



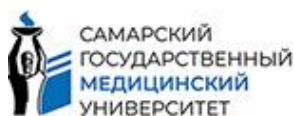
**федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«самарский государственный медицинский университет»
министерства здравоохранения российской федерации
кафедра химии института фармации**

**А.М. ИВАНОВСКАЯ,
А.В. ВОРОНИН, А.Н. СЕРЯКОВА**

Количественный анализ лекарственных средств органической природы

**Учебно-методическое пособие для студентов
Института фармации**

Самара 2023



федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«самарский государственный медицинский университет»
министерства здравоохранения российской федерации
кафедра химии института фармации

**А.М. ИВАНОВСКАЯ,
А.В. ВОРОНИН, А.Н. СЕРЯКОВА**

Количественный анализ лекарственных средств органической природы

Учебно-методическое пособие для студентов
Института фармации

*Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебно-методического
пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих
программы высшего образования по программам специалитета
31.05.01 «Фармация».*

Самара 2023

УДК 615.3+547.2/.9+615.07(075.8)

ББК 52.821.73

И 22

Рецензенты

- В.А. Катаев Заведующий кафедрой фармации ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, профессор.
- Т.М. Замараева Заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор химических наук, доцент.

И 22 Количественный анализ лекарственных средств органической природы: учебно-методическое пособие для студентов Института фармации / *А.М. Ивановская, А.В. Воронин, А.Н. Серякова*; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Самара : Издательство, 2023. – 120 с

В учебно-методическом пособии рассматриваются основные функциональные группы и реакционноспособные структурные фрагменты, на аналитических возможностях которых основываются методы количественного определения лекарственных веществ.

Цель учебно-методического пособия – систематизировать накопленные студентами знания по функциональному анализу органических соединений и раскрыть возможность прогнозирования методов количественного анализа лекарственных веществ органической природы.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов медицинских вузов и подготовлено в соответствии с требованиями действующего Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования специалитета по специальности 31.05.03 Фармация и рабочей программы дисциплины «Специальная фармацевтическая химия», утвержденной ЦКМС ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, может быть полезно для провизоров-ординаторов и практических работников, занимающихся контролем качества лекарственных средств.

Утверждено ЦКМС ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 18.10.2023 г.)

© ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2023

© А.М. Ивановская, А.В. Воронин, А.Н. Серякова, 2023

Содержание

Введение	6
Часть I. Количественное определение по функциональным группам .	9
1. Гидроксильная группа	9
2. Енольный гидроксил	16
3. Альдегидная группа	20
4. Кетонная группа	23
5. Карбоксильная группа	24
6. Соли карбоновых кислот	27
7. Сложноэфирная группа	30
8. α -Аминокарбоновая кислота	31
9. Лактонная группа	36
10. Аминогруппа алифатическая первичная	37
11. Аминогруппа ароматическая первичная	38
12. Аминогруппа вторичная	39
13. Третичный атом азота	40
14. Соли органических оснований.....	47
15. Нитрогруппа ароматическая	51
16. Амидная группа и замещенная амидная (имидная) группа.....	53
17. Лактамная группа	56
18. Циклические уреиды	57
18А. Соли циклических уреидов	63
19. Уретановая группа.....	64
20. Гидразинная и гидразидная группы	65
21. Сульфгидрильная группа.....	69
22. Сульфамидная группа замещенная	73
22А. Соли сульфаниламидов.....	78
23. Аминометилен-сульфонатная группа	79

24. Галоген-углеродная функция	80
25. Ковалентно связанная сера.....	88
Часть II. Количественное определение по структурным реакционноспособным фрагментам	89
26. Ненасыщенные углерод–углеродные связи	89
27. Ароматический радикал	91
Задания для самоконтроля	95
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	110
Перечень учебной литературы.....	117

Введение

Учебно-методическое пособие «Количественный анализ лекарственных средств органической природы» для студентов III-V курсов Института фармации составлено в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования, утвержденным приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 219 от 27 марта 2018 г., по специальности 33.05.01 – «Фармация». Изучение материалов пособия направлено на формирование у студентов общепрофессиональной компетенции ОПК-1: способность использовать основные биологические, физико-химические, химические, математические методы для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, изготовления лекарственных препаратов.

Актуальность темы

Учебно-методическое пособие предназначено для самостоятельной работы студентов фармацевтических институтов и факультетов медицинских вузов, изучающих методы фармацевтического анализа. Она также будет полезна для провизоров-ординаторов и практических работников, занимающихся контролем качества лекарственных средств.

Цель данного пособия – систематизировать накопленные студентами знания по функциональному анализу органических соединений и раскрыть возможность прогнозирования методов количественного анализа лекарственных веществ органической природы.

Фармацевтический анализ лекарственных средств (ЛС) включает в себя оценку качества по множеству показателей, в т. ч. по важнейшему из них - количественному содержанию действующих веществ.

Методики количественного анализа лекарственных средств, основанные на использовании химических методов анализа, включены

в фармакопейные статьи на ЛС. Наиболее широко применяют титриметрические методы: осадительные, кислотно-основные, окислительно-восстановительные и т. д. Применение этих методов основано на особенностях химических свойств лекарственных веществ.

Лекарственные средства органического происхождения составляют большую часть фармацевтических препаратов. В отличие от неорганических, большинство органических соединений не являются электролитами, поэтому для их анализа обычно не могут быть применены реакции ионного типа, протекающие мгновенно. Реакции же органических веществ, как правило, идут медленно, что заставляет зачастую использовать вариант обратного титрования. Характерной особенностью органических соединений является наличие в их молекуле определенных функциональных групп и реакционноспособных структурных фрагментов, химическим «поведением» которых и определяется выбор метода количественного определения.

Функциональная группа – это комбинация атомов, имеющая характерные химические свойства и являющаяся критерием его отнесения к тому или иному классу органических соединений.

Структурный реакционноспособный фрагмент – это часть молекулы лекарственного вещества, которая взаимодействует с реактивом с заметным аналитическим эффектом или количественно (например, анионы органических кислот, фенильный радикал, кратные связи и т.д.).

Коэффициент стехиометричности (f_{cm}) – это отношение стехиометрического коэффициента перед анализируемым веществом к стехиометрическому коэффициенту перед титрантом.

Изучив материал учебно-методического пособия студент должен

знать:

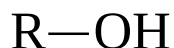
- номенклатуру функциональных групп;
- теоретические основы методов химического анализа;
- особенности анализа веществ органической природы;
- методологические подходы к количественному анализу ЛС с позиции наличия в молекуле функциональных групп и реакционноспособных структурных фрагментов;
- варианты реализации методов количественного анализа, возможности использования их в различных химических ситуациях, границы применимости каждого из них, особенности, достоинства, недостатки;
- принципы составления схемы количественного определения ЛС.

уметь:

- идентифицировать функциональные группы в структуре веществ органического строения;
- использовать аналитические возможности функциональных групп и реакционноспособных структурных фрагментов молекулы ЛС для прогнозирования методов количественного анализа;
- составлять схемы количественного определения с использованием различных химических методов;
- определять границы основных параметров методики: величину аналитической навески, расход титрованного раствора, выбор индикатора, экстрагента и т. д.

Часть I. Количественное определение по функциональным группам

1. Гидроксильная группа



1.1. Алкалиметрия (после предварительной этерификации, вариант обратного титрования)

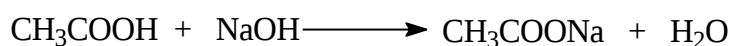
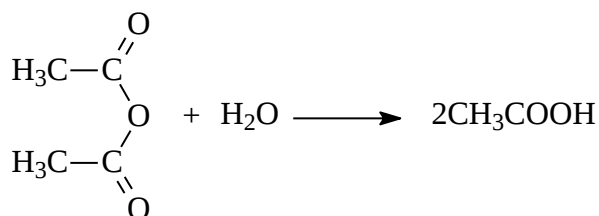
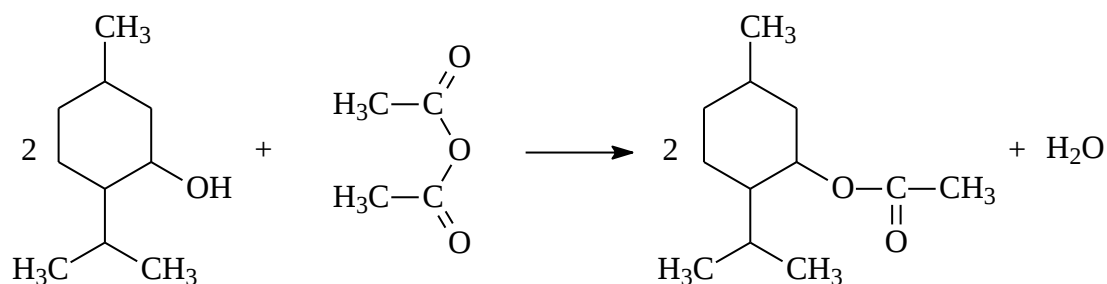
1.1.1. Спиртовая группа

Способность гидроксильных групп образовывать сложные эфиры дает возможность использовать метод алкалиметрии.

На примере ментола

($C_{10}H_{20}O$ М.м. 156,27)

Уксусный ангидрид реагирует с ментолом с образованием сложного эфира – ментола ацетата. Избыток уксусного ангидрида после ацетилирования разлагается водой с образованием уксусной кислоты, которую определяют алкалиметрически.



$$f_{\text{ст}} = 1$$

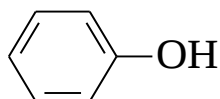
Для метода: $f_{\text{ст. вещества}} = 1/n$ (где n – количество гидроксильных групп в молекуле вещества).

Около 0,7 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу с обратным холодильником, прибавляют 10,0 мл 12 % раствора уксусного ангидрида в безводном пиридине. Нагревают в течение 2 час на песчаной бане с обратным холодильником при слабом кипении жидкости. Затем прибавляют через холодильник 25 мл воды и после охлаждения титруют образовавшуюся уксусную кислоту 0,5 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 0,05 мл раствора 1 % фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

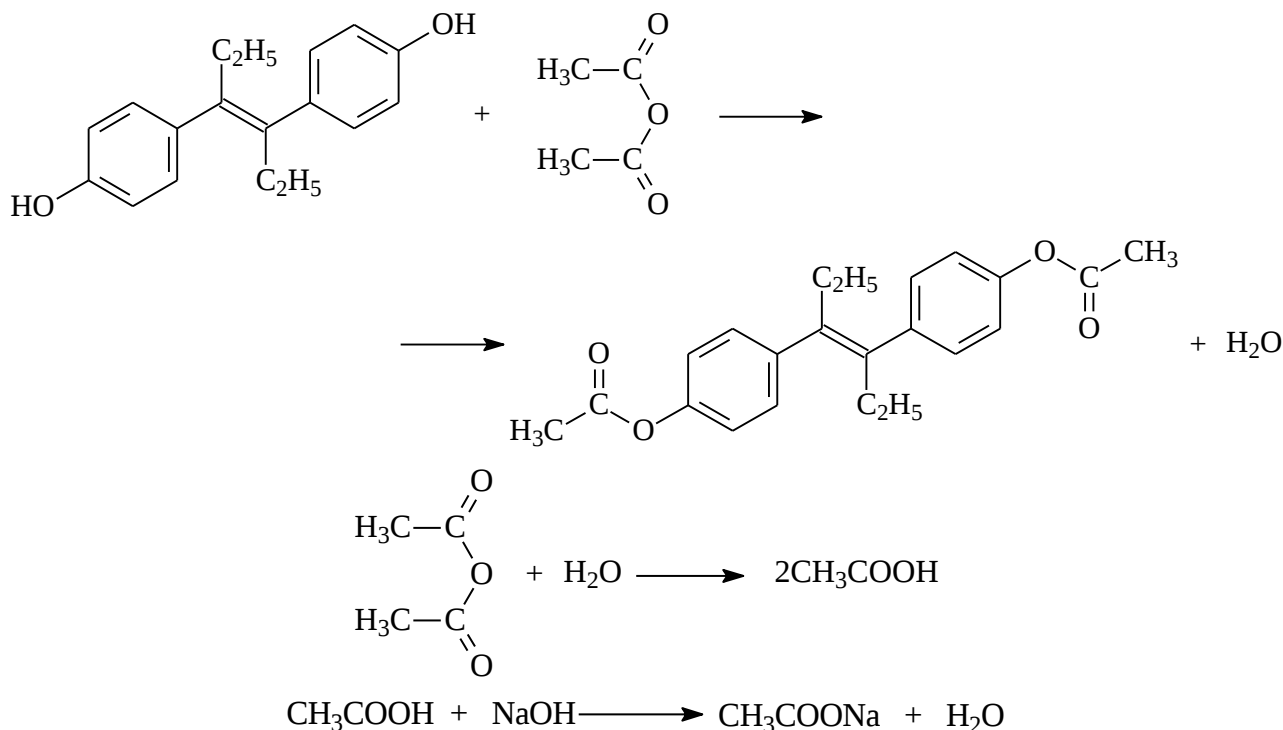
1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 78,14 мг $C_{10}H_{20}O$.

1.1.2. Фенольный гидроксил



На примере диэтилстильбэстрола

($C_{18}H_{20}O_2$ М.м. 268,36)



$$f_{\text{ст}} = 1/2$$

Для метода: $f_{\text{ст. вещества}} = 1/n$ (где n – количество гидроксильных групп в молекуле вещества).

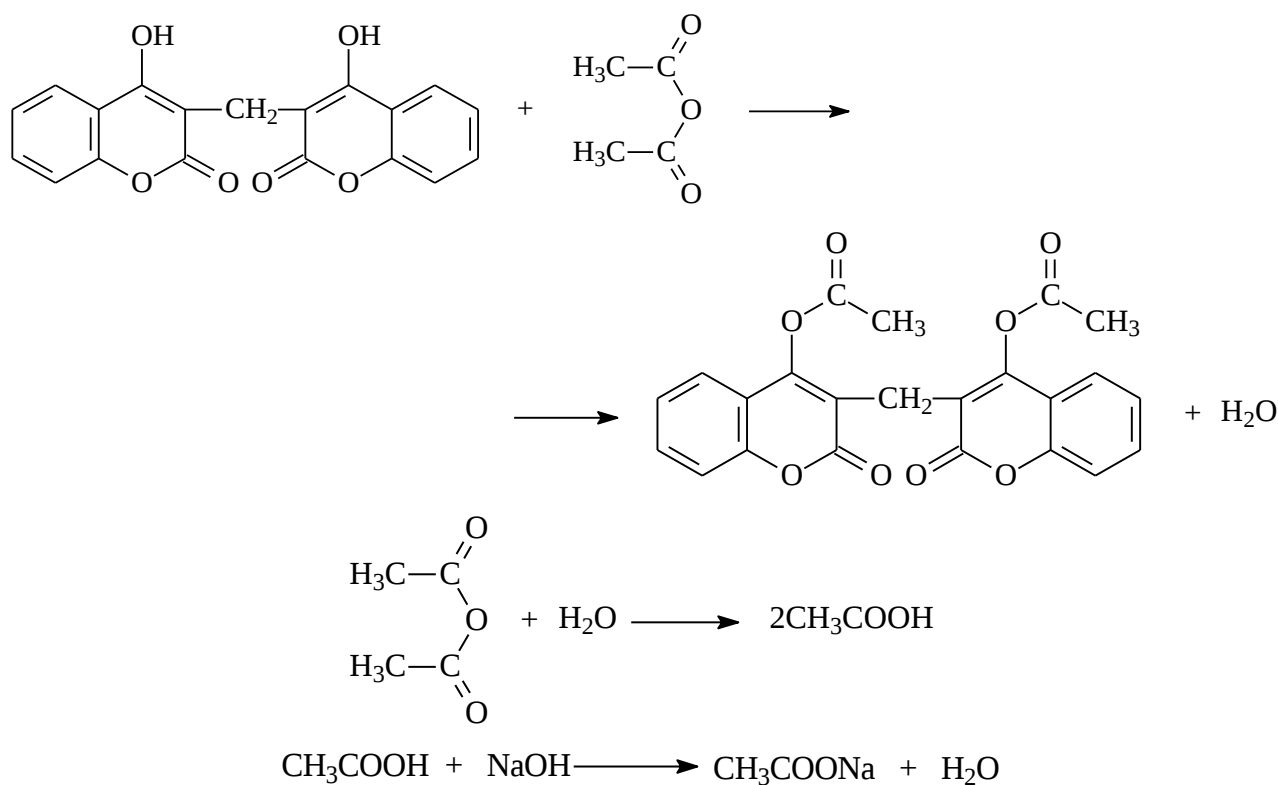
Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу для ацетилирования вместимостью 250 мл, прибавляют 5 мл 12 % раствора уксусного ангидрида в безводном пиридине, присоединяют колбу к обратному холодильнику и нагревают на водяной бане в течение 45 мин. Раствор охлаждают, прибавляют через холодильник 25 мл воды и через 15 мин при энергичном перемешивании титруют 0,5 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора фенолфталеина %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 67,09 мг $C_{18}H_{20}O_2$.

На примере дикумарола (дикумарина)

($C_{19}H_{12}O_6$ М.м. 336,30)



$$f_{\text{ст}} = 1/2$$

Методику анализа см. на примере диэтилстидьбэстрола (1.1.2.).

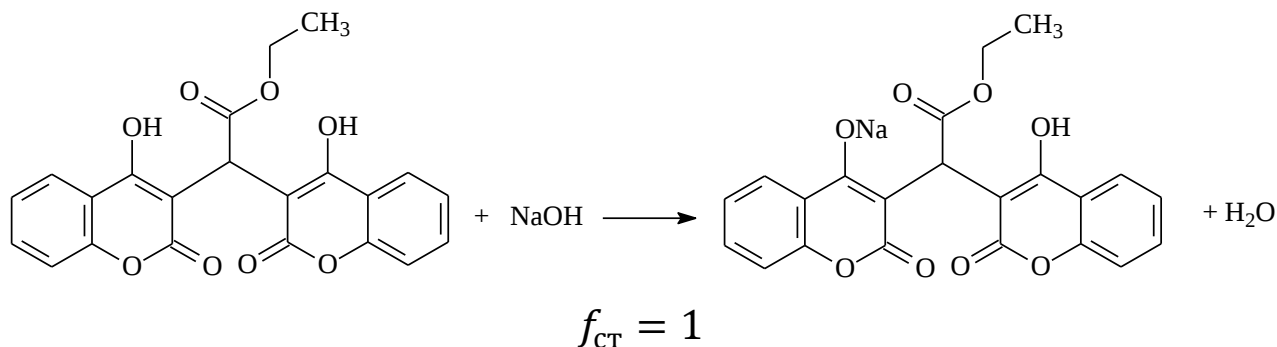
1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 84,08 мг $C_{19}H_{12}O_6$.

1.2. Алкалиметрия (вариант прямого титрования)

Фенольный гидроксил проявляет большую кислотность, чем спиртовый, что дает возможность использовать непосредственное титрование щелочью.

На примере этилбискумацетата (неодикумарина)

($C_{22}H_{16}O_8$ М.м. 408,4)



Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл ацетона, предварительно нейтрализованного по индикаторной смеси (0,3 мл смеси 0,1 % раствора метилового оранжевого и 0,15 % раствора метиленового синего (2:1)), прибавляют 20 мл воды, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 40,84 мг $C_{22}H_{16}O_8$.

1.3. Методы редоксиметрии: дихроматометрия, цериметрия, перйодатометрия

В основе методов лежит реакция окисления гидроксильной группы.

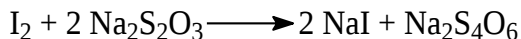
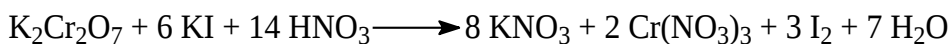
1.3.1. Дихроматометрия (вариант обратного титрования) для спиртового гидроксила

Спирты в зависимости от выбора реагента окисляются до альдегидов или карбоновых кислот.

На примере этанола (спирта этилового)

(C_2H_6O М.м. 46,07)





$$f_{\text{ст}} (\text{по } \text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7) = 3/2$$

$$f_{\text{ст}} (\text{по } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/4$$

В колбу с притертой пробкой вместимостью 300-500 мл помещают 25,0 мл 0,0167 М раствора калия дихромата, 25 мл азотной кислоты концентрированной и охлаждают в ледяной воде. К охлажденной смеси прибавляют 1,0 мл препарата и оставляют на 5 минут, периодически перемешивая. Затем добавляют 100 мл воды, 5 мл 10 % раствора калия йодида, оставляют на 5 минут в темном месте и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

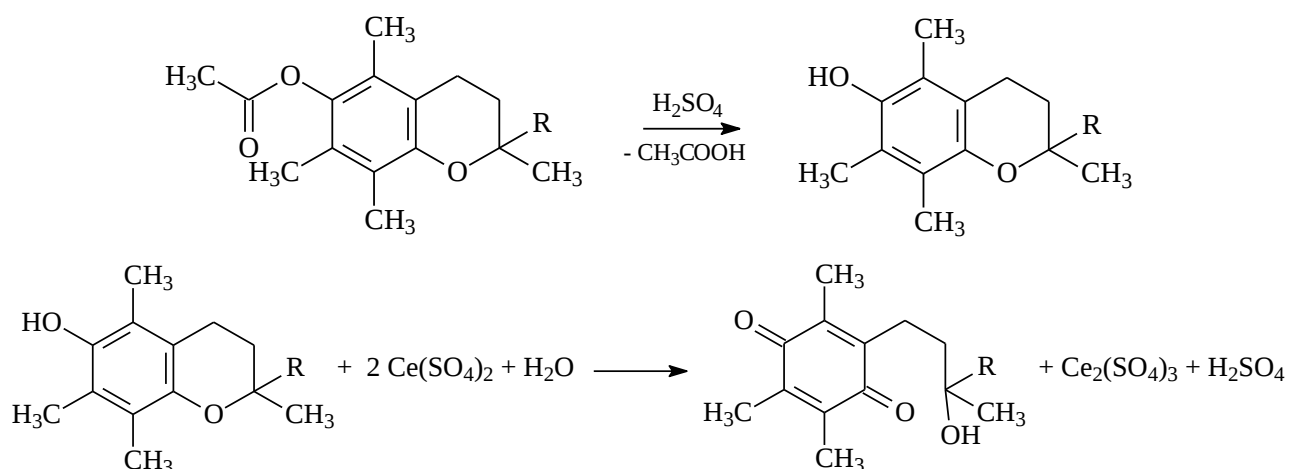
1 мл 0,1 М раствором натрия тиосульфата соответствует 1,152 мг $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$.

1.3.2. Цериметрия (вариант прямого титрования) для фенольного гидроксила

Фенол и его гомологи (в особенности – содержащие электронодонорные группировки) легко окисляются до хинонов.

На примере токоферола ацетата (витамина Е)

($\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_3$ М.м. 472,7)



$$f_{\text{ст}} = 1/2$$

Около 0,07 г (точная навеска) субстанции растворяют в 15 мл спирта 96 %, добавляют 15 мл 2,5 М раствора серной кислоты в абсолютном спирте, кипятят 2 часа на водяной бане в колбе с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 10 мл воды и титруют 0,01 М раствором церия(IV) сульфата до появления сине-фиолетового окрашивания (индикатор – 1 мл 0,4 % раствора дифениламина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

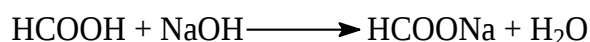
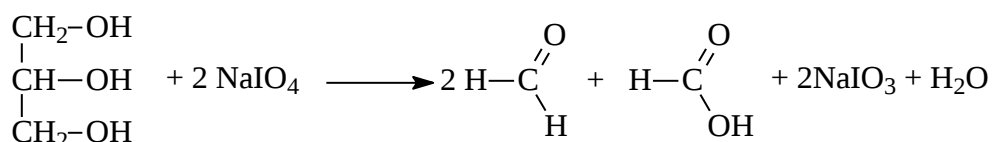
1 мл 0,01 М раствора церия(IV) сульфата соответствует 2,364 мг $C_{31}H_{52}O_3$.

1.3.3. Перйодатометрия (для многоатомных спиртов)

Основан на окислении многоатомных спиртов со смежными гидроксильными группами (реакция Малапрада) до формальдегида и муравьиной кислоты. Выделившуюся в эквивалентном количестве по отношению к спирту муравьиную кислоту оттитровывают раствором натрия гидроксида.

На примере глицерола (глицерина)

($C_3H_8O_3$ М.м. 92,09)



$$f_{\text{ст}} = 1$$

К 0,075 г (точная навеска) субстанции прибавляют 45 мл воды, 25 мл смеси 0,1 М раствора серной кислоты и 0,1 М раствора натрия перйодата (1:20) и перемешивают. Полученный раствор выдерживают в защищенном от света месте в течение 15 мин. Затем прибавляют 5 мл 50 % раствора этиленгликоля, перемешивают, выдерживают в защищенном от света месте в течение 20 мин и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 0,5 мл 0,1 % раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

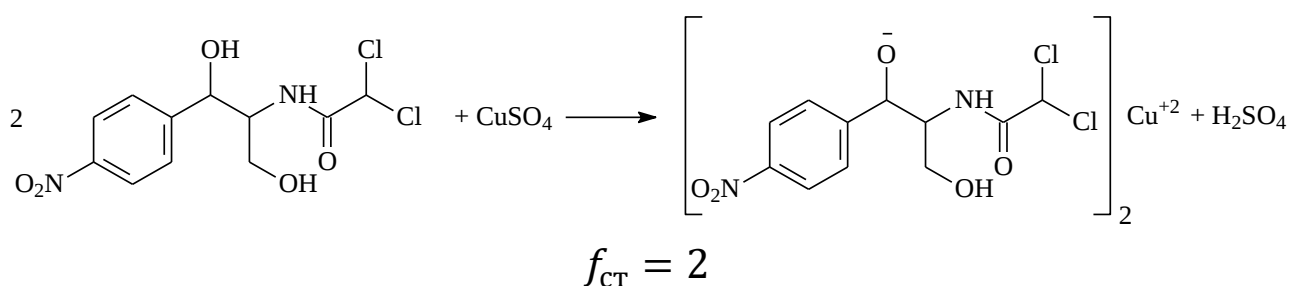
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 9,209 мг $C_3H_8O_3$.

1.4. Куприметрия (вариант прямого титрования)

Метод основан на свойстве спиртов образовывать устойчивые комплексные соединения с меди(II) сульфатом в щелочной среде.

На примере хлорамфеникола (левомицетина)

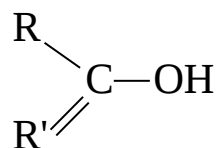
($C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ М.м. 323,13)



Около 0,6 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды, прибавляют 2-3 капли 10 % раствора натрия гидроксида, несколько крупинок сухой мурексидной смеси (мурексид – натрия хлорид 1:100) и титруют 0,1 М раствором меди(II) сульфата до перехода окраски от фиолетовой до кирпично-красной.

1 мл 0,1 М раствора меди(II) сульфата соответствует 64,63 мг $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$.

2. Енольный гидроксил



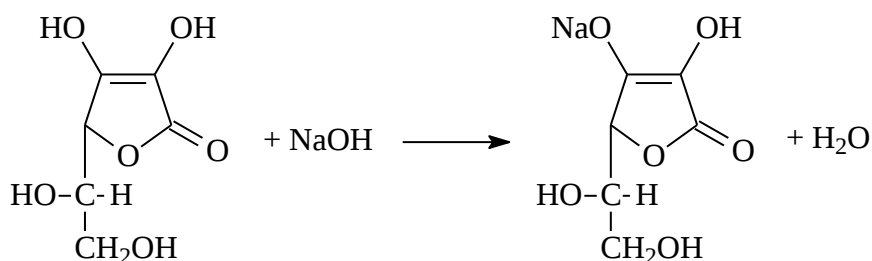
2.1. Алкалиметрия (в основе метода реакция нейтрализации)

Енольный гидроксил проявляет большую кислотность, чем спиртовый, что дает возможность использовать непосредственное титрование щелочью.

На примере аскорбиновой кислоты

($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ М.м. 176,12)

Реакция основана на наличии в молекуле аскорбиновой кислоты двух енольных гидроксильных групп. В разбавленных растворах щелочей она ведет себя как одноосновная кислота. Разрыва лактонного цикла в этих условиях не происходит, а образуется нейтральная растворимая монозамещенная соль.



$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 15-20 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розовой окраски (индикатор – 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина).

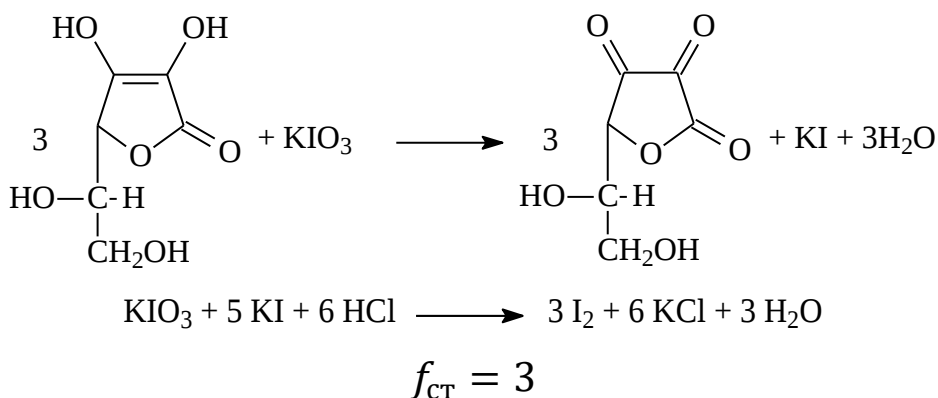
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 17,61 мг $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$.

2.2. Методы редоксиметрии: йодометрия, йодатометрия, цериметрия, йодхлорметрия, броматометрия

В основе методов лежит реакция окисления енольных гидроксидов до хинонов.

