_2) тоже имеют в основе структуры молекулы 2-метил-1,4-диоксонафталин, но отличаются от филлохинона строением боковой цепи (радикала R). Эта цепь состоит из различного числа частично насыщенных изопреноидных звеньев (для отличия друг от друга витаминов K_2 в скобках указывают число углеродных атомов в боковой цепи):



менахинон-4 или витамин K_2 (20)
(2-метил-3-дигеранил-1,4-
-диоксонафталин)



менахинон-6 или витамин K_2 (30)
(2-метил-3-дифарнезил-1,4-
-диоксонафталин)

Менахинон-7 и менахинон-9 имеют соответственно семь и девять звеньев в боковой цепи.

Менахиноны являются продуктами жизнедеятельности бактерий, в том числе содержащихся в кишечнике животных, их продуцируют также различные микроорганизмы. Наличие в молекулах природных витаминов К ненасыщенных связей обуславливает их желтую окраску. Они различаются температурой плавления: так, у филлохинона она -20°C , а у менахинона-7 от $+53,5$ до $+54^\circ\text{C}$.

Непредельные связи в молекулах филлохинонов и менахинонов обуславливают не только окраску, но и способность вступать в реакции окисления —

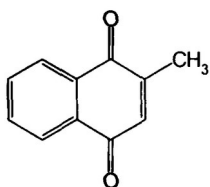
восстановления. Этим объясняется характерная красная, переходящая в зеленую, флуоресценция природных витаминов К при освещении УФ-светом. При действии спиртовым раствором гидроксида калия флуоресценция становится оранжевой.

Филлохинон (витамин К₁) в виде индивидуального вещества под названием фитоменадион применяют в медицинской практике.

Фитоменадион — окрашенная вязкая жидкость практически нерастворимая в воде, мало — в этаноле, легко — в гексане, хлороформе, эфире, растительных маслах. Неустойчив к действию окислителей, кислот и щелочей.

Синтетические аналоги витаминов К

Структурной основой веществ с К-витаминной активностью является 2-метил-1,4-диоксонафталин:

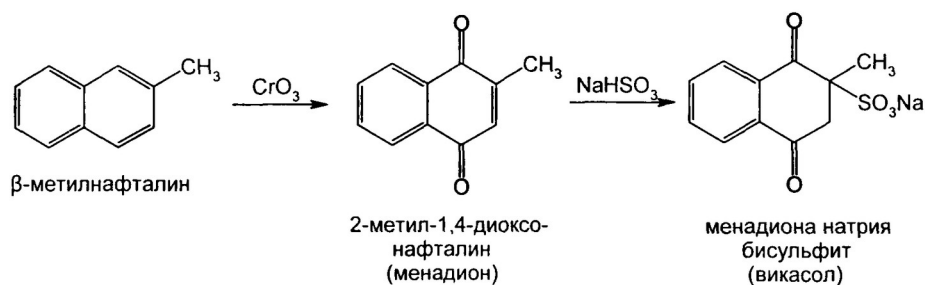


Было установлено, что это соединение, названное витамином К₃ или менадионом, отличается от природных витаминов К отсутствием боковой цепи в положении 3. Оно в три раза более активно, чем филлохинон, но в больших дозах имеет довольно значительную токсичность.

Простота химической структуры менадиона, его высокая биологическая активность привлекли внимание исследователей. Ими были предприняты попытки создания аналогов менадиона, которые, сохранив его высокую К-витаминную активность, отличались бы минимальной токсичностью и хорошей растворимостью в воде. Такой водорастворимый аналог был в 1947 г. синтезирован одновременно А. А. Шмуком и А. В. Палладиным с сотрудниками в различных лабораториях. Он был назван викасолом (сокращенное от *Vitaminum K solubile*), а по современной номенклатуре менадиона натрия бисульфит.

Синтез его осуществляют из Р-метилнафталина, который является продуктом производства коксохимической промышленности. Метилнафталин окисляют оксидом хрома (VI) до 2-метил-1,4-диоксонафталина (менадиона). Менадион переводят в растворимое состояние введением гидрофильной сульфогруппы.

Схема синтеза:



По физическим свойствам менадиона натрия бисульфит подобен другим соединениям с гидрофильными группами. В водных растворах он образует равновесные системы, состоящие из 2-метил-1,4-диоксонафталина и гидросульфита натрия. Поэтому менадиона натрия бисульфит легко растворим в воде, но мало растворим в этаноле, практически нерастворим в эфире.

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Приведите известные Вам классификации витаминов.
2. Охарактеризуйте биологическую роль витамина К.
3. Перечислите жирорастворимые витамины. Охарактеризуйте их биохимические функции.
4. Источники витамина К.
5. Биосинтез витамина К.

Повышенный уровень

1. Напишите схему синтеза К витаминоподобных веществ.
2. Приведите основные методы контроля качества К витаминоподобных веществ.
3. Приведите основные методы количественного определения К витаминоподобных веществ.

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. 1. Маринкина, Г.А; Неорганическая и аналитическая химия Электронный ресурс : практикум / сост. Г.А. Маринкина. - Неорганическая и аналитическая химия,2018-05-30. - Новосибирск : Новосибирский государственный аграрный университет, 2012. - 113 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,
2. Ткаченко, С.В; Аналитическая химия. Химические методы анализа Электронный ресурс : учебное пособие / С.А. Соколова / С.В. Ткаченко. - Воронеж : Воронежский Государственный Аграрный Университет им. Императора Петра Первого, 2015. - 189 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,

Дополнительная литература:

- . Коровин, Н. В. Общая химия : учебник / Н. В. Коровин. - 13-е изд., перераб. и доп. - М. : Академия, 2011. - 496 с. : ил. - (Бакалавриат). - Рек. МОиН РФ. - Прил.: с. 461. - Библиогр.: с. 486. - ISBN 978-5-7695-8015-4
2. Башмаков, А. С; Расчет кривых кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования Электронный ресурс : Учебное пособие по дисциплине «аналитическая химия» для студентов фармацевтических и химических специальностей вузов / А. С. Башмаков. - Кемерово : Кемеровская государственная медицинская академия, 2004. - 50 с. - Книга находится в премиум-версии ЭБС IPR BOOKS. - ISBN 5-8151-0010-2,

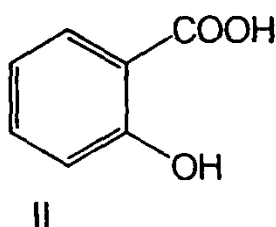
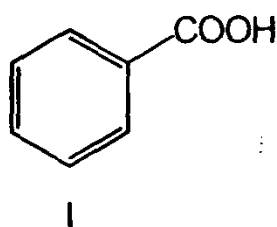
Практическое занятие 6

Ароматические кислоты и их соли.

Цель занятия: сформировать теоретические знания и приобрести практические умения и навыки контролю качества ароматических кислот и их солей.

Теоретическая часть

Ароматические кислоты — производные ароматических углеводородов, у которых в бензольном ядре один или несколько атомов водорода замещены карбоксильными группами. В качестве лекарственных веществ и исходных продуктов их синтеза наибольшее значение имеют кислота бензойная (I) и кислота салициловая (II) (фенолокислота):



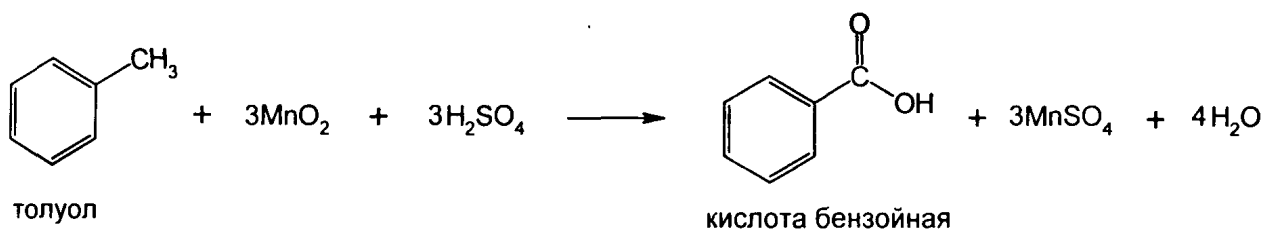
Константа диссоциации у кислоты бензойной имеет несколько меньшее значение ($K = 6,3 \cdot 10^{-5}$), чем у уксусной ($K = 1,8 \cdot 10^{-5}$). Аналогичными химическими свойствами обладает и кислота салициловая, однако присутствие фенольного гидроксила в ее молекуле повышает константу диссоциации до $1,06 \cdot 10^{-3}$ и расширяет число аналитических реакций, которые могут быть использованы для качественного и количественного анализа. Бензойная и салициловая кислоты при взаимодействии со щелочами образуют соли.

Натриевые соли бензойной и салициловой кислот в отличие от самих кислот легко растворимы в воде. В водных растворах они ведут себя как соли сильных оснований и слабых кислот, диссоциируя на ионы натрия и, соответственно, бензоат- или салицилатионы.

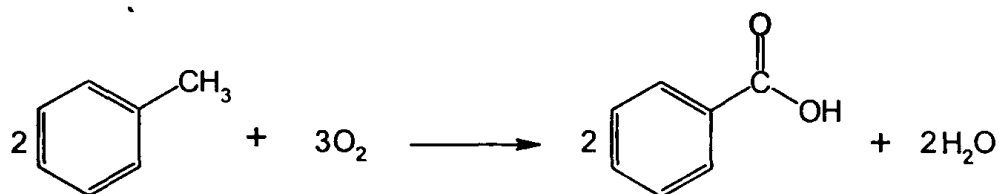
В медицинской практике применяют кислоту бензойную, кислоту салициловую, натрия бензоат и натрия салицилат.

Бензойная кислота и её эфиры содержатся в бензойной смоле, гвоздичном масле, перуанском бальзаме.

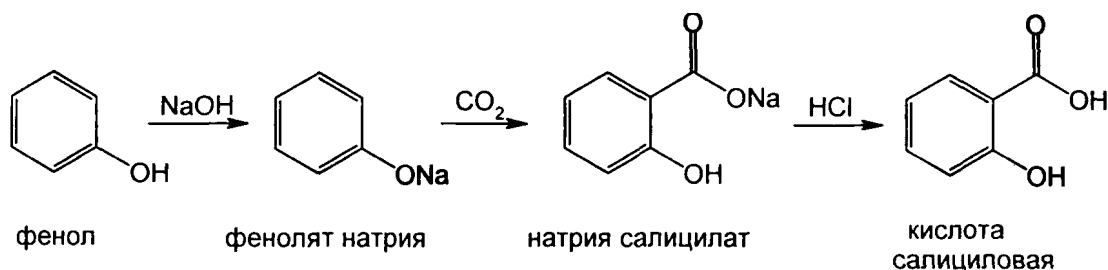
Кислоты бензойную и салициловую получают, используя общие методы синтеза ароматических кислот. Синтезируют кислоту бензойную, окисляя толуол различными окислителями — азотной или хромовой кислотами, дихроматом калия, диоксидом марганца:



Современный промышленный способ основан на жидкофазном окислении толуола кислородом воздуха при 130-160 °С и давлении 308-790 кПа по схеме:



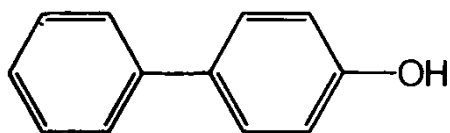
В химической промышленности кислоту салициловую получают карбоксилированием фенола по реакции Кольбе-Шмидта:



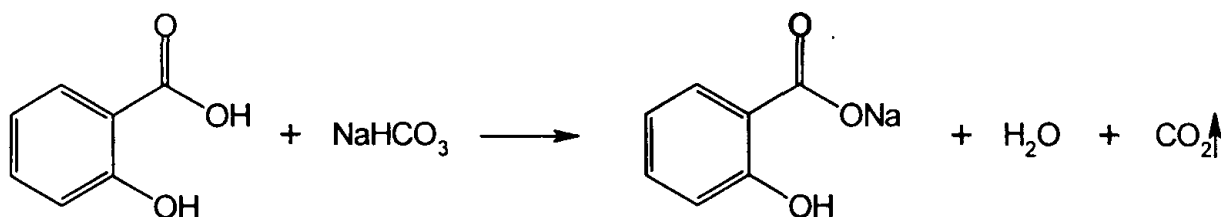
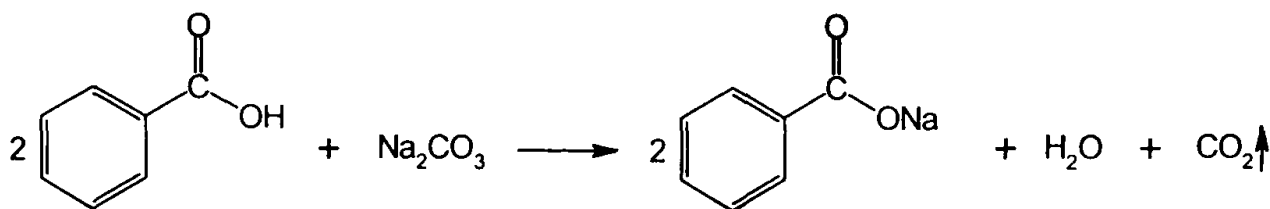
Выпаренную досуха смесь фенола и эквивалентного количества гидроксида натрия нагревают в автоклавах (130°С) с диоксидом углерода под давлением 450-500 кПа (4,5-5 атм). Продукт реакции растворяют в воде, подкисляют хлороводородной кислотой и выделившуюся кислоту салициловую перекристаллизовывают.