Аскорбиновая кислота окисляется до дегидроаскорбиновой кислоты.

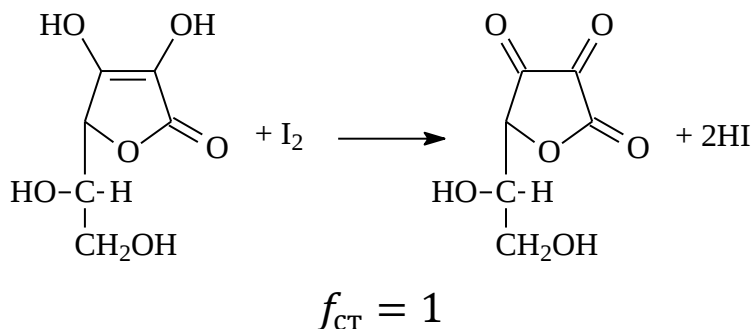
2.2.1. Йодатометрия (вариант прямого титрования)



Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл воды, прибавляют 0,5 мл 1 % раствора калия йодида, 1 мл 2 % раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,0167 М раствором калия йодата до появления стойкого слабо синего окрашивания (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала).

1 мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 8,824 мг $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$.

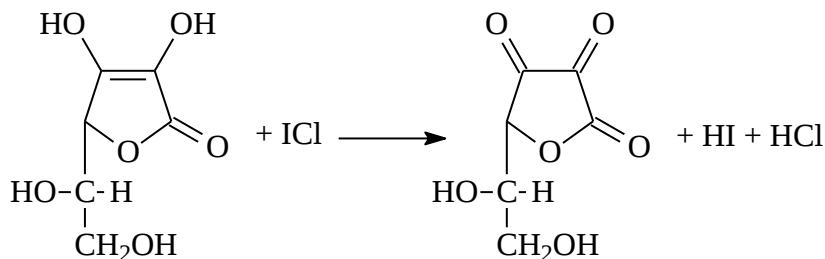
2.2.2. Йодометрия (вариант прямого титрования)



Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20-30 мл воды и титруют 0,05 М раствором йода до появления синей окраски (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала).

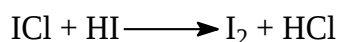
1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 8,806 мг $C_6H_8O_6$.

2.2.3. Йодхлорметрия (вариант прямого титрования)



$$f_{\text{ст}} = 1$$

В точке эквивалентности избыточная капля титранта взаимодействует с йодистоводородной кислотой:

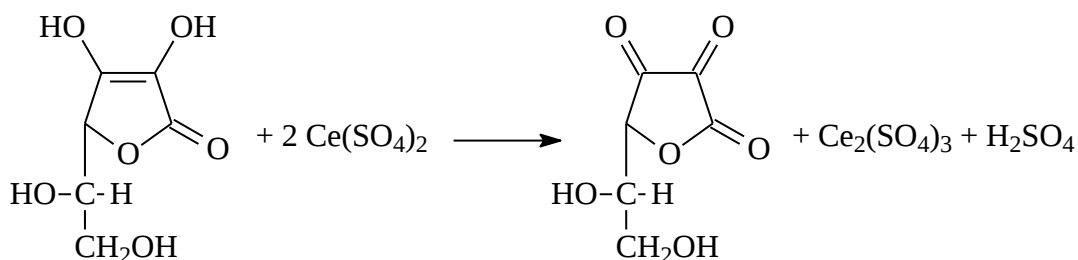


Образующейся в процессе реакции йод дает синее окрашивание с крахмалом.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20-30 мл воды, прибавляют 2 мл 1 % раствора крахмала и титруют 0,05 М раствором йода монохлорида до появления стойкой синей окраски.

1 мл 0,05 М раствора йода монохлорида соответствует 8,806 мг $C_6H_8O_6$.

2.2.4. Цериметрия (вариант прямого титрования)

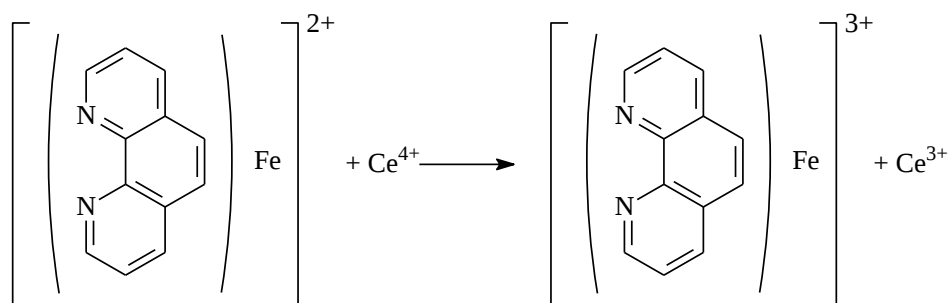


$$f_{\text{ст}} = 1/2$$

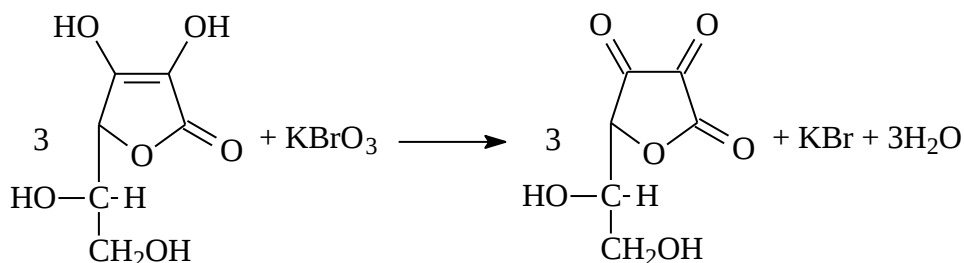
Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл серной кислоты разведенной 16 %, прибавляют 0,05 мл 0,15 % раствора о-фенантролина (ферроина) и титруют 0,1 М раствором церия(IV) сульфата до появления зеленого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора церия(IV) сульфата соответствует 8,806 мг $C_6H_8O_6$.

Индикатор - комплексное соединение железа(II) с о-фенантролином. В точке эквивалентности избыточная капля титранта взаимодействует с индикатором, при этом красная окраска комплекса переходит в голубую, но т.к. титрант имеет желтое окрашивание, происходит наложение цветов и образуется зеленое окрашивание.



2.2.5. Броматометрия (вариант прямого титрования)



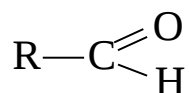
$$f_{\text{ст}} = 3$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, 5 мл 10 % раствора калия бромида, 0,5 мл 0,1 % раствора метилового оранжевого и титруют 0,0167 М раствором калия бромата до обесцвечивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 8,824 мг $C_6H_8O_6$.

3. Альдегидная группа

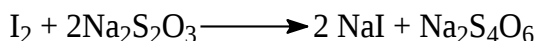
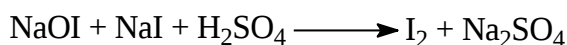
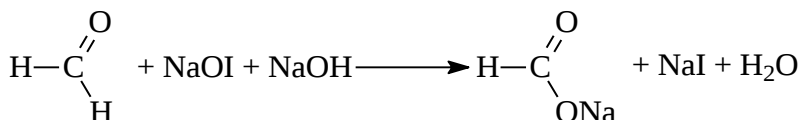
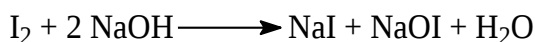


3.1. Методы редоксиметрии: йодометрия, цериметрия и др.

В основе методов лежит окисление альдегидной группы до карбоксильной.

На примере раствора формальдегида
(CH_2O М.м. 30,03)

3.1.1. Йодометрия (вариант обратного титрования, сильно-щелочная среда)



$$f_{\text{ст}} (\text{по } \text{I}_2) = 1$$

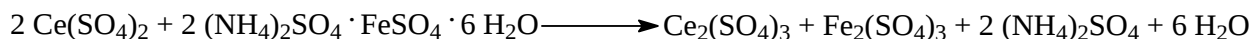
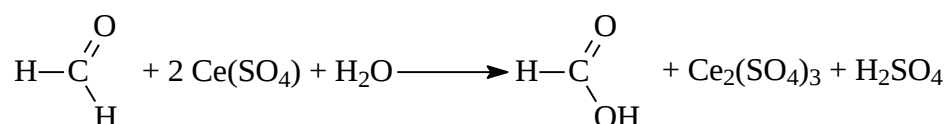
$$f_{\text{ст}} (\text{по } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/2$$

Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем водой до метки и перемешивают. К 5,0 мл полученного раствора в колбе с притертой пробкой прибавляют 20,0 мл 0,05 М раствора йода и 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 минут. Затем прибавляют 11 мл 0,5 М раствора серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до полного обесцвечивания (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 1,501 мг CH_2O .

3.1.2. Цериметрия (вариант обратного титрования)



$$f_{\text{ст}} (\text{по } \text{Ce}(\text{SO}_4)_2) = 1/2$$

$$f_{\text{ст}} (\text{по } (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot \text{FeSO}_4 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}) = 1/2$$

Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем водой до метки и перемешивают. К 5,0 мл полученного раствора в колбе с притертой пробкой прибавляют 30 мл серной кислоты разведенной 16 %, 20,0 мл 0,1 М раствора церия(IV) сульфата, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 минут. Затем прибавляют 1 мл 0,4 % раствора дифениламина и титруют свежеприготовленным 0,1 М раствором соли Мора до перехода окраски из темно-синей в зеленую.

Параллельно проводят контрольный опыт.

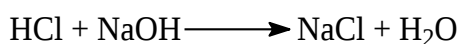
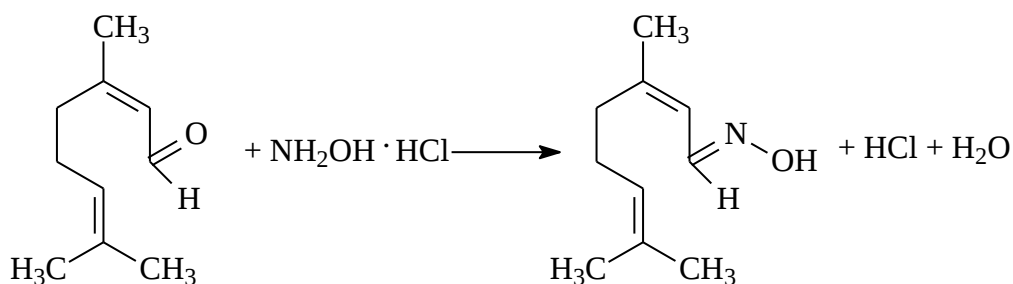
1 мл 0,1 М раствора церия(IV) сульфата соответствует 1,501 мг CH_2O .

3.2. Алкалиметрия (вариант косвенного титрования)

На свойстве альдегидов образовывать с гидроксиламина гидрохлоридом оксима с выделением эквивалентного количества кислоты хлористоводородной основан «**оксимный**» метод.

На примере цитраля

($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ М.м. 152,24)



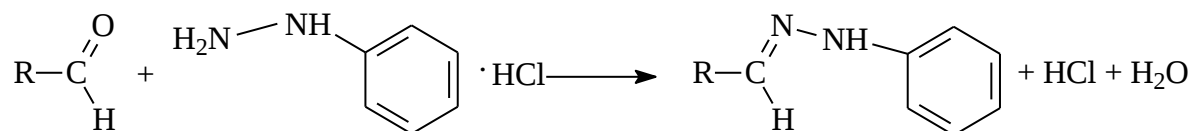
$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл спирта 96 %, прибавляют 10 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида, предварительно нейтрализованного по бромтимоловому синему (0,1 мл 0,1 % раствора) и нагревают на водяной бане при температуре 70-75 °С в течение 20 минут. После охлаждения титруют выделившуюся хлористоводородную кислоту 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода окраски от жёлтой к синей с тем же индикатором.

Параллельно проводят контрольный опыт.

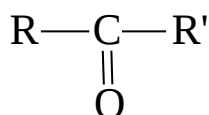
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 15,22 мг $C_{10}H_{16}O$.

Аналогично можно использовать реакции альдегидов с фенилгидразина гидрохлоридом:



Образуются фенилгидразоны и выделяется эквивалентное количество хлористоводородной кислоты, которая титруется щелочью в тех же условиях.

4. Кетонная группа

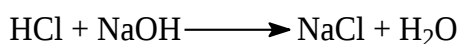
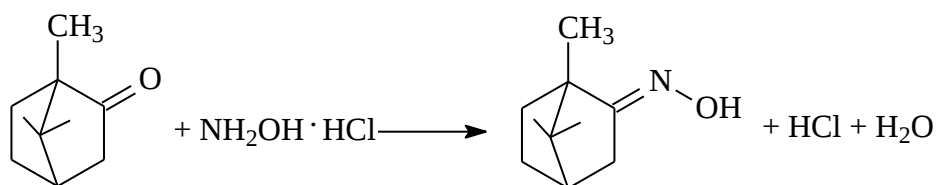


4.1. Алкалиметрия (вариант косвенного титрования)

На свойстве кетонов образовывать с гидроксиламина гидрохлоридом оксим с выделением эквивалентного количества хлористоводородной кислоты основан **«оксимный»** метод.

На примере камфоры

($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ М.м. 152,24)

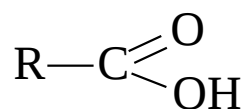


$$f_{\text{ст}} = 1$$

Методику анализа см. на примере **цитраля (3.3)**.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 15,22 мг $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$.

5. Карбоксильная группа

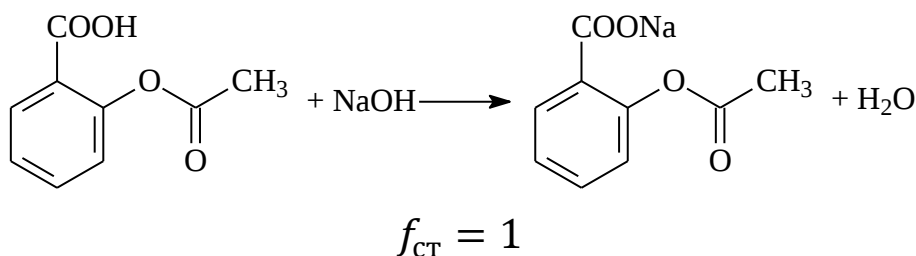


5.1. Алкалиметрия

Карбоксильные группы проявляют сильные кислотные свойства, что дает возможность использовать непосредственное титрование щелочью.

На примере ацетилсалициловой кислоты

($\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ М.м. 180,16)



Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл предварительно нейтрализованного по фенолфталеину (0,3 мл 1 % раствора) и охлажденного до 8-10 °С спирта 96 %. Раствор титруют с тем же индикатором 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$.

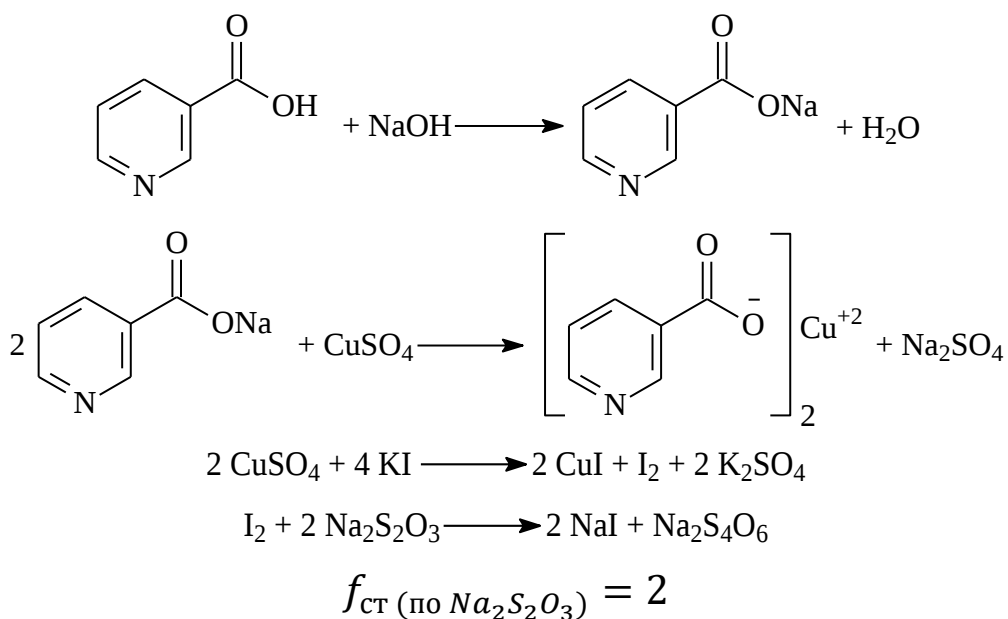
5.2. Методы осаждения: куприметрия, аргентометрия

В основе методов лежит способность карбоксильной группы вступать в реакции солеобразования с солями тяжелых металлов.

5.2.1. Куприметрия с йодометрическим окончанием (вариант обратного титрования)

На примере никотиновой кислоты

($\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ М.м. 123,11)



Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина и 0,1 М раствор натрия гидроксида до появления розового окрашивания, 10,0 мл 5 % раствора меди(II) сульфата и оставляют на 10 минут. После чего доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор фильтруют, отбрасывая первые 25 мл фильтрата. Последующие 50,0 мл фильтрата помещают в коническую колбу с притертой пробкой, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, 2 г калия йодида и оставляют в темном месте на 10 минут. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала).

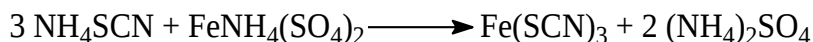
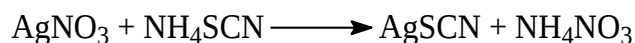
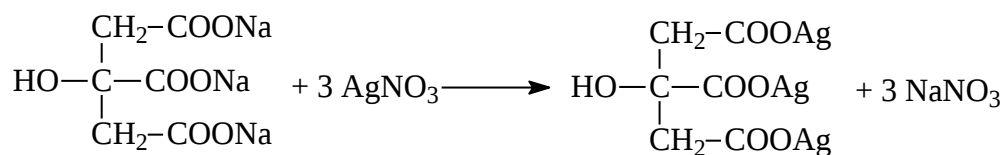
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 24,62 мг $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$.

5.2.2. Аргентометрия (вариант обратного титрования)

На примере натрия цитрата

($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ М.м. 294,10)



$$f_{\text{ст}} = 1/3$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и 4 мл спирта 96 %. Осадку дают отстояться и приливают спирт 96 % до метки. Содержимое мерной колбы тщательно перемешивают и фильтруют. Первые 20 мл отбрасывают, а последующие 50,0 мл фильтрата титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата (индикатор – 2 мл 3 % раствора железоммониевых квасцов).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 8,602 мг $C_6H_5Na_3O_7$ в пересчете на сухое вещество.

6. Соли карбоновых кислот

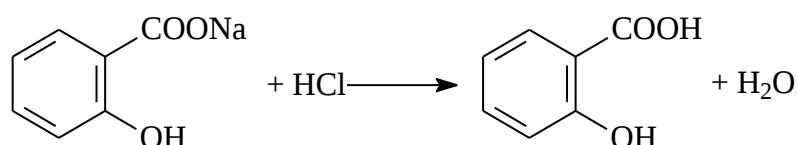
Соли, образованные сильными минеральными основаниями и слабыми органическими кислотами, титруют сильной минеральной кислотой, вытесняя слабые кислоты из их солей.

6.1. Ацидиметрия

Определение проводят в присутствии эфира для извлечения образующейся кислоты и предотвращения ее диссоциации.

На примере натрия салицилата

($C_7H_5NaO_3$ М.м. 160,11)



$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 1,5 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу с притертой пробкой вместимостью 200-250 мл, растворяют в 20 мл воды, прибавляют 45 мл эфира, 0,2 мл смеси 0,1 % раствора метилового оранжевого и 0,15 % раствора метиленового синего (2:1) и титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты до появления сиреневой окраски в водном слое. В конце титрования содержимое колбы хорошо встряхивают.

1 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 80,05 мг $C_7H_5NaO_3$.

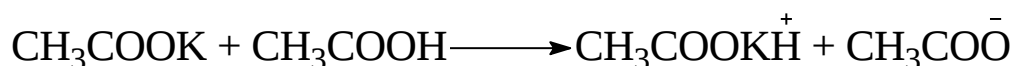
6.2. Ацидиметрия в неводных средах (среда – протогенный растворитель)

На примере калия ацетата

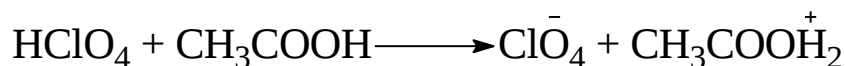
(C₂H₃KO₂ М.м. 98,15)

В основе определения лежат следующие процессы (стадии):

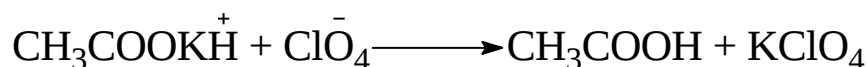
I. Растворение определяемого вещества и его ионизация (протонирование)



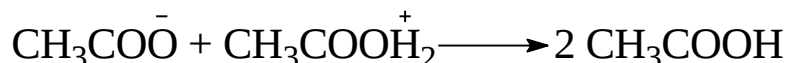
II. Растворение титранта и его ионизация



III. Солеобразование (реакция титрования)



IV. Регенерация растворителя



$$f_{\text{ст}} = 1$$

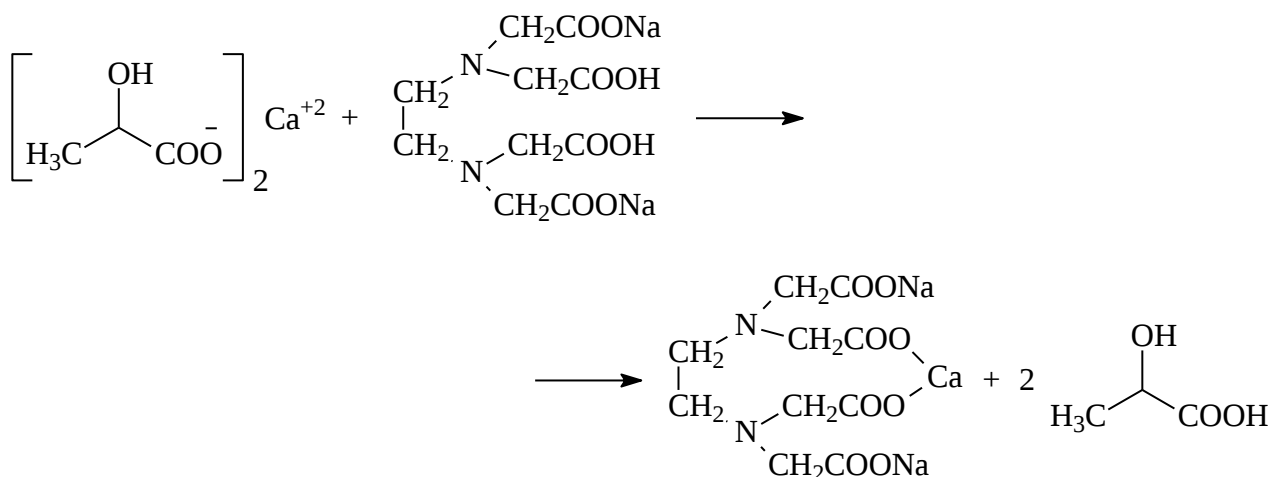
Около 0,1 г (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы, растворяют в 10 мл уксусной кислоты ледяной, при необходимости подогревают, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до изменения окраски на зеленовато-желтую, используя в качестве индикатора 0,1 мл 1 % раствора кристаллического фиолетового.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 9,815 мг C₂H₃KO₂.

6.3. Комплексонометрия (для солей, образованных двух-, трехвалентными металлами – Ca^{+2} , Mg^{+2} , Zn^{+2} , Al^{+3} , Bi^{+3})

На примере кальция глюконата

($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$ М.м. 448,4)



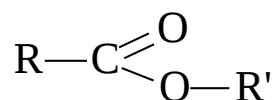
$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в 20 мл воды. После охлаждения прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до появления сине-фиолетового окрашивания (индикатор – 0,5 мл 1% раствора кислотного хромового темно-синего).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 22,42 мг $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

7. Сложноэфирная группа

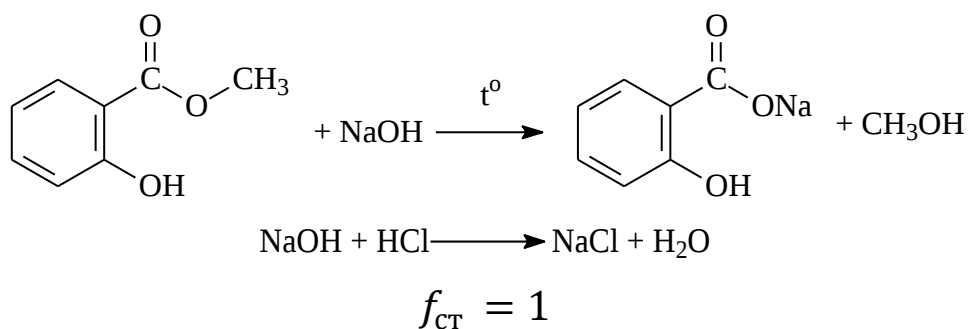


7.1. Алкалиметрия (вариант обратного титрования)

Метод основан на щелочном гидролизе с избытком титрованного раствора натрия гидроксида, который далее оттитровывают кислотой.

На примере метилсалицилата

($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$ М.м. 152,15)

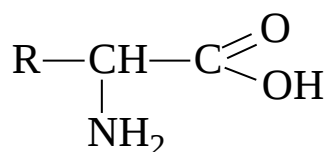


Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 25,0 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида и взбалтывают до полного растворения. Колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают на кипящей водяной бане в течение 10-15 минут. Раствор охлаждают и избыток щелочи оттитровывают 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 76,07 мг $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$.

8. α-Аминокарбоновая кислота



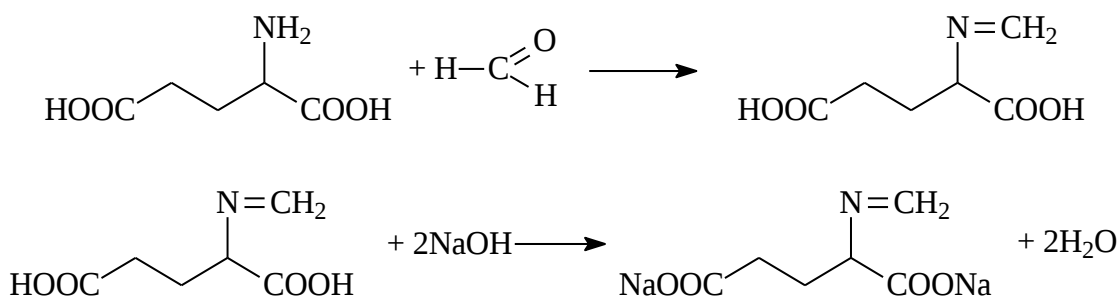
8.1. Алкалиметрия («формольное» титрование, метод Серенсена)

Аминокислоты являются амфотерными соединениями и в водных растворах образуют внутренние соли. Для связывания аминогруппы добавляют раствор формальдегида, образуется устойчивое метиленовое производное (азометин), усиливаются кислотные свойства аминокислоты.

На примере глутаминовой кислоты

(C₅H₉NO₄ М.м. 147,13)

титруют как двухосновную кислоту



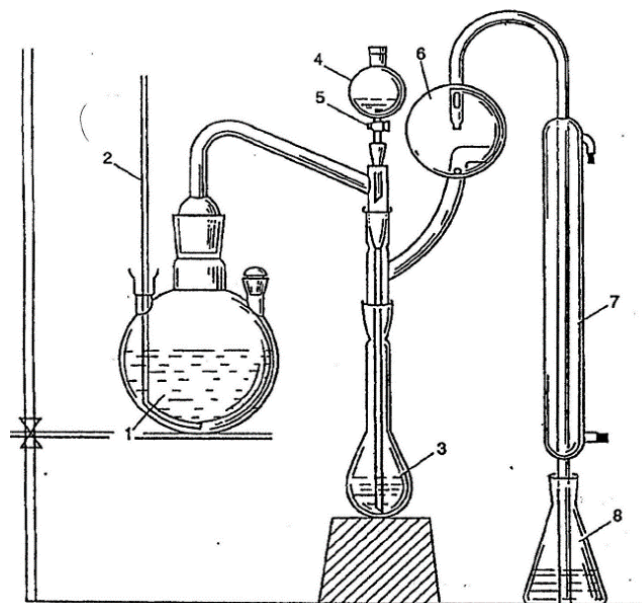
$$f_{\text{ст}} = 1/2$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл воды, прибавляют 5 мл предварительно нейтрализованного по фенолфталеину (0,1 мл 1 % раствора) раствора формальдегида, перемешивают и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида от бесцветной к розовой окраске (индикатор тот же).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 7,356 мг C₅H₉NO₄.

8.2. Метод Кьельдаля – определение органически связанного азота



Прибор для определения азота в органических соединениях.

1 – парообразователь;

2 – предохранительная трубка;

3 – реакционная колба из термостойкого стекла с длинным горлом (колба Кьельдаля). При проведении анализа ее устанавливают наклонно, под углом 45° ;

4 – воронка для ввода щелочи с зажимом или краном – 5;

6 – брызгоуловитель;

7 – холодильник;

8 – приемник.

Метод основан на минерализации лекарственного средства под воздействием серной кислоты концентрированной при нагревании в присутствии катализаторов. В качестве катализаторов возможно использование калия сульфата, меди сульфата и/или селена и/или титана диоксида. При этом азот превращается в аммония гидросульфат. При прибавлении натрия гидроксида выделяется аммиак, который перегоняют с паром в приемник, содержащий кислоту для его поглощения (борную – в методе прямого титрования).

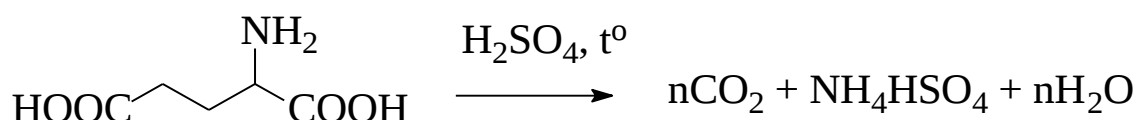
Поглощенный аммиак титруют раствором хлористоводородной кислоты.

На примере глутаминовой кислоты

($C_5H_9NO_4$ М.м. 147,13)

В основе определения лежат следующие процессы (стадии):

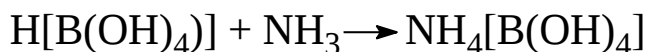
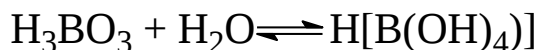
1. Минерализация серной кислотой концентрированной:



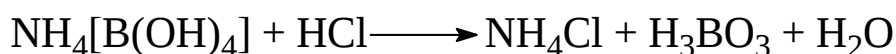
2. Разложение аммония гидросульфата щёлочью до аммиака и отгонка его в приёмник:



3. Взаимодействие аммиака в приёмнике с борной кислотой с образование аммония тетрагидроксбората:



4. Титрование аммония тетрагидроксбората 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты:



$$f_{\text{ст}} = 1$$

Для метода: $f_{\text{ст. вещества}} = 1/n$ (где n – количество атомов азота в молекуле вещества).

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу Кьельдаля, добавляют 7 мл серной кислоты концентрированной и (для увеличения температуры кипения) 1 г смеси калия сульфата и меди сульфата (10:1). Смесь кипятят до тех пор, пока раствор не станет светло-зеленым. После этого продолжают сжигание (минерализацию)

в течение 30 минут. Образуются неорганические соединения: вода, углерода диоксид и аммония гидросульфат.

После этого к охлажденной смеси добавляют 20 мл воды, подсоединяют колбу к парообразователю, добавляют избыток 30 % раствора натрия гидроксида (для нейтрализации серной кислоты) и пропускают пар. Азот органического соединения после минерализации его серной кислотой переходит в аммония гидросульфат, а после реакции со щелочью в аммиак, который отгоняют с водяным паром в приемник с раствором борной кислоты. Смесь после полного окончания перегонки титруется 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты. Индикатор – 0,3 мл смеси 0,1 % раствора метилового оранжевого и 0,15 % раствора метиленового синего 2:1.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 14,71 мг $C_5H_9NO_4$.

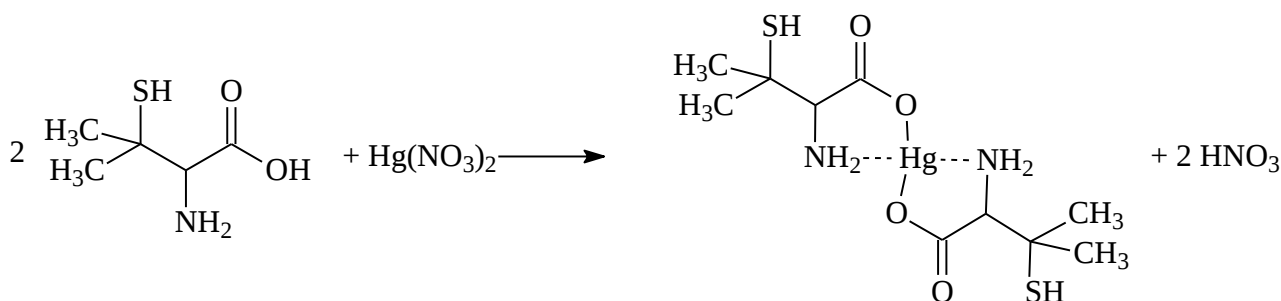
8.3. Методы осаждения: меркуриметрия, куприметрия

В основе методов лежит реакция образования хелатных комплексов с солями тяжелых металлов.

8.3.1. Меркуриметрия (вариант прямого титрования)

На примере пеницилламина (купренила)

($C_5H_{11}NO_2S$ М.м. 149,21)



$$f_{\text{ст}} = 2$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды, добавляют 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 0,2 мл

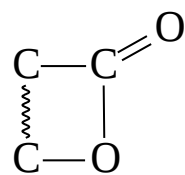
0,02 % раствора дитизона и титруют 0,02 М раствором ртути(II) нитрата.

1 мл 0,02 М раствора ртути(II) нитрата соответствует 5,968 мг $C_5H_{11}NO_2S$.

8.3.2. Куприметрия

Используется реакция с ионами меди(II), сопровождающаяся образованием хелатных комплексов (аналогично п. 8.3.1.). 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.

9. Лактонная группа

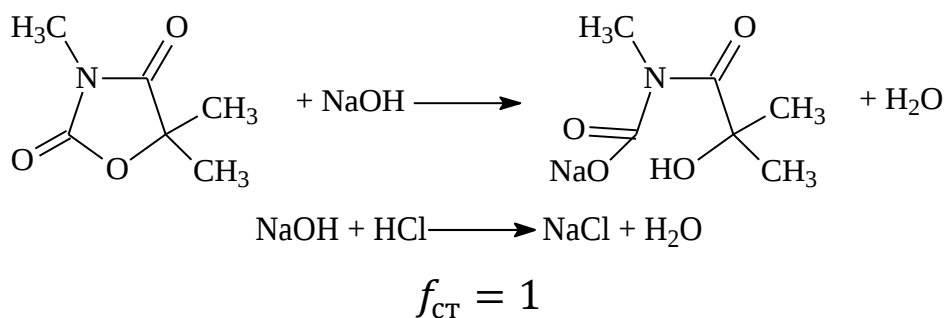


9.1. Алкалиметрия (вариант обратного титрования)

Метод основан на щелочном гидролизе в присутствии избытка титрованного раствора натрия гидроксида, остаток которого далее оттитровывают кислотой.

На примере триметадиона (триметина)

($C_6H_9NO_3$ М.м. 143,14)

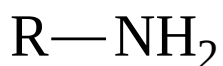


Около 1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл предварительно нейтрализованного по фенолфталеину (0,05 мл 1 % раствора) спирта 96 %, прибавляют 25,0 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида, перемешивают и через 15 минут титруют 0,5 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,2 мл 0,05 % раствора тимолового синего).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида соответствует 71,57 мг $C_6H_9NO_3$.

10. Аминогруппа алифатическая первичная

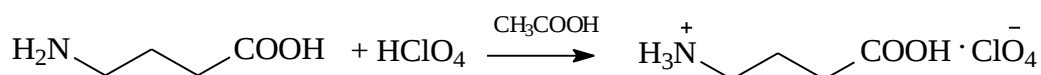


10.1. Ацидиметрия в неводных средах (среда – протогенный растворитель)

Метод основан на способности аминогруппы алифатической первичной проявлять слабые основные свойства. В ходе титрования происходит солеобразование с кислотой (титрантом) в среде протогенного растворителя, усиливающего основные свойства анализируемого вещества. (Роль растворителя см. на примере калия ацетата 6.2.)

На примере гамма-аминомасляной кислоты (аминалона)

($C_4H_9NO_2$ М.м. 103,12)



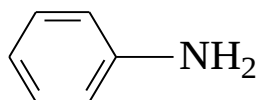
$$f_{ст} = 1$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют 20 мл уксусной кислоты ледяной, при необходимости подогревают, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до изменения окраски на зеленовато-синюю, используя в качестве индикатора 0,3 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 10,31 мг $C_4H_9NO_2$.

10.2. Метод Кьельдаля – определение органически связанного азота (см. 8.2.)

11. Аминогруппа ароматическая первичная

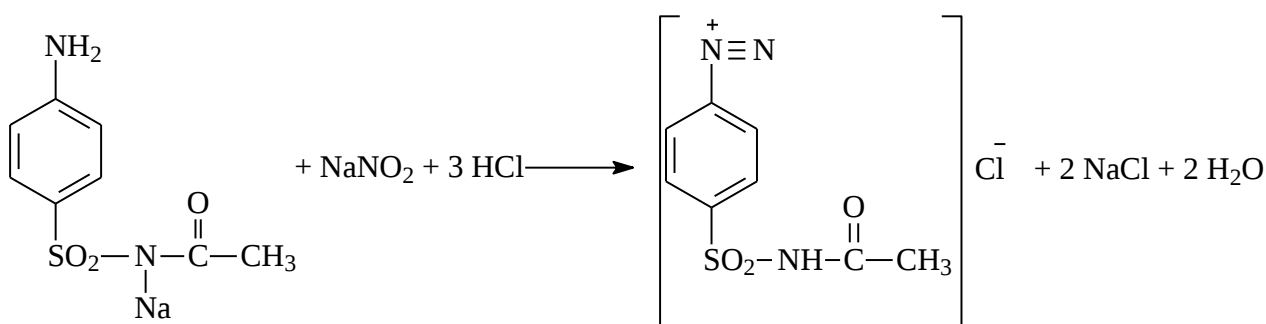


11.1. Нитритометрия

В основе метода лежит реакция диазотирования.

На примере сульфацетамида (сульфацил-натрия)

($C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$ М.м. 254,24)



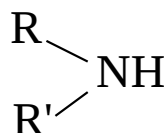
$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 10 мл воды и 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. Прибавляют воду до общего объема 80 мл, 1 г калия бромида и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором натрия нитрита. В начале титрования прибавляют раствор титранта со скоростью 2 мл/мин, а в конце (за 0,5 мл до эквивалентного количества) — 0,05 мл/мин. В случае использования внутренних индикаторов применяют 0,2 мл 0,1 % раствор нейтрального красного.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 25,42 мг $C_8H_9N_2NaO_3S$ в пересчете на безводное вещество.

11.2. Метод Кьельдаля — определение органически связанного азота (см. 8.2.)

12. Аминогруппа вторичная

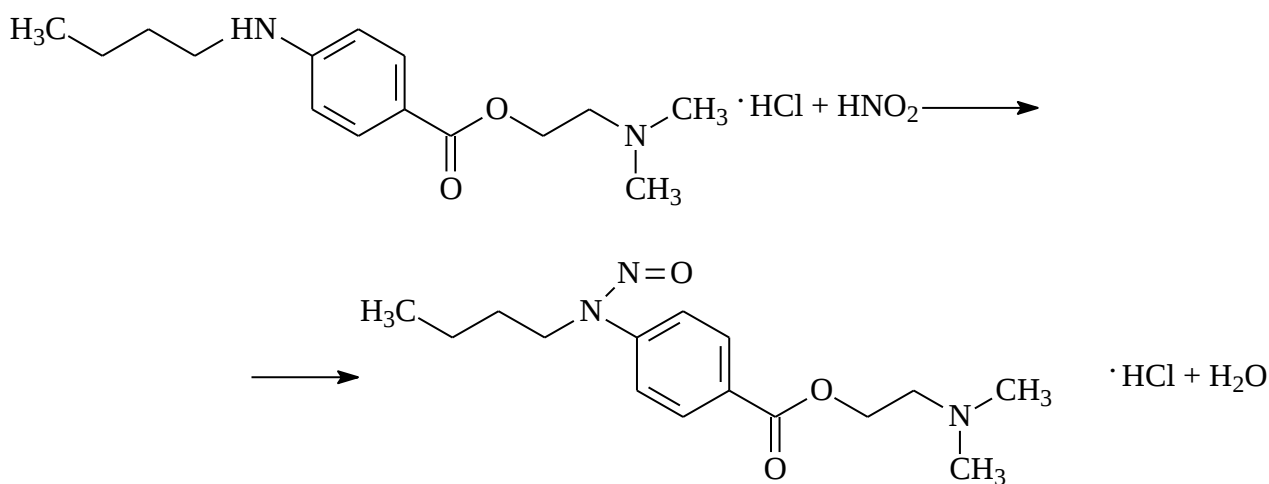
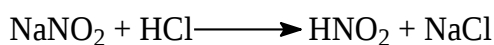


12.1. Нитритометрия

В основе метода лежит реакция нитрозирования.

На примере тетракаина гидрохлорида (дикаина)

($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ М.м. 300,82)



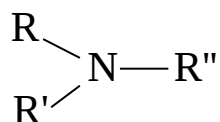
$$f_{\text{CT}} = 1$$

Методику анализа см. на примере сульфацил-натрия (11.1.).

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 30,08 мг $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$.

12.2. Метод Кьельдаля – определение органически связанного азота (см. 8.2.)

13. Третичный атом азота



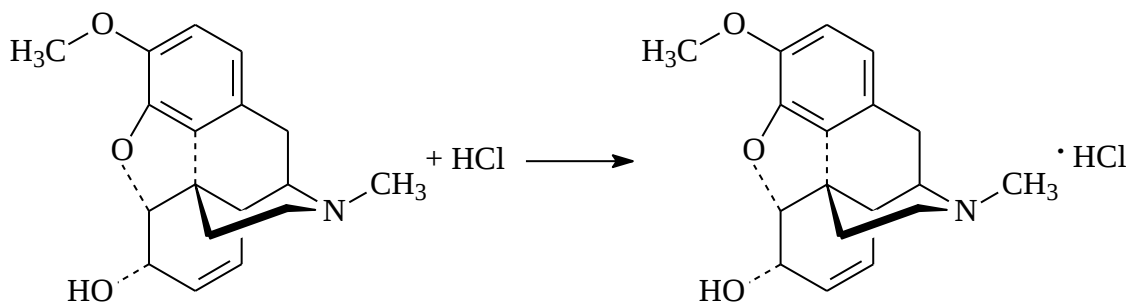
Присутствие третичного атома азота в молекуле обеспечивает наличие основных свойств.

13.1. Ацидиметрия.

На примере кодеина

($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ М.м. 317,38)

Прямому ацидиметрическому определению подвергаются основания с константой диссоциации больше 10^{-8} . Константа диссоциации основания кодеина $9 \cdot 10^{-7}$, что дает возможность титровать его в водно-спиртовом растворе (в отличие от других азотистых оснований).



$$f_{\text{ст}} = 1$$

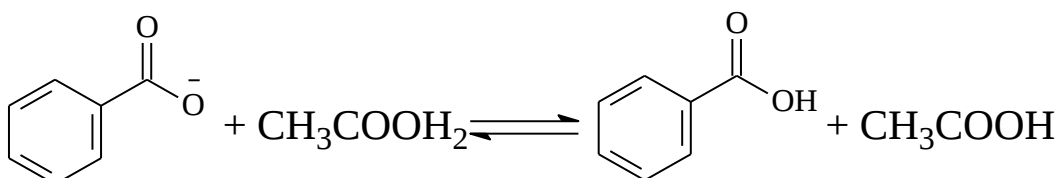
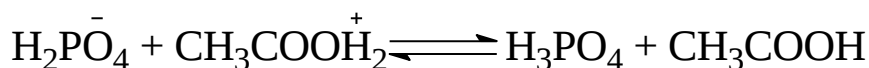
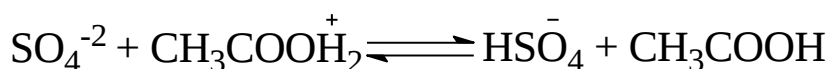
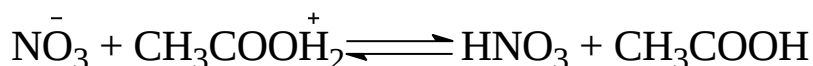
Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют при слабом нагревании в 2 мл спирта 96 %, предварительно нейтрализованного по метиловому красному (0,1 мл 0,1 % раствора), прибавляют 20 мл воды и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до розового окрашивания (индикатор – тот же).

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 29,94 мг $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ в пересчете на сухое вещество)

13.2. Ацидиметрия в неводных средах (среда – протогенный растворитель)

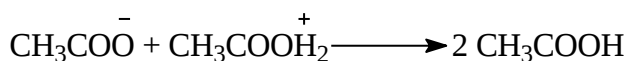
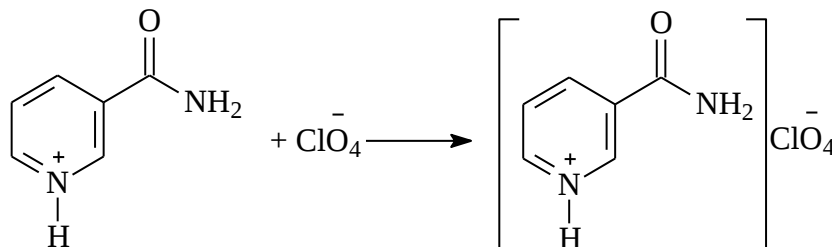
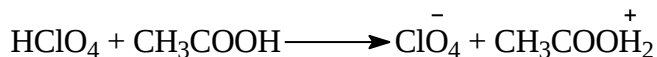
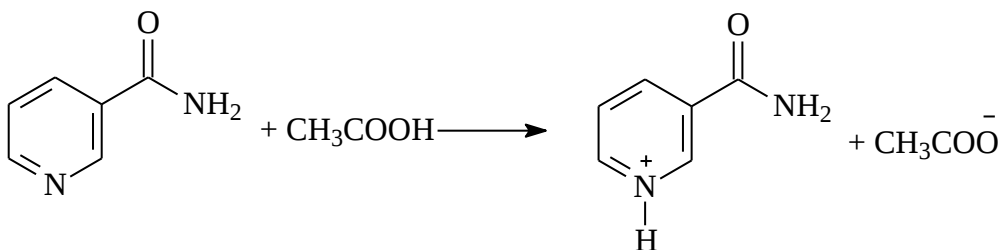
Метод основан на солеобразовании слабого основания с кислотой (титрантом) в среде протонного растворителя, усиливающего основные свойства анализируемого вещества.

Соли слабых оснований (**нитраты, сульфаты, фосфаты, бензоаты**) титруют в уксусной кислоте ледяной раствором хлорной кислоты, поскольку нитрат-, сульфат-, дигидрофосфат-, бензоат-ионы ведут себя как основания по отношению к иону ацетония и могут принимать протоны.



13.2.1. На примере никотинамида

($\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ М.м. 122,12)



$$f_{\text{CT}} = 1$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной, при необходимости подогревают, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до изменения окраски на зеленовато-синюю, используя в качестве индикатора 0,3 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового.

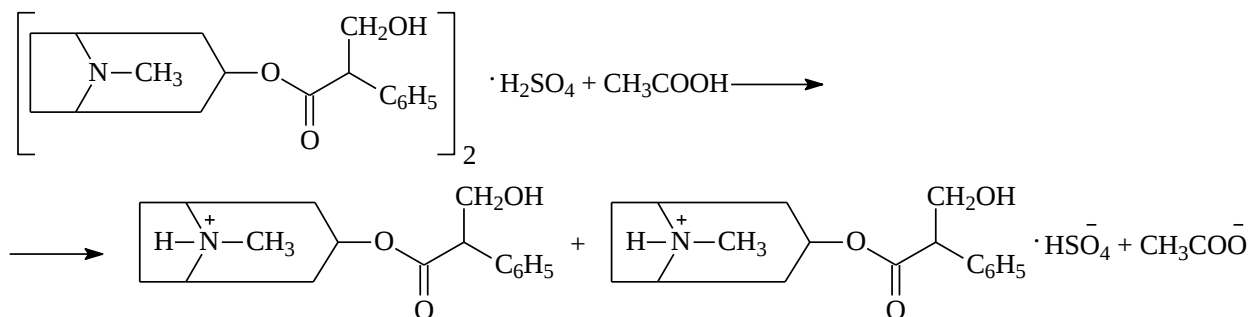
1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 12,21 мг $C_6H_6N_2O$.

13.2.2. На примере атропина сульфата

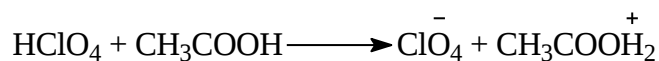
$((C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O \text{ М.м. } 694,8)$

Особенностью определения солей серной кислоты является образование в процессе титрования двух солей – перхлората и гидросульфата.

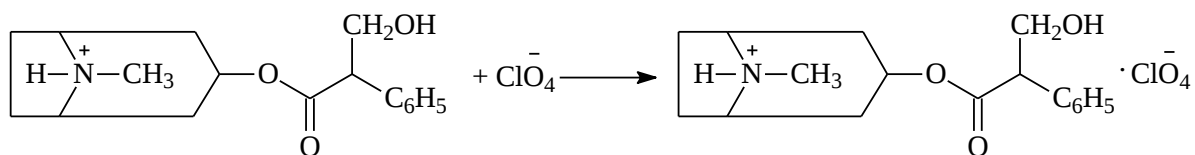
I. Растворение определяемого вещества и его ионизация (протонирование)



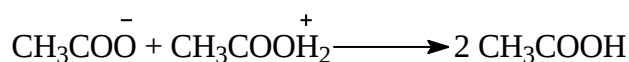
II. Растворение титранта и его ионизация



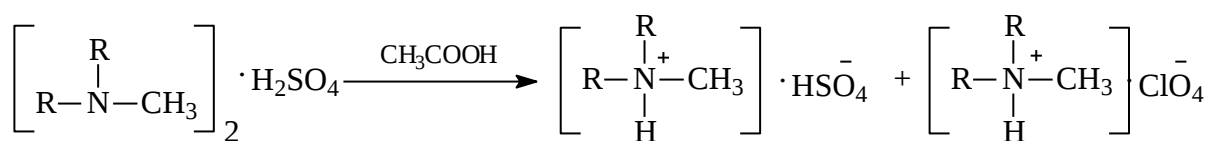
III. Солеобразование (реакция титрования)



IV. Регенерация растворителя



Суммарно:



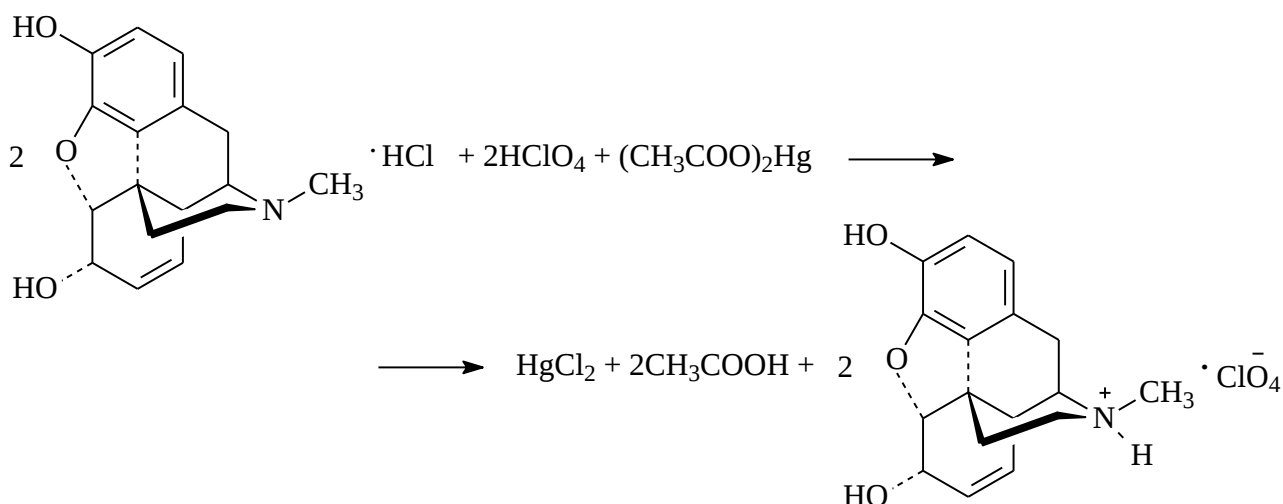
$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,7 г (точная навеска) субстанции растворяют 10 мл уксусной кислоты ледяной при слабом нагревании на водяной бане. К охлажденному раствору прибавляют 0,2 мл 0,1 % раствора кристаллического фиолетового и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до ясно-зеленого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 67,68 мг $(\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ в пересчете на безводное вещество.

13.2.3. На примере морфина гидрохлорида ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ М.м. 375,84)

Соли галогеноводородных кислот аминов определяют в присутствии уксусного ангидрида или ртути(II) ацетата для связывания галогенид-ионов в труднодиссоциируемое соединение.



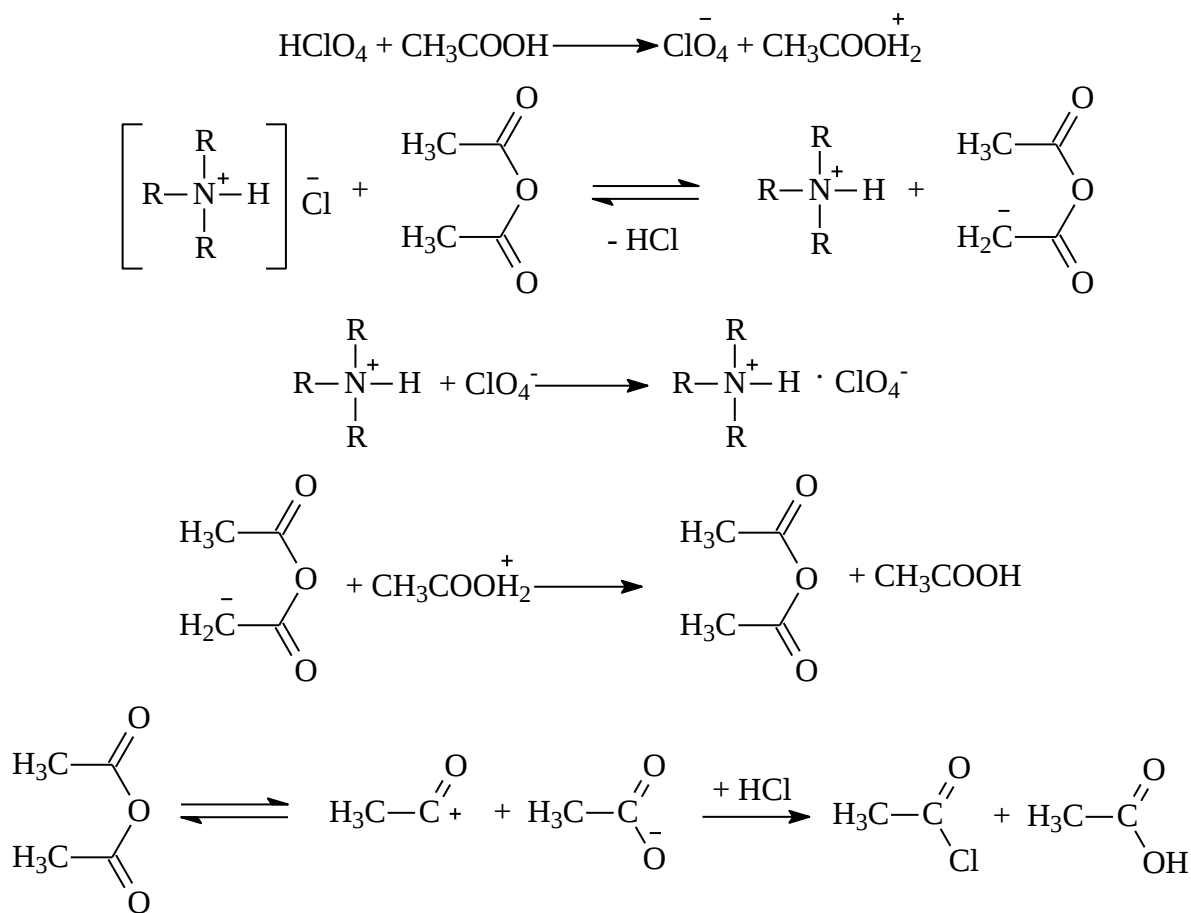
$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл 5 % раствора ртути(II) ацетата, предварительно нейтрализованного 0,1 М

раствором хлорной кислоты по кристаллическому фиолетовому (0,2 мл 0,1 % раствора), прибавляют 10 мл уксусной кислоты ледяной и титруют с тем же индикатором 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода фиолетовой окраски в зеленую.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 32,18 мг $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

При титровании в среде уксусного ангидрида гидрогалогенидов не требуется прибавления ртути(II) ацетата. Азотсодержащие слабые основания протонируются растворителем, в то время как уксусный ангидрид превращается в анион, который взаимодействует с ионом ацетония.

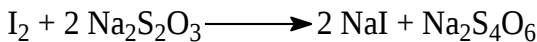


13.3. Йодометрия (вариант обратного титрования)

В основе метода лежит реакция комплексообразования – образование периодидов аминов с раствором йода в кислой среде (см. приложение).

На примере кофеина

($C_8H_{10}N_4O_2$ М.м. 194,19)



Для метода: $f_{\text{ст. вещества (по } I_2)} = 1/n$, $f_{\text{ст. вещества (по$

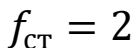
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 4,855 мг $C_8H_{10}N_4O_2$ в

13.4. Комплексонометрия (после реакции с реактивом Марме, вариант обратного титрования)

В основе метода лежит реакция комплексообразования с реактивом Марме (раствор кадмия йодида в растворе калия йодида), избыток которого титруют натрием эдетатом.

На примере хинина гидрохлорида
($C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ М.м. 396,92)



Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора натрия эдетата соответствует 7,218 мг $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ в пересчете на сухое вещество.