Механизм реакции Кольбе-Шмидта заключается во внедрении (электрофильной атаке) диоксида углерода в бензольное ядро в *орто*- и пара-положения, активированные наличием фенолята. Важную роль в этом процессе играет природа щелочного катиона. При карбонизации фенолята калия

происходит образование смеси салициловой и п-оксибензойной кислот. При использовании фенолята натрия получается в основном кислота салициловая. При синтезе кислоты салициловой могут образовываться также небольшие количества оксидифенила:



Натрия бензоат и натрия салицилат получают выпаривая досуха раствор соответствующей кислоты (бензойной или салициловой), нейтрализованной эквивалентным количеством карбоната или гидрокарбоната натрия:



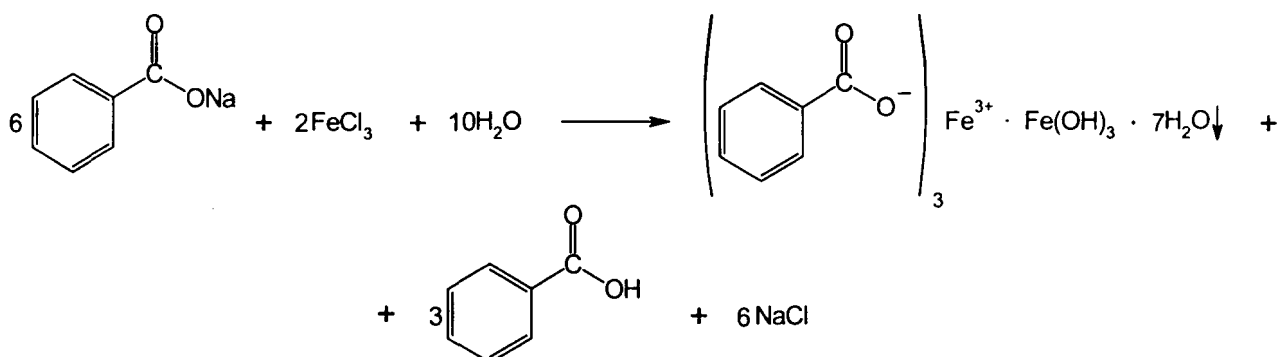
Полученную соль перекристаллизовывают из спирта. В физических свойствах и способах испытания ароматических кислот и их солей имеются как сходства, так и различия. Все они либо кристаллы, либо кристаллические порошки. Однако форма кристаллов у них различна (по форме кристаллов кислоты можно отличить от соответствующих натриевых солей). При 370 °С кислота бензойная разлагается до бензола и диоксида углерода. Кислоты бензойная и салициловая летучи с водяным паром и при осторожном нагревании возгоняются, отличить их можно по температуре плавления.

Кислоты мало растворимы в воде (растворимы в кипящей воде), легко растворимы в этаноле и эфире. Кислота салициловая в отличие от бензойной умеренно растворима в хлороформе. Натрия бензоат легко, а натрия салицилат

очень легко растворим в воде. В этаноле натрия салицилат растворим, а натрия бензоат — умеренно растворим. Обе соли практически нерастворимы в эфире. Натрия салицилат легко, но медленно растворим в глицерине.

Подлинность натрия салицилата подтверждают с помощью ИК-спектра в области 4000-400 см⁻¹ (спрессованный в таблетках с бромидом калия), который должен полностью совпадать со спектром, прилагаемым к ФС. УФ-спектр водного раствора натрия бензоата в области 220-300 нм должен иметь максимум поглощения при 226 нм. Раствор (0,001%) кислоты салициловой в 0,5 М растворе серной кислоты имеет два максимума поглощения при 235 и 300 нм.

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



Идентифицировать кислоту бензойную можно путем превращения ее в кислоту салициловую. Для этого нагревают раствор кислоты бензойной с избытком карбоната натрия и фильтруют. К нейтральному фильтрату добавляют 0,3%-ный раствор пероксида водорода и 1%-ный раствор железоммониевых квасцов. После нагревания в течение 5 мин на кипящей водяной бане появляется фиолетовое окрашивание.

Натрия салицилат определяют (по ФС) также методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты (титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор кристаллический фиолетовый).

Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. Напишите схему синтеза ацетилсалициловой кислоты
2. Наличие какой функциональной группы в салициловой кислоте доказывает реакция декарбоксилирования?
3. Напишите схему гидролиза ацетилсалициловой кислоты. Какое применение в медицинской практике находит ацетилсалициловая кислота и продукт её гидролиза?
4. Образуется ли салициловая кислота окрашенный комплекс с катионом железа? А бензойная кислота? Ответ поясните.

Повышенный уровень

1. В чём отличие реакций разложения от реакций отщепления (элиминирования)?
2. Как выглядел бы продукт взаимодействия молочной и серной кислот, если бы реакция проходила в других условиях и серная кислота выступала бы в роли водоотнимающего средства?

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. 1. Маринкина, Г.А; Неорганическая и аналитическая химия Электронный ресурс : практикум / сост. Г.А. Маринкина. - Неорганическая и аналитическая химия, 2018-05-30. - Новосибирск : Новосибирский государственный аграрный университет, 2012. - 113 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,
2. Ткаченко, С.В; Аналитическая химия. Химические методы анализа Электронный ресурс : учебное пособие / С.А. Соколова / С.В. Ткаченко. - Воронеж : Воронежский Государственный Аграрный Университет им. Императора Петра Первого, 2015. - 189 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,

Дополнительная литература:

. Коровин, Н. В. Общая химия : учебник / Н. В. Коровин. - 13-е изд., перераб. и доп. - М. : Академия, 2011. - 496 с. : ил. - (Бакалавриат). - Рек. МОиН РФ. - Прил.: с. 461. - Библиогр.: с. 486. - ISBN 978-5-7695-8015-4

2. Башмаков, А. С; Расчет кривых кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования Электронный ресурс : Учебное пособие по дисциплине «аналитическая химия» для студентов фармацевтических и химических специальностей вузов / А. С. Башмаков. - Кемерово : Кемеровская государственная медицинская академия, 2004. - 50 с. - Книга находится в премиум-версии ЭБС IPR BOOKS. - ISBN 5-8151-0010-2,

Практическое занятие 7

Производные фенолоксилов.