46

14. Соли органических оснований

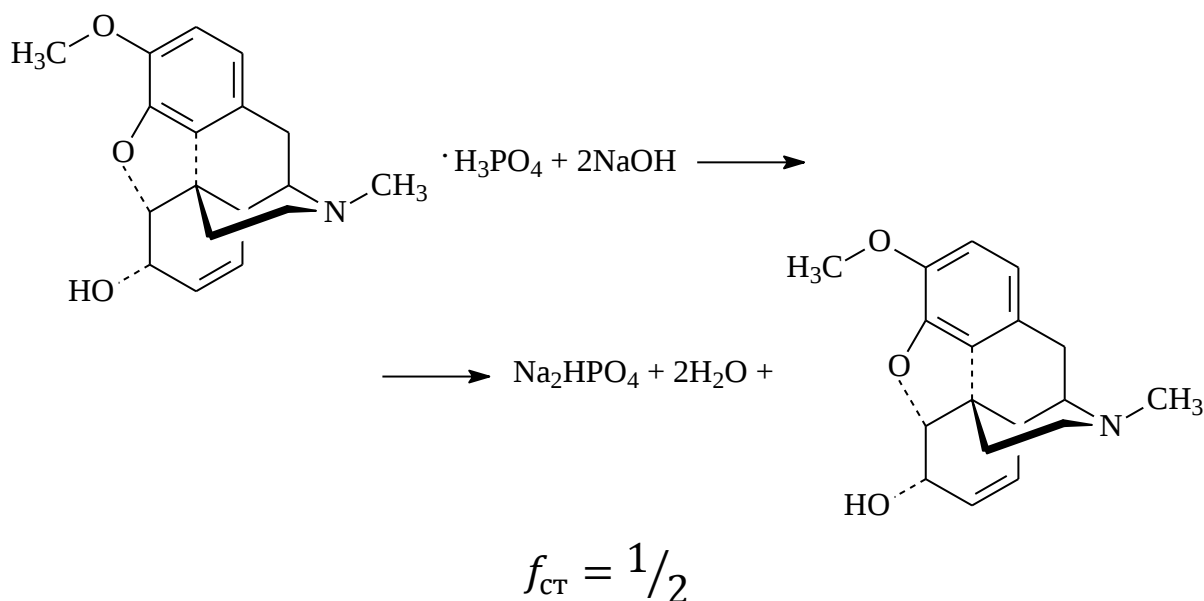
Кроме вышеперечисленных методов для третичного атома азота (см. 13.2, 13.3, 13.4) применяют методы, основанные на определении кислот, связанных с основаниями.

14.1. Алкалиметрия

Метод основан на вытеснении слабого основания из его соли. Титруют в присутствии органического растворителя, который добавляют для извлечения выделяющегося основания.

14.1.1. На примере кодеина фосфата

($C_{18}H_{21}NO \cdot H_3PO_4 \cdot 1/2H_2O$ М.м. 406,5)

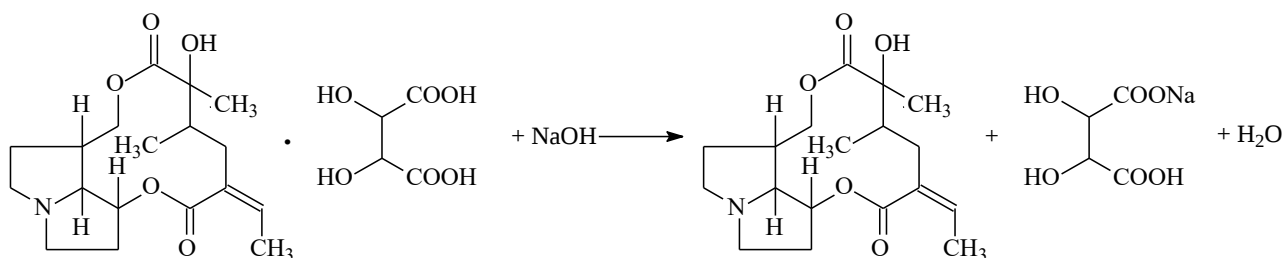


Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл воды, прибавляют 5 мл спирто-хлороформной смеси (1:2) и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида при сильном перемешивании до появления розовой окраски водного слоя (индикатор – 0,05 мл 1% раствора фенолфталеина).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 21,21 мг $C_{18}H_{21}NO \cdot H_3PO_4$ в пересчете на сухое вещество.

14.1.2. На примере платифиллина гидротартрата

($C_{18}H_{27}NO_5 \cdot C_4H_6O_6$ М.м. 487,5)

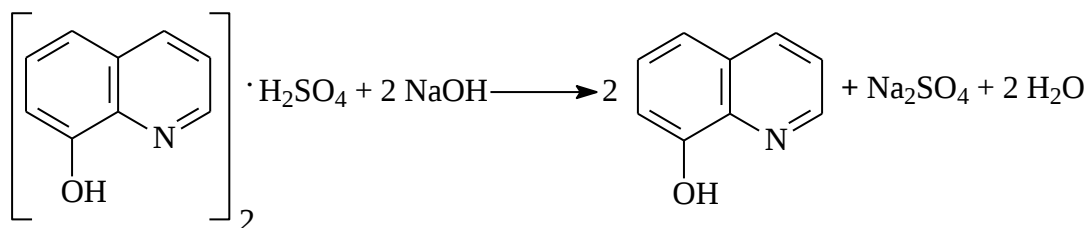


Методику анализа см. на примере **кодеина фосфата (14.1.1.)**.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 48,75 мг $C_{18}H_{27}NO_5 \cdot C_4H_6O_6$.

14.1.3. На примере хинозола

($(C_9H_7NO)_2 \cdot H_2SO_4$ М.м. 388,40)

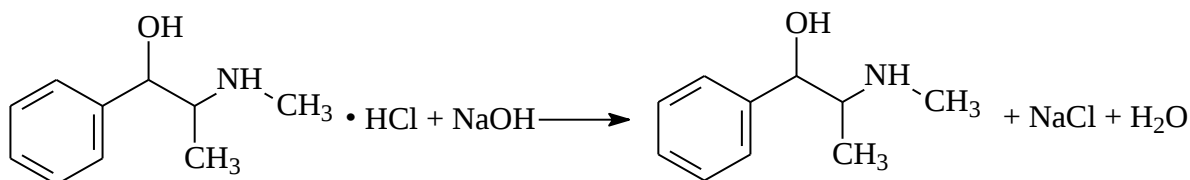


Методику анализа см. на примере **кодеина фосфата (14.1.1.)**.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 19,42 мг $(C_9H_7NO)_2 \cdot H_2SO_4$.

14.1.4. На примере эфедрина гидрохлорида

($C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ М.м. 201,69)



Методику анализа см. на примере **кодеина фосфата (14.1.1.)**.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,17 мг $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$.

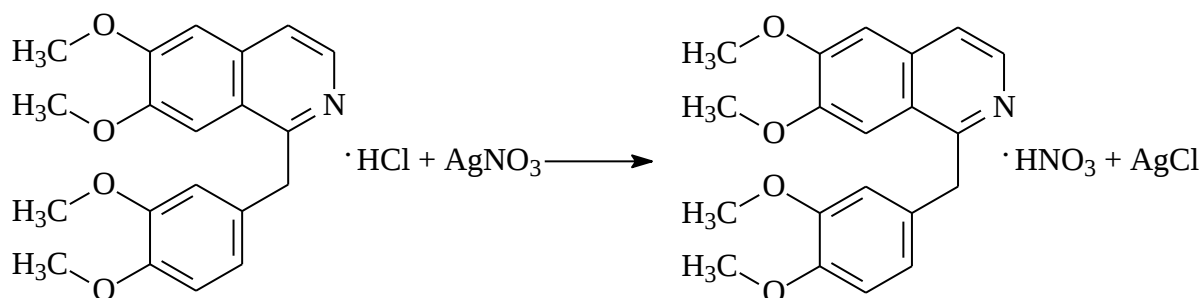
14.2. Определение по хлорид-иону

Связанную с основаниями хлористоводородную кислоту можно определить по хлорид-иону.

На примере папаверина гидрохлорида

($C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ М.м. 375,85)

14.2.1. Аргентометрия (метод Фаянса)

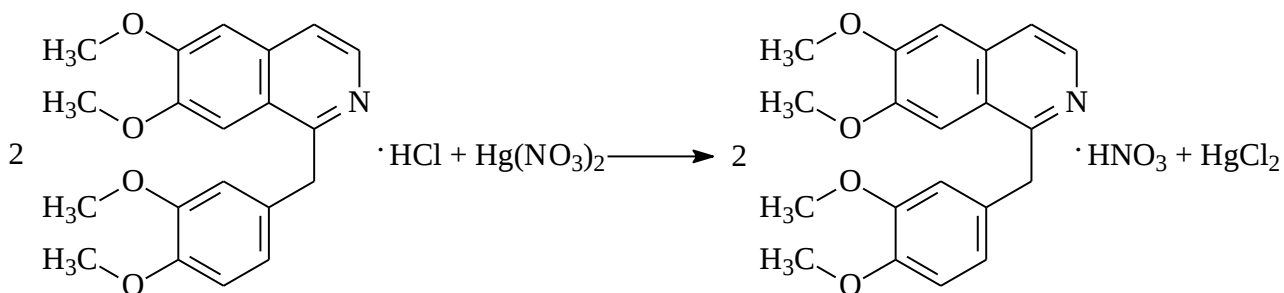


$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10-15 мл воды, прибавляют 0,1-0,2 мл 0,1 % раствора бромфенолового синего и по каплям уксусную кислоту разведенную 30 % до появления зеленовато-желтого окрашивания. После чего титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до появления сине-фиолетовой окраски осадка.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 37,59 мг $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$.

14.2.2. Меркуриметрия

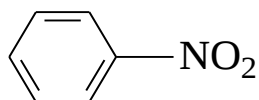


$$f_{\text{ст}} = 2$$

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10-15 мл воды, прибавляют 0,1-0,2 мл 1 % раствора дифенилкарбазона, 1-2 капли азотной кислоты разведенной 16 % и титруют 0,05 М раствором ртути (II) нитрата до появления фиолетовой окраски.

1 мл 0,05 М раствора ртути(II) нитрата соответствует 37,59 мг $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$.

15. Нитрогруппа ароматическая

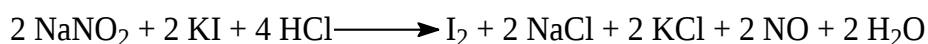
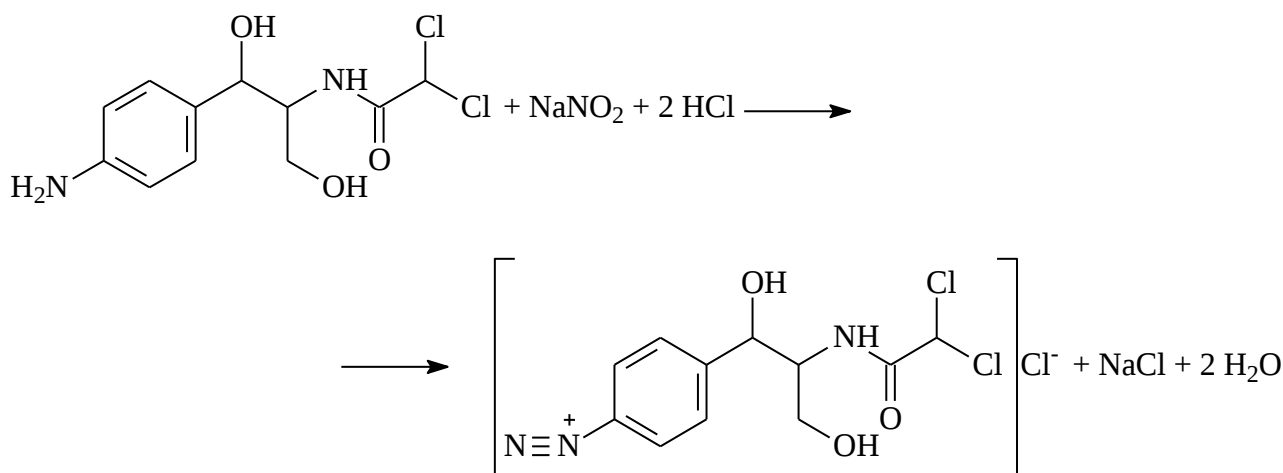
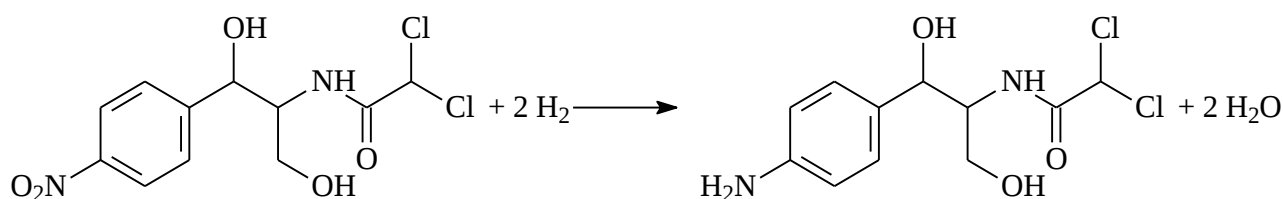
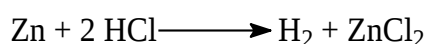


15.1. Нитритометрия (после предварительного восстановления)

В основе метода лежит реакция диазотирования.

На примере **хлорамфеникола (левомицетина)**

($C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ М.м. 323,13)



$$f_{ст} = 1$$

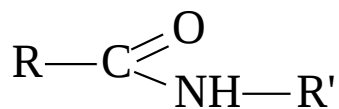
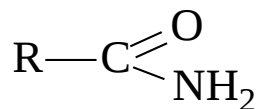
Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 200-250 мл, прибавляют 20 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и осторожно (небольшими порциями) 5 г цинковой пыли. Затем прибавляют еще 10 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, обмывая стенки колбы, и после полного растворения цинковой пыли (можно

подогреть), раствор количественно переносят в стакан для диазотирования, охлаждаемый льдом; прибавляют 3 г калия бромида и медленно титруют 0,1 М раствором натрия нитрита. Титрование считают законченным, когда капля жидкости, взятая через 3 минуты после прибавления раствора натрия нитрита, будет вызывать немедленное посинение йодкрахмальной бумаги.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 32,31 мг $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$.

15.2. Метод Кьельдаля – определение органически связанного азота после предварительного восстановления (см. 8.2.)

16. Амидная группа и замещенная амидная (имидная) группа

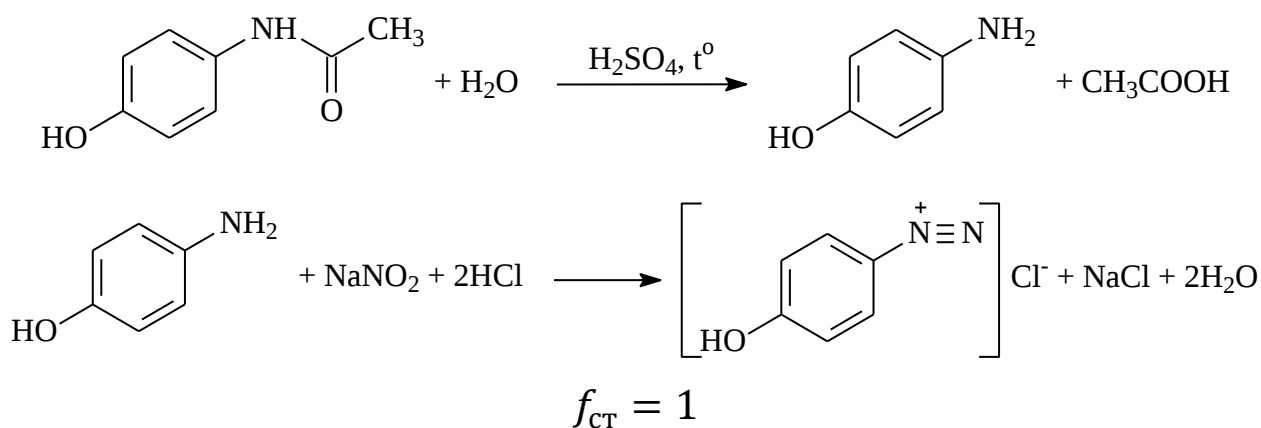


16.1 Нитритометрия (после предварительного гидролиза)

В основе метода лежит реакция диазотирования.

На примере парацетамола

($\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ М.м. 151,16)



Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, приливают 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % 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 медленно титруют 0,1 М раствором натрия нитрита. Конец титрования устанавливают потенциометрически или по йодкрахмальной бумаге. Выдержка 3 минуты.

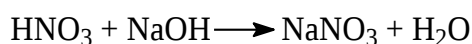
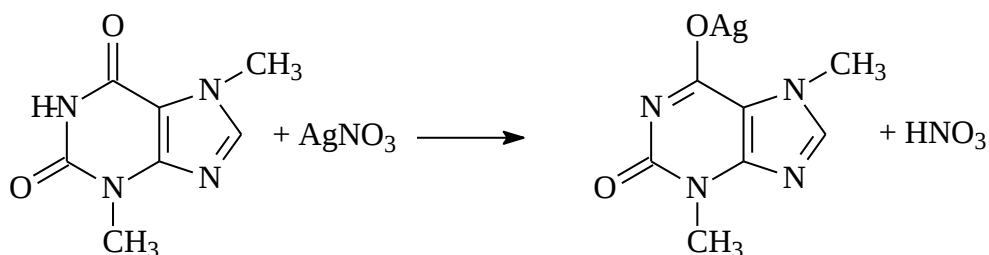
1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 15,12 мг $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$.

16.2. Алкалиметрия (вариант косвенного титрования)

Метод основан на свойстве имидной группы образовывать трудно растворимые соли с солями тяжелых металлов, что сопровождается выделением эквивалентного количества кислоты, которую определяют алкалиметрически.

На примере теобромина

($C_7H_8N_4O_2$ · М.м. 180,17)



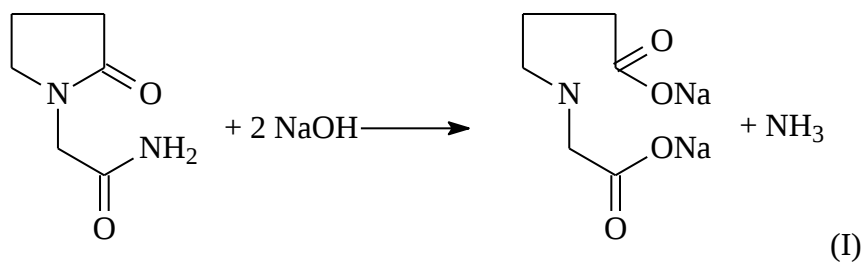
$$f_{ст} = 1$$

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, приливают 100 мл кипящей воды и кипятят до полного растворения препарата. К горячему раствору прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, перемешивают, охлаждают, прибавляют 1 мл 0,04 % раствора фенолового красного и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг $C_7H_8N_4O_2$.

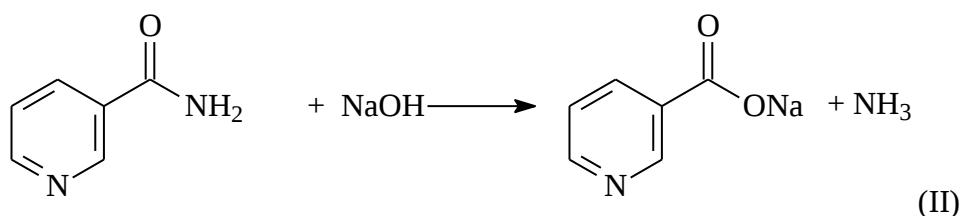
16.3. Метод Кьельдаля (видоизмененный) – определение органически связанного азота

В видоизмененном методе Кьельдаля не проводят полной минерализации исследуемого вещества, его гидролизуют раствором щелочи при нагревании. Летучий амин (в т. ч. аммиак) улавливают в раствор борной кислоты и далее поступают как в классическом методе Кьельдаля. Так проводят количественное определение пирацетама (I), никотинамида (II):



Расход времени в этом случае значительно сокращается, но по этому варианту возможно количественное определение ограниченного количества лекарственных веществ, тогда как классический вариант является универсальным для всех органических соединений.

На примере никотинамида
($\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ М.м. 122,12)



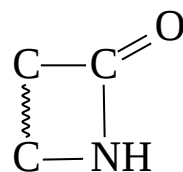
$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 75 мл воды в колбе Кьельдаля вместимостью 250 мл. Колбу присоединяют к прибору для отгонки аммиака, добавляют 15 мл 30 % раствора натрия гидроксида, пропускают пар из парообразователя и отгоняют аммиак в приемник, куда предварительно наливают 15 мл 4 % раствора борной кислоты и 0,3 мл смеси 0,1 % раствора метилового оранжевого и 0,15 % раствора метиленового синего (2:1). Собирают 200 мл отгона и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 12,21 мг $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$.

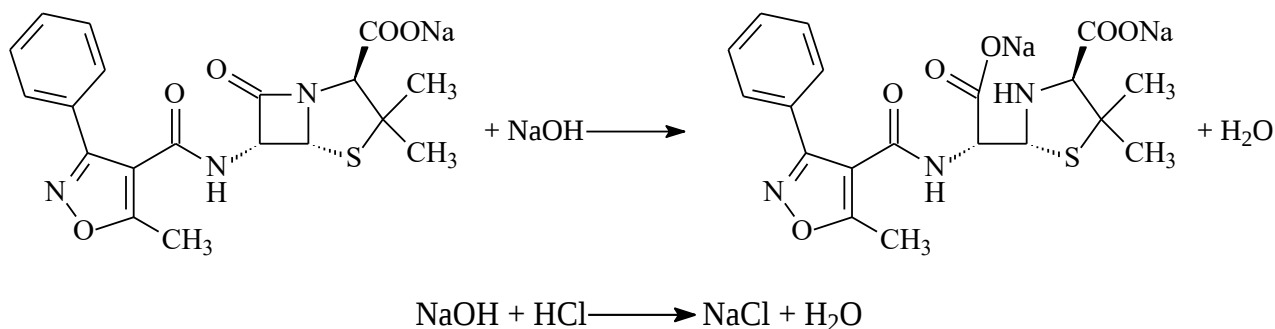
17. Лактамная группа



17.1. Ацидиметрия (вариант обратного титрования – после предварительного щелочного гидролиза)

На примере оксациллина натриевой соли

($C_{19}H_{18}N_3NaO_5S \cdot H_2O$ М.м. 441,4)



$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды. После растворения навески раствор нейтрализуют 0,01 М раствором натрия гидроксида (индикатор – 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина) до розового окрашивания. Добавляют 50,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и нагревают раствор на кипящей водяной бане в течение 20 минут. Затем раствор охлаждают, предохраняя его от поглощения углерода диоксида из воздуха (натронной известью) и избыток натрия гидроксида оттитровывают 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

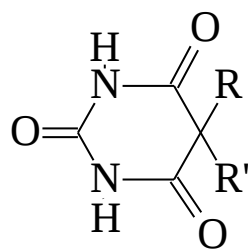
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 44,14 мг $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S$ в пересчете на сухое вещество.

17.2. Алкалиметрия (вариант косвенного титрования, см. 16.2)

17.3. Метод Кьельдаля (видоизмененный) – определение органически связанного азота (см. 16.3)

18. Циклические уреиды



18.1. Алкалиметрия

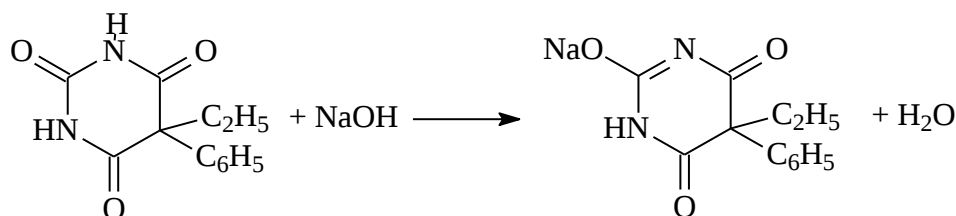
Методы основаны на способности имидной группы проявлять слабовыраженные кислотные свойства.

18.1.1. Алкалиметрия

В ходе титрования происходит солеобразование со щелочью (титрантом) в среде спирта или ацетона, препятствующих гидролизу образующейся соли.

На примере фенобарбитала

($C_{12}H_{12}N_2O_3$ М.м. 232,24)



$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл спирта 96 %, предварительно нейтрализованного по тимолфталейну (0,4 мл 0,1 % раствора) и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления голубого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23,22 мг $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

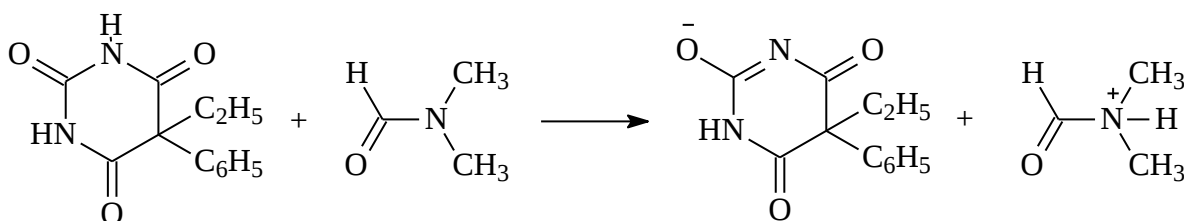
18.1.2. Алкалиметрия в неводных средах

В ходе титрования происходит солеобразование со щелочью (титрантом) в среде протофильного растворителя (диметилформамида), усиливающего кислотность препаратов.

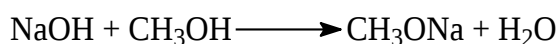
На примере фенобарбитала

($C_{12}H_{12}N_2O_3$ М.м. 232,24)

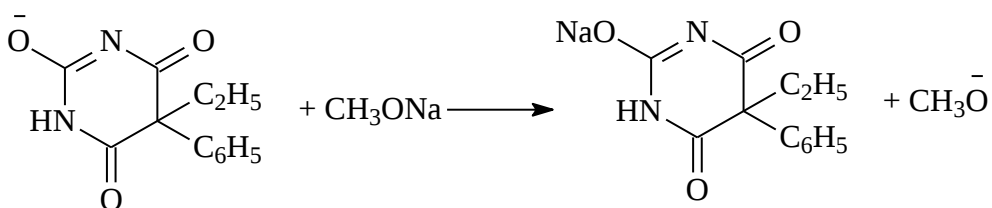
I. Растворение определяемого вещества и его ионизация



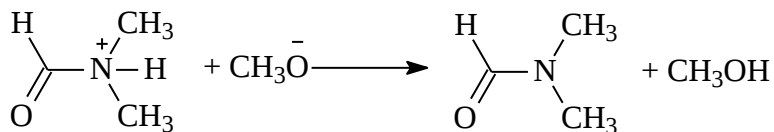
II. Растворение титранта



III. Солеобразование (реакция титрования)



IV. Регенерация растворителей



$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по тимоловому синему (0,3 мл 0,05 % раствора) и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в смеси метилового спирта и бензола (1:4) до появления синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

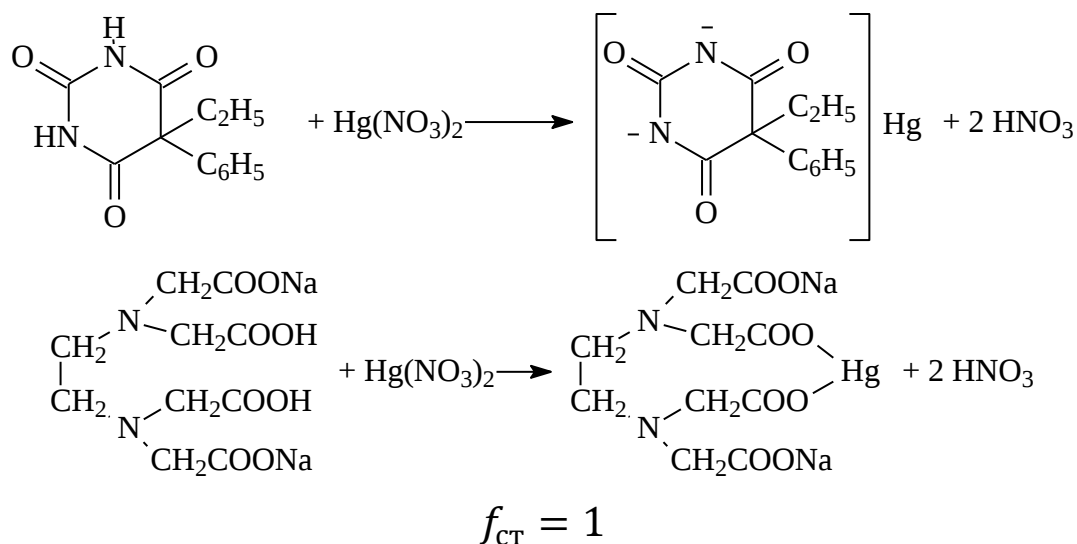
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23,22 мг $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

18.2. Методы осаждения: куприметрия (с йодометрическим окончанием), меркуриметрия (с трилонометрическим окончанием), аргенометрия

В основе методов лежат реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов. В присутствии щелочных агентов (натрия ацетата, натрия карбоната) образуются двузамещенные соли.

18.2.1. Меркуриметрия с трилонометрическим окончанием (вариант обратного титрования)

На примере **фенобарбитала**
($C_{12}H_{12}N_2O_3$ М.м. 232,24)



$$f_{\text{СТ}} = 1$$

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл спирта 96 %, добавляют 10 мл 10 % раствора натрия ацетата и 25,0 мл 0,05 М раствора ртути(II) нитрата. Выделившийся осадок отфильтровывают, медленно промывая фильтр водой по 10 мл не менее 3 раз. К полученному фильтрату прибавляют 1,0 г гексаметилентетрамина и оттитровывают 0,05 М раствором натрия эдетата (индикатор – 0,3 мл 0,1 % раствора ксилолового оранжевого).