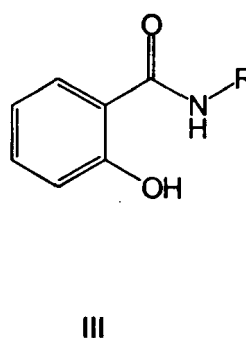
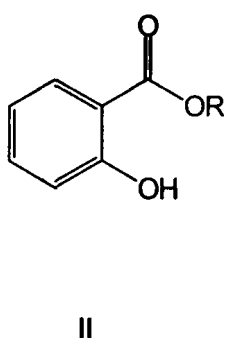
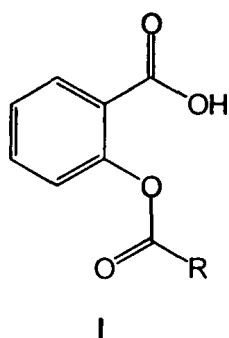
Цель занятия: сформировать теоретические знания и приобрести практические умения и навыки контролю качества производных фенолоксилов.

Теоретическая часть

Производные фенолоксилов.

Общая характеристика

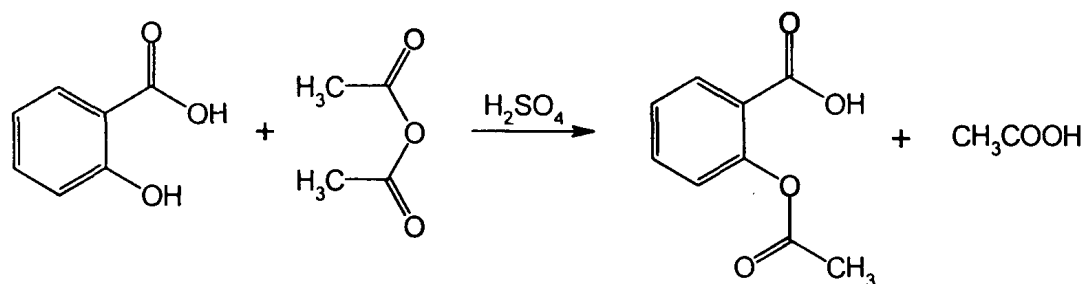
К этой группе могут быть отнесены сложные эфиры салициловой кислоты и производные амида салициловой кислоты. Салициловая кислота образует сложные эфиры как с органическими кислотами (I) за счет взаимодействия с фенольным гидроксильным, так и со спиртами или фенолами (II) за счет взаимодействия с карбоксильной группой. Производные амида салициловой кислоты имеют общую формулу (III):



Сложные эфиры салициловой кислоты

Из группы лекарственных веществ, производных сложных эфиров салициловой кислоты, будет рассмотрена кислота ацетилсалициловая, представляющая собой сложный эфир салициловой и уксусной кислот.

Промышленный способ получения кислоты ацетилсалициловой основан на нагревании смеси салициловой кислоты, уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты:



Кислота ацетилсалициловая — кристаллическое вещество. Она мало растворима в воде, но легко растворима в растворах гидроксидов щелочных металлов, этаноле, хлороформе. Кислоту ацетилсалициловую хранят в сухом месте, в хорошо закупоренной таре. Она устойчива в сухом воздухе, во влажном — постепенно гидролизуется с образованием кислот уксусной и салициловой.

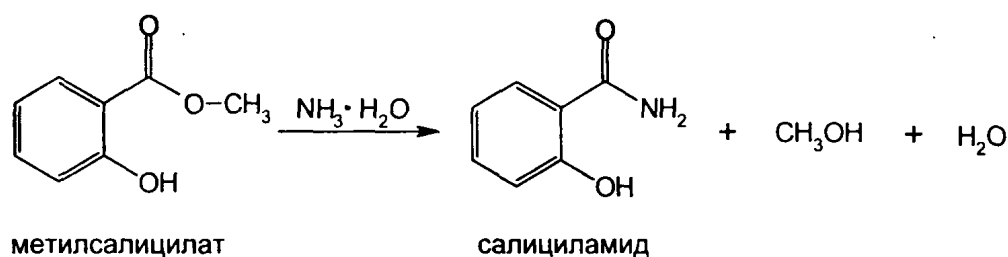
Кислоту ацетилсалициловую применяют внутрь в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего средства по 0,25-0,5 г 3-4 раза в день. Исследования последних лет показали, что кислота ацетилсалициловая в малых дозах оказывает также антитромботическое действие, так как угнетает агрегацию тромбоцитов.

Кислоту ацетилсалициловую называют лекарством XX века. Считают, что указанным её «лечебный потенциал» не исчерпан. Однако она не лишена побочных явлений, т.к. раздражает слизистую оболочку желудка, может вызвать кровотечение, аллергические реакции и др.

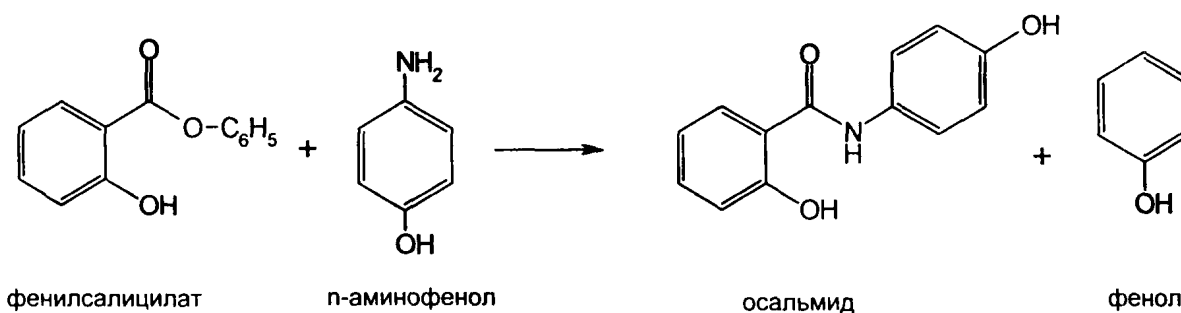
Производные амида салициловой кислоты

Из этой группы применяют салициламид и осальмид(оксафенамид).

Исходными продуктами для их синтеза служат сложные эфиры салициловой кислоты (метилсалицилат и фенилсалицилат). Салициламид получают действием 25%-ного раствора аммиака на метилсалицилат по схеме:



Для получения осальмида фенилсалицилат сплавляют с п-аминофенолом:



Салициламид (как и кислота салициловая) при нагревании возгоняется. Салициламид мало растворим, осальмид практически нерастворим в воде. Салициламид растворим в этаноле, умеренно растворим в эфире, мало растворим в хлороформе. Осальмид легко растворим в этаноле и растворах щелочей, умеренно растворим в эфире.

Салициламид и осальмид хранят в хорошо укупоренной таре, в сухом, защищенном от света месте. При хранении следует учитывать способность салициламида возгоняться.

Салициламид назначают внутрь, подобно кислоте ацетилсалициловой, по 0,25-0,5 г в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего средства. Осальмид применяют как желчегонное средство в таблетках по 0,25-0,5 г 3 раза в день.

Вопросы и задания:

1. Каковы общие химические свойства препаратов карбоновых кислот ароматического ряда и их производных?
2. Какими качественными реакциями рекомендуется по ГФ X идентифицировать натрия бензоат и натрия салицилат? Напишите уравнения реакций.
3. В чем сущность «принципа салола» М. В. Ненцкого и как его используют в синтезе биологически активных веществ?
4. Какими реакциями подтверждают подлинность кислоты салициловой и кислоты бензойной? Напишите уравнения химических реакций.
5. В чем особенность проведения испытаний подлинности на кислоту ацетилсалициловую и фенилсалицилат?

6. Какие лекарственные препараты являются сложными эфирами салициловой кислоты? Чем они отличаются между собой по химической структуре?
7. Какими химическими реакциями можно отличить кислоту ацетилсалициловую от других препаратов, производных салициловой кислоты? Напишите уравнения химических реакций.
8. Каковы физические и химические свойства фенолсалицилата?
9. Как установить подлинность фенолсалицилата? Напишите уравнения химических реакций.
10. Какими методами можно определить количественное содержание фенолсалицилата? Какие химические реакции происходят при его определении методом, рекомендуемым ГФ Х?

Повышенный уровень

1. Что называют фенолокислотами? Какова их общая формула?
2. Охарактеризуйте способы получения фенолокислот. Напишите уравнения реакций.
3. Охарактеризуйте химические свойства фенолокислот и приведите соответствующие уравнения реакций.

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. 1. Маринкина, Г.А; Неорганическая и аналитическая химия Электронный ресурс : практикум / сост. Г.А. Маринкина. - Неорганическая и аналитическая химия, 2018-05-30. - Новосибирск : Новосибирский государственный аграрный университет, 2012. - 113 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,
2. Ткаченко, С.В; Аналитическая химия. Химические методы анализа Электронный ресурс : учебное пособие / С.А. Соколова / С.В. Ткаченко. - Воронеж : Воронежский Государственный Аграрный Университет им. Императора Петра Первого, 2015. - 189 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,

Дополнительная литература:

. Коровин, Н. В. Общая химия : учебник / Н. В. Коровин. - 13-е изд., перераб. и доп. - М. : Академия, 2011. - 496 с. : ил. - (Бакалавриат). - Рек. МОиН РФ. - Прил.: с. 461. - Библиогр.: с. 486. - ISBN 978-5-7695-8015-4

2. Башмаков, А. С; Расчет кривых кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования Электронный ресурс : Учебное пособие по дисциплине «аналитическая химия» для студентов фармацевтических и химических специальностей вузов / А. С. Башмаков. - Кемерово : Кемеровская государственная медицинская академия, 2004. - 50 с. - Книга находится в премиум-версии ЭБС IPR BOOKS. - ISBN 5-8151-0010-2,

Практическое занятие 8

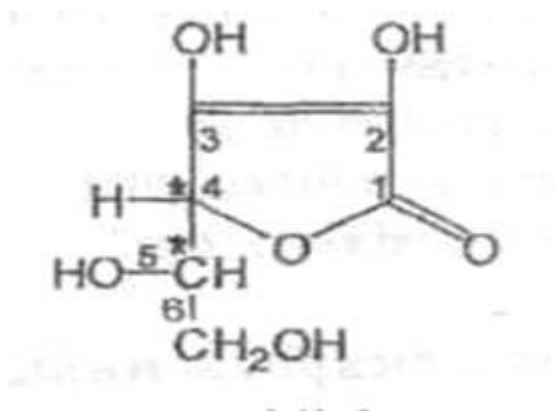
Аскорбиновая кислота.

Цель занятия: сформировать теоретические знания и приобрести практические умения и навыки контролю качества аскорбиновой кислоты.

Теоретическая часть

Кислота аскорбиновая (Acidum ascorbinicum)

Ascorbic acid

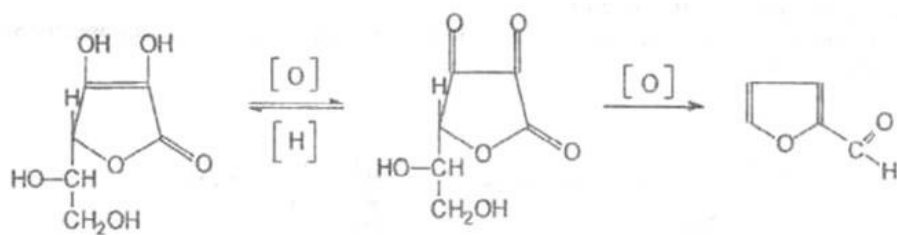


Свойства

Бесцветные кристаллы, изменяющие цвет под действием воздуха и влаги, кислого вкуса. Легко растворим в воде и 96 % спирте, практически нерастворим в эфире.