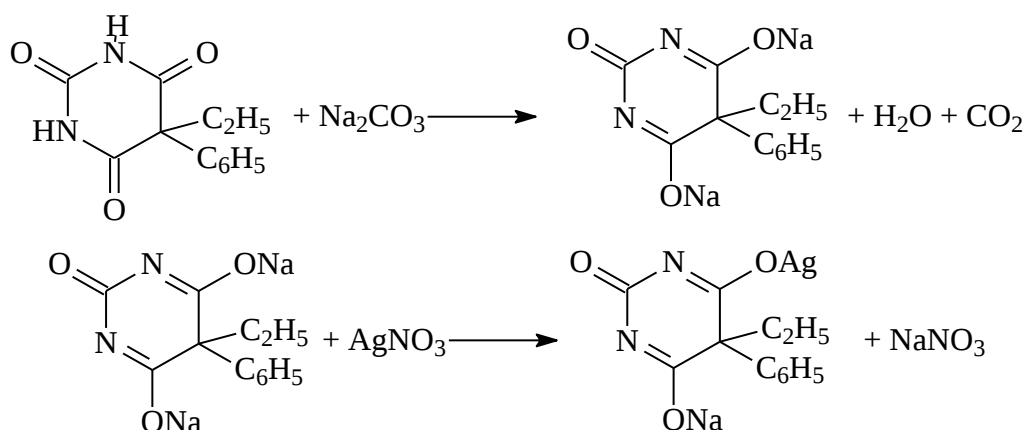
1 мл 0,05 М раствора ртути(II) нитрата соответствует 11,16 мг $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

18.2.2. Аргентометрия (вариант прямого титрования)

Метод основан на количественном взаимодействии имидной группы препаратов с серебра нитратом в присутствии натрия карбоната с образованием однозамещенных серебряных солей. Индикация осуществляется по появлению устойчивой мути – осадка двузамещённой серебряной соли.

На примере фенобарбитала

($C_{12}H_{12}N_2O_3$ М.м. 232,24)



$$f_{\text{СТ}} = 1$$

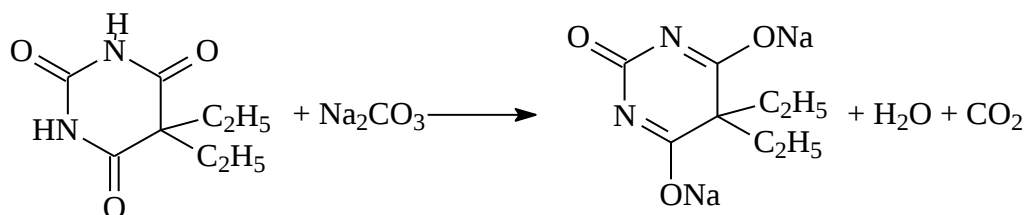
Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 12 мл 10 % раствора натрия карбоната и 18 мл воды, прозрачный раствор титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до устойчивого помутнения.

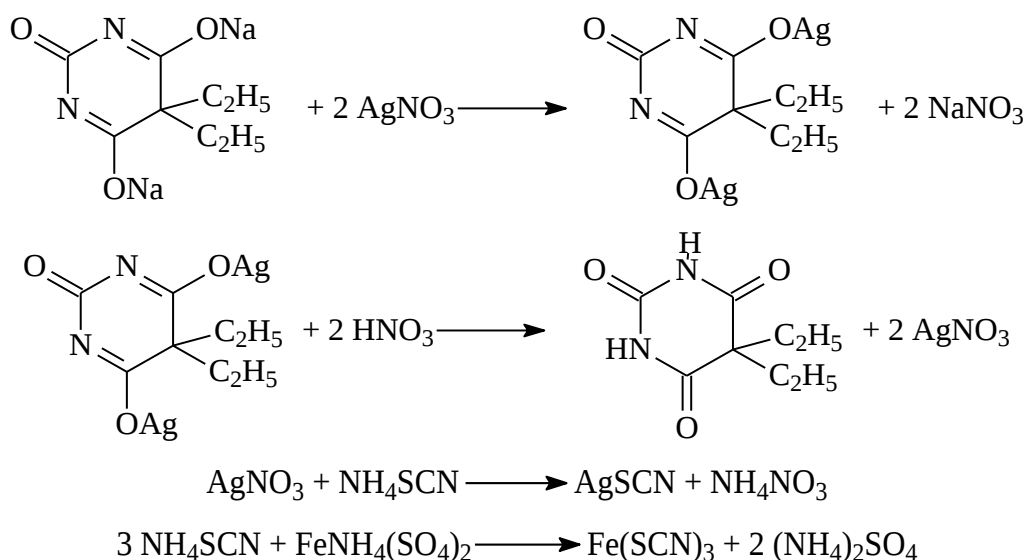
1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 23,22 мг $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

18.2.3. Аргентометрия (вариант косвенного титрования)

На примере барбитала

($C_8H_{12}N_2O_3$ М.м. 184,20)





$$f_{\text{ст}} = 1/2$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл 2 М раствора натрия карбоната, прибавляют 20 мл 20 % раствора пиридина и по каплям 10 мл 2 % раствора серебра нитрата. Выпавший осадок через 5 минут промывают 2 % раствором пиридина. Далее осадок растворяют в 10-20 мл подогретого 25 % раствора азотной кислоты. Добавляют 2 мл 3 % раствора аммоний-железо(III) сульфата (железоаммонийных квасцов) и титруют 0,1 М раствором аммония тиоцианата до появления красного окрашивания.

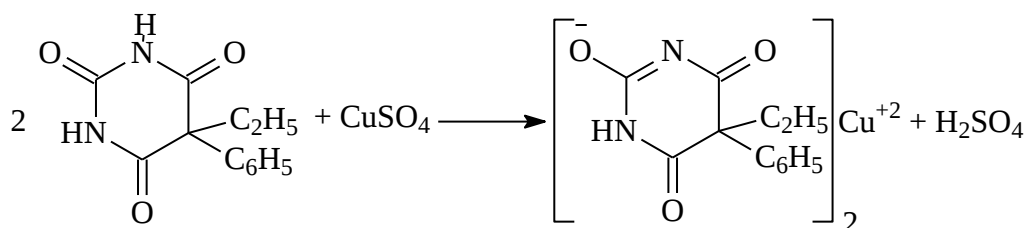
1 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата соответствует 9,210 мг $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$.

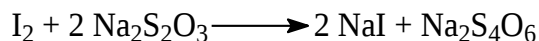
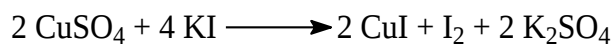
18.2.4. Куприметрия с йодометрическим окончанием

При взаимодействии барбитуратов с солями меди в присутствии пиридина (отсутствие щелочных агентов – натрия ацетата, натрия карбоната) образуются однозамещенные соли.

На примере фенобарбитала

($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ М.м. 232,24)





$$f_{\text{ст}} = 2$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10 мл пиридина, прибавляют 10,0 мл 10 % раствора меди сульфата и 20 мл воды. Выделившийся осадок отфильтровывают, медленно промывая фильтр водой по 10 мл не менее 3 раз. К полученному раствору прибавляют 1 г калия йодида и выделившийся йод оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 46,44 мг $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$.

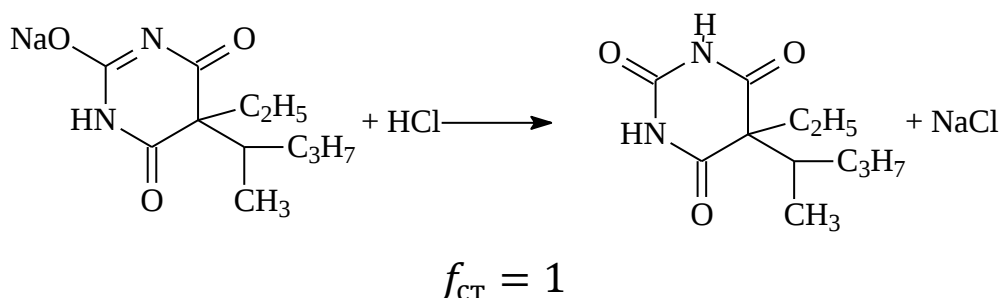
18А. Соли циклических уреидов

18А.1. Ацидиметрия

Метод основан на вытеснении слабых органических кислот из их солей сильной минеральной кислотой (титрантом).

На примере пентобарбитала (этаминал-натрия)

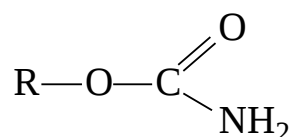
($C_{11}H_{17}N_2NaO_3$ М.м. 248,26)



Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – 0,3 мл смеси 0,1 % раствора метилового оранжевого и 0,15 % раствора метиленового синего (2:1)).

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 24,83 мг $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$.

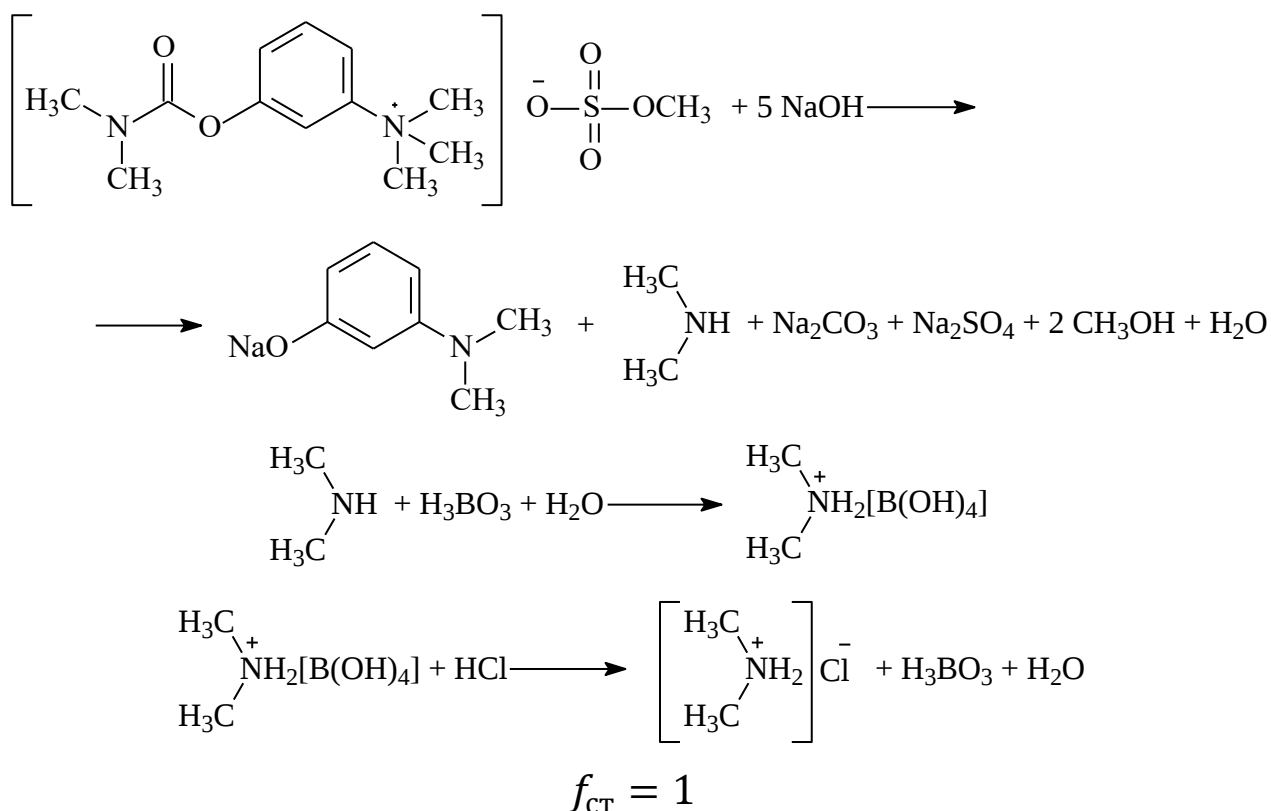
19. Уретановая группа



19.1. Метод Кьельдаля (видоизмененный) (см. 16.3)

На примере неостигмина метилсульфата (прозерина)

($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ М.м. 334,39)

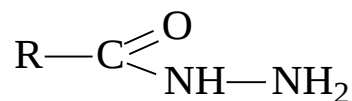


Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 75 мл воды в колбе Кьельдаля вместимостью 250 мл. Колбу присоединяют к прибору для отгонки аммиака, добавляют 15 мл 30 % раствора натрия гидроксида и отгоняют диметиламин в приемник, куда предварительно налито 15 мл 4 % раствора борной кислоты и 0,4 мл индикатора (смеси 0,1 % раствора метилового оранжевого и 0,15 % раствора метиленового синего 2:1). Собирают 200 мл отгона и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 33,44 мг $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$.

20. Гидразинная и гидразидная группы



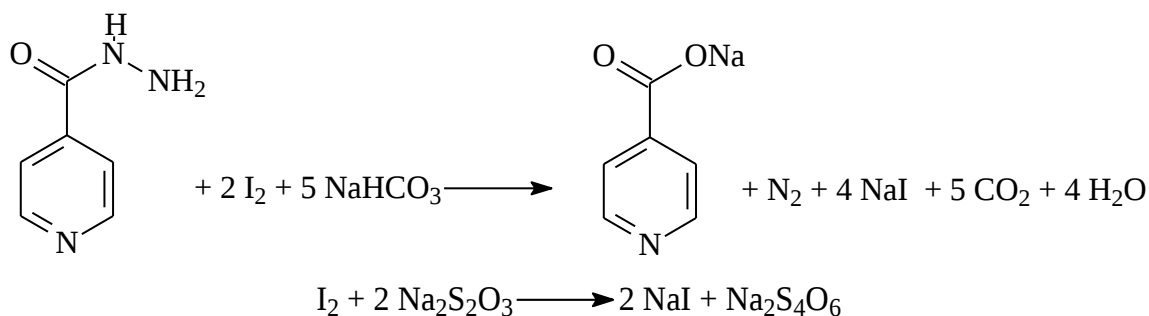
20.1. Методы редоксиметрии: йодометрия, цериметрия, броматометрия, перманганатометрия, йодатометрия

В основе методов лежит реакция окисления гидразина до азота (для гидразидов – после предварительного гидролиза).

На примере изониазида

($\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ М.м. 137,14)

20.1.1. Йодометрия (вариант обратного титрования)



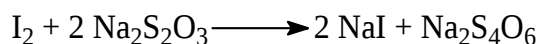
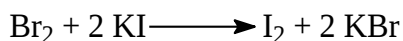
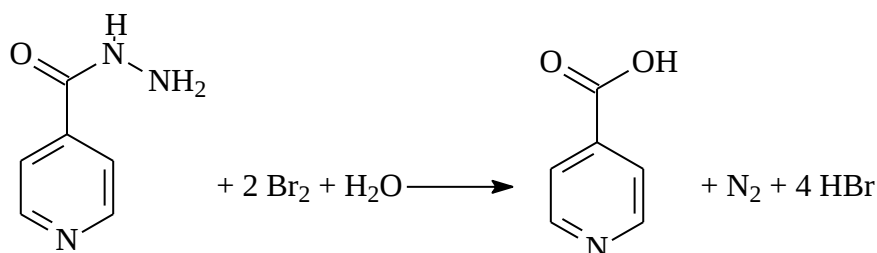
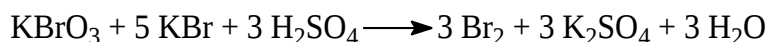
$$f_{\text{ст}} (\text{по } \text{I}_2) = 1/2$$

$$f_{\text{ст}} (\text{по } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/4$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл с притертой пробкой, растворяют в 100 мл воды, прибавляют 2 г натрия гидрокарбоната, 50,0 мл 0,05 М раствора йода и оставляют на 30 минут при 38-40 °С в темном месте. После этого ставят на 10 минут в баню со льдом и затем прибавляют небольшими порциями 20 мл смеси 1 объема хлористоводородной кислоты концентрированной с 2 объемами воды (при охлаждении раствора). Избыток йода оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 3,428 мг $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$.

20.1.2. Броматометрия (вариант обратного титрования)



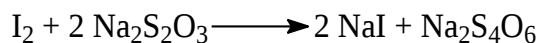
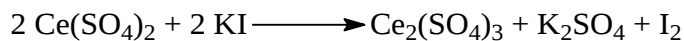
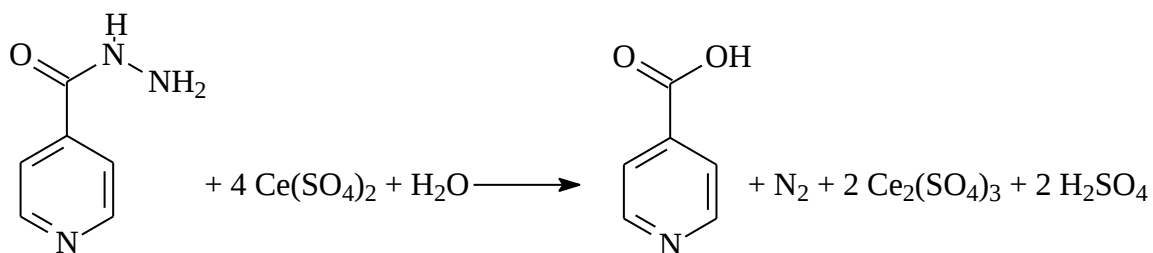
$$f_{\text{ст (по KBrO}_3)} = 3/2$$

$$f_{\text{ст (по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)} = 1/4$$

Около 0,05 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды в колбе с притертой пробкой и прибавляют 25,0 мл 0,0167 М раствора калия бромата, 3 г калия бромида и 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %. Через 15 минут осторожно прибавляют 1 г калия йодида, растворенного в 5 мл воды, и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,428 мг $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$.

20.1.3. Цериметрия (вариант обратного титрования)



$$f_{\text{ст (по Ce}(\text{SO}_4)_2)} = 1/4$$

$$f_{\text{ст (по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)} = 1/4$$

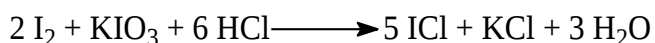
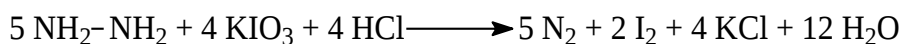
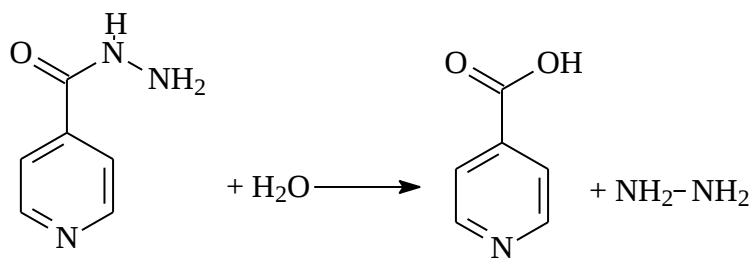
Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой пробкой, растворяют в 30 мл

воды, прибавляют 10 мл серной кислоты разведенной 16 %, 50,0 мл 0,1 М раствора церия (IV) сульфата, быстро закрывают склянку пробкой, перемешивают и оставляют на 10 минут. Затем прибавляют 10 мл 10 % раствора калия йодида и титруют выделившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата до соломенно-жёлтой окраски раствора, добавляют 2 мл 1 % раствора крахмала и продолжают медленно титровать при тщательном перемешивании до обесцвечивания раствора.

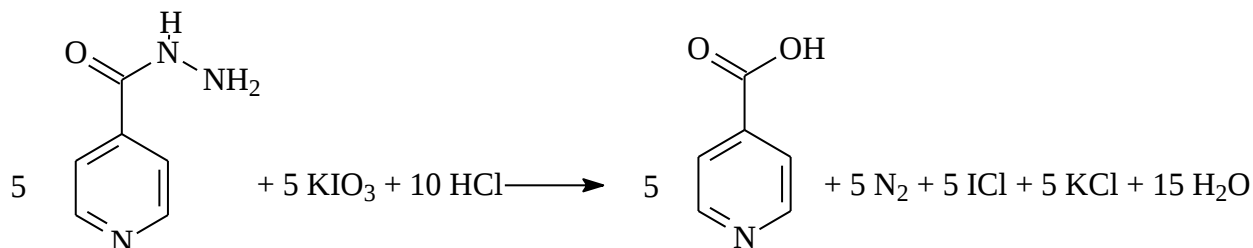
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,428 мг $C_6H_7N_3O$.

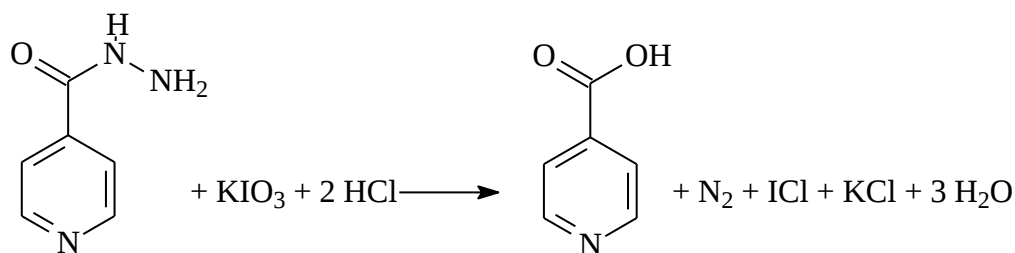
20.1.4. Йодатометрия (вариант прямого титрования)



Суммарно:



Сокращенно:



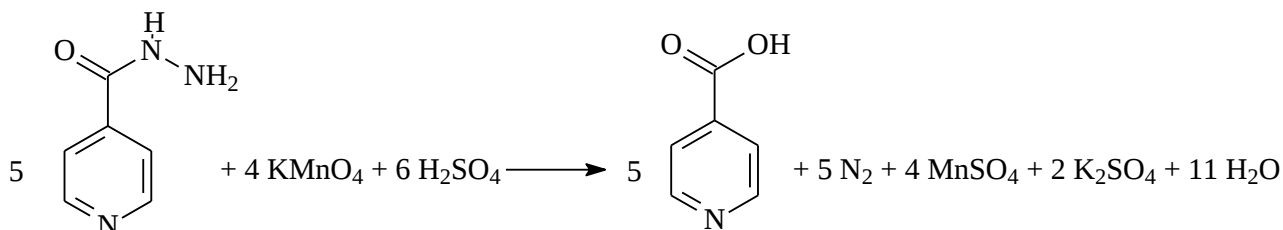
$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды, доводят объем

раствора водой до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора переносят в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой пробкой, прибавляют 10 мл раствора хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и кипятят в течение 20 минут. После охлаждения раствора до 50-60 °С прибавляют дополнительно 2 мл раствора хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и титруют 0,0167 М раствором калия йодата. В конце титрования к охлажденному до комнатной температуры раствору добавляют 5 мл хлороформа, интенсивно встряхивают. Титрование ведут при перемешивании до исчезновения розового окрашивания хлороформного слоя.

1 мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 2,290 мг $C_6H_7N_3O$.

20.1.5. Перманганатометрия

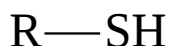


$$f_{\text{ст (по } I_2)} = 5/4$$

Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят раствор водой до метки и перемешивают. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 5 мл серной кислоты разведенной 16 % и титруют 0,02 М раствором калия перманганата до устойчивого розового окрашивания.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 3,428 мг $C_6H_7N_3O$.

21.Сульфгидрильная группа



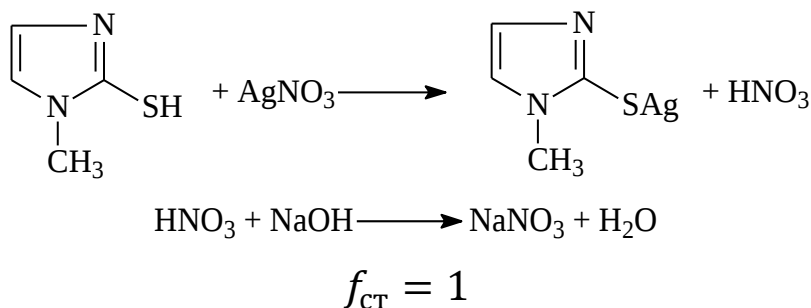
21.1. Аргентометрические методы

Методы основаны на образовании меркаптидов с солями тяжелых металлов.

21.1.1. Аргентометрия (вариант косвенного титрования)

На примере тиамазола (мерказолила)

($C_4H_6N_2S$ М.м. 114,17)



Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 75 мл воды, добавляют 15,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и взбалтывают. Затем при перемешивании прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, 1 мл 0,1 % раствора бромтимолового синего и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления не исчезающего зеленого окрашивания.

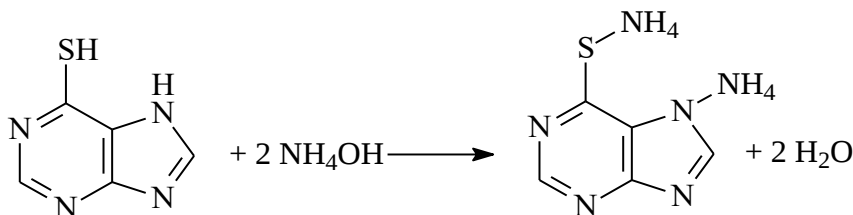
Параллельно проводят контрольный опыт.

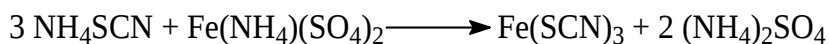
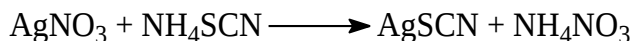
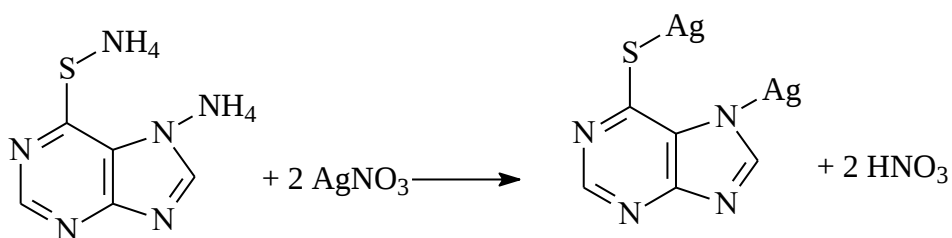
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 11,42 мг $C_4H_6N_2S$.

21.1.2. Аргентометрия (вариант обратного титрования)

На примере меркаптопурина

($C_5H_4N_4S \cdot H_2O$ М.м. 170,19)





$$f_{\text{ст}} = 1/2$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл воды, 12 мл 10 % раствора аммиака. После растворения препарата прибавляют 50,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, доводят объем водой до метки, хорошо перемешивают. Раствор фильтруют. Отбрасывают первые 20 мл фильтрата. К последующим 50,0 мл прозрачного фильтрата прибавляют 10 мл азотной кислоты разведенной 16 % и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,1 М раствором аммония тиоцианата (индикатор – 2 мл 3 % раствора аммоний-железо(III) сульфата (железоаммонийных квасцов)).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 7,609 мг $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{S}$ в пересчете на сухое вещество.

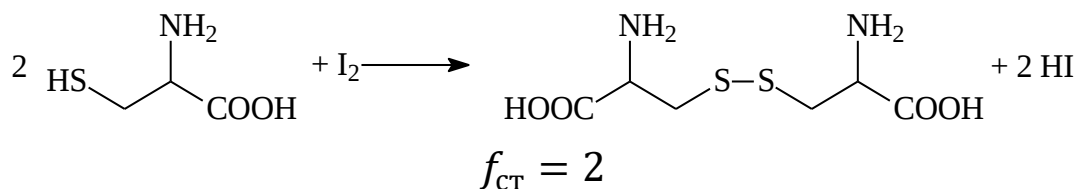
21.2. Методы редоксиметрии: йодометрия, йодатометрия, йодхлорметрия.

Сульфгидрильная группа (тиоспирты, меркаптаны: R-SH) окисляется до дисульфидной группы, замещенная сульфгидрильная группа (тиоэфиры: $\text{R}_1\text{-S-R}_2$) – до сульфоксида.

21.2.1. Йодометрия (вариант прямого титрования)

На примере **цистеина**

($\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$ М.м. 121,15)



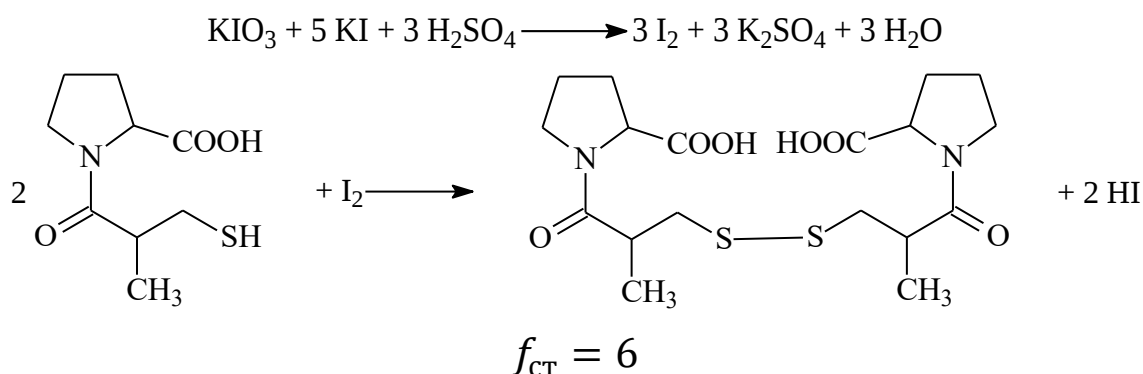
Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, прибавляют 0,5 г калия йодида, охлаждают до 2-4 °С и медленно титруют 0,05 М раствором йода до бледно-желтого окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 12,12 мг $C_3H_7NO_2S$.