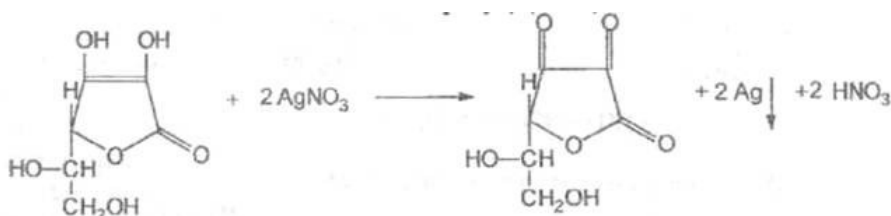
Аскорбиновая кислота за счет наличия ендиольной группировки проявляет одновременно **восстановительные и кислотные** свойства. **Кислотный** характер ее обусловлен подвижностью водорода гидроксила в положении 3; при титровании щелочью аскорбиновая кислота ведет себя как одноосновная кислота (см. количественное определение). Аскорбиновая кислота окисляется в две стадии:

1. Обратимый процесс окисления до дегидроаскорбиновой кислоты (кетонная форма).
2. Необратимый процесс окисления до фурфуrolа:

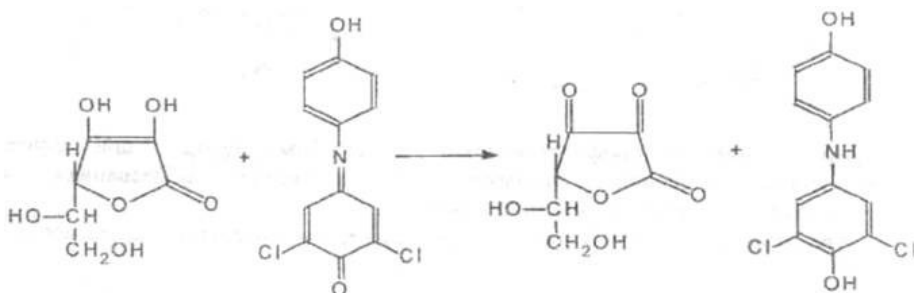


Идентификация

1. Определяют **УФ-** и **ИК-**спектральные характеристики, **pH** водного р-ра.
2. Реакция окисления раствором нитрата серебра в азотнокислой среде (выпадает темный осадок металлического серебра) :



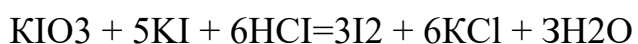
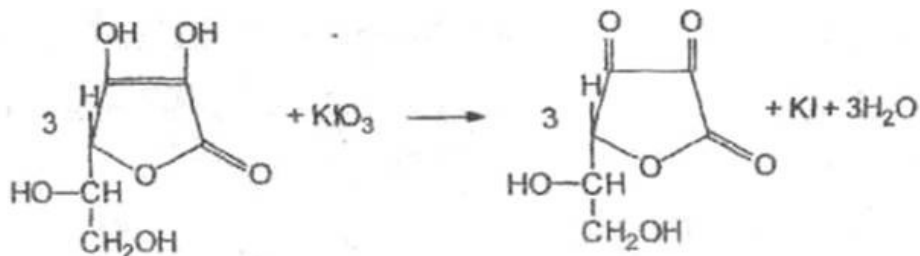
3. При прибавлении к раствору аскорбиновой кислоты по каплям раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола синяя окраска последнего исчезает:



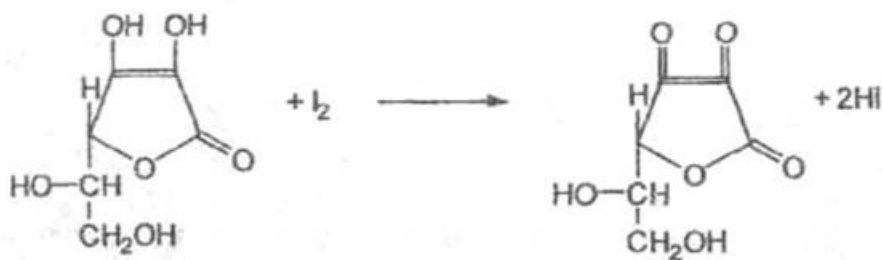
При испытании на чистоту определяют удельное оптическое вращение и специфическую примесь щавелевой кислоты (при прибавлении раствора кальция хлорида в сравнении с эталоном). Методом атомно-абсорбционной спектроскопии определяют содержание меди и железа, которое не должно превышать допустимые пределы.

Количественное определение

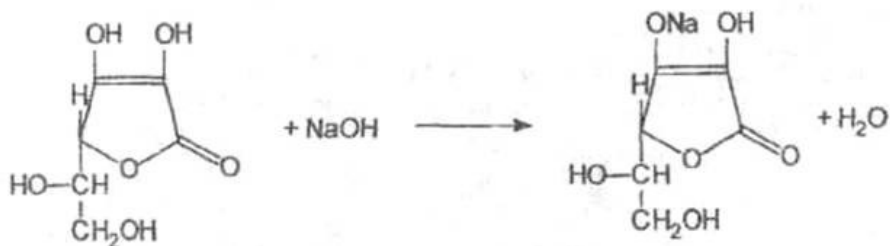
1. Йодометрически при подкислении разбавленной H₂SO₄ с индикатором крахмал:



2. Прямое йодатометрическое титрование в кислой среде в присутствии калия йодида (индикатор - крахмал):



3. Алкалиметрическое титрование:



Вопросы и задания:

Базовый уровень

1. На чем основан метод определения аскорбиновой кислоты в растительном сырье?

2. Каков ход работы количественного определения аскорбиновой кислоты?
3. Какой индикатор используется в процессе титрования?
4. До появления какого окрашивания проводят титрование?

Повышенный уровень

1. Приведите схему синтеза аскорбиновой кислоты.
2. Какие химические реакции используются для установления подлинности аскорбиновой кислоты. Запишите из.
3. Какие физико-химические методы используются для определения аскорбиновой кислоты?

Список литературы, рекомендуемый к использованию по данной теме

Основная литература:

1. Маринкина, Г.А; Неорганическая и аналитическая химия Электронный ресурс : практикум / сост. Г.А. Маринкина. - Неорганическая и аналитическая химия, 2018-05-30. - Новосибирск : Новосибирский государственный аграрный университет, 2012. - 113 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,
2. Ткаченко, С.В; Аналитическая химия. Химические методы анализа Электронный ресурс : учебное пособие / С.А. Соколова / С.В. Ткаченко. - Воронеж : Воронежский Государственный Аграрный Университет им. Императора Петра Первого, 2015. - 189 с. - Книга находится в базовой версии ЭБС IPRbooks.,

Дополнительная литература:

1. Коровин, Н. В. Общая химия : учебник / Н. В. Коровин. - 13-е изд., перераб. и доп. - М. : Академия, 2011. - 496 с. : ил. - (Бакалавриат). - Рек. МОиН РФ. - Прил.: с. 461. - Библиогр.: с. 486. - ISBN 978-5-7695-8015-4
2. Башмаков, А. С; Расчет кривых кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования Электронный ресурс : Учебное пособие по дисциплине «аналитическая химия» для студентов фармацевтических и химических специальностей вузов / А. С. Башмаков. - Кемерово : Кемеровская

государственная медицинская академия, 2004. - 50 с. - Книга находится в премиум-версии ЭБС IPR BOOKS. - ISBN 5-8151-0010-2,

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Методические указания

к лабораторным занятиям по дисциплине
«Основы контроля качества БАВ»

для направления подготовки 18.03.01 Химическая технология
направленность (профиль) Химическая технология синтетических
биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и
косметических средств

Невинномысск 2023

Лабораторная работа №1

Контроль качества производных фенолов

Цель: уметь проводить контроль качества БАВ, содержащих фенолы, хиноны и их производные (на примере тимола и парацетамола).