21.2.2. Йодатометрия (вариант прямого титрования)

На примере каптоприла

($C_9H_{15}NO_3S$ М.м. 217,29)



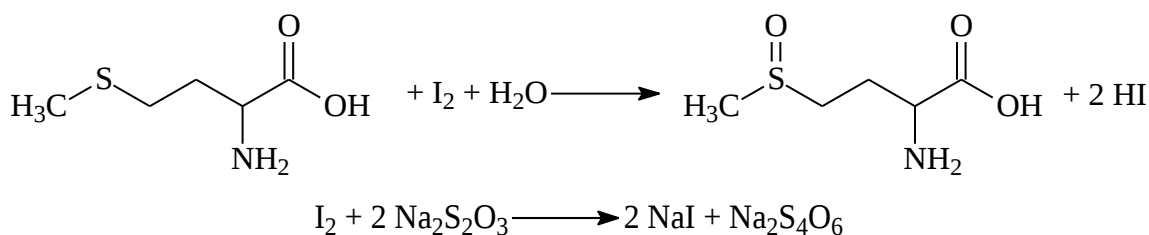
Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл воды в колбе с притертой пробкой, добавляют 10 мл 3,6 М серной кислоты и 1,0 г калия йодида, 2 мл раствора крахмала. Титруют 0,0167 М раствором калия йодата до появления голубой окраски, не исчезающей в течение 30 сек.

1 мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 21,77 мг $C_9H_{15}NO_3S$.

21.2.3. Йодометрия (вариант обратного титрования)

На примере метионина

($C_5H_{11}NO_2S$ М.м. 149,21)



$$f_{ст} (\text{по } I_2) = 1$$

$$f_{ст} (\text{по } Na_2S_2O_3) = 1/2$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 100 мл воды, добавляют 5 г калия фосфата двузамещенного, 2 г калия фосфата монозамещенного, 2 г калия йодида и взбалтывают до полного растворения. Затем прибавляют 50,0 мл 0,05 М раствора йода, перемешивают и оставляют на 30 минут. Избыток йода оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала).

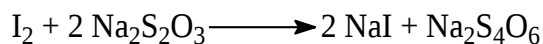
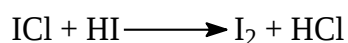
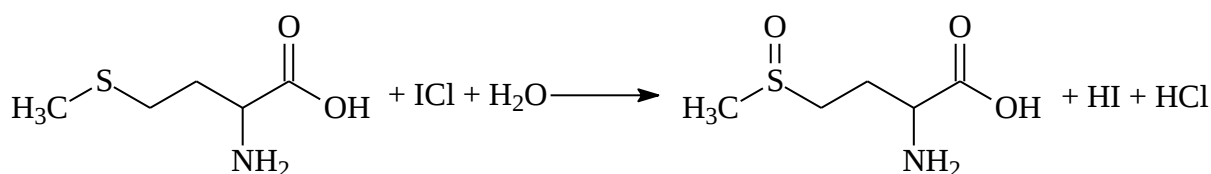
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 7,461 мг $C_5H_{11}NO_2S$.

21.2.4. Йодхлорметрия (вариант обратного титрования)

На примере **метионина**

($C_5H_{11}NO_2S$ М.м. 149,21)



$$f_{\text{ст}} (\text{по ICl}) = 1$$

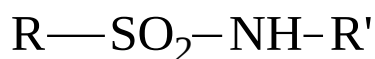
$$f_{\text{ст}} (\text{по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/2$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл воды, добавляют 50,0 мл 0,05 М раствора йода монохлорида, перемешивают и оставляют на 20 минут. Затем прибавляют 10 мл 10 % раствора калия йодида. Выделившийся йод оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала).

Параллельно поводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 7,461 мг $C_5H_{11}NO_2S$.

22. Сульфамидная группа замещенная



22.1. Методы кислотно-основного титрования

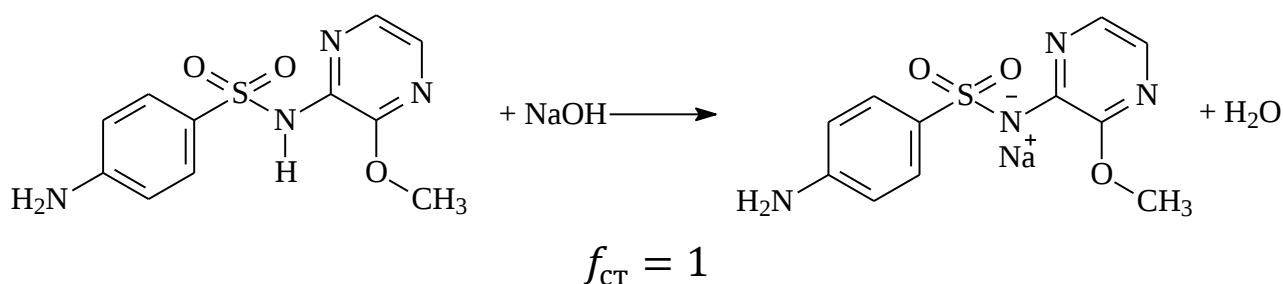
В основе методов лежит способность замещенной сульфамидной группы проявлять кислые свойства.

22.1.1. Алкалиметрия (вариант прямого титрования)

Сульфаниламиды с константой диссоциации 10^{-7} - 10^{-8} титруют щелочью в водной среде с добавлением ацетона (или спирта) для подавления гидролиза образующейся соли.

На примере сульфалена

($C_{11}H_{12}N_4O_3S$ М.м. 280,30)



Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу для титрования, растворяют в 10 мл ацетона, предварительно нейтрализованного по тимолфталейну (0,3 мл 0,1 % раствора тимолфталейна), перемешивают до растворения. Титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор тот же).

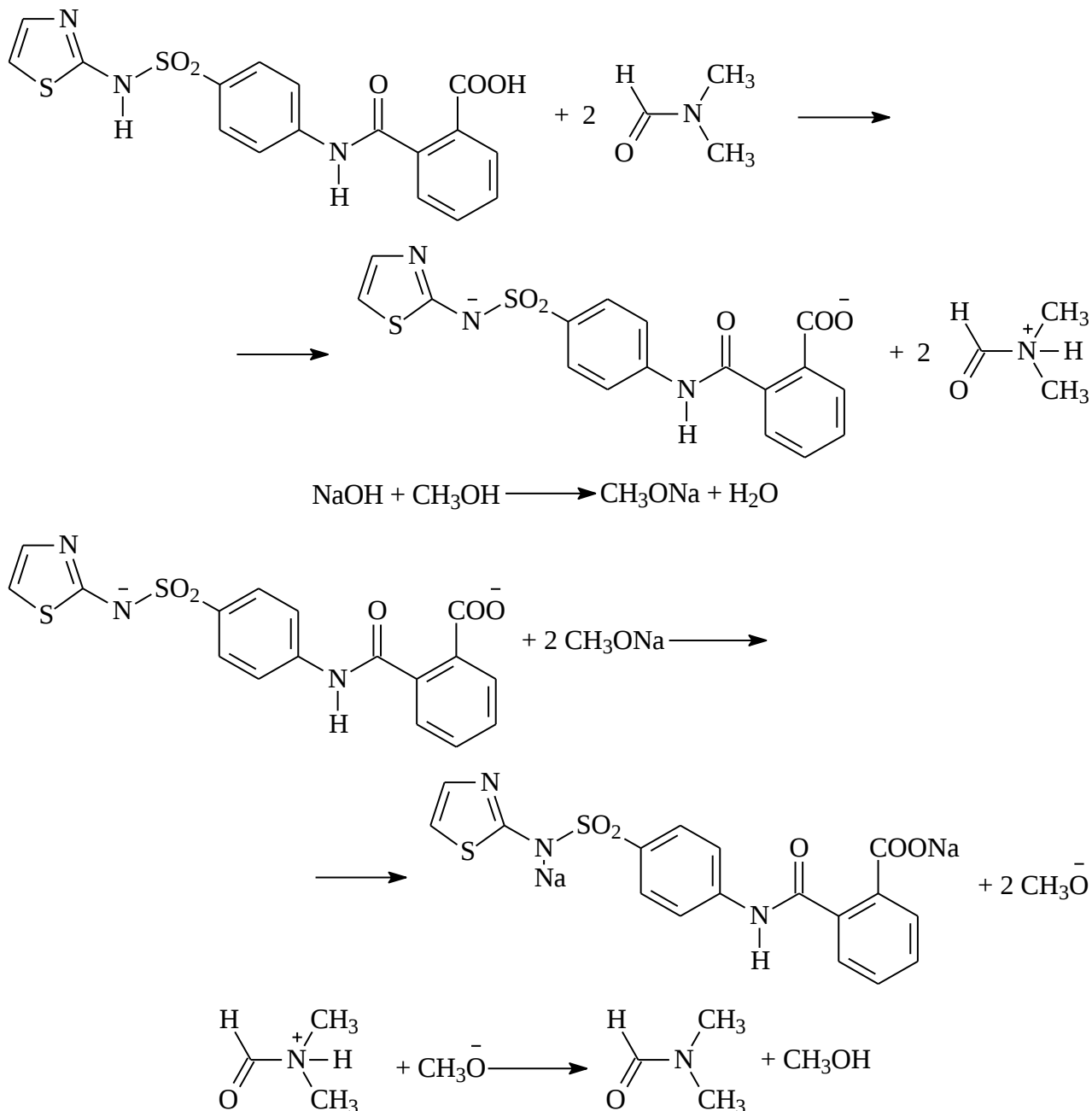
1 мл 0,1 М раствор натрия гидроксида соответствует 28,03 мг $C_{11}H_{12}N_4O_3S$.

22.1.2. Алкалиметрия в неводных средах (среда – протофильный растворитель)

Сульфаниламиды с константой диссоциации 10^{-9} титруют щелочью только в неводных средах. Растворитель – диметилформамид.

На примере фталилсульфатиазола (фталазола)

($C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$ М.м. 403,4)



$$f_{\text{ст}} = 2$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 10-20 мл диметилформамида, нейтрализованного непосредственно перед титрованием по тимоловому синему (0,3 мл 0,05 % раствора) и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида в смеси метилового спирта и бензола (1:4) до появления синего окрашивания (индикатор тот же).

1 мл 0,1 М раствор натрия гидроксида соответствует 20,17 мг $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$.

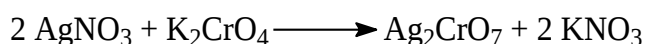
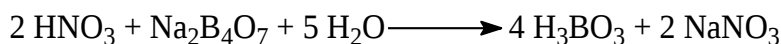
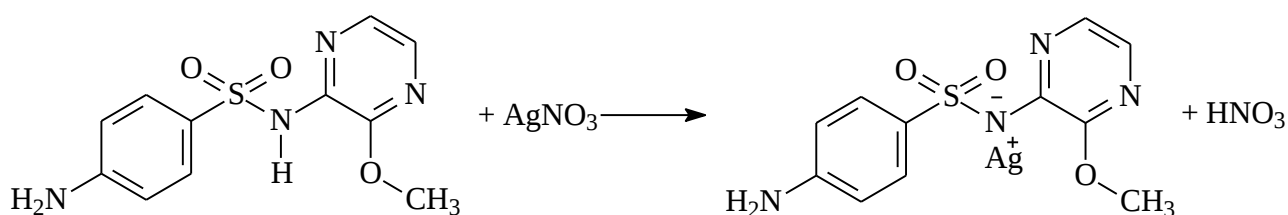
22.2. Методы осаждения: аргентометрия, куприметрия

В основе методов лежит реакция солеобразования с солями тяжелых металлов.

На примере сульфалена

($C_{11}H_{12}N_4O_3S$ М.м. 280,30)

22.2.1. Аргенометрия (вариант прямого титрования)



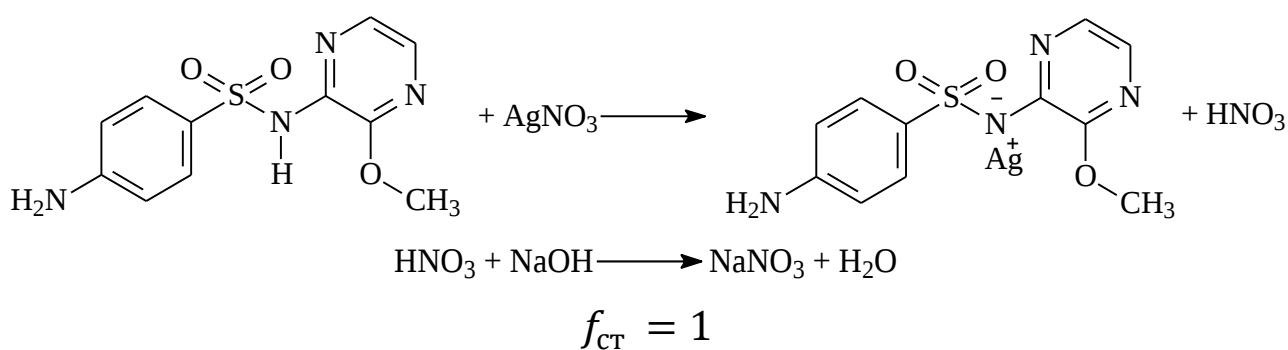
$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу, прибавляют по 10 мл воды и 5 % раствора натрия тетрабората, перемешивают до растворения и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до появления оранжево-желтого осадка (индикатор – 0,5 мл 5 % раствора калия хромата).

1 мл 0,1 М раствор серебра нитрата соответствует 28,03 мг $C_{11}H_{12}N_4O_3S$.

22.2.2. Аргентометрия (вариант косвенного титрования)

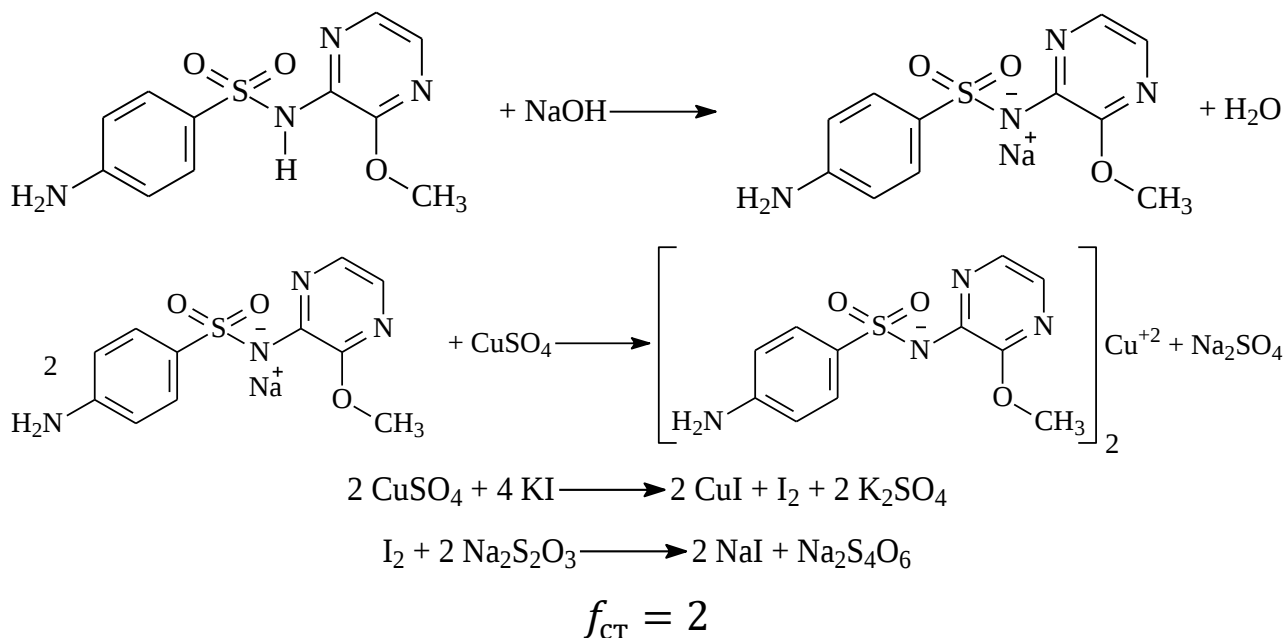
Образование трудно растворимых солей серебра (реагент – серебра нитрат) сопровождается выделением эквивалентного количества азотной кислоты, которую определяют алкалиметрически.



Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу, прибавляют 50 мл кипящей воды и кипятят до полного растворения препарата. К горячему раствору прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, перемешивают, охлаждают, прибавляют 1 мл 0,04 % раствора фенолового красного и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 М раствор натрия гидроксида соответствует 28,03 мг $C_6H_7N_3O$.

22.2.3. Куприметрия с йодометрическим окончанием (вариант обратного титрования)



Около 0,5 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 0,1 мл 1 % раствора фенолфталеина, 0,1 М раствор натрия гидроксида до розового окрашивания, 5 мл фосфатного буфера, 10,0 мл 5 % раствора меди (II) сульфата и оставляют на 10 минут. После чего доводят объем раствора

до метки. Раствор фильтруют, отбрасывают первые 25 мл фильтрата. Последующие 50,0 мл фильтрата помещают в коническую колбу с притертой пробкой, прибавляют 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, 2 г калия йодида и оставляют в темном месте на 10 минут. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1 % раствор крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 56,06 мг $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$.

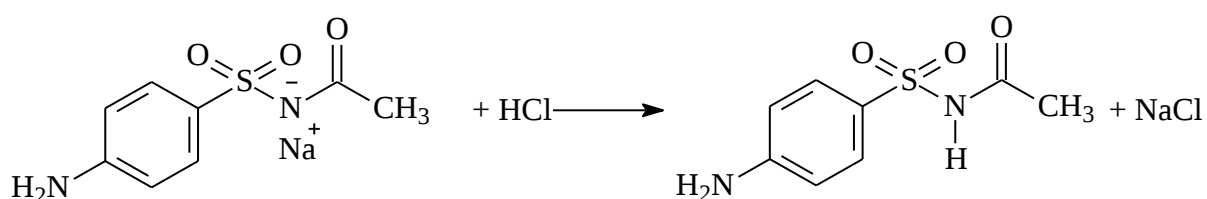
22А. Соли сульфаниламидов

22А. Ацидиметрия

Метод вытеснения (для натриевых солей) основан на свойстве сильной минеральной кислоты (титранта) вытеснять слабую кислоту из её соли.

На примере сульфацетамида (сульфацил-натрия)

($C_8H_9N_2NaO_3S \cdot H_2O$ М.м. 254,24)



$$f_{\text{ст}} = 1$$

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу для титрования, прибавляют 10 мл воды, перемешивают и титруют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до появления розового окрашивания (индикатор – 0,15 мл 0,1 % раствора метилового оранжевого).

1 мл 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты соответствует 23,62 мг $C_8H_9N_2NaO_3S$ в пересчете на сухое вещество.

23. Аминометилен-сульфонатная группа (аминоформальдегид-бисульфитная)

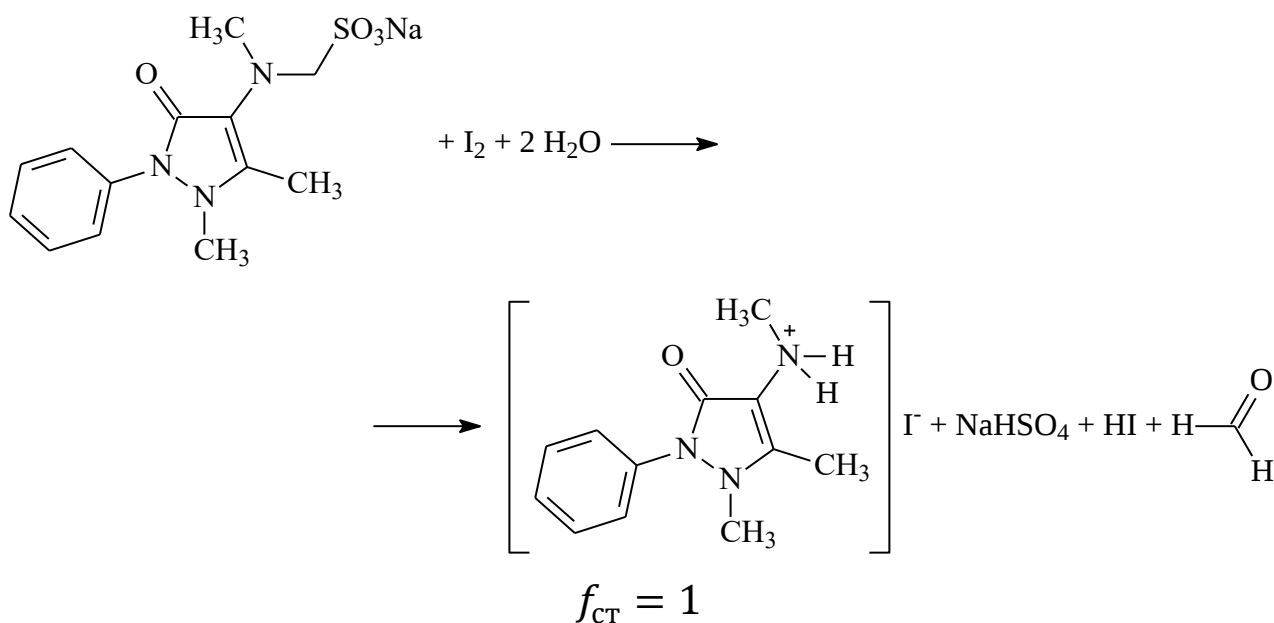


23.1. Йодометрия (вариант прямого титрования)

В основе метода лежит реакция окисления сульфитного фрагмента молекулы до сульфата: $S^{+4} - 2e = S^{+6}$.

На примере **метамизол натрия (анальгина)**

($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ М.м. 351,36)



Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл спирта 96 %, 5 мл 0,01 М раствора хлороводородной кислоты перемешивают до растворения и титруют 0,05 М раствором йода до появления желтого окрашивания, не исчезающего в течение 30 секунд.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 16,67 мг $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$ в пересчете на сухое вещество.

24. Галоген-углеродная функция

Анализ галогенсодержащих органических веществ состоит из двух стадий:

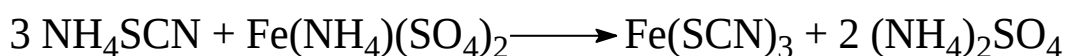
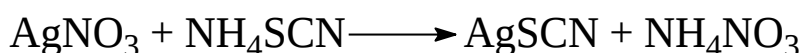
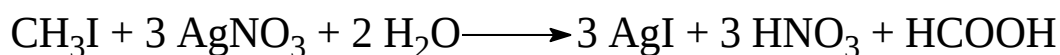
- *разложение органического вещества, при этом элемент, который определяют, переводится в неорганическое соединение;*
- *количественное определение элемента методами аналитической химии.*

24.1. Аргентометрия (вариант обратного титрования)

На примере йодоформа

(CHI₃ М.м. 393,73)

В основе метода разрушение ковалентных связей под действием серебра нитрата.



$$f_{\text{ст}} = 1/3$$

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 200-250 мл, растворяют в 25 мл спирта 96 %, прибавляют 25,0 мл 0,1 М раствора серебра нитрата, 10 мл кислоты азотной разведенной 16 % и нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 минут, защищая реакционную колбу от света. Холодильник промывают водой, в колбу прибавляют 100 мл воды и избыток серебра нитрата оттитровывают 0,1 М раствором аммония тиоцианата (индикатор – 2 мл 30 % раствора аммония-железа (III) сульфата (железоаммониевых квасцов)).

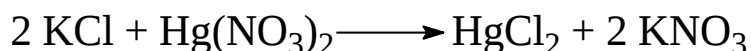
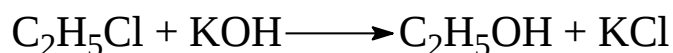
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 13,12 мг CHI₃.

24.2. Меркуриметрия (после щелочного гидролиза)

На примере этилхлорида (хлорэтила)

(C₂H₅Cl М.м. 64,51)



$$f_{\text{ст}} = 2$$

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу вместимостью 250-300 мл, прибавляют 25 мл спирта 96 %, 20 мл 1 М раствора калия гидроксида нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 30 минут. Холодильник промывают водой, в колбу прибавляют азотной кислоты разведенной 16 % до нейтральной реакции (индикатор – 0,2 мл 0,1 % раствора конго красного). Полученный раствор титруют 0,05 М раствором ртути (II) нитрата до фиолетового окрашивания.

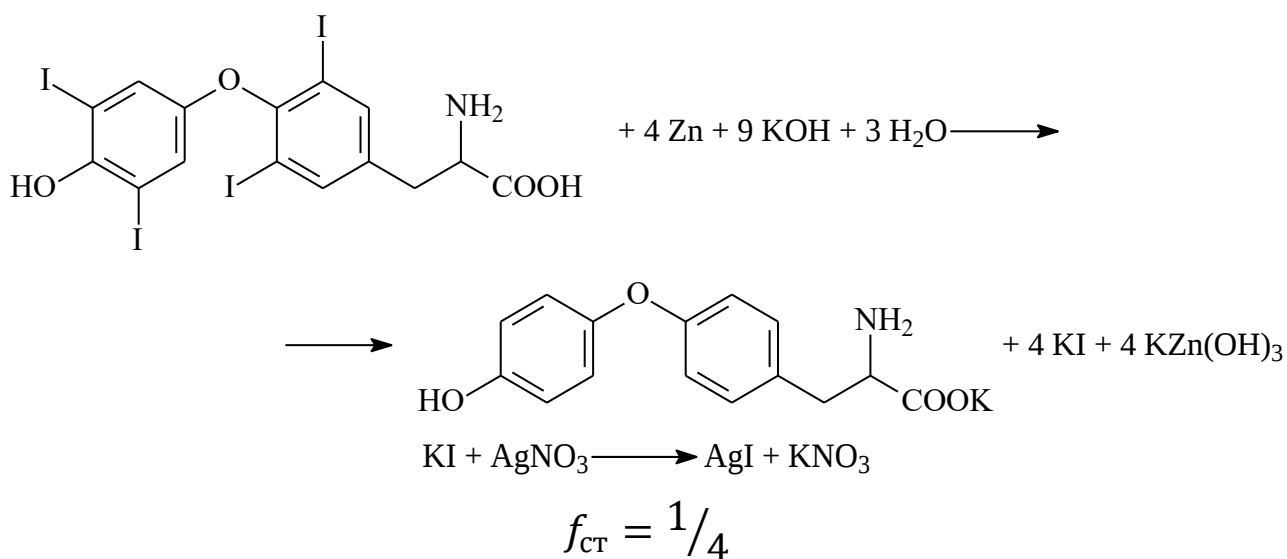
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора ртути(II) нитрата соответствует 1,290 мг C₂H₅Cl.

24.3. Аргентометрия (вариант прямого титрования, метод Фаянса) после предварительного восстановления

На примере левотироксин натрия

(C₁₅H₁₀I₄NNaO₄· М.м. 798,9)



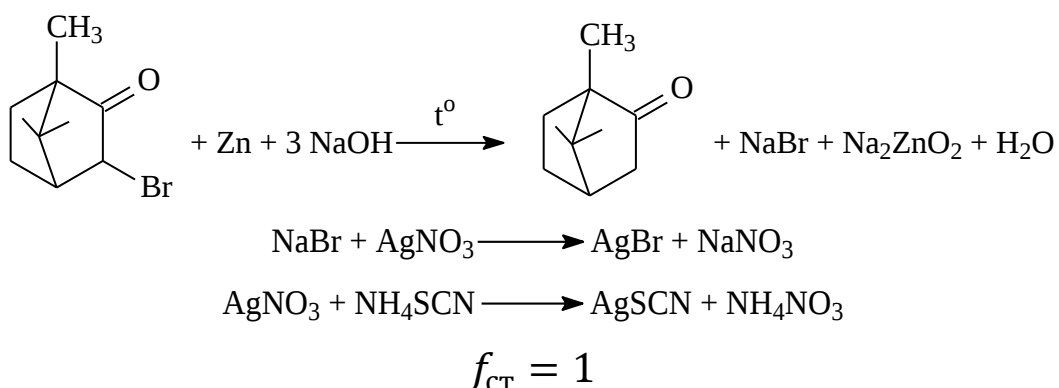
Для метода: $f_{\text{ст. вещества}} = 1/n$ (где n – количество атомов йода в молекуле).

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 15 мл 10 % раствора калия гидроксида в конической колбе вместимостью 100 мл, прибавляют 1 г цинковой пыли и осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Охлаждают, холодильник промывают 10 мл воды. К раствору прибавляют 1 мл уксусной кислоты разведенной 10 % и фильтруют через небольшой фильтр. Остаток в колбе и на фильтре промывают водой (3 раза по 15 мл). К фильтрату прибавляют 0,3 мл 0,5 % раствора натрия эозината и титруют 0,1 М раствором нитрата серебра до изменения желтого цвета осадка в малиновый. Перед концом титрования раствор нитрата серебра прибавляют по каплям, хорошо перемешивая раствор с осадком.

1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 19,97 мг $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$.

24.4. Аргентометрия (вариант прямого титрования, модифицированный метод Фольгарда) после предварительного восстановления

На примере бромкамфоры
($C_{10}H_{15}BrO$ М.м. 231,13)



Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл спирта 96 % в конической колбе вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл 30 % раствора калия гидроксида и 2 г цинковой пыли и

осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Охлаждают, холодильник промывают 5 мл спирта 96 %, фильтруют. К фильтрату прибавляют 5 мл азотной кислоты разведенной 16 %, 2 мл 30 % раствора аммония-железа (III) сульфата (железоаммониевых квасцов), 0,10 мл 0,1 М раствора аммония тиоцианата и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до исчезновения красноватого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

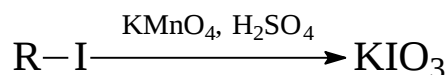
1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 23,11 мг $C_{10}H_{15}BrO$.