Теоретическая часть.

Тимол применяют как сырьё в производстве ментола и некоторых индикаторов, например тимолфталеина и тимолового синего; в медицине — как противоглистное средство при лечении анкилостомидоза, трихоцефалёза и некоторых др. гельминтозов; в качестве антисептического средства для дезинфекции полости рта, зева, носоглотки; в стоматологической практике — для обезболивания дентина; в фармацевтической промышленности — в качестве консерванта. Как противоглистное средство противопоказан при беременности, сердечной недостаточности, болезнях печени и почек, язвенной болезни. В пчеловодстве как средство против варроатоза, акарапидоза, восковой моли. Он содержится в некоторых эфирных маслах, например тимьяновом (выделяемого экстракцией из листьев и семян из *Thymus vulgaris* (тимьяна обыкновенного или чабреца); отсюда и название «тимол») в количестве 20—50%, откуда может быть выделен ректификацией.

Практическая часть.

Тимол: Описание. Крупные бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом и пряно-жгучим вкусом, летуч с водяным паром. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, эфире, жирных маслах и кислоте уксусной ледяной, растворим в растворе натрия гидроксида.

Парацетамол

Описание. Белый или белый с кремоватым или розоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 95% спирте, растворим в ацетоне и растворах гидроксидов щелочных металлов, практически нерастворим в эфире.

Оборудование и реактивы: тимол, парацетамол, набор химической

посуды, рН-метр, ледяная уксусная кислота, азотная концентрированная кислота, раствор гидроксида натрия, раствор бромиды калия, серная кислота, бромат калия, метиловый оранжевый, хлорид железа (III), нитрат натрия

Ход работы:

Опыт №1 Контроль качества субстанции тимола

Идентификация. В холодной воде тимол погружается вниз, при повышении температуры до 45 °С плавится и поднимается на поверхность.

Испытуемый образец массой 3-5 мг растворяют в 1 мл кислоты уксусной ледяной, прибавляют 6 капель кислоты серной концентрированной и 1 каплю кислоты азотной концентрированной; в отраженном свете наблюдается сине-зеленое окрашивание, в проходящем свете - темно-красное.

Количественное определение. Около 0,5 г испытуемого образца (точная навеска) растворяют в 5 мл раствора натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 100,0 мл и доводят объем раствора водой до метки. 10,0 мл полученного раствора переносят в колбу с притертой пробкой, прибавляют 0,5 г калия бромиды, 40 мл разбавленной серной кислоты, 3 капли раствора метилового оранжевого и при сильном взбалтывании титруют 0,0167 М раствором калия бромата (0,1 М 1/6). К концу титрования прибавляют еще 2 капли раствора метилового оранжевого. Исчезновение розового окрашивания жидкости указывает на конец титрования

Опыт № 2 Контроль качества субстанции парацетамола

Идентификация.

1. 0,1 г испытуемого образца взбалтывают с 10 мл воды и прибавляют несколько капель раствора железа (III) хлорида; появляется сине-фиолетовое окрашивание.

2. 0,05 г испытуемого образца кипятят с 2 мл кислоты хлороводородной разведенной в течение 1 минуты, прибавляют 10 мл воды, охлаждают и прибавляют 1 каплю раствора калия дихромата; появляется фиолетовое окрашивание, не переходящее в красное.

Количественное определение. Около 0,25 г испытуемого образца (точная

навеска) помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, приливают 10 мл кислоты хлороводородной разведенной и кипятят с обратным холодильником в течение одного часа. Затем холодильник промывают 30 мл воды, содержимое колбы количественно переносят в стакан для диазотирования, промывают колбу 30 мл воды, добавляют 1 г калия бромида и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором натрия нитрита, добавляя его вначале со скоростью 2 мл в минуту, а в конце титрования (за 0,5 мл до эквивалентного количества) по 0,5 мл через минуту.

Конец титрования устанавливают потенциометрически или по иодкрахмальной бумаге. Выдержка 3 минуты.

Контрольные вопросы.

1. Лекарственные средства группы фенолов: фенол, тимол, резорцин, пропофол, тамоксифена цитрат.

2. Производные нафтохинонов (витамины группы К). Природные соединения: филлохинон (витамин К₁). Синтетический витамин К - фитоменадион. Синтетический водорастворимый аналог по действию - менадиона натрия бисульфит.

3. Производные п-аминофенола: парацетамол.

Производные м-аминофенола: неостигмина метилсульфат.

Лабораторная работа №2

Терпеноиды

Цель: уметь проводить контроль качества терпеноидов (на примере определения удельного вращения камфоры и ментола).

Теоретическая часть.

Терпены — класс углеводородов — продуктов биосинтеза общей формулы $(C_5H_8)_n$, с углеродным скелетом, формально являющихся производным изопрена $CH_2=C(CH_3)-CH=CH_2$. В больших количествах терпены содержатся в растениях семейства хвойные, во многих эфирных маслах. Терпены — основной компонент смол и бальзамов, так, скипидар получают из живицы. Название «Терпены» происходит от лат. *Oleum Terebinthinae* — скипидар.

Эфирные масла растений в значительной степени состоят из моно-, сескви- и дитерпенов и их производных, в том числе:

альфа-Пинен — основной компонент скипидара (соснового масла)

бета-Пинен и дельта-3-Карен — содержатся в некоторых видах эфирных масел, во многих маслах являются минорными компонентами,

Лимонен — компонент цитрусовых эфирных масел

Терпены обычно рассматриваются, как углеводороды, не содержащие гетероатомов — в отличие от своих кислородзамещенных производных, так называемых терпеноидов (например, ментол, карвон, туйон), хотя нередко в литературе терпенами называют и терпеноиды.

Практическая часть.