24.4. Йодометрия (после окислительной минерализации)

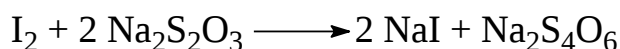
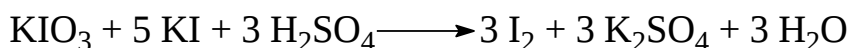
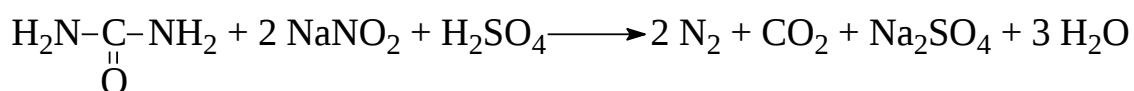
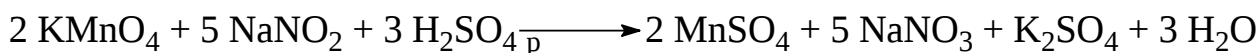
Метод основан на окислительной минерализации йодсодержащих органических веществ калия перманганатом и серной кислотой концентрированной до йодата, который определяют йодометрически после удаления избытка окислителя.

На примере тиреоидина

(А.м. йода 126,90)



Избыток калия перманганата восстанавливают натрия нитритом, избыток последнего – мочевиной, так как калия перманганат и натрия нитрит являются окислителями по отношению к йодиду.



$$f_{ст} = 1/6$$

Для метода: $f_{\text{ст. вещества}} = 1/6n$ (где n – количество атомов йода в молекуле).

Около 1,0 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу вместимостью 700 мл и последовательно приливают 10 мл серной кислоты разведенной (1:1), 4 мл пергидроля и 10 мл серной кислоты концентрированной, перемешивают. После охлаждения прибавляют 10 мл 5 % раствора калия перманганата. Через 5 минут прибавляют медленно по 1 капле 10 % раствор натрия нитрита до обесцвечивания жидкости. Затем прибавляют 1 г мочевины до полного исчезновения пузырьков газа (азота), 300 мл воды и 10 мл 10 % раствора калия йодида. Выделившийся йод титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,2115 мг йода, которого в препарате должно быть 0,17-0,23 %.

24.5 Метод сжигания в колбе с кислородом

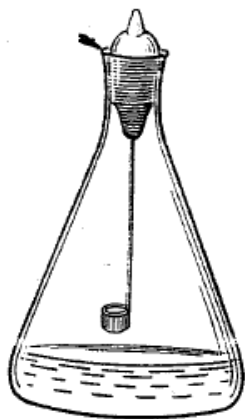


Рисунок 1 – Колба для сжигания в атмосфере кислорода

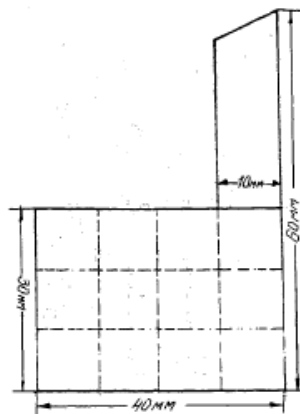
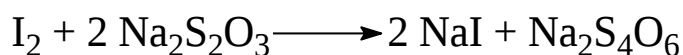
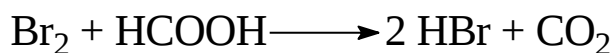
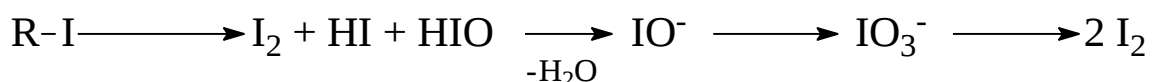


Рисунок 2 – Фильтровальная бумага для приготовления пакетика

24.5.1. Йодсодержащий препарат сжигают в токе кислорода, образующиеся при этом продукты сгорания: йод, йодистый водород, гипойодит – под действием поглотительного раствора натрия гидроксида окисляются до гипойодита. Последний окисляют бромом до йодат-иона, избыток брома удаляют при помощи муравьиной

кислоты. Образовавшийся иодат-ион восстанавливают иодид-ионом в кислой среде до йода, который затем оттитровывают натрием тиосульфатом (индикатор – 2 мл 1% раствора крахмала).



$$f_{\text{ст}} = 1/6$$

Для метода: $f_{\text{ст. вещества}} = 1/6n$ (где n – количество атомов йода в молекуле).

На примере тиреоидина

(А.м. йода 126,90)

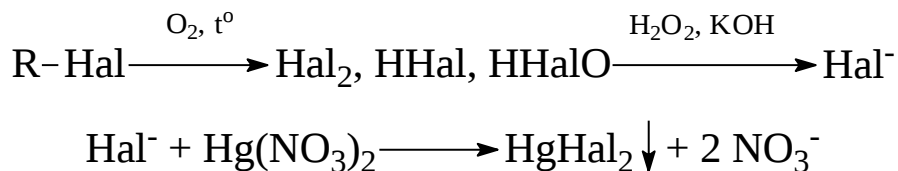
Около 1,0 г (точная навеска) субстанции насыпают на кусочек беззольного фильтра, который заворачивают в виде пакетика, который помещают на платиновую спираль. В колбу для сжигания наливают 10 % раствор натрия гидроксида и пропускают ток кислорода в течение 3-5 минут. Затем поджигают конец фильтровальной бумаги и закрывают колбу пробкой. Оставляют колбу на 30-60 минут при периодическом перемешивании. Шлиф и спираль обмывают 25 мл 10 % раствора калия ацетата в уксусной кислоте ледяной с 15 каплями брома, прибавляют по каплям 85 % раствора муравьиной кислоты до обесцвечивания раствора, 20 мл 0,5 М раствора серной кислоты, 0,5 г калия йодида и через 5 минут выделившийся йод титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата.

Параллельно проводят контрольный опыт (без сжигания).

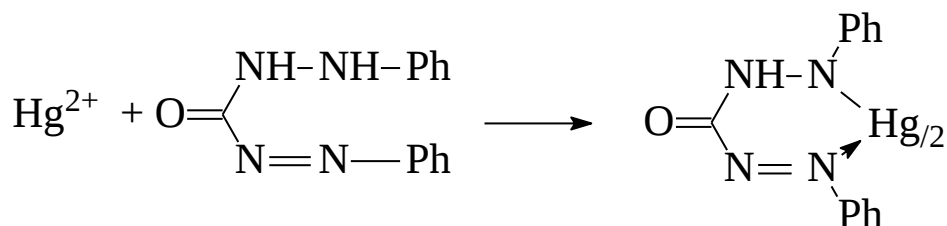
1 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,2115 мг йода, которого в препарате должно быть 0,17- 0,23 %.

24.5.2. Хлорсодержащий (бромсодержащий) препарат сжигают в токе кислорода, при этом образуется смесь газообразных продуктов: хлор, хлористый водород, гипохлорит (бром, бромистый водород,

гипобромит). Действием поглотительного раствора (водорода пероксида) хлор восстанавливается до хлорид-ионов (бромид-ионов). Последние оттитровывают меркуриметрически по индикатору дифенилкарбазону до светло-фиолетового цвета.



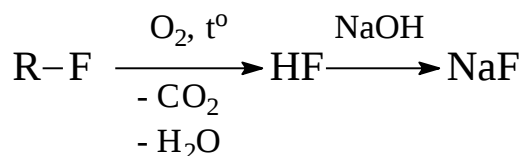
Реакция индикации:

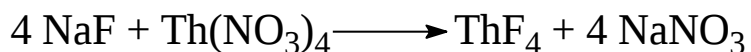


Точную навеску вещества, указанную в фармакопейной статье, сжигают, как описано выше, используя в качестве поглощающей жидкости 20 мл водорода пероксида раствора 6 %. Стенки колбы и держатель образца обмывают 40 мл воды, прибавляют 5 капель бромфенолового синего раствора спиртового 0,1 % и нейтрализуют по каплям натрия гидроксида раствором 0,1 М до перехода желтой окраски в синюю. Затем прибавляют 1 мл азотной кислоты раствора 0,3 %, 5 капель раствора дифенилкарбазона и титруют ртути(II) нитрата раствором 0,005 М до перехода желтой окраски в светло-фиолетовую.

1 мл 0,005 М раствора ртути(II) нитрата соответствует 0,7091 мг хлора или 1,598 мг брома.

24.5.3. Фторсодержащий препарат сжигают в токе кислорода, при этом образующиеся продукты поглощаются водой. После добавления натрия гидроксида образуется натрия фторид, который титруют 0,005 М раствором тория(IV) нитрата в присутствии индикатора ализарина S до перехода окраски из желтой в розовую.

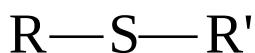




Точную навеску лекарственного средства, указанную в фармакопейной статье, сжигают в колбе с кислородом, поглощая продукты сжигания 15 мл воды. Пробку, держатель образца и стенки колбы промывают 40 мл воды и в колбу вносят 0,6 мл 0,1 % раствора ализарина S. Прибавляют по каплям 0,1 М раствор натрия гидроксида до красно-малинового окрашивания, затем 2-3 капли азотной кислоты раствора 1,5 % до перехода в желтое окрашивание, 3,5 мл буферного раствора (рН 3,0) и титруют 0,005 М раствором тория(IV) нитрата до розовой окраски.

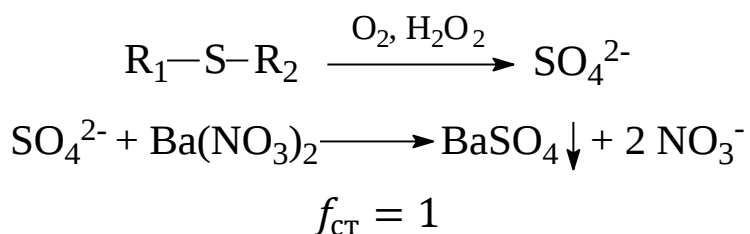
1 мл 0,005 М раствора тория(IV) нитрата соответствует 0,380 мг фтора.

25. Ковалентно связанная сера



25.1. Метод сжигания в колбе с кислородом

Метод основан на сожжении серосодержащего органического соединения в колбе с кислородом и поглощении образующихся продуктов водорода пероксидом. Образующийся сульфат-ион определяют бариметрически. Индикатор – смешанный (смесь водного раствора метиленового синего и раствора торина I). Изменение окраски от жёлто-зелёной к розовой.



Для метода: $f_{ст. вещества} = 1/n$ (где n – количество атомов серы в молекуле).

Точную навеску вещества, указанную в фармакопейной статье, сжигают, как описано выше, используя в качестве поглощающей жидкости 15 мл 6 % раствора водорода пероксида. Держатель образца и стенки колбы обмывают 20 мл воды и упаривают содержимое колбы до 4-5 мл. К охлажденному раствору прибавляют 2 мл уксусной кислоты разведенной 30 %, 20 мл спирта 96 %, по 2 капли водного метиленового синего раствора 0,02 % и торина раствора 0,2 % и титруют 0,01 М раствором бария нитрата до перехода желто-зеленой окраски в розовую.

1 мл 0,01 М раствора бария нитрата соответствует 0,3207 мг серы.

Часть II. Количественное определение по структурным реакционноспособным фрагментам

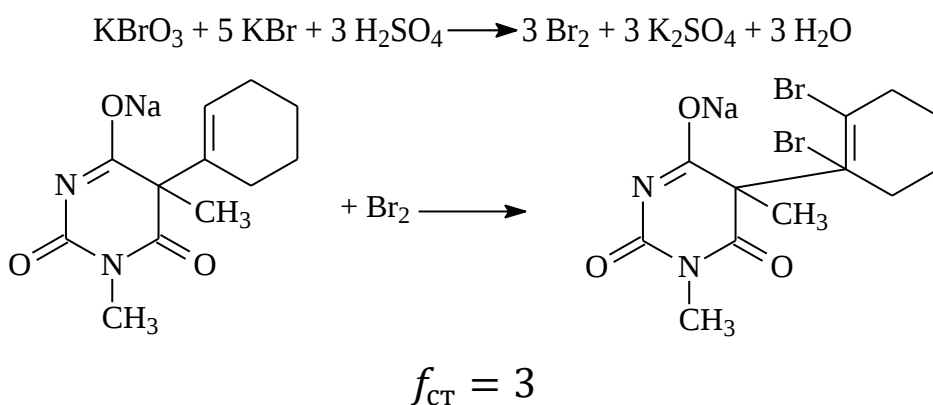
26. Ненасыщенные углерод–углеродные связи

26.1. Броматометрия (вариант прямого титрования)

На примере гексобарбитал-натрия (гексенала)

($C_{12}H_{15}N_2NaO_3$ М.м. 258,25)

Метод основан на реакции электрофильного присоединения атомов брома по ненасыщенной углерод–углеродной связи.



Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл воды, прибавляют 10 мл серной кислоты разведенной 16 %, 10 мл 10 % раствора калия бромида и титруют 0,0167 М раствором калия бромата до обесцвечивания (индикатор – 0,1 мл 0,1 % раствора метилового оранжевого).

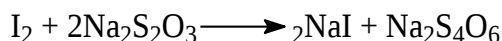
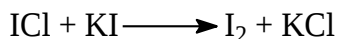
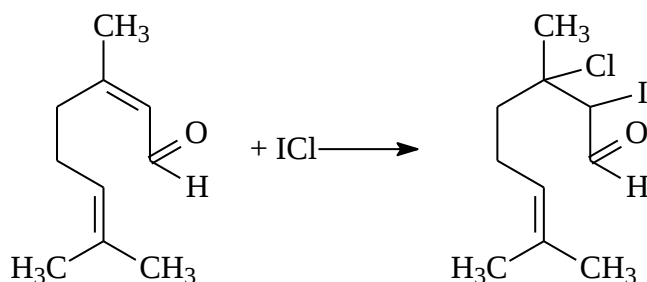
1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 12,94 мг $C_{12}H_{15}N_2NaO_3$.

26.2. Йодхлорметрия (вариант обратного титрования)

Метод основан на реакции **сопряженного присоединения** йодмоноклорида по ненасыщенной углерод–углеродной связи.

26.2.1. На примере цитраля

($C_{10}H_{16}O$ М.м. 152,24)



$$f_{\text{ст (по ICl)}} = 1$$

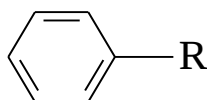
$$f_{\text{ст (по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)} = 1/2$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл спирта 96 % в колбе с притертой пробкой, прибавляют 25,0 мл 0,05 М раствора йода моноклорида. Оставляют в темном месте на 30 минут, прибавляют 5 мл 10 % раствора калия йодида и через 5 минут титруют выделившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода моноклорида соответствует 7,612 мг $C_{10}H_{16}O$.

27. Ароматический радикал



Бензольное кольцо, активированное заместителем 1-го рода: -OH, -OR, -OC₆H₅, -NH₂, -NHR, -NR₂.

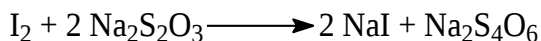
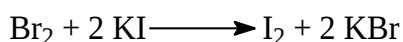
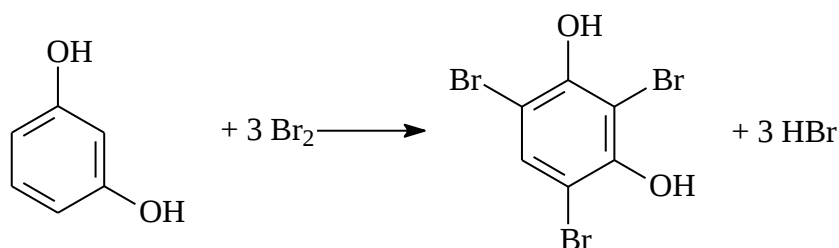
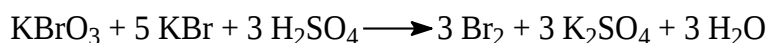
(указанные группы проявляют сильные электродонорные свойства и являются эффективными о- и п-ориентантами).

В основе методов лежит реакция электрофильного замещения атомов водорода ароматического кольца на галогены.

27.1. Броматометрия

27.1.1. На примере резорцинола (резорцина) (вариант обратного титрования)

(C₆H₆O₂ М.м. 110,11)



$$f_{\text{ст}} (\text{по } \text{KBrO}_3) = 1$$

$$f_{\text{ст}} (\text{по } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/6$$

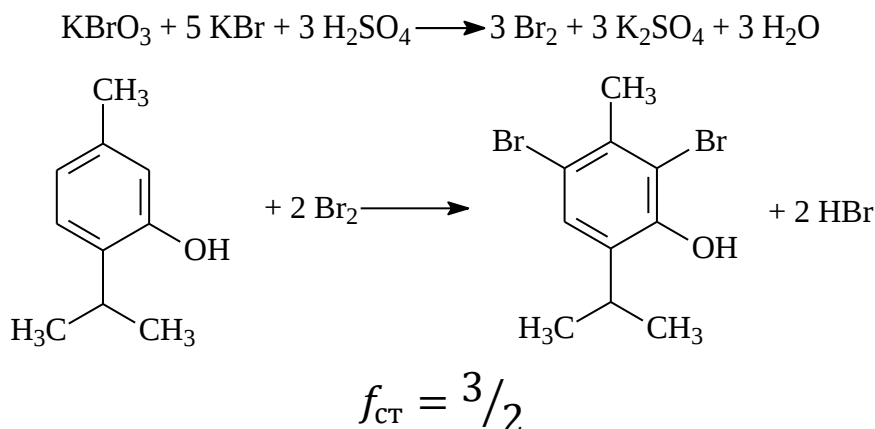
Около 0,2 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды и доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. 20,0 мл этого раствора переносят в колбу для бромирования вместимостью 250 мл, прибавляют 50,0 мл 0,0167 М раствора калия бромата, 10 мл 10 %

раствора калия бромида, 10 мл 50 % раствора серной кислоты, перемешивают и оставляют на 15 минут. Затем к смеси прибавляют 20 мл 10 % раствора калия йодида, смесь сильно взбалтывают и оставляют на 10 минут в темном месте. После этого добавляют 2-3 мл хлороформа и титруют выделившийся йод 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания хлороформного слоя.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 1,835 мг $C_6H_6O_2$.

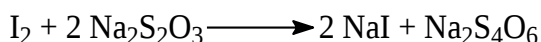
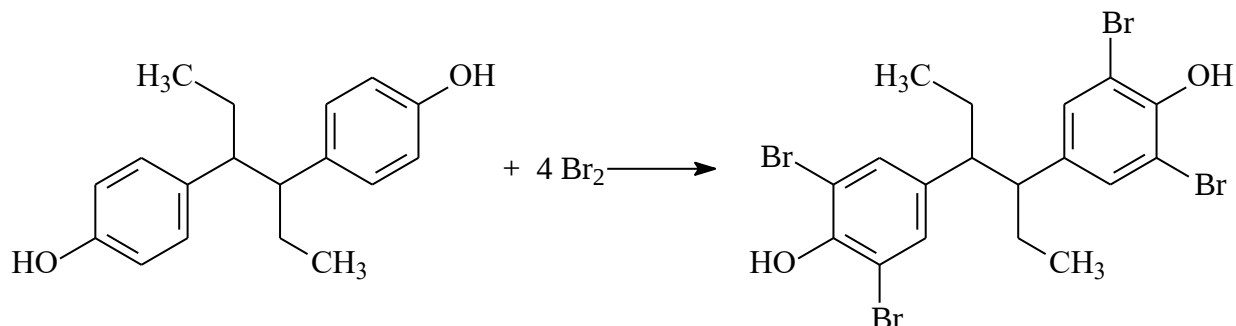
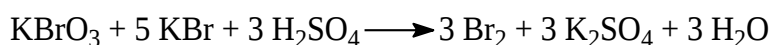
27.1.2. На примере тимола (вариант прямого титрования) ($C_{10}H_{14}O$ М.м. 150,22)



Около 0,5 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл 10 % раствора натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. 10,0 мл полученного раствора переносят в колбу с притертой пробкой, прибавляют 10 мл 10 % раствора калия бромида, 40 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 %, 0,2 мл 0,1 % раствора метилового оранжевого и при сильном взбалтывании титруют 0,0167 М раствором калия бромата. К концу титрования прибавляют еще 0,1 мл 0,1 % раствора метилового оранжевого. Исчезновение розового окрашивания жидкости указывает на конец титрования.

1 мл 0,0167 М раствора калия бромата соответствует 3,763 мг $C_{10}H_{14}O$.

27.1.3. На примере раствора гексэстрола (синэстрола) в масле 2 % для инъекций (вариант обратного титрования)
($C_{18}H_{22}O_2$ М.м. 270,37)



$$f_{\text{ст}} (\text{по } KBrO_3) = 3/4$$

$$f_{\text{ст}} (\text{по } Na_2S_2O_3) = 1/8$$

Около 0,7 г (точная навеска) препарата растворяют в 10 мл бензола. Раствор переносят в делительную воронку, прибавляют туда же 50 мл 2,5 % раствора натрия гидроксида, содержащего 5 г натрия хлорида, и осторожно встряхивают в течение 15 минут. После разделения слоев, водно-щелочной слой фильтруют через небольшой фильтр в колбу для бромирования вместимостью 250 мл с притертой пробкой. Бензольный раствор промывают еще 10 мл такого же раствора натрия гидроксида и фильтруют в ту же колбу. Затем к полученному раствору прибавляют 25 мл спирта 96 %, 10 мл серной кислоты разведенной 16 %, 25,0 мл 0,00334 М свежеприготовленного раствора калия бромата, 0,2 г калия бромиды, перемешивают до его растворения и помещают колбу на водяную баню с температурой 8-10 °С на 15 минут. Приливают 20 мл серной кислоты разведенной 16 %, охлажденной предварительно до той же температуры, содержимое колбы перемешивают и оставляют на 3 минуты в тех же условиях. Прибавляют 10 мл 2 % раствора калия йодида и через

5 минут оттитровывают выделившийся йод 0,02 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала).

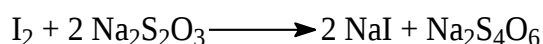
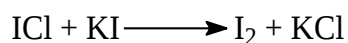
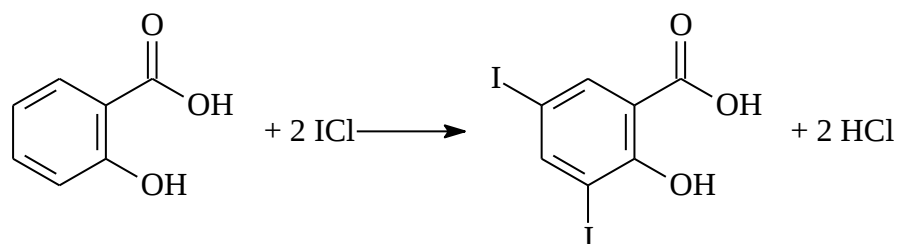
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,02 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,6759 мг $C_{18}H_{22}O_2$.

27.2. Йодхлорметрия (вариант обратного титрования)

На примере салициловой кислоты

($C_7H_6O_3$ М.м. 138,12)



$$f_{\text{ст (по ICl)}} = 1/2$$

$$f_{\text{ст (по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)} = 1/4$$

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 15 мл спирта 96 %, прибавляют 50,0 мл 0,05 М раствора йода монохлорида, взбалтывают в течение 2-3 минут. Затем добавляют 20 мл 10 % раствора калия йодида, 30 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – 2 мл 1 % раствора крахмала).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода монохлорида соответствует 3,453 мг $C_7H_6O_3$.

Задания для самоконтроля

Обучающие задачи

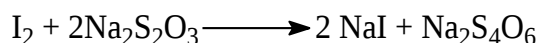
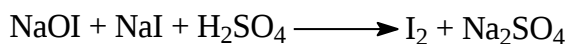
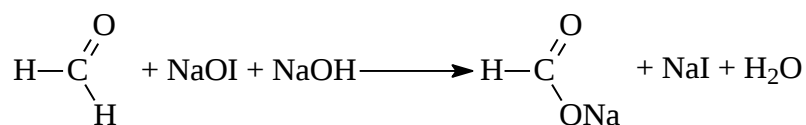
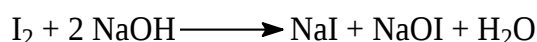
Задача 1

Навеску формальдегида раствора (формалина) 1,0010 г помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем водой до метки. Переносят 1,0 мл полученного раствора в колбу с притертой пробкой, прибавляют 4,0 мл 0,05 М раствора йода, 2 мл 1 М раствора натрия гидроксида, взбалтывают и оставляют в темном месте на 10 мин. Затем добавляют 2,5 мл 0,5 М раствора серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до обесцвечивания (индикатор – крахмал). Расход 0,1 М раствора натрия тиосульфата в основном опыте составил 1,6 мл, а в контрольном опыте 4,0 мл. Рассчитайте содержание формальдегида (%) в препарате и сделайте заключение о качестве лекарственного средства, если известно, что содержание формальдегида в препарате должно быть не менее 34,5 % и не более 38,0 %.

М.м. CH_2O 30,03.

Решение:

1. Написание уравнений реакций:



2. Расчет факторов стехиометричности:

$$f_{\text{ст}} (\text{по } \text{I}_2) = 1$$

$$f_{\text{ст}} (\text{по } \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/2$$

3. Расчет титра по определяемому веществу проводится по формуле:

$$T = \frac{C \cdot M \cdot f_{\text{ст}}}{1000} ;$$

где: T – титр 0,05 М раствора йода по формальдегиду, г/мл;
 C – концентрация титрованного раствора;
 M – молярная масса формальдегида;
 $f_{\text{ст.}}$ – фактор стехиометричности (по I_2);

$$T = \frac{0,05 \cdot 30,03 \cdot 1}{1000} = 0,001501 \text{ г/мл};$$

4. Расчет содержания формальдегида в препарате (%) проводится по формуле:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot T \cdot V_K \cdot 100}{q \cdot V_{\Pi}};$$

где: X – содержание формальдегида в препарате, %;
 V_1 – расход 0,1 М раствора натрия тиосульфата в контрольном опыте, мл;
 V_2 – расход 0,1 М раствора натрия тиосульфата в основном опыте, мл;
 T – титр 0,05 М раствора йода по формальдегиду, г/мл;
 V_K – объем мерной колбы, мл;
 V_{Π} – объем пипетки, мл;
 q – величина аналитической навески, г.

$$X = \frac{(4,0 - 1,6) \cdot 0,001501 \cdot 100 \cdot 100}{1,0010 \cdot 1} = 36,0 \%$$

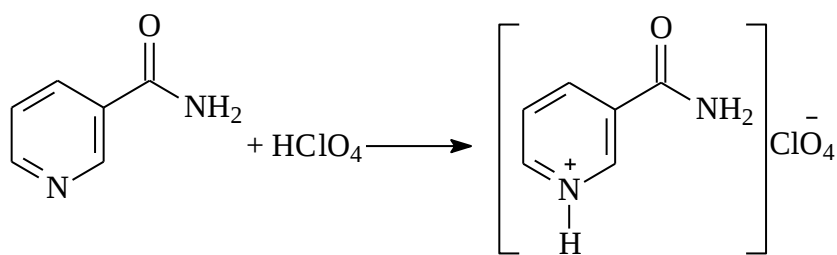
Заключение: исследуемый образец препарата удовлетворяет требованиям нормативной документации по содержанию формальдегида, так как оно находится в пределах 34,5-38,0 %.

Задача 2

Рассчитайте величину аналитической навески для количественного определения никотинамида в субстанции (М.м. $C_6H_6N_2O$ 122,12) методом ацидиметрического титрования в неводных средах, планируя расход 0,1 М раствора хлорной кислоты в объеме 10 мл.

Решение:

1. Написание уравнений реакции, лежащей в основе определения:



2. Расчет факторов стехиометричности:

$$f_{\text{ст}} = 1$$

3. Нахождение титра по определяемому веществу проводится по формуле:

$$T = \frac{C \cdot M \cdot f_{\text{ст}}}{1000} ;$$

где: T – титр 0,1 М раствора хлорной кислоты по никотинамиду, г/мл;

C – концентрация титрованного раствора;

M – молярная масса никотинамида;

$f_{\text{ст.}}$ – фактор стехиометричности.

$$T = \frac{0,1 \cdot 122,12 \cdot 1}{1000} = 0,01221 \text{ г/мл} ;$$

4. Расчет величины аналитической навески проводится по формуле:

$$q = V \cdot T ;$$

где: q – величина аналитической навески, г.

T – титр 0,1 М раствора хлорной кислоты по никотинамиду, г/мл;

V – планируемый расход 0,1 М раствора хлорной кислоты, мл.

$$q = 10 \cdot 0,01221 = 0,24 \text{ г}$$

Ответ: величина аналитической навески для количественного определения никотинамида равна 0,24 г.

Задача 3

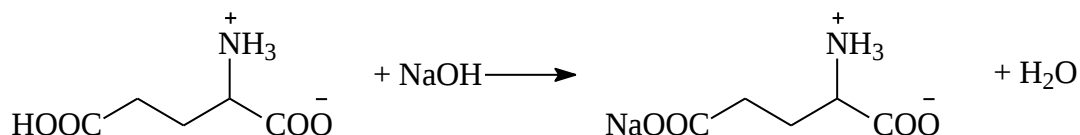
Рассчитайте минимальный и максимальный пределы расхода 0,1 М раствора натрия гидроксида при титровании 0,3528 г порошка растертых таблеток глутаминовой кислоты 250 мг (индикатор – бромтимоловый синий), если средняя масса одной таблетки 0,298 г, а

предельные содержания глутаминовой кислоты в лекарственной форме 0,230-0,270 г. Предложите бюретку для титрования, исходя из возможностей ГОСТа.

М.м. $C_5H_9NO_4$ 147,13.

Решение:

1. Написание уравнений реакции, лежащей в основе определения:



2. Расчет фактора стехиометричности:

$$f_{\text{ст}} = 1$$

3. Расчет титра по определяемому веществу проводится по формуле:

$$T = \frac{C \cdot M \cdot f_{\text{ст}}}{1000};$$

где: T – титр 0,1 М раствора натрия гидроксида по глутаминовой кислоте, г/мл;

C – концентрация титрованного раствора;

M – молярная масса глутаминовой кислоты;

$f_{\text{ст}}$ – фактор стехиометричности.

$$T = \frac{0,1 \cdot 147,13 \cdot 1}{1000} = 0,01471 \text{ г/мл};$$

4. Расчет верхнего и нижнего пределов расхода титранта проводится по формулам:

$$V_{\min} = \frac{X_{\min} \cdot q}{T \cdot P};$$

$$V_{\max} = \frac{X_{\max} \cdot q}{T \cdot P};$$

где: $V_{\min}$ – минимальное количество расхода титранта, мл;

$V_{\max}$ – максимальное количество расхода титранта, мл;

q – величина аналитической навески, г.

T – титр 0,1 М раствора натрия гидроксида по глутаминовой кислоте, г/мл;

P – средняя масса таблетки, г;

$$V_{min} = \frac{0,230 \cdot 0,3528}{0,01471 \cdot 0,298} = 18,5 \text{ мл};$$

$$V_{max} = \frac{0,270 \cdot 0,3528}{0,01471 \cdot 0,298} = 21,7 \text{ мл};$$

Ответ: величины минимального и максимального пределов расхода 0,1 М раствора натрия гидроксида 18,5- 21,7 мл.

Для титрования рационально использовать бюретку номинальной вместимостью 25 мл.

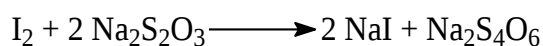
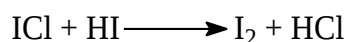
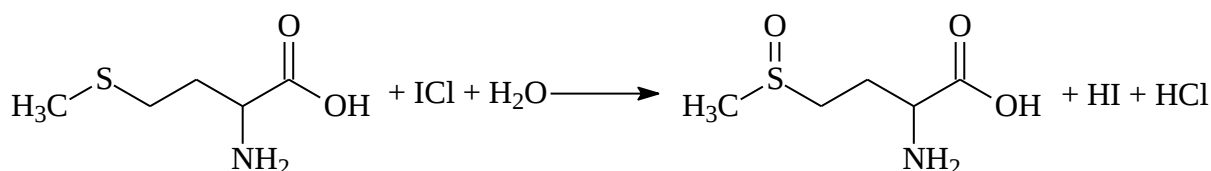
Задача 4

В ходе планирования количественного определения субстанции метионина методом йодхлорметрии (обратный вариант титрования) предлагается использовать 10,0 мл 0,05 М раствора йода монохлорида и навеску массой около 0,3 г. Рассчитайте примерный расход 0,1 М раствора натрия тиосульфата на титрование избытка основного титранта. Предложите бюретку для титрования, исходя из возможностей ГОСТа.

М.м. $C_5H_{11}NO_2S$ 149,21.

Решение:

1. Написание уравнений реакций, лежащих в основе определения:



2. Расчет факторов стехиометричности:

$$f_{\text{ст}} (\text{по ICl}) = 1$$

$$f_{\text{ст}} (\text{по Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 1/2$$

3. Расчет титра по определяемому веществу проводится по формуле:

$$T = \frac{C \cdot M \cdot f_{\text{ст}}}{1000};$$

где: T – титр 0,05 М раствора йода монохлорида по

метионину, г/мл;

C – концентрация титрованного раствора;

M – молярная масса метионина;

$f_{\text{ст.}}$ – фактор стехиометричности (по ICl).

$$T = \frac{0,05 \cdot 149,21 \cdot 1}{1000} = 0,07461 \text{ г/мл};$$

4. Расчет расхода вспомогательного титранта (0,1 М раствора натрия тиосульфата) на титрование избытка основного титранта (0,05 М раствора йода монохлорида) проводится по формуле:

$$V_2 = V_1 - \frac{q}{T}$$

где: V_1 – количество основного титранта, мл;

V_2 – количество вспомогательного титранта, мл;

T – титр 0,05 М раствора йода монохлорида по метионину, г/мл;

q – величина аналитической навески, г.

$$V_2 = 10 - \frac{0,3}{0,07461} = 5,98 \text{ мл}$$

Ответ: величина расхода 0,1 М раствора натрия тиосульфата 5,98 мл. Для титрования рационально использовать бюретку номинальной вместимостью 10 мл.

Контрольные задачи

Задача 1

При количественном определении субстанции фенобарбитала методом алкалиметрии в среде диметилформамида спланирован на титрование расход 10,0 мл 0,1 М раствора натрия метилата.

Рассчитайте величину навески фенобарбитала, необходимую для данного определения.

М.м. $C_{12}H_{12}N_2O_3$ 232,24.

Задача 2

При количественном определении субстанции пирацетама видоизменным методом Кьельдаля на титрование навески массой 0,1478 г расход 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты ($K = 1,01$) составил 10,2 мл.

Рассчитайте количественное содержание пирацетама (%) в анализируемом образце.

М.м. $C_6H_{10}N_2O_2$ 142,16.

Задача 3

Определите фактическое содержание (г) действующего вещества в таблетках метамизола натрия (анальгина) 500 мг (средняя масса 0,612 г) при реализации методики анализа: 0,5014 г порошка растёртых таблеток поместили в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавили 10 мл воды, перемешали, довели объём раствора спиртом до метки и отфильтровали. На титрование 25,0 мл полученного фильтрата (в присутствии 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и спирта) израсходовано 11,6 мл 0,05 М раствора йода.

М.м. $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ 351,36.

Задача 4

При анализе субстанции кофеина методом ацидиметрии в неводных средах на титрование навески массой 0,1515 г было израсходовано 7,3 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=0,98$). Соответствует ли содержание безводного кофеина в анализируемом образце нормативным требованиям, в соответствии с которыми

кофеина в субстанции должно быть в пересчете на сухое вещество не менее 99,0%, Потеря в массе при высушивании составила 8,5%.

М.м. $C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O$ 212,21.

М.м. H_2O 18,02.

Задача 5

Анализу подлежит лекарственный препарат «Гексамидин таблетки 125 мг». Рассчитайте объем расхода 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и предложите корректную бюретку для титрования отгона, полученного после минерализации 0,1633 г порошка растертых таблеток (средняя масса 0,388 г) в приборе для определения азота по методу Кьельдаля.

М.м. $C_{12}H_{14}N_2O_2$ 218,25.

Задача 6

Определите фактическое содержание (г) действующего вещества в таблетках изониазида 200 мг (средняя масса 0,481 г) по результатам проведенного анализа: 0,2001 г порошка растертых таблеток поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворили в воде, довели тем же растворителем до метки и отфильтровали. К 50,0 мл полученного фильтрата добавили 50,0 мл 0,05 М раствора йода и 10 мл 1% раствора натрия гидрокарбоната, оставили на 30 мин при 40 °С в темном месте. По охлаждении раствора добавили 5 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3% и титровали 0,1 М раствором натрия тиосульфата, расход которого составил 37,6 мл. В параллельно проведенном контрольном опыте было израсходовано 49,8 мл того же титранта.

М.м. $C_6H_7N_3O$ 137,14.

Задача 7

Рассчитайте расход 0,05 М раствора натрия гидроксида и предложите бюретку для титрования раствора, полученного после предварительного кипячения 0,4273 г порошка растертых таблеток (средняя масса 0,251 г) этилбискумацетата (неодикумарина) 100 мг со спиртом на водяной бане с обратным холодильником.

1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,02042 г этилбискумацетата.

Задача 8

Количественному определению подлежат субстанции атропина сульфата методом ацидиметрии в неводных средах. Рассчитайте содержание действующего вещества в анализируемом образце в пересчете на сухое вещество, если на титрование навески массой 0,4896 г было израсходовано 7,0 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты ($K=0,98$). Потеря в массе при высушивании составила 3,0%.

М.м. $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ 694,8.

М.м. H_2O 18,02.

Задача 9

Сделайте заключение о соответствии требованиям ФС субстанции метионина по содержанию общего азота, если на титрование навески препарата массой 0,2001 г было израсходовано 14,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты. Титрование проводилось после обработки навески препарата по методу Кьельдаля согласно методике ФС «Определение азота в органических соединениях». При этом следует учесть, что расход того же титрованного раствора в контрольном опыте составил 0,2 мл. ФС нормирует содержание общего азота в препарате не менее 9,2% и не более 9,5%.

А.м. азота равна 14,01.

Задача 10

Рассчитайте верхний и нижний пределы расхода 0,1 М раствора натрия нитрита при титровании таблеток натрия пара-аминосалицилата 200 мг, покрытых оболочкой, методом нитритометрии, если содержание основного вещества в средней массе одной таблетки (0,265 г) должно быть 190,0-210,0 мг, а величина навески, взятая для анализа, оказалась равной 0,5208 г. Предложите бюретку для титрования, исходя из возможностей ГОСТа.

М.м. $C_7H_6NNaO_3 \cdot 2H_2O$ 211,15.

Задача 11

Рассчитайте массу навески таблеток осальмида (оксафенамида) 500 мг для реализации количественного определения содержания действующего вещества по методу Кьельдаля, если предположить расход 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты в количестве 10 мл. Средняя масса таблетки составляет 0,581 г.

М.м. $C_{13}H_{11}NO_3$ 229,24.

Задача 12

Рассчитайте верхний и нижний пределы расхода 0,1 М раствора натрия гидроксида при титровании (индикатор – бромтимоловый синий) таблеток глутаминовой кислоты 500 мг, покрытых оболочкой, если содержание основного вещества в массе одной таблетки (0,615 г) должно быть 480,0-520,0 мг, а величина навески, взятая для анализа, оказалась равной 0,4203 г.

М.м. $C_5H_9NO_4$ 147,13.

Задача 13

Рассчитайте массу навески субстанции тимола для реализации следующей методики: навеску препарата растворяют в 5 мл 10% раствора натрия гидроксида в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят водой до метки и перемешивают. 10,0 мл полученного раствора помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 0,5 г калия бромида, 40 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3%, 3 капли 0,1% раствора метилового оранжевого и при сильном взбалтывании титруют 0,0167 М раствором калия бромата до исчезновения розового окрашивания, При этом расход титранта запланирован в объеме 20 мл.

М.м. $C_{10}H_{14}O$ 150,22.

Задача 14

Для количественного определения субстанции салициловой кислоты методом йодхлорометрии (обратный вариант титрования) были использованы 50,0 мл 0,05 М раствора йода монохлорида и навеска препарата массой 0,1006 г. Расход 0,1 М раствора натрия

тиосульфата в основном опыте составил 20,7 мл, а в контрольном опыте 49,8 мл. Рассчитайте содержание действующего вещества по результатам титрования.

М.м. $C_7H_6O_3$ 138,12.

Задача 15

Планируется реализация следующей методики: около 0,2 г (точная навеска) субстанции аскорбиновой кислоты растворяют в 20-30 мл воды, прибавляют 2 мл 1% раствора крахмала и титруют 0,05 М раствором йода монохлорида до появления устойчивой синей окраски. Рассчитайте ожидаемый расход 0,05 М раствора йода монохлорида в указанном эксперименте.

М.м. $C_6H_8O_6$ 176,12.

Задача 16

Подлежит анализу лекарственная форма состава (изготовлена в аптеке):

Настоя травы термопсиса 0,5 – 180 мл

Натрия бензоата 1,0

В ходе ацидиметрического титрования 2 мл микстуры в присутствии эфира расход 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты ($K=1,01$) составил 0,81 мл. А в контрольном опыте расход того же титранта оказался равным 0,04 мл. Рассчитайте содержание натрия бензоата в лекарственной форме.

Сделайте заключение о правильности приготовления указанной микстуры, если содержание натрия бензоата регламентировано в интервале 0,94-1,06 г.

М.м. $C_7H_5NaO_2$ 144,10.

Задача 17

При анализе таблеток ацетилсалициловой кислоты 500 мг методом алкалиметрии (в спиртовом растворе при температуре 8–10 °С), расход 0,05 М раствора натрия гидроксида составил 14,2 мл при массе навески 0,1401 г. Рассчитайте содержание действующего вещества и сделайте заключение о соответствии требованиям ФС

указанных таблеток, если средняя масса таблеток равна 0,543 г, а содержание основного вещества в массе одной таблетки должно быть 480,0-520,0 мг.

М.м. $C_9H_8O_4$ 180,16.

Задача 18

0,3036 г субстанции кальция лактата растворяют в 50 мл воды, прибавляют 6 мл аммиачного буфера, 0,05 г индикаторной смеси эриохрома черного Т и титруют 0,05 М раствором натрия эдетата до перехода фиолетовой окраски раствора в синюю.

Сделайте заключение о соответствии требованиям ФС указанной субстанции, если расход титранта составил 19,8 мл, а потеря в массе при высушивании – 28,0%.

Содержание кальция лактата в препарате в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 98,0%.

М.м. $C_6H_{10}O_6Ca \cdot 5H_2O$ 308,30.

М.м. H_2O 18,02.

Задача 19

Рассчитайте количественное содержание действующего вещества (г) в растворе фенола 2%–200,0 мл (изготовлено в аптеке), если на титрование 1,0 мл лекарственной формы (при разведении 1:10) методом броматометрии (вариант обратного титрования) израсходовано 3,60 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата ($K=1,00$), а при проведении контрольного опыта расход того же титранта составил 4,90 мл.

М.м. C_6H_6O 94,11.

Задача 20

Рассчитайте величину аналитической навески таблеток дротаверина гидрохлорида 40 мг, которую следует использовать для титрования препарата по методу Фольгарда (спланировано применение 10 мл 0,1 М раствора серебра нитрата и 5,0 мл 0,1 М раствора аммония тиоционата). Средняя масса таблеток 0,138 г.

М.м. $C_{24}H_{31}NO_4 \cdot HCl$ 434,0.

Задача 21

В аптеке провизором-аналитиком исследовалась лекарственная форма:

Раствор фурацилина 0,02 % – 1000 мл

в соответствии с методикой: к 5,0 мл 0,005 М раствора йода, помещенным в коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавили 3 мл 10% раствора натрия гидроксида и 5,0 мл испытуемого раствора, через 2 мин добавили 2 мл серной кислоты разведенной 16%, выделившийся йод оттитровали 0,01 М раствора натрия тиосульфата ($K=1,00$), расход которого составил 2,90 мл (индикатор – крахмал). В параллельно проведенном контрольном опыте расход того же титранта – 4,90 мл. Вычислите содержание (г) фурацилина (М.м. $C_6H_6N_4O_4$ 198,14) в общем объеме лекарственной формы.

Задача 22

При планировании химического эксперимента по определению основного компонента в лекарственном средстве «Левотироксин натрия таблетки 500 мг» необходимо вычислить величину навески препарата, если расход титранта спланирован в количестве 10 мл, а средняя масса таблетки равна 0,652 г. Для реализации предлагается следующая методика:

точную навеску порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляют 15 мл 30% раствора калия гидроксида, перемешивают и доводят водой до метки. Смесь фильтруют. К 25,0 мл полученного фильтрата прибавляют 1 г цинковой пыли и кипятят в течение 30 минут. Охлаждают, прибавляют 15 мл уксусной кислоты разведенной 10%, 0,4 мл раствора натрия эозината и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата.

М.м. $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ 798,9.

Задача 23

Рассчитайте объем раствора аминокaproновой кислоты 5% для инъекций при реализации методики количественного определения содержания основного действующего вещества в препарате методом формольного титрования (по Серенсену), если предположить расход

0,1 М раствора натрия гидроксида в количестве 20 мл.

М.м. $C_6H_{13}NO_2$ 131,17.

Задача 24

Для количественного определения субстанции теофиллина (М.м. $C_7H_8N_4O_2$ 180,16) методом заместительного титрования (после прибавления раствора серебра нитрата и титрования выделившийся азотной кислоты 0,1 М раствором натрия гидроксида) использовали навеску массой 0,4004 г.

Рассчитайте объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, который израсходован на данное титрование. Предложите необходимую бюретку.

Задача 25

Анализу подлежит лекарственная форма: метенамин (гексамителентетрамин) таблетки 250 мг. К навеске порошка растертых таблеток препарата массой 0,1241 г добавляют 50,0 мл 0,05 М раствора серной кислоты и кипятят в течение 30 мин. После охлаждения раствор титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида ($K=1,01$), расход которого составил 21,6 мл, а в параллельно проведенном контрольном опыте – 49,8 мл того же титранта. Средняя масса одной таблетки 0,314 г.

Рассчитайте содержание (г) метенамина (М.м. $C_6H_{12}N_4$ 140,19) в таблетках.

Задача 26

В ходе планирования количественного определения субстанции салициламида методом броматометрии (обратный вариант титрования) предлагается использовать 50,0 мл 0,0167 М раствора калия бромата и навеску массой около 0,1 г. Рассчитайте ожидаемый расход 0,1 М раствора натрия тиосульфата на титрование избытка основного титранта.

М.м. $C_7H_7NO_2$ 137,14.

Ответы к контрольным задачам

№ задачи	Ответы	№ задачи	Ответы
1	0,232 г	14	99,9%
2	99,1%	15	22,7 мл
3	497,5 мг	16	1,01 г
4	100,2%	17	496 мг
5	4,82 мл	18	98,8%
6	201,1 мг	19	4,08 г
7	8,34 мл	20	0,748 г
8	97,8%	21	0,198 г
9	9,45%	22	0,521 г
10	17,7 мл 19,5 мл	23	5,25 мл
11	0,266 г	24	22,2 мл
12	22,3 мл 24,2 мл	25	252,6 мг
13	0,75 г	26	20,8 мл

ПРИЛОЖЕНИЯ

Интервалы перехода окраски индикаторов

Индикатор	Интервал перехода рН	Значение рТ	Окраска	
			В кислой среде, молекулярная форма	В щелочной среде, ионная форма
Метиловый фиолетовый (1-й переход)	0,1 - 1,5	1	желтый	зеленый
Крезоловый пурпурный (1-й переход)	1,2-2,8	2	красный	желтый
Тимоловый синий (1-й переход)	1,2-2,8	2	красный	желтый
Тропеолин 00. Оранжевый IV	1,4-3,2	2	красный	желтый
Метиловый фиолетовый (2-й переход)	1,5-3,2	2	зеленый	фиолетовый
Диметиловый желтый	3,0-4,0	3	красный	желтый
Бромфеноловый синий	2,8-4,4	3	желтый	синевато-фиолетовый
Метиловый оранжевый	3,0-4,4	4	красный	желтый
Конго красный	3,0-5,0	4	синий	розовый
Бромкрезоловый зеленый (синий)	3,6-5,2	4	желтый	синий
Ализариновый красный С	3,7-5,2	4	желтый	фиолетовый

Метиловый красный	4,2 - 6,2	5	красный	желтый
Лакмоид	4,4 - 6,4	5	красный	синий
Бромкрезоловый пурпурный	5,2-6,8	6	желтый	пурпурный
Бромтимоловый синий	6,0-7,6	6	желтый	синий
Нейтральный красный	6,8-8,0	7	красный	желтый
Феноловый красный	6,8 - 8,4	7	желтый	красный
Крезоловый красный	7,0-8,6	7	желтый	красный
а-Нафтолфталеин	7,4-8,6	8	желтовато- розовый	зеленовато- синий
Крезоловый пурпурный (2-й переход)	7,4 - 9,0	8	желтый	фиолетовый
Тимоловый синий (2-й переход)	8,0-9,6	8	оливково- зеленый	синий
Фенолфталеин	8,2-10,0	9	бесцветный	ярко-розовый
Тимолфталеин	9,3-10,5	10	бесцветный	синий
Ализариновый желтый Р	10,0-12,0	11	светло- желтый	красно- оранжевый

Номенклатура титрованных растворов

Наименование	ГФХ издания	ГФ XI издания	ГФ XII - XIV издания
Хлористоводородная кислота (HCl)	0,1 н.	0,1 моль/л	0,1 М
Натрия гидроксид (NaOH)	0,1 н.	0,1 моль/л	0,1 М
Натрия тиосульфат (Na ₂ S ₂ O ₃)	0,1 н.	0,1 моль/л	0,1 М
Натрия нитрит (NaNO ₂)	0,1 н.	0,1 моль/л	0,1 М
Хлорная кислота (HClO ₄)	0,1 н.	0,1 моль/л	0,1 М
Натрия метилат (NaOCH ₃)	0,1 н.	0,1 моль/л	0,1 М
Церия(IV) сульфат (Ce(SO ₄) ₂)	0,1 н.	0,1 моль/л	0,1 М
Серебра нитрат (AgNO ₃)	0,1 н.	0,1 моль/л	0,1 М
Аммония тиоцианат (NH ₄ CNS)	0,1 н.	0,1 моль/л	0,1 М
Йод (I ₂)	0,1 н.	0,1 моль/л (УЧ 1/2)	0,05 М
Йода монохлорид (ICl)	0,1 н.	0,1 моль/л (УЧ 1/2)	0,05 М
Серная кислота (H ₂ SO ₄)	0,1 н.	0,1 моль/л (УЧ 1/2)	0,05 М
Ртут(II) нитрат (Hg(NO ₃) ₂)	0,1 н.	0,1 моль/л (УЧ 1/2)	0,05 М
Калия перманганат (KMnO ₄)	0,1 н.	0,1 моль/л (УЧ 1/5)	0,02 М
Калия бромат (KBrO ₃)	0,1 н.	0,1 моль/л (УЧ 1/6)	0,0167 М
Калия йодат (KIO ₃)	0,1 н.	0,1 моль/л (УЧ 1/6)	0,0167 М

**Алфавитный указатель функциональных групп и
реакционноспособных структурных фрагментов**

α -Аминокислотная группа 31
Альдегидная группа 20
Амидная группа 53
Амидная замещенная группа 53
Аминогруппа алифатическая первичная 37
Аминогруппа ароматическая первичная 38
Аминогруппа вторичная 39
Аминометилен-сульфонатная группа 79
Ароматический радикал 91
Галоген-углеродная функция 80
Гидразидная группа 65
Гидразинная группа 65
Гидроксильная группа 9
Енольный гидроксил 16
Имидная группа 53
Карбоксильная группа 24
Кетонная группа 23
Ковалентно связанная сера 88
Лактамная группа 56
Лактонная группа 36
Ненасыщенные углерод–углеродные связи 89
Нитрогруппа ароматическая 51
Сложноэфирная группа 30
Соли карбоновых кислот 27
Соли органических оснований 47
Соли сульфаниламидов 78
Соли циклических уреидов 63
Спиртовая группа 9
Сульфамидная группа замещенная 73
Сульфгидрильная группа 69
Третичный атом азота 40
Уретановая группа 64
Фенольный гидроксил 10
Циклические уреиды 57

Алфавитный указатель лекарственных средств

- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| Аскорбиновая кислота 16 | Папаверина гидрохлорид 49 |
| Аминалон 37 | Парацетамол 53 |
| Атропина сульфат 42 | Пеницилламин (купренил) 34 |
| Ацетилсалициловая кислота 24 | Пентабарбитал (этаминал-натрия) 63 |
| Барбитал 60 | Платифиллина гидротартрат 48 |
| Бромкамфора 82 | Прозерин 63 |
| Гамма-аминомасляная кислота | Резорцинол (резорцин) 91 |
| (аминалон) 37 | Салициловая кислота 94 |
| Гексобарбитал натрия (гексенал) 89 | Синэстрол 93 |
| Гексэстрол (синэстрол) 93 | Сульфалеин 73, 75 |
| Глутаминовая кислота 31, 33 | Сульфацетамид (сульфацил-натрия) |
| Глицерол (глицерин) 14 | 38, 78 |
| Дикаин 39 | Теобромин 54 |
| Дикумарол (дикумарин) 11 | Тетракаина гидрохлорид (дикаин) 39 |
| Диэтилстильбэстрол 10 | Тиамазол (мерказолил) 69 |
| Изониазид 65 | Тимол 92 |
| Йодоформ 80 | Тиреоидина 83, 85 |
| Калия ацетат 28 | Токоферол ацетат 13 |
| Кальция глюконат 29 | Триметандиона (Триметина) 3 6 |
| Камфора 23 | Фенобарбитал 57, 58, 59, 60, 61 |
| Каптоприл 71 | Формальдегид 20 |
| Кодеин 40 | Фталилсульфотиазол (фталазол) 74 |
| Кодеина фосфат 47, 48 | Хинина гидрохлорид 45 |
| Кофеин 44 | Хинозол 48 |
| Купренил 34 | Хлорамфеникол (левомитцетин) 15, |
| Левомитцетин 15, 51 | 51 |
| Левотироксин натрия 81 | Цистеин 70 |
| Ментол 9 | Цитраль 21, 90 |
| Мерказолил 69 | Этаминал-натрия 63 |
| Меркаптопурин 69 | Этанол (спирт этиловый) 12 |
| Метамизол натрия (анальгин) 79 | Этилбискумацетат (неодикумарин) 12 |
| Метилсалицилат 30 | Этилхлорид (хлорэтил) 81 |
| Метионин 71, 72 | Эфедрина гидрохлорид 48 |
| Морфина гидрохлорид 43 | |
| Натрия салицилат 27 | |
| Натрия цитрат 26 | |
| Неостигмина метилсульфат 64 | |
| Никотинамид 41, 55 | |
| Никотиновая кислота 24 | |
| Оксациллина натриевая соль 56 | |

Алфавитный указатель методов титриметрического анализа

Алкалиметрия 9, 12, 16, 21, 23, 24, 30, 31, 36, 47, 54, 56, 57, 73

Алкалиметрия в неводных средах 58, 73

Аргентометрия 26, 49, 60, 69, 75, 80, 81, 82

Ацидиметрия 27, 40, 56, 63, 78

Ацидиметрия в неводных средах 28, 37, 40

Броматометрия 19, 66, 89, 91, 93

Дихроматометрия 12

Йодатометрия 17, 67, 71

Йодометрия 17, 20, 44, 65, 70, 71, 79, 83

Йодхлорметрия 18, 72, 90, 94

Комплексонометрия 29, 45

Куприметрия 15, 24, 35, 61, 76

Меркуриметрия 34, 49, 59, 81

Метод Кьельдаля 32, 37, 38, 39, 46, 52, 54, 56, 64

Метод сжигания в колбе с кислородом 84, 88

Нитритометрия 38, 39, 51, 53

Периодатометрия 14

Перманганатометрия 68

Формольное титрование 31

Цериметрия 13, 18, 21, 66

Перечень учебной литературы и ресурсов сети «Интернет»

Основная литература

№ п/п	Наименование	Автор(ы)	Год, место издания
1.	Фармацевтическая химия. В 2 ч: Учеб пособие	Беликов В.Г.	2009, Москва, Медпресс-Информ
2.	Фармацевтическая химия. Курс лекций	Чупак-Белоусов В.В	2012, Москва, БИНОМ
3.	Фармацевтическая химия. Учебник	Раменская Г.В.	2015, Москва, БИНОМ. Лаборатория знаний
4.	Фармацевтическая химия. Учебник	Раменская Г.В.	2021, Москва, Лаборатория знаний
5.	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебное пособие	Под ред. Арзамасцева А.П.	2008, Москва, ГЭОТАР- Медиа
6.	Контроль качества лекарственных средств. Учеб. пособие	Плетнева Т.В., Успенская Е.В., Мурадова Л.И.	2015, Москва, ГЭОТАР- Медиа
7.	Плетенёва Т.В. Контроль качества лекарственных средств [Электронный ресурс]	Плетнева Т.В., Успенская Е.В., Мурадова Л.И.	2014, Москва, ГЭОТАР- Медиа
8.	Фармацевтическая химия. Учебник	Под редакцией Т.В.Плетеневой	2017, Москва, ГЭОТАР- Медиа

Дополнительная литература

№ п/п	Наименование	Автор(ы)	Год, место издания
1.	Государственная фармакопея СССР. 11-е издание / МЗ СССР. – Вып. 1: Общие методы анализа.	–	1987, Москва, Медицина
2.	Государственная фармакопея СССР. 11-е издание / МЗ СССР. – Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье.	–	1990, Москва, Медицина
3.	Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е издание, часть 1.	–	2008, Москва, Научный центр экспертизы средств медицинского применения
4.	Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание, (в 3-х томах) [Электронный ресурс]	–	2015, Москва
5.	Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание, (в 4-х томах) [Электронный ресурс]	–	2018, Москва
6.	Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание, [Электронный ресурс]	–	2023, Москва

7.	Анализ лекарственных препаратов гетероциклической структуры. Учеб. - метод. пособие	Жнякина Л.Е., Ткаченко М.Л., Ивановская А.М., Шаталаев И.Ф.	2010, Самара, СамГМУ
8.	Фармакопейный анализ. Учеб. - метод. пособие	Смирнов В.А., Арсеничев И.К., Шаталаев И.Ф., Шарипова С.Х., Воронин А.В.	2011 Самара, СамЛюксПринт
9.	Количественный анализ лекарственных средств органической природы. Учеб. - метод. пособие	Ивановская А.М., Воронин А.В., Серякова А.Н.	2018 Самара
10.	Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии /практикум/	Под ред. Раменской Г.В.	2016, Москва, БИНОМ Лаборатория знания
11.	Качественный анализ лекарственных средств органической природы. Учеб. - метод. пособие	Серякова А.Н., Ивановская А.М., Воронин А.В.	2019 Самара
12.	Стандартизация методик анализа лекарственных средств. Учеб. - метод. пособие	Ивановская А.М., Серякова А.Н., Воронин А.В., Шарипова С.Х.	2020 Самара

Ресурсы информационно-телекоммуникативной сети «Интернет»

<http://www.ximicat.com>

<http://www.xumuk.ru/>

<http://lekmed.ru/lek/>

Учебно-методическое пособие

ИВАНОВСКАЯ АНТОНИНА МИХАЙЛОВНА

ВОРОНИН АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ

СЕРЯКОВА АННА НИКОЛАЕВНА

Количественный анализ лекарственных средств органической природы

Подписано в печать