Оптическое вращение — это свойство вещества вращать плоскость поляризации поляризованного света. Удельное оптическое вращение $[\alpha]$ о вещества в растворе представляет собой угол вращения α плоскости поляризации, выраженный в градусах ($^\circ$), при длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3$ нм), измеренный при температуре 20 $^\circ$ C в растворе испытуемого вещества, и рассчитанный для слоя 1 дм в пересчете на содержание 1 г вещества в 1 мл раствора

Оборудование и реактивы: поляриметр, химическая посуда, камфора, ментол, спирт

Ход работы:

Определяют ноль поляриметра и угол вращения плоскости поляризации при длине волны линии D спектра натрия ($\lambda = 589,3$ нм) при температуре $(20 \pm 0,5)$ °С. Определяют ноль прибора для растворов твердых веществ - с трубкой, заполненной соответствующим растворителем. Проводят не менее 5 измерений и рассчитывают среднее значение. Готовят растворы испытуемых веществ: 2,50 г вещества растворяют в 10 мл спирта в мерной колбе вместимостью 25,0 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Измеряют угол вращения для приготовленных растворов.

Удельное оптическое вращение вещества в растворе вычисляют по формуле:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot c},$$

где α - угол вращения, в градусах; c - концентрация вещества в растворе, в г/л; l - длина поляриметрической трубки, в дм.

Величина удельного вращения для левоментола составляет от -48 до -51, для природной камфоры - от +40,0 до +43,0. В случае рацемической камфоры оптическое вращение спиртового раствора может находиться в диапазоне от -0,15° до +0,15°.

Контрольные вопросы.

1. Терпеноиды как лекарственные средства. Общая характеристика. Классификация. Связь структуры и действия.
2. Моноциклические терпеноиды: ментол, валидол, терпингидрат.
3. Бициклические терпеноиды: камфора, бромкамфора, кислота сульфокамфорная и сульфокамфокаин.
4. Дитерпеноиды: ретинол и его производные.

Лабораторная работа №3

Производные ароматических аминокислот

Цель: уметь проводить контроль качества средств, содержащих производные ароматических аминокислот

Теоретическая часть.

Местноанестезирующие вещества поражают окончания чувствительных нервов и в отличие от наркотических веществ не действуют на ЦНС и не вызывают общего наркоза. Их применение приводит к потере чувствительности, а затем и обезболиванию тканей и ограниченной части тела, в которую введено лекарственное вещество. При этом сознание человека сохраняется в отличие от наркоза, при котором наступает полная потеря сознания.

Применение местноанестезирующих средств стало важным достижением фармакотерапии, т.к. позволило проводить хирургические вмешательства без применения общего наркоза. Это имеет важное значение при операциях, когда применение общего наркоза невозможно (например в нейрохирургии).

Практическая часть.

Пара-аминосалицилат

Описание. Белый или белый со слегка желтоватым или слегка розоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Водные растворы при стоянии темнеют. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте

Оборудование и реактивы: набор химической посуды пара-аминосалицилат, раствор хлорида железа (III), хлороводородная кислота, крахмальная бумага, раствор нитрита натрия

Ход работы:

Идентификация.

0,01 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды, подкисляют 2-3 каплями кислоты хлороводородной разведенной и прибавляют 2-3 капли раствора железа (III) хлорида, жидкость окрашивается в фиолетово-красный цвет. Полученный раствор оставляют на 3 часа, не должно наблюдаться выделения осадка

Количественное определение. Около 0,4 г испытуемого образца (точная навеска) растворяют в 180 мл воды. К раствору прибавляют 20 мл кислоты хлороводородной разведенной, 3 г калия бромида и медленно титруют 0,1 М раствором натрия нитрита при температуре не выше 5° до тех пор пока капля жидкости, взятая через 3 минуты после прибавления натрия нитрита, не будет вызывать немедленного посинения иодкрахмальной бумаги.

Контрольные вопросы.

1. Производные амида пара-аминобензойной кислоты: лрокаина- мида

гидрохлорид, метоклопрамида гидрохлорид.

2. Производные пара-аминосалициловой кислоты (противотуберкулезные средства): натрия пара-аминосалицилат.

3. Производные мета-аминобензойной кислоты: кислота амидот- ризовая и ее натриевая и N-метилглюкаминовая соли.

Иодированные производные ароматических аминокислот: лиотиронин, левотироксин, тиреодин.

Лабораторная работа №4

Карбоновые кислоты и их производные

Цель: уметь проводить контроль качества БАВ относящихся к карбоновым кислотам и их производным

Теоретическая часть.

Аскорби́новая кислота́ — органическое соединение, родственное глюкозе, является одним из основных питательных веществ в человеческом рационе, которое необходимо для нормального функционирования соединительной и костной ткани. Выполняет биологические функции восстановителя и кофермента некоторых метаболических процессов, является антиоксидантом. Биологически активен только один из изомеров — L-аскорбиновая кислота, который называют витамином С.

В природе аскорбиновая кислота содержится во фруктах (в особенности в плодах цитрусовых) и многих овощах. Аскорбиновая кислота и ее натриевая соль (аскорбат натрия) применяется в пищевой промышленности в качестве антиоксиданта **E300**, предотвращающего окисление продукта. Образование коллагена, серотонина из триптофана, образование катехоламинов, синтез кортикостероидов. Аскорбиновая кислота также участвует в превращении холестерина в желчные кислоты.

Витамин С необходим для детоксикации в гепатоцитах при участии цитохрома P450. Витамин С сам нейтрализует супероксид-анион радикал до перекиси водорода.

Восстанавливает убихинон и витамин Е. Стимулирует синтез интерферона, следовательно, участвует в иммуномодулировании. Переводит трёхвалентное железо в двухвалентное, тем самым способствует его всасыванию.

Тормозит гликозилирование гемоглобина, тормозит превращение глюкозы в сорбитол.

Практическая часть.

Кислота аскорбиновая

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса. Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире, бензоле и хлороформе.

Оборудование и реактивы: набор химической посуды, аскорбиновая кислота, раствор нитрата серебра, раствор 2,6-дихлорфенолиндофенола, йодид калия, крахмал, хлороводородная кислота, йодат калия.

Ход работы:

Идентификация. 0,05 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды и приливают 0,5 мл раствора серебра нитрата; выпадает осадок серого цвета. При добавлении к раствору испытуемого образца (1:1000) по каплям раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола синяя окраска последнего исчезает.

Количественное определение. Около 0,5 г испытуемого образца (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 50,0 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. К 10,0 мл приготовленного раствора прибавляют 0,5 мл 1 % раствора калия иодида, 2 мл раствора крахмала и 1 мл 2% раствора кислоты хлороводородной и титруют 0,0167 М раствором калия иодата (0,1 М 1/6) до появления стойкого слабо синего окрашивания.

Контрольные вопросы.

1. Общая характеристика физико-химических, химико-аналитических и фармакологических свойств лекарственных веществ, относящихся к карбоновым кислотам и их производным.

2. Калия ацетат.

3. Кальция лактат и кальция глюконат.

4. Кислота аскорбиновая